

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2015

Симпозиум



АЛЛЕРГОЛОГИЯ

- Аллергия на мясо
- Аллергический ринит
- Клинические фенотипы бронхиальной астмы
- Иммуномодулирующие препараты

Коллоквиум



РЕВМАТОЛОГИЯ

- Остеоартроз
- Псориатический артрит
- Больные остеоартритом с коморбидностью
- Псориатический артрит и болезнь Бехтерева

Страничка педиатра

• Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций • Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста • Мочекаменная болезнь у детей • Осложненная форма болезни Крона • Органические причины нарушения полового созревания у подростков • ИППП среди беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних лиц

Актуальная тема

• Синдром хронической усталости • Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией • Препараты амоксициллина • Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



ЦИСТИТ... ПОД КОНТРОЛЕМ!

Узнайте больше
на сайте
www.cistitanet.ru



- 9 активных растительных компонентов
- Противовоспалительное и спазмолитическое действие
- Уникальная форма выпуска — паста*

*grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 16.09.2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Medical Journal Лечащий Врач

№4 апрель 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@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

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Россия, 127254, Москва, ул. Руставели,

д. 12а, стр. 2.

© 2015 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Редакционные материалы подготовлены

ЗАО «Журнал Мир ПК»

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) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

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!

Свежий номер журнала «Лечащий Врач», который вы держите в руках, будет представлен на самом большом конгрессе года — «Человек и лекарство». Уже много лет продряд мы встречаемся с нашими читателями у стенда журнала, который расположен в первом корпусе, на анфиладе первого этажа. В этом году мы ждем вас, уважаемые читатели, у нашего стенда и там же будем рады узнать, какие темы вас интересуют. Постараемся в следующем году не оставить их без внимания.

В этом номере вы найдете много интересных статей, но обратите, пожалуйста, внимание на два основополагающих документа, принятых российскими экспертами. Первый — Консенсус, содержащий педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике и второй — Консенсус по ведению больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике.

Желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Апрель 2015, № 4

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 6

Achievements, developments, facts 6

Аллергия на мясо. Клинические случаи/ Х. А. Адаева-Янаева, З. А. Муслимова, Д. Ш. Мачарадзе 10

Meat allergy. Clinical cases/ H. A. Adaeva-Yanaeva, Z. A. Muslimova, D. Sh. Macharadze 10

Рациональная реабилитация детей с аллергическим ринитом при рекуррентных инфекциях респираторного тракта/ С. И. Барденикова, О. В. Зайцева, С. Ю. Снитко, О. Б. Довгун, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов 15

Rational rehabilitation for children with allergic rhinitis in recurrent infections of respiratory tract/ S. I. Bardenikova, O. V. Zaitseva, S. Yu. Snitko, O. B. Dovgun, V. V. Malinovskaya, V. V. Parfenov 15

Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова, О. С. Наумова 20

Clinical phenotypes of bronchial asthma in teenagers, difficulties of the diagnostics and therapy (part 1)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, E. K. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova, O. S. Naumova 20

Консенсус (ПРИМА). Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике/ В. А. Ревякина 24

Consensus (PRIMA). Pediatric recommendations on immunomodulating preparations in out-patient practice/ V. A. Revyakina 24

Под стекло 30

Under the glass 30

Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза/ Ю. В. Полякова, Л. Е. Сивордова, Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Заводовский, А. Б. Зборовский 32

Correction of body weight as an effective treatment for osteoarthritis/ Yu. V. Polyakova, L. E. Seevordova, Yu. R. Akhverdyan, B. V. Zavodovsky, A. B. Zborovsky 32

Псориатический артрит. Современные аспекты диагностики и лечения/ З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова 36

Psoriatic arthritis. Modern aspects of diagnostics and treatment/ Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, E. I. Yunusova 36

Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине/ А. И. Мартынов, А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин, Л. И. Алексеева, П. С. Дыдыкина 39

Observation of the patients with osteoarthritis with comorbidity in general medical practice: expert opinions based on evidentiary medicine/ A. I. Martynov, A. V. Naumov, A. L. Vertkin, L. I. Alekseeva, P. S. Dydykina 39

Сочетание псориатического артрита и болезни Бехтерева: клинический случай и дифференциальная диагностика/ И. Б. Трофимова, Е. Е. Константиновская, З. Г. Фаттахетдинова 46

Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a clinical case and differential diagnosis/ I. B. Trofimova, E. E. Konstantinovskaya, Z. G. Fatkhettidina 46

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра
Pediatrician's page

The combination of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: clinical case and differential diagnosis/ I. B. Trofimova, E. E. Konstantinovskaya, Z. G. Fattiakhmetdinova.	46
Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности/ А. Л. Заплатников, А. А. Гирина, Н. С. Глухарева, Е. И. Бурцева, Н. А. Коровина, В. И. Свиницкая.	51
Immunoprophylaxis of acute respiratory infections: routine practice and new opportunities/ A. L. Zaplatnikov, A. A. Girina, N. S. Glukhareva, E. I. Burtseva, N. A. Korovina, V. I. Svintsitskaya.	51
Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста/ Л. М. Цыбалова, Е. А. Смородинцева, Л. С. Карпова, К. А. Столяров, Т. И. Сысоева, О. И. Киселев.	56
The role of RSV disease in the epidemiology and etiology of acute respiratory viral infections in young children/ L. M. Tsybalova, E. A. Smorodintseva, L. S. Karpova, K. A. Stolyarov, T. I. Sysoeva, O. I. Kiselev.	56
Мочекаменная болезнь у детей — причины, диагностика, лечение/ Т. В. Отпущенникова, Л. А. Дерюгина.	63
Urolithiasis in children: reasons, diagnostics, treatment/ T. V. Otpuschennikova, L. A. Deryugina.	63
Осложненная форма болезни Крона у подростка (описание клинического случая)/ Т. К. Тюрина, Е. В. Лукина, Т. А. Бокова.	68
Complicated form of Crohn's disease in a teenager (clinical case description)/ T. K. Tyurina, E. V. Lukina, T. A. Bokova.	68
Органические причины нарушения полового созревания у подростков (часть 2)/ В. В. Смирнов, А. А. Накула.	72
Causes of organic disorders of sexual development in teenagers (part 2)/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula.	72
Эпидемиологические особенности инфекций, передаваемых половым путем, среди беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних лиц/ А. А. Кубанов, М. Р. Рахматулина, Е. А. Соболева.	76
Features of epidemiology of sexually transmitted infections, among homeless and neglected under age persons/ A. A. Kubanov, M. R. Rakhmatulina, E. A. Soboleva.	76
Коррекция проявлений синдрома хронической усталости: роль витаминно-минерального комплекса на основе витаминов группы В/ В. М. Студеникин.	80
Correction of chronic fatigue syndrome manifestations: the role of multivitamin mineral complex based on group B vitamins/ V. M. Studenikin.	80
Торасемид — новая возможность в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун, Е. Н. Логинова.	84
Toraseamide – new possibility in treatment patients with chronic heart failure and arterial hypertension/ G. I. Nechaeva, O. V. Drokina, N. I. Fisun, E. N. Loginova.	84
Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор?/ С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов, А. В. Камаев, А. А. Лелишенцев.	87
Amoxicillin preparations: how to make the right choice?/ S. K. Zyryanov, Yu. B. Belousov, A. V. Kamaev, A. A. Lelishentsev.	87
Резистентность <i>Helicobacter pylori</i> к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования/ В. И. Симаненков, Н. В. Захарова, А. Б. Жебрун, А. В. Сварваль, И. В. Савилова, Р. С. Ферман.	91
Resistance of <i>Helicobacter pylori</i> to antimicrobial preparations by the results of bacteriologic testing/ V. I. Simanenkova, N. V. Zakharova, A. B. Zhebrun, A. V. Svarval, I. V. Savilova, R. S. Ferman.	91
Последипломное образование.	96
Postgraduate education.	96

Актуальная тема
Topical theme
Alma mater

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)

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

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/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 04 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 04 (наименование платежа) _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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 30 июня 2015 г.

16+

Реклама

В Москве состоялась Всероссийская школа «Ревматология-2015 — новые факты и идеи»

18–20 марта 2015 г. в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» прошла XII Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой, в которой приняли участие врачи-ревматологи со всей России.

Организация Школы ревматологов — значимое событие для всей российской медицины. Цель Школы — повысить уровень знаний врачей Российской Федерации в области современных достижений ревматологии, провести обмен опытом лечения «трудных» пациентов, обсудить конкретные проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи в клинической практике.

«Мы проводим Школу в таком ракурсе впервые, — отмечает директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН Е.Л. Насонов. — Девиз Школы «Ревматология-2015 — новые факты и идеи». Специалисты Института не просто осветили наиболее актуальные проблемы ревматологии, связанные с воспалением суставов и аутоиммунитетом, но и специально подготовили лекции о достижениях последних лет, которые еще нигде не освещались. Именно за этот период наметился значительный прогресс в ревматологии».

Ревматические болезни очень коварны. Под угрозу попадает активное и трудоспособное население, что представляет собой серьезную социально-экономическую проблему для всей страны. Только своевременная диагностика, грамотно назначенная и адекватно подобранная терапия современными эффективными, в том числе высокотехнологичными, препаратами позволяют предотвратить тяжелые последствия, такие как постоянная нестерпимая боль в суставах, обездвиженность, инвалидность. Перед ревматологией стоит задача уменьшить число тяжело больных, улучшить качество жизни пациентов, сохранить их трудоспособность, что существенно сократит финансовую нагрузку на государство.

В трехдневной Школе приняли участие более 200 ревматологов и терапевтов Москвы и регионов РФ. «Я надеюсь на то, что врачи из регионов, которые хотят заниматься ревматологией, не разочаровались и, вернувшись в свои города, будут активно продвигать новые знания и идеи», — прокомментировал академик РАН Е.Л. Насонов.

Всероссийская Школа ревматологов, инициированная академиком Валентиной Александровной Насоновой, основоположником российской ревматологии, проводится уже 12 лет. Школа организована в рамках Программы непрерывного постдипломного образования врачей «Образование через всю жизнь», разработанной Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России».

«Ростех» получил 100% акций НПО «Микроген»

17 марта Владимир Путин подписал указ о преобразовании НПО «Микроген» в акционерное общество и передаче 100% акций компаний Госкорпорации «Ростех». Передача предприятия должна быть закончена в течение ближайших 18 месяцев. Холдинговая компания «Нацимбио», в состав которой войдет «Микроген», призвана обеспечить осуществление программы импортозамещения по широкому перечню лекарственных препаратов.

В соответствии со стратегией развития холдинга «Нацимбио» основной задачей является обеспечение отечественной системы здравоохранения современными лекарственными препаратами отечественного производства.

«Сегодня, в условиях нестабильной внешнеполитической обстановки и напряженной эпидемической ситуации, важное значение приобретает независимость страны от импорта лекарственных средств. Особенно это актуально в отношении производства иммунобиологических лекарственных препаратов и лекарственных препаратов для лечения инфекционных заболеваний, — комментирует Николай Семёнов, генеральный директор АО «Национальная иммунобиологическая компания». — Поэтому вхождение в состав холдинга предприятия «Микроген» как крупнейшего разработчика и производителя лекарственных средств и пре-

паратов для лечения инфекционных заболеваний является значимым для холдинга и для фармацевтической индустрии в целом».

В течение ближайших лет планируется осуществить комплекс мер, направленных на развитие производственной инфраструктуры и модернизацию мощностей предприятий «Микрогена». Прежде всего, это необходимо для бесперебойного выполнения государственного заказа в области поставок вакцин и прочих лекарственных препаратов, осуществления программы импортозамещения в фармацевтической сфере и обеспечения граждан качественными отечественными препаратами.

Основная деятельность холдинга будет осуществляться на пяти основных сегментах рынка государственных закупок лекарственных препаратов: вакцины национального календаря профилактических прививок, противотуберкулезные лекарственные препараты, препараты крови и плазмы крови человека, лекарственные препараты для лечения ВИЧ и гепатитов, инновационные лекарственные препараты.

Ущерб от алкоголя можно снизить

6 марта 2015 г. в Москве прошла 41-я научная гастроэнтерологическая сессия «Расширяя границы» с научно-практической конференцией, посвященной диагностике и лечению алкогольной болезни печени. Ведущие российские специалисты в области гастроэнтерологии обсудили основные принципы и подходы к терапии пациентов с патологиями печени, возникающими в результате злоупотребления алкоголем.

По экспертным данным, в современной России потребление алкоголя приводит к преждевременной, предотвратимой смерти более полумиллиона человек ежегодно, а 26% от всех смертей в разной степени связаны с алкоголем. Циррозы печени, большая часть которых является алкогольными, ежегодно становятся причиной смерти около 50 000 человек, коэффициент смертности при этом превышает среднемировой в три раза. Цирроз печени — шестая по частоте причина смерти в России, опережившая такие распространенные онкологические заболевания, как рак желудка и толстой кишки. В общей структуре заболеваний печени алкогольные поражения составляют 61%.

Современным подходам к лечению алкогольной болезни печени был посвящен доклад д.м.н., профессора, главного внештатного врача-гастроэнтеролога Департамента здравоохранения Москвы Игоря Геннадьевича Бакулина «Сложный гастроэнтерологический больной. Всегда ли он сложный?». Он отметил, что в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени важно добиться не только восстановления функций пораженного органа, но и обязательно искоренить саму причину заболевания — злоупотребление алкоголем. Сегодня для этого используются два основных подхода. Первый подразумевает достижение абсолютной абстиненции и полный отказ от употребления спиртных напитков. Однако серьезным препятствием в данном случае является то, что многие, даже осознавая наличие проблем со здоровьем вследствие злоупотребления алкоголем, крайне неохотно обращаются к врачу. Возможным решением могло бы стать расширение круга специалистов, занимающихся диагностикой и лечением заболеваний «алкогольной этиологии»: гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов и врачей других специальностей.

Одновременно ряд исследований показывает, что многие люди охотнее обращались бы за медицинской помощью, если бы имели возможность выбирать схему лечения: полная абстиненция или контролируемое употребление алкоголя. «Современная методика, основанная на предоставлении пациенту возможности выбора стратегии лечения, подтвердила эффективность и безопасность в результате клинических исследований в 19 странах Европы, в том числе и в России. Было доказано, что терапия налмефеном снижает число дней тяжелого пьянства более чем вдвое. Если человек мотивирован на достижение результата — уменьшение вреда за счет сокращения потребления алкоголя вследствие улучшения контроля при его приеме — можно ожидать существенного улучшения ситуации. Данная методика может принести серьезный кли-



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.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** (тромбозы и анти тромботическая 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.
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов
Регистрационные карты (приложение 4)
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)

до 26. 12. 14
до 15. 12. 14
до 19. 01. 15
до 25. 03. 15
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»

нический эффект, ведь по данным проведенных исследований 44–46% опрошенных предпочли бы именно этот способ лечения.

Параллельно со снижением употребления алкоголя происходит уменьшение на 6813 случаев заболеваний и травм (на 100 000 человек). Это означает, что появится возможность избежать 873 случаев цирроза печени, 2016 — панкреатита и т. д. Иными словами, ущерб здоровью, наносимый алкоголем, можно существенно снизить», — рассказал И.Г.Бакулин.

«Ингосстрах» выплатил 2,4 млн рублей пациенту в связи с несвоевременно поставленным диагнозом

ОСАО «Ингосстрах» выплатило страховое возмещение в размере более 2,4 млн рублей пациенту, который из-за несвоевременной диагностики онкологического заболевания был вынужден пройти дорогостоящее лечение. Выплата была осуществлена в рамках договора страхования ответственности медицинских учреждений (врачей) с общим лимитом ответственности 1 млн долларов США. Возмещение по данному страховому случаю стало самым крупным в рамках страхования ответственности врачей за последние 4 года.

Согласно договору объектом страхования являются имущественные интересы страхователя, связанные с его риском ответственности по обязательствам, возникающим вследствие причинения вреда третьим лицам при осуществлении врачебной (медицинской) деятельности. Полис обеспечивает защиту от рисков совершения ошибок при установлении диагноза заболевания, назначении лекарственных средств и рекомендаций по лечению, проведении хирургических операций, а также осуществлении иных медицинских манипуляций.

Инцидент произошел в июне 2014 г. Несвоевременная диагностика онкологического заболевания у пациента привела к назначению дальнейшего некорректного лечения. Вследствие этого пациент подвергся неправильным медицинским манипуляциям, что привело к необходимости его обращения в другое медицинское учреждение, где пациенту в срочном порядке была проведена дорогостоящая операция (панкреатодуоденальная резекция — операция Уиппла).

Данное происшествие было признано ОСАО «Ингосстрах» страховым случаем, клиенту была произведена выплата страхового возмещения в размере более 2,4 млн рублей в соответствии с условиями договора.

Перспективы оптимизации диагностики и лечения лимфом Ходжкина

На базе ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России состоялось рабочее совещание патологоанатомических референсных центров РФ по диагностике лимфомы Ходжкина (ЛХ) и других CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний. В ходе встречи специалисты в области гематопатологии обсудили вопросы морфологической диагностики и дифференциальной диагностики этих болезней. Успех терапии ЛХ зависит, прежде всего, от точности диагноза, и при проведении стандартной терапии ЛХ в 80–95% случаев возможна полная и длительная ремиссия. В настоящее время диагностика опухолей лимфоидной ткани проводится на основе критериев классификации ВОЗ и требует иммуногистохимического, а иногда и молекулярно-генетического исследования. Несмотря на доступность основных маркеров, дифференциальная диагностика ЛХ, анапластической (крупноклеточной) лимфомы (АКЛ), других Т-клеточных лимфом с экспрессией CD30, а также пограничных состояний, в частности, вызванных инфекцией вирусом Эпштейна–Барр, во многих случаях чрезвычайно сложна. С появлением возможностей таргетной терапии необходимость точного диагноза стала еще более актуальной.

Заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член группы экспертов ВОЗ 2008, член Европейско-Американской ассоциации гематологов (ЕАНР), член президиума Российского профессионального обще-

ства онкогематологов, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии Института повышения квалификации ФМБА РФ А.М.Ковригина отметила, что в России соблюдают международные стандарты в тактике терапии пациентов с ЛХ и устанавливают диагнозы с учетом комплексной диагностики — клинической картины, лабораторных данных, результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала. Поэтому в российской практике ошибки, если они и возникают, обусловлены, в основном, отсутствием «необходимого комплекса иммуноморфологических исследований», комментирует ситуацию генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Г.Савченко.

Рост цен на лекарства зависит от стоимости клинических исследований

Рост мировых цен на лекарства вызван высокой стоимостью клинических исследований. Такие выводы были опубликованы в отчете за 2014 год исследовательского центра Tufts Center for the Study of Drug Development. За последние 10 лет стоимость клинических испытаний одного препарата выросла в 2 раза. Если в начале 2000-х она не превышала в среднем 1,2 млрд долл., то в 2014 г. уже достигла 2,6 млрд долл. По оценкам экспертов расходы на клинические испытания могут составлять до 50% всех инвестиций в разработку нового лекарства.

Стоимость импортных препаратов в России и раньше была высокой, а после резкого падения рубля всего за 1,5 месяца, цены выросли еще на рекордные 20%. Отечественное же здравоохранение по-прежнему продолжает сильно зависеть от западных фармкомпаний. По данным DSM group, около 76% лекарственных средств в 2014 г. были поставлены из-за рубежа.

Единственный способ снизить цены — обеспечить производство жизненно важных препаратов в России по принципу полного цикла: от субстанции до готовой лекарственной формы без привлечения импортных составляющих. В последние годы в нашей стране появились такие предприятия, так называемая «Новая Фарма». Они успешно вытесняют западных игроков с отечественного рынка, создавая высокотехнологичные биоаналоги и инновационные лекарственные средства. Всего за 2 года им удалось увеличить свою долю в объеме закупок по самой дорогостоящей федеральной программе «7 высокотратных нозологий» в 3 раза. Если в 2012 году российские компании занимали всего 9% рынка, то в 2014 году — уже 26%. Тогда же отечественные предприятия добились доминирующего положения по жизненно важным лекарственным препаратам в размере 64% доли рынка.

Однако несмотря на растущее влияние российской фармы в некоторых сегментах, достижение 50%, поставленных целью программы «Фарма-2020», в общем по рынку по-прежнему остается непростой задачей. Достичь таких результатов возможно только создавая биоаналоги и инновационные препараты в более сжатые сроки. И здесь отечественные компании сталкиваются с той же проблемой, что и западные коллеги, — огромными издержками на клинические исследования. Ключевой вопрос биофармацевтической промышленности — как увеличить объем клинических испытаний за определенный промежуток времени, не затрачивая на это больше ресурсов и не теряя в качестве.

Согласно данным GBI Research, значительного сокращения издержек позволяют добиться программные решения по автоматизации. Например, применение системы Electronic Data Capture (EDC) или электронных индивидуальных регистрационных карт (ЭИРК) в клиническом исследовании с участием 40 медицинских центров и 1 000 пациентов может обеспечить фармацевтическим компаниям экономию до 1,12 млн долларов.

Использование ЭИРК, согласно IBM Institute for Business Values, также почти на 80% сокращает расходы по обработке данных. Объем ошибок и упущенных данных резко сокращается по сравнению с бумажным методом. На 32% снижаются издержки и на другие операционные задачи.

Система MiniMed Paradigm[®] Veo[™]

Новая эра в лечении сахарного диабета



Первая инсулиновая помпа с функцией непрерывного мониторингования уровня гликемии, автоматически прекращающая подачу инсулина при низком уровне сахара крови

Узнай больше по телефону горячей линии 8-800-200-76-36

www.medtronic-diabetes.ru



Аллергия на мясо. Клинические случаи

Х. А. Адаева-Янаева*

З. А. Муслимова*

Д. Ш. Мачарадзе**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* Лечебно-диагностический центр «Планета здоровья», Урус-Мартан

** ГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. Клинические проявления аллергии на мясо включают IgE-опосредованные реакции и синдром «кошка—свинина». Для диагностики аллергии на мясо проводят аллергологическое обследование — кожные пробы и определение уровня специфических IgE. Наиболее чувствительным методом является постановка прик-прик-теста в том числе с сырым мясом. Клиницисты должны быть осведомлены об аллергических реакциях на мясо млекопитающих, что важно для правильной терапии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, анафилаксия, красное мясо, аллергия на мясо, альфа-галактоза, анафилаксия на желатин.

Abstract. Clinical manifestations of allergy to meat include IgE-mediated reactions and cat-pork syndrome. For the diagnosis of allergy to meat conduct skin tests and determining the level of specific IgE in blood. The most sensitive method is a prick-prick test including raw meat. Clinicians should be aware of allergic reactions to mammal meat that is essential for optimal therapy.

Keywords: food allergy, anaphylaxis, red meat, allergy meat; α -galactose, gelatin, colloidal anaphylaxis.

Несмотря на относительно высокий уровень потребления мяса, аллергические реакции на него наблюдаются сравнительно редко [1]. Аллергия на мясо встречается примерно у 3–15% детей и 3% взрослых пациентов с пищевой аллергией (ПА) [4]. Наиболее часто встречается аллергия на говядину, особенно среди детей, страдающих ПА к белкам коровьего молока (20%) и атопическим дерматитом (1,5–6,5%) [2]. Различия в распространенности реакций на тот или иной вид мяса связаны с географическим преобладанием их употребления в рационе питания людей [5, 6]. Так, описаны неблагоприятные реакции на другие виды мяса млекопитающих (например, кенгуру, кита), а также на мясо курицы и индейки.

Основными аллергенами говядины являются термолабильный бычий сывороточный альбумин (Bos d 6), в меньшей степени аллергизируют белки, производные мышц (актин, миозин и т. п.) [3]. Кроме того, как показали недавние исследования, у больных с аллергией на красное мясо может развиваться замедленная анафилаксия, опосредованная специфическими IgE к гликопротеи-

ну — галактоза-альфа-1,3-галактозе (α -gal) [4–7]. По сути, открытие этих специфических эпитопов привело к появлению нового типа ПА, впервые описанного американскими учеными в 2009 г. [4]. Более того, α -gal позволил исследовать ряд новых аспектов аллергических заболеваний. Оказалось, что пациенты, сенсибилизированные к α -gal, чаще всего имели в анамнезе укус клещей, что указывало на возможную взаимосвязь между этим фактором и началом аллергии на красное мясо у взрослых [6]. Действительно, дальнейшие исследования подтвердили, что клещи (их слюна, кишечник) содержат α -gal, однако не ясно, является ли данный эпитоп общим для всех более чем 1000 разновидностей клещей, включая разные эндемические регионы [8]. Другой интересный факт: α -gal был обнаружен в противоопухолевом препарате цетуксимаб (в концентрации 10,2 мкг/5 мг), что являлось причиной развития анафилаксии сразу после первой внутривенной инъекции у ~20% онкологических больных [9].

D. Apostolovic и соавт. обнаружили 7 новых α -gal-содержащих IgE-связывающих протеинов (М-креатинкиназа, аспаратаминотрансфераза, β -эндолаза, α -эндолаза и т. п.), из которых 4 оставались стабильными при обработке мяса [10]. Ламинин γ -1 и коллаген α -1 говядины являются α -gal-содержащими аллергенами, что

объясняет перекрестную реактивность красного мяса с желатином.

α -gal содержат также другие протеины: фибриноген, IgG, фибронектин, тиреоглобулин, интегрин, однако его не обнаруживают в мясе домашних птиц и рыб [5]. Оказалось, что IgA кошки (Fel d 5) является аллергеном, который содержит α -gal [5].

Термическая и другие виды обработки разрушают протеины и модифицируют IgE-связывающие свойства из-за изменения конформации эпитопов. Это может приводить также к продукции новых эпитопов и тем самым повышению аллергенности продукта [11]. Известно, что некоторые пациенты отмечают реакции на вареное/жареное мясо одновременно [12].

Важно врачам и пациентам помнить также о перекрестной реактивности между продуктами (например, бычьим сывороточным альбумином и альбуминами коз и свиней) [13]. Перекрестная реактивность между альбумином кошки и свиной (синдром «свинина—кошка») была впервые описана еще в 1994 г. [14]. Реже встречаются аллергические реакции на желатин крупного рогатого скота и свиней [13]. Однако из-за перекрестной реактивности желатин, входящий в состав сладостей, лекарственных капсул и вакцин, может стать причиной аллергических реакций (вплоть до анафилаксии) у пациентов, стра-

¹ Контактная информация:
dalim_a@mail.ru

Таблица 1

Типы аллергии на мясо млекопитающих [5]

Тип	Наиболее характерные особенности
Аллергия на мясо	IgE-опосредованная реакция Немедленные симптомы Позитивные результаты кожных проб или определения уровня специфических IgE в сыворотке крови Специфические IgE к бычьему/овечьему сывороточному альбумину
Оральный аллергический синдром	Появление жжения, зуда в полости рта после приема мяса
Синдром «свинина–кошка»	Появление реакции на свинину у сенсибилизированных к кошке лиц из-за перекрестной реактивности между аллергенами эпителия кошки и свинины
Реакция на молоко–говядину	Высыпания и другие симптомы из-за перекрестной реактивности между коровьим молоком и мясом
Замедленная анафилаксия к α -gal	Реакции, опосредованные специфическими IgE к α -gal Замедленная реакция (появляется через 3–7 ч после приема мяса) В анамнезе — укус клещей
Пищевая анафилаксия на молоко/говядину, индуцированная физической нагрузкой	Анафилактическая реакция на белки говядины/молока, которая развивается после физической нагрузки

дающих ПА на мясо [13, 15]. Подобные случаи на коллоидные растворы предположительно объясняют сенсибилизацией больного не только к желатину, но и α -gal [15].

Диагностические критерии

Пациента с аллергией на мясо следует расспросить: о клинических симптомах заболевания; обязательно уточнить, бывал ли (или жил) в эндемичных районах, где обитают клещи; в случае укуса клещей — как протекали реакции на них и т. п. (табл. 1).

Как правило, аллергия на красное мясо чаще встречается среди детей, которые перерастают ее в течение первых лет жизни [1]. Напротив, аллергия на свинину у больных с аллергией на кошку возникает позже, часто в подростковом или зрелом возрасте, причем сенсибилизация к перхоти кошки предшествует развитию аллергии на свинину [6, 22]. Характерная особенность пациентов со специфическими IgE к α -gal — укус клеща в анамнезе (возможно, даже неоднократно) и клинические признаки, указывающие на замедленную анафилаксию.

Как обычно, обследование больных с подозрением на аллергию на мясо начинают с постановки кожных проб с использованием коммерческих экстрактов аллергенов мяса. Положительным считается результат при размере волдыря не менее 3 мм и отрицательном контроле через 15 минут. Однако прик-тесты с коммерческими экстрактами говядины, свинины или баранины чаще всего показывают небольшие волдыри (от 2 до 4 мм

в диаметре), что, по мнению А. Tripathi и соавт., будет восприниматься врачами как клинически негативный результат [7]. Напротив, внутрикожные тесты с коммерческими экстрактами аллергенов мяса или прик-тесты со свежим мясом четко демонстрируют положительные результаты [4, 5]. Однако эксперты по ПА не рекомендуют ставить внутрикожные пробы с пищевыми аллергенами, тогда как прик-прик-тесты признаны наиболее достоверным методом обследования, в частности, больных с оральным аллергическим синдромом [17]. Техника проведения прик-прик-теста проста: после прокалывания продукта (используют сырое и вареное мясо различных видов млекопитающих) с помощью ланцета, сразу этим же ланцетом прокалывают саму кожу, а оценку результатов проводят аналогично кожным пробам [17, 18].

В случаях, когда нельзя поставить кожные пробы или их результаты отрицательны, пациенту назначают определение уровня специфических IgE в сыворотке крови (такой диагностический метод не имеет никаких противопоказаний) [17]. По данным литературы, у больных с аллергией на мясо уровни специфических IgE к различным видам мяса были неизменно повышены [4–7, 19].

Учитывая перекрестную реактивность, таким пациентам необходимо также назначить определение уровня специфических IgE к ряду других пищевых продуктов (коровье молоко, бычий желатин, α -gal, эпителий собаки/кошки). Для этого используют

коммерческие экстракты (например, тест-системы Immulite, ImmunoCAP). Положительным считается уровень специфических IgE $> 0,35$ МЕ/мл. Определение уровня IgE антител к α -gal показано не только всем больным с аллергией на мясо, но и в двух других случаях: перед назначением цетуксимаба и при подозрении на замедленную анафилаксию, вызванную α -gal [7, 19]. Между тем исследования показали, что ~1% детей, проживающих в Стокгольме (район, где нет клещей), имел положительный анализ IgE к α -gal, а в США такой результат был получен у 20% больных [5, 20]. Уровень специфических IgE к α -gal $\geq 0,35$ кЕ/л обнаружен у 1,8% и 2,2% популяции взрослых жителей Дании и Испании соответственно, что коррелировало с укусами клещей в анамнезе, наличием атопии и кошки в доме [21]. Данные из Австралии, Швеции и США указывают, что основной причиной наличия специфических IgE к α -gal был укус клещей. В то же время из 207 пациентов с болезнью Лайма 22% из них имели повышенный уровень IgE к α -gal и достоверную связь с В-отрицательной группой крови [22]. Повышенный уровень специфических IgE к α -gal обнаружен в том числе у многих африканских детей, которые никогда не имели неблагоприятных реакций на мясо млекопитающих [5].

В целом полученные результаты кожных и *in vitro* тестов с использованием мясных экстрактов подтверждают низкую чувствительность обоих методов [5, 20]. Действительно, часто степень тяжести клинических реакций на мясо не коррелирует с данными аллергологического обследования. Это связано со многими общеизвестными причинами (изменение аллергенности мяса при получении экстракта из-за метода экстракции/теплового воздействия; источника мяса и т. п.), которые в конечном итоге могут привести к сильным отличиям результатов, полученных в разных лабораториях и даже странах. Кроме того, результаты кожных проб и определения уровня специфических IgE в сыворотке крови не являются взаимозаменяемыми, особенно у детей [23].

Недавние исследования показали, что результаты прик-прик-проб являются более точными в случае использования свежего мяса говядины и свинины, поскольку они содержат больше α -gal, чем коммерческие экстракты аллергенов [5, 7]. Некоторые авто-

ры рекомендуют проведение кожных проб с препаратом цетуксимабом (как источника эпитопа α -gal) в концентрациях 5, 50 и 500 мкг [9, 24]. По данным R. Mullins большинство пациентов с аллергией на красное мясо имели также клинически аллергию на желатин [15]. Некоторые ученые с диагностической целью дополнительно применяли патч-тесты с подозреваемым аллергеном, хотя, по заключению экспертов, их использование при диагностике ПА не оправдано [17].

В качестве дополнительного диагностического инструмента предложен тест активации базофилов с помощью цетуксимаба, при котором повышенная экспрессия CD63 коррелировала с клиническими симптомами [24]. Причем, по данным S. Commins и соавт., активация базофилов в крови больных, у которых обнаруживали специфические IgE к α -gal, не отмечалась через 120 мин после потребления мяса (антиген, видимо, не попадает в кровяное русло ранее 3–5 ч после приема мяса млекопитающих) [25]. Уровень триптазы повышен в крови больных с замедленной анафилаксией.

Как правило, проведение пищевых провокационных проб не показано, если анамнез болезни и аллергологическое обследование подтверждают пищевую гиперчувствительность.

Таким образом, в развитии аллергической реакции на мясо могут быть задействованы термолабильные белки, α -gal, желатин и другие компоненты. Хотя приготовление продукта изменяет реактивность аллергенов и снижает сенсибилизацию к мясу, сопутствующие факторы (например, физические упражнения), количество съеденного мяса; содержание в нем других возможных аллергенов; кулинарная обработка и т. п.) также могут играть важную роль в инициации неблагоприятных реакций на мясо. Кроме того, возможно, потребление большого количества мяса вечером повышает сократительную способность кишечника и тем самым влияет на абсорбцию аллергенов [4, 7].

Клиника

Аллергия на мясо включает несколько клинических проявлений, которые не представляют диагностических затруднений при IgE-опосредованных реакциях (табл. 1) [5]. Они могут варьировать от легкого зуда в полости рта, боли в животе и диареи до ангионевротического отека. Самое тяжелое

Диагностические признаки ПА, опосредованной участием α -gal

Таблица 2

1. Симптомы, указывающие на аллергические реакции
2. В анамнезе — прием красного мяса (говядина, свинина, баранина)
3. Замедленная реакция
4. В анамнезе — укус клещей
5. Повышенный уровень специфических IgE к α -gal
6. Положительные результаты кожных проб

проявление аллергии на мясо — анафилаксия. В течение 30 мин после употребления мяса у такого пациента могут появиться симптомы вовлечения одной или нескольких систем: генерализованная крапивница, одышка, свистящее дыхание; тошнота, рвота, боль в животе; или сосудистый коллапс (гипотензия, спутанность/потеря сознания, недержание мочи, головокружение, потливость).

Напротив, замедленное появление аллергических симптомов у α -gal-сенсибилизированных пациентов создает определенные сложности в диагностике. Однако ряд уникальных особенностей, присущих данному синдрому, помогут врачу вовремя поставить правильный диагноз (табл. 2) [5]. В частности, чаще всего развитие симптомов происходит через 3–7 ч после приема красного мяса; ранее все эти пациенты потребляли мясо без каких-либо неблагоприятных реакций; в-третьих, большинство из них не имело никаких аллергических симптомов, включая бронхиальную астму [9].

При сборе анамнеза важно расспросить пациента о возможных укусах клещей (которые, как правило, имели место до появления аллергии на мясо). Есть характерная особенность: в подобных случаях укус клещей сопровождается выраженным локальным зудом в течение 10 дней и более [7, 19]. Напротив, зуд при болезни Лайма (подтвержденной позитивным серологическим результатом на *Borrelia burgdorferi*) слабый [19]. Клиницистам следует рассматривать замедленную анафилаксию на красное мясо как одну из возможных причин идиопатической анафилаксии [7].

Другая реакция — синдром «кошка—свинина» развивается только после приема свинины, в основном, у пациентов зрелого возраста, имеющих первичную сенсибилизацию к альбумину кошки. Большинство больных жалуется на спастические боли в животе, тошноту, зуд кожи, крапивницу, которые появляются в течение 1 часа (через

20–45 мин) после употребления свинины или в неясных случаях — вообще после еды [6]. К гастроинтестинальным симптомам могут присоединиться головокружение, гипотензия и другие симптомы анафилаксии, которые при благоприятном исходе самопроизвольно проходят в течение 45–60 мин. Иногда у таких больных отсутствуют тошнота, рвота или диарея. J. Posthumus и соавт. из многочисленной группы пациентов с подозрением на аллергию на мясо в 8 случаях диагностировали синдром «кошка—свинина» и подробно описали его клинику [6]. Диагноз болезни был установлен на основании анамнеза болезни, оценки уровня специфических IgE и клинического ответа на элиминационную диету (пищевые провокационные пробы не проводили). Анализ собственных и литературных данных позволил ученым сформулировать четыре наиболее характерных особенностей, присущих синдрому «кошка—свинина»:

1. Сенсибилизация к свинине не возникает на ранних этапах жизни больного: большинство таких случаев описано у детей в возрасте старше 8 лет, но чаще — у взрослых. В ряде случаев «новой пищевой аллергии» у детей школьного возраста или взрослых следует исключить, в том числе, синдром «кошка—свинина».
2. Пациенты не всегда сообщают о реакциях при каждом приеме свинины: триггером аллергических реакций могут быть также сушеная/копченая свинина (барбекю).
3. Как протекает синдром «кошка—свинина» в динамике, не ясно. Возможно, уровень специфических IgE к сывороточному альбумину кошки с течением времени снижается, а постоянно продолжающийся контакт с кошкой и сохраняющаяся сенсибилизация объясняют, почему некоторые пациенты в конечном итоге безопасно потребляют свинину.
4. Реакция на свинину начинается вскоре после потребления мяса [6].

Таблица 3

Характеристика пациентов с аллергией на мясо млекопитающих				
Пациент	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Пол	М	Ж	М	М
Возраст	28 лет	35 лет	17 лет	27 лет
Длительность ПА (лет)	1 год	16 лет	10 лет	1 год
Наследственная отягощенность атопией	Не отягощена	Не отягощена	Мать — аллергия на мясо	Не отягощена
Атопия	Контактная крапивница (помидоры в парниках)	Запах и контакт с мясом — одышка, крапивница	Инсектная аллергия	—
Клиника	Сдавление в горле, одышка, крапивница/ангиоотеки, диарея	Диарея, крапивница/ангиоотеки, свистящее дыхание	Диарея, крапивница, свистящее дыхание	Крапивница, свистящее дыхание, диарея
Время появления симптомов	Через 2–3 ч после потребления ребуки	Через 3–6 ч после приема мяса	Через 3–6 ч после потребления ребуки	Через 3–6 ч после потребления мяса
Причина	Ребука, затем мясо говядины, баранины	Мясо	Ребука, затем мясо баранины	Ребука, затем мясо баранины
Укус клеща в анамнезе (до появления реакции)	За 7 мес	За 3 года	За 6 лет	За 1 год
Прик-прик-пробы				
Сырое мясо:				
Говядина	10 мм (3+)	10 мм (3+)	(–)	(–)
Баранина	10 мм (3+)	12 мм (4+)	10 мм (3+)	10 мм (3+)
Курица	(–)	3 мм (1+)	(–)	(–)
Вареное мясо:				
Говядина	10 мм (3+)	11 мм (4+)	(–)	(–)
Баранина	10 мм (3+)	11 мм (4+)	(–)	(–)
Курица	(–)	(–)	(–)	(–)
Барбекю	12 мм	12 мм	10 мм	10 мм
Эпидермальные аллергены				
Шерсть кошки	11 мм (4+)	4 (2+)	4 мм (2+)	5 мм (2+)
Шерсть коровы	8 мм (3+)	4 мм (2+)	4 мм (2+)	4 мм (2+)
Шерсть овцы	4 мм (2+)	4 мм (2+)	5 мм (2+)	5 мм (2+)
Перхоть лошади	4 мм (2+)	(–)	(–)	(–)

Иногда под маской аллергии на мясо протекает анизакидоз — паразитарная инвазия *Anisakis simplex* (нематодные паразиты рыб через корм могут попасть в организм млекопитающих и домашних птиц) [18].

Лечение

Профилактические меры включают исключение потребления красного мяса. Таких больных подробно информируют также о риске перекрестного загрязнения, особенно при еде вне дома, и выдают подробный план лечения. Лечение анафилаксии у больных всех возрастов включает незамедлительное введение адреналина подкожно, глюкокортикостероидов и физиологического раствора внутривенно [34]. За рубежом используют аутоинъектор адреналина, который после соответствующего обучения сам себе вводит пациент в необходимых случаях. Поскольку пожилые люди, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно плохо пере-



Рис. Прик-прик-тесты

носят адреналин, им взамен можно рекомендовать использование дифенгидрамина перорально или внутримышечно, если нет прямых показаний для срочного введения адреналина.

Лечение и профилактика анафилаксии:

- Обеспечить проходимость дыхательных путей и нормальную деятельность кровообращения.
- Адреналин для инъекций.
- Димедрол.
- Кортикостероиды.
- Паспорт аллергика (идентификационный браслет).
- Исключение потребления продуктов из красного мяса, включая говядину, свинину и баранину.
- Направить такого пациента к аллергологу-иммунологу для дальнейшего обследования и лечения.

Всем пациентам с аллергией на красное мясо млекопитающих рекомендуют избегать укуса клещей (использовать защитную одежду и специальные средства при посещении эндемических мест, особенно в жаркие месяцы). Вводить коллоидные растворы (различные операционные вмешательства, инфаркт миокарда и т. д.) больным с аллергией на желатин и бычий протеин противопоказано [7].

Таким образом, знание клинических особенностей течения аллергии на мясо помогут врачам в постановке диагноза и назначении правильного лечения.

Приводим описание клинических случаев замедленной анафилаксии на мясо млекопитающих. Мы не встречали описания подобных случаев в России [26].

Цель работы. За период 08.2012–12.2014 г. к аллергологу-иммунологу медицинского центра г. Урус-Мартана (Чечня) обратились 309 пациентов по поводу острой крапивницы и 314 пациентов с atopическим дерматитом, которые обострение болезни связывали с ПА. Среди них аллергия на мясо встречалась крайне редко. Мы сообщаем о 4 пациентах, которые имели все клинические признаки замедленной анафилаксии на мясо.

Методы обследования. Всем пациентам с подозрением на аллергию на мясо были поставлены прик-прик-тесты на сырое и вареное мясо, а также прик-тесты коммерческими экстрактами эпидермальных аллергенов (табл. 3).

Результаты. У всех больных с аллергией на мясо клинические симптомы заболевания полностью соответство-

вали замедленной анафилаксии: крапивница, удушье, диарея появлялись через 2–6 часов после потребления мяса млекопитающих. Кроме того, все они в анамнезе имели укус клещей. Прик-прик-тесты на сырое мясо баранины и соус барбекю были резко положительными в 100% случаев (рис.).

Предположительно, основной причиной подобной формы ПА на мясо является сенсибилизация к гликопротеину α -gal. У наблюдаемых нами пациентов она, видимо, была связана с укусом клещей. Лечение включает: обучение таких пациентов; исключение потребления красного мяса и профилактика повторных укусов клещей; адреналин — при тяжелой аллергической реакции. ■

Литература

1. Theler B., Brockow K., Ballmer-Weber B. Clinical presentation and diagnosis of meat allergy in Switzerland and Southern Germany // *Swiss Med Wkly*. 2009; 139: 264–270.
2. Werfel S., Cooke S., Sampson H. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk // *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: 293–300.
3. Restani P., Ballabio C., Tripodi S., Fiocchi A. Meat allergy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 265–269.
4. Commins S., Satinover S., Hosen J. et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose // *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 426–433.
5. Saleh H., Embry S., Nauli A. et al. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution // *Clin Mol Allergy*. 2012; 10: 5.
6. Commins S., Platts-Mills T. Tick bites and red meat allergy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013; 13: 354–359.
7. Tripathi A., Commins S., Heymann P., Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to red meat masquerading as idiopathic anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 259–265.
8. Hamsten C., Starkhammar M., Tran T. et al. Identification of galactose- α -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus; possible relationship with red meat allergy // *Allergy*. 2013; 68: 549–552.
9. Berg E., Platts-Mills T., Commins S. Drug allergens and food — the cetuximab and galactose- α -1,3-galactose story // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112: 97–101.
10. Apostolovic D., Tran T., Hamsten C. et al. Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens // *Allergy*. 2014; 69: 1308–1315.
11. Davis P., Williams S. Protein modification by thermal processing // *Ibid*. 1998; 53 (46 Suppl): 102–105.
12. Fiocchi A., Restani P., Riva E. Beef allergy in children // *Nutrition*. 2000; 16 (6): 454–457.
13. Mullins R. Anaphylaxis: risk factors for recurrence // *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1033–1040.
14. Drouet M., Lauret M., Sabbah A. The pork-cat syndrome: effect of sensitization to cats on sensitization to pork meat. Apropos of a case // *Allerg. Immunol (Paris)*. 1994; 26: 305–306.
15. Mullins R. The relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose // *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1334–1342.
16. Posthumus J., James H., Lane C. et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States // *Ibid*. 2013; 131: 923–925.
17. Boyce J., Assa'ad A., Burks A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel // *Ibid*. 2010; 126 (6 Suppl): S1–S58.
18. Мачарадзе Д. Ш. Пищевая аллергия: клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие. (В печати).
19. Chung C., Mirakhor B., Chan E. et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose // *N Engl J Med*. 2008; 358: 1109–1117.
20. Carrapatoso I., Zavala B., Ribeiro F. et al. Allergy to red meat in adulthood: a case report // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24: 206–208.
21. Gonzalez-Quintela A., Dam Laursen A., Vidal C. et al. IgE antibodies to α -gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership // *Clin Exp Allergy*. 2014; 44: 1061–1068.
22. Hamsten C., Tran T., Starkhammar M. et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups // *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1431–1434.
23. Schoos A.-M., Chawes B., Følsgaard N. et al. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children // *Allergy*. 2015; 70: 41–48.
24. Michel S., Scherer K., Heijnen I., Bircher A. Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to α -gal and allergy to red meat // *Ibid*. 2014; 69: 403–405.
25. Commins C., James H., Stevens W. et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose- α -1,3-galactose // *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 108–115.
26. Адаева-Янаева Х. А., Муслимова З. А., Мачарадзе Д. Ш. Замедленная анафилаксия на мясо у взрослых: случаи из практики. Международный форум «Аллергология и иммунология. Взгляд в будущее». Тезисы. Москва, 26–28 января 2015 г.

Рациональная реабилитация детей с аллергическим ринитом при рекуррентных инфекциях респираторного тракта

С. И. Барденикова*, ¹, кандидат медицинских наук

О. В. Зайцева*, доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Снитко*

О. Б. Довгун**, кандидат медицинских наук

В. В. Малиновская***, доктор биологических наук, профессор

В. В. Парфенов***, кандидат медицинских наук

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

** ДГКБ св. Владимира, Москва

*** ФГБУ НИИ ЭИМ им. Н. Ф. Гамалеи, МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлена группа детей с аллергическим ринитом в структуре диспансерной группы часто болеющих детей. Приводятся данные частоты аллергического ринита у детей с аллергопатологией и динамика показателя за последние 5 лет. Обсуждается роль острых респираторных инфекций (ОРИ) в обострении аллергического ринита и влияние аллергического воспаления слизистой носа на восприимчивость к ОРИ. Приводятся рекомендуемые отечественные алгоритмы реабилитационных мероприятий и схемы ведения пациентов при аллергическом рините.

Ключевые слова: часто болеющие дети, аллергический ринит, острые респираторные инфекции, реабилитация, иммуномодуляция, интерфероны.

Abstract. A group of children with allergic rhinitis in the structure of clinical group of ailing children was presented. The record on the allergic rhinitis frequency in children with allergic pathology was given, as well as dynamics of this factor in the last five years. The meaning of acute respiratory infections (ARI) in allergic rhinitis exacerbation and the influence of the nasal mucous membrane allergic inflammation on susceptibility to ARI were discussed. Recommended domestic algorithms of rehabilitation measures and the schemes of patient observation in allergic rhinitis were given.

Keywords: ailing children, allergic rhinitis, acute respiratory infections, rehabilitation, immunomodulation, interferons.

Восприимчивость к острым респираторным вирусным инфекциям в детском возрасте высока, что связано как с возрастными особенностями иммунитета («поздний старт», незрелость, отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременностью противовирусного иммунитета, так и с разнообразием и высокой контагиозностью респираторных патогенов [1]. Частой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в детстве способствуют рано формирующиеся хронические инфекционные очаги в носоглотке ребенка, хроническая соматическая патология, аллергические заболевания, сопровождающиеся иммунопатологическими сдвигами в системе защиты, а также агрессивное влияние на слизистую дыхательных путей техногенных факторов, вызывающих стойкие или преходящие нарушения в иммунитете. В этой связи у многих детей заболеваемость ОРИ значительно выше, чем у сверстников, причем они болеют не только часто, но и тяжело, длительно, с осложнениями и обострениями хронических заболеваний.

Группа часто и длительно болеющих детей весьма неоднородна. Важным аспектом проблемы часто болеющих детей

является видимая взаимосвязь острых респираторных заболеваний с аллергопатологией органов дыхания. Показан значительный удельный вес среди детей с частой заболеваемостью пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [1], заболеваемость острыми респираторными инфекциями которых рецидивирует и регистрируется более 6–8 раз в течение года [1–3]. К сожалению, до настоящего времени существует гиподиагностика аллергических болезней [4] и в первую очередь аллергического ринита у детей с рекуррентными (повторными) заболеваниями.

Аллергический ринит нередко верифицируется как диагноз уже у детей двухлетнего возраста. При аллергическом рините частая повторная заболеваемость ОРИ во многом обусловлена особенностями иммунного реагирования у детей «аллергиков», снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает фиксацию и проникновение вирусов и поллютантов. Одновременно повторные ОРИ сами создают условия для запуска аллергических реакций (прежде всего у лиц с наследственной предрасположенностью), способствуют раннему формированию бронхиальной астмы и аллергического ринита, провоцируют обострения и более тяжелое торпидное течение [2]. Представляет интерес и влияние на состояние местного иммунитета при ОРИ часто

¹ Контактная информация: s_bard@bk.ru

Динамика частоты аллергического ринита у детей с аллергическими заболеваниями (2010–2014 гг.)

	2010				2011				2012				2013				2014			
БА	996				937				859				769				905			
	од	%	сд	%	од	%	сд	%	од	%	сд	%	од	%	сд	%	од	%	сд	%
АР	14	1,4	551	55,3	22	2,3	622	66,4	12	1,4	650	75,7	11	1,4	609	71,2	11	1,2	633	70
	565				644				662				620				644			
	56,7%				68,7%				77,1%				80,6%				71,2%			
АД	12	1,2	141	14,2	23	2,5	146	15,6	21	2,4	254	26,9	9	1,2	186	24,2	10	1,1	271	30
Поллиноз	51	5,1	363	36,4	43	4,6	365	39	92	10,7	588	68,5	31	4,0	462	60,1	62	6,9	535	59,1
АР + П (од)	616				687				754				651				706			
	61,8%				73,3%				87,8%				84,7%				78%			

Примечание. БА — бронхиальная астма; АР — аллергический ринит; АД — атопический дерматит; од — основной диагноз; сд — сопутствующий диагноз.

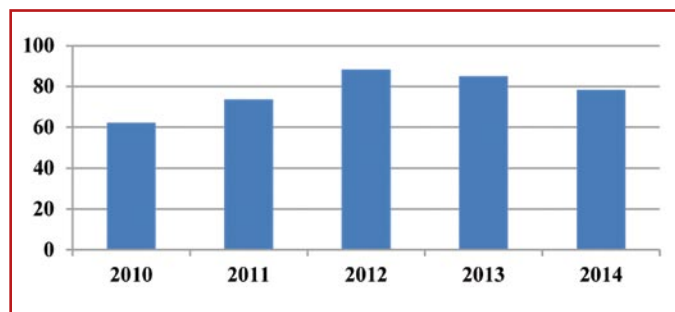


Рис. 1. Частота аллергического ринита при бронхиальной астме у детей

применяемых для купирования аллергического воспаления назальных ингаляционных кортикостероидов.

Однако в настоящее время влияние респираторной инфекции на течение аллергических заболеваний дыхательных путей находится в центре внимания аллергологов, а обратное воздействие аллергического воспаления на течение ОРИ — изучено в гораздо меньшей степени.

При частых ОРИ не происходит быстрого восстановления иммунитета [5, 6]. Нередко у часто и длительно болеющих детей наблюдается продолжительная персистенция типичных респираторных вирусов и вирусов оппортунистических инфекций (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса) в клетках иммунной системы, которые оказывают супрессирующее влияние на систему противовирусной защиты. Изменения в иммунном статусе, по данным разных авторов [1, 7, 8], имеют от 15% до 39% часто болеющих детей, у них выявляется картина напряженности процессов иммунного реагирования, недостаточность резервных возможностей. Изучение у них интерферонового статуса констатирует частые нарушения в системе интерферона, однако грубых дефектов не обнаруживается. Дисбаланс в работе системы интерферонов способствует высокой восприимчивости к вирусам респираторных инфекций, генерализации воспалительного процесса, тяжелому течению, задерживается элиминация вирусов, развиваются бактериальные осложнения ввиду активации оппортунистической микробной флоры ротоносоглотки ребенка. Повторные и затяжные ОРИ повышают риск формирования хронических очагов инфекции ЛОР-органов (хронические тонзиллит, отит, синусит, аденоидит). Поэтому частые ОРИ являются маркером снижения иммунной резистентности.

В защите от респираторных инфекций система интерферонов играет огромную роль. При контакте с вирусами происходит немедленная активация продукции интерферонов и провоспалительных цитокинов, которые инициируют последующее включение в работу механизмов адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет не обладает специфичностью

и способен мгновенно включать механизмы уничтожения внедрившегося патогена. Дефекты системы интерферона снижают эффективность противовирусной защиты. Сами респираторные вирусы могут негативно влиять на систему интерферона, «способствовать ее дефектному функционированию»: ускользать от ее воздействия, ингибировать, нарушать или истощать его продукцию. Сегодня достаточно хорошо изучено и описано разнообразное патологическое влияние вирусов респираторных инфекций на систему интерферонов [9, 10]. Известно, что все респираторные вирусы нарушают способность к продукции интерферонов, многие из них влияют на работу сигнальных путей, нарушают экспрессию генов интерферона в эпителиальных клетках, блокируют фосфорилирование транскрипционных факторов, активацию Toll-рецепторов и так далее.

В специализированном отделении (№ 23) Детской клинической больницы св. Владимира города Москвы обследуются и лечатся дети с аллергическими заболеваниями. Диагноз «аллергический ринит» является основным (единственным) аллергическим диагнозом у ребенка или чаще сопутствует диагнозу «бронхиальная астма» (табл.). Причем аллергический ринит может иметь круглогодичные или только сезонные обострения (поллиноз) в зависимости от спектра сенсibilизации пациента.

Данные статистики ежегодных отчетов отделения (2010–2014 гг.) свидетельствуют о высокой частоте регистрации аллергического ринита у детей с аллергическими заболеваниями — от 62% до 88% (рис. 1).

Аллергический ринит является одним из заболеваний группы «атопического марша» (рис. 2). Атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит являются естественной эволюцией аллергического процесса, а пищевая сенсibilизация в раннем возрасте провоцирует впоследствии развитие гиперреактивности дыхательных путей. Так «стартует и шагает» по жизни атопическая патология у ребенка с отягощением аллергологической наследственности.

Рис. 2 наглядно демонстрирует частоту атопических заболеваний (атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита) среди аллергических заболеваний в детском возрасте и относительную тенденцию к увеличению их сочетанного течения, что, несомненно, утяжеляет общую клиническую картину болезни у конкретного пациента и затрудняет достижение контроля. Обострение одного атопического заболевания у больного может вызвать обострение другого, поскольку у больных с аллергией постоянно присутствует минимальный уровень аллергического воспаления, не затухающий полностью даже в период ремиссии. Понятие «минимальное персистирующее воспаление» является ключевым в аллергологии [2, 8]. Различные респираторные вирусы, вызывающие острое заболевание у атопика, обладая индуцирующей активностью, усиливают выброс медиаторов воспаления и провоцируют обострение системного аллергического

воспаления. При вирусной инфекции у детей с аллергопатологией симптомы аллергических заболеваний обостряются, а иногда маскируют дебют аллергии. Таким образом, проблема частых, рекуррентных острых респираторных инфекций чрезвычайно актуальна у детей с аллергией.

Доказано регулирующее влияние системы интерферона на воспалительные и иммунные реакции и на аллергическое воспаление в частности [6]. Так, интерферон-гамма (ИФН- γ), оказывая провоспалительное действие при инфекционном процессе, активирует макрофаги, стимулирует фагоцитоз, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам, в то же время способен тормозить аллергический ответ, оказывая угнетающее действие на продукцию IgE. При недостаточной продукции ИФН- γ происходит поляризация иммунного ответа в направлении Th-2, что при антигенном воздействии может приводить к гиперпродукции IgE и одновременно снижению противовирусной и противомикробной защиты. Заметим, что у атопиков ингибирующий эффект интерферона на синтез IgE может быть недостаточным, что определяет тяжесть аллергопатологии [6, 9].

Известно, что обострения аллергического ринита возникают не только под воздействием нагрузки причиннозначимыми аллергенами, но и на фоне ОРИ. Банальное воспаление под влиянием различных вирусов создает условие для длительной фиксации аллергенов на поверхности слизистой носа, нарушает их элиминацию со слизистой оболочки, способствует инициации иммунопатологического каскада. Провоцируемое вирусами аллергическое воспаление в слизистой носа в свою очередь задерживает элиминацию вирусов, а значит, затягивает выздоровление после ОРИ. Поэтому дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников. Последние научные данные свидетельствуют о наличии у больных аллергией повышенного уровня межклеточных адгезивных молекул (ICAM-1), которые являются рецепторами для большой группы (90%) респираторных вирусов. Так, риновирусы используют ICAM-1 для проникновения в эпителиальные клетки человека, что повышает склонность больных аллергией к частым ОРИ [11, 12]. В то же время частые ОРИ у детей без проявлений атопии могут предшествовать клинической манифестации атопического заболевания. Известно, что у 60% часто болеющих детей выявляются положительные результаты кожных скарификационных проб, а многие респираторные вирусы (респираторно-синтициальный вирус, риновирус, парагрипп, грипп) индуцируют синтез IgE и образование специфических IgE-антител.

Важно отметить, что обострения аллергического ринита на фоне ОРИ влияют на течение и контроль бронхиальной астмы у ребенка, поскольку вирусы выполняют триггерную роль и в развитии бронхоспазма. При бронхиальной астме у детей выявляется значительный дисбаланс между отдельными звеньями системы интерферона. Необходимо помнить, что проводимая базисная терапия бронхиальной астмы, преследующая цель обеспечить клиническую ремиссию заболевания, не способна обеспечить восстановление и поддержание иммунной защиты, в частности, интерферонового звена, особенно при часто повторяющихся ОРИ [1, 6]. Создается «порочный круг».

Эти факты подчеркивают важность адекватной терапии ОРИ у детей с наличием аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Другой необычайно важной проблемой аллергического ринита является частота бактериальных осложнений и хронических заболеваний ЛОР-органов. У 70% детей, страдающих аллергическим ринитом, поражаются околоносовые пазухи, у 40% выяв-

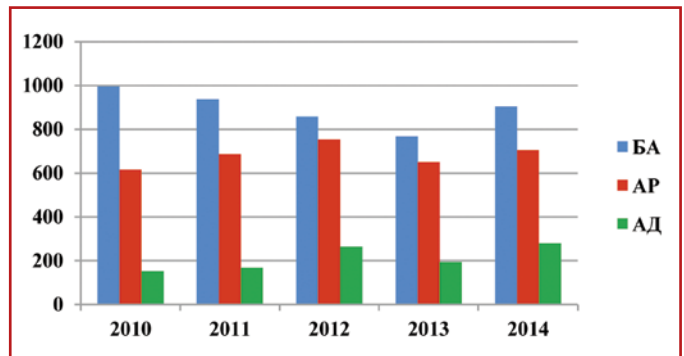


Рис. 2. Частота бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита у детей с аллергическими заболеваниями (по данным специализированного отделения ДГКБ св. Владимира, Москва)

ляются аденоидиты [1, 13]. Длительно текущее аллергическое воспаление слизистой носа, нарушение дренажной функции способствуют изменению локального микробиотона, приводят к обсеменению слизистой ротоносоглотки патогенной микробной флорой (в том числе атипичной — 32%), длительной персистенции вирусов, что еще более снижает иммунную резистентность и провоцирует высокую заболеваемость ОРИ.

Вышесказанное дает основание говорить о серьезной проблеме проведения адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий при возникновении ОРИ у детей с аллергическим ринитом. Важными целями реабилитации таких пациентов являются быстрая и полная элиминация вирусов, профилактика суперинфекции и осложнений со стороны ЛОР-органов, купирование аллергического воспаления в слизистой носа, а также профилактика обострений (или формирования) бронхиальной астмы. Поскольку этиологическая верификация ОРИ не проводится ввиду недоступности для практики экспресс-методов диагностики, применение противовирусных лекарственных средств при ОРИ ограничено. В этой связи значительно повышается интерес к иммуномодулирующим препаратам [14–16].

Приоритетные схемы реабилитации детей, часто и длительно болеющих ОРИ, акцентируются прежде всего на восстановлении иммунной резистентности, в частности, интерферонового статуса [13–17]. Научные исследования показали высокую клинико-иммунологическую эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2 (ИФН- α) у детей с упорно рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта, имеющими различные нарушения функционирования иммунной системы и дефектность системы интерферона. К преимуществу использования интерферонов в лечении ОРИ относится их комбинированное воздействие: с одной стороны — этиотропный эффект (противовирусный, противобактериальный и антипролиферативный), с другой — иммуномодулирующий.

ИФН- α относится к семейству регуляторных цитокинов. Действие интерферона связано с индукцией синтеза протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции вируса, в результате активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к деградации вирусных матричных РНК — ингибируется транскрипция и репликация вирусов и тормозится размножение зараженных вирусом клеток. Одновременно ИФН- α активирует фагоцитоз, влияет на Т- и В-лимфоциты, усиливает продукцию защитных антител, нормализует содержание IgE. Однако, исследования системы интерферона у детей

с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой демонстрируют низкую способность к продукции ИФН- α , что является предрасполагающим фактором к частым респираторным инфекциям и существенно ухудшает тяжесть течения и прогноза заболевания [6, 9].

В этой связи обосновано включение в схемы реабилитационных программ при ОРИ у больных с аллергическим ринитом препаратов ИФН- α .

Приоритет сегодня принадлежит отечественному препарату Виферон®, в состав которого, кроме рекомбинантного ИФН-альфа-2b, входят мембраностабилизирующие средства — антиоксиданты (витамины Е и С в терапевтически значимых дозах), нормализующие соотношение перекисное окисление липидов/антиоксидантная активность (ПОЛ/АОА) в плазме крови и способствующие возрастанию противовирусной активности рекомбинантного ИФН-альфа-2b в 10–14 раз. Установлено, что длительное применение препарата Виферон® не вызывает образование нейтрализующих антител, снижающих антивирусную активность рекомбинантного ИФН-альфа-2b. Стандартная схема применения препарата Виферон®, суппозитории ректальные: детям до 7-летнего возраста назначаются суппозитории, содержащие 150 000 МЕ ИФН в 1 свече 2 раза в сутки с интервалом 12 часов, в течение 5 дней, для детей после 7 лет Виферон® 500 000 МЕ по 1 свече 2 раз в сутки в течение 5 дней, по клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Однако практические рекомендации последних лет для детей 2–4 группы здоровья, в т. ч. часто болеющих детей с аллергией или высоким риском ее формирования, используют схемы с увеличением дозы за счет применения суппозитория с большей дозировкой в лекарственной форме с целью быстрого достижения высокого и эффективного уровня терапии.

Частота заболеваемости ОРИ и особенности реабилитации у детей с сочетанной и хронической патологией, в т. ч. аллергических заболеваний, диктуют необходимость поиска новых способов и схем терапии препаратами интерферона. В настоящее время широко используются различные модифицированные схемы лечения препаратом Виферон®: моноиммунокоррекция или комплексная терапия в сочетании с иммуномодулирующей, короткие (стандартные) или пролонгированные курсы с постепенным снижением дозы препарата (особенно для группы часто болеющих детей, у которых клинко-иммунологическая ремиссия после ОРИ происходит медленно, затягивается, по литературным данным, до 2,5 месяцев) [6]. Используются схемы с увеличением возрастной стандартной дозы препарата, пролонгированные схемы терапии с комбинацией системных и топических интерферонов [18]. Лекарственные формы препарата Виферон® в виде ректальных суппозитория, мази и геля просты, безопасны и безболезненны в применении и обеспечивают высокий комплаинс [5].

Нами доказано, что усовершенствованный способ лечения ОРИ у детей раннего возраста, основанный на применении стартовых доз рекомбинантного альфа-2b-интерферона (Виферон®) 500 000 МЕ (ректально) в течение первых 5 дней с переходом на 150 000 МЕ в течение последующих 5 дней в комбинации с мазью Виферон® (интраназально), характеризуется хорошей переносимостью и высокой клинко-иммунологической эффективностью, а также способствует снижению вероятности суперинфицирования.

Таким образом, курсы виферонотерапии в остром периоде болезни демонстрируют достаточную эффективность, приводящую к элиминации вирусов, снижают тяжесть заболевания,

препятствуют развитию осложнений и снижают частоту повторных заболеваний ОРИ. Короткие курсы терапии препаратом Виферон® 500 000 МЕ особенно удобны в лечебной практике в стационаре при рекуррентной респираторной инфекции, возникающей у ребенка с аллергическим ринитом, а также могут быть рекомендованы в аналогичной ситуации в амбулаторной практике. Важно раннее начало лечения рекомбинантными интерферонами в первые сутки болезни, чтобы осуществить дотацию базовому уровню эндогенного интерферона сразу в первые дни заболевания вирусной инфекцией.

Исследования, проведенные с длительным назначением препарата интерферона (Виферон®) часто болеющим ОРИ детям с бронхиальной астмой, через 6 недель от начала терапии продемонстрировали у 83,3% восстановление способности к продукции альфа-интерферона, по сравнению со средним уровнем здоровых детей того же возраста, а также уменьшение частоты ОРИ в 4 раза и снижение частоты обострений бронхиальной астмы на фоне ОРИ в 3,4 раза, что ярко свидетельствует об активации на фоне лечения скрытых резервов противовирусной защиты [5].

В то же время для дифференцированного подхода к иммунореабилитации при ОРИ у больных с аллергическим ринитом в некоторых случаях может потребоваться специализированная помощь квалифицированного аллерголога-иммунолога.

Заключение

Лечение ОРИ и постинфекционная реабилитация детей, страдающих аллергическим ринитом, имеет свои особенности в связи с наличием одновременно текущего вирусного (а порой еще и бактериального) и аллергического воспаления слизистой оболочки носа. Программа лечения и реабилитации детей с аллергическим ринитом регламентируется международным согласительным документом ARIA (2008, 2012) [18, 19] и должна быть дополнена при присоединении острой респираторной инфекции терапией препаратами интерферона, оптимально препаратом Виферон®. С целью контроля аллергического воспаления в слизистой носа назначаются антигистаминные препараты второго поколения. Национальная научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» (2002) рекомендует назначать антигистаминные препараты всем пациентам с ОРИ при наличии у них аллергических заболеваний. В базисную комплексную терапию включаются препараты, способствующие восстановлению вентиляции и оттока из придаточных пазух, секретолитические и противовоспалительные [20, 21]. Необходим динамический клинический и риноскопический контроль для своевременной коррекции лечения. Возможно увеличение объема терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами при прогрессировании симптомов аллергического ринита. Курсы и схемы интерферонотерапии могут индивидуально модифицироваться с целью повышения клинической эффективности при частой заболеваемости ОРИ.

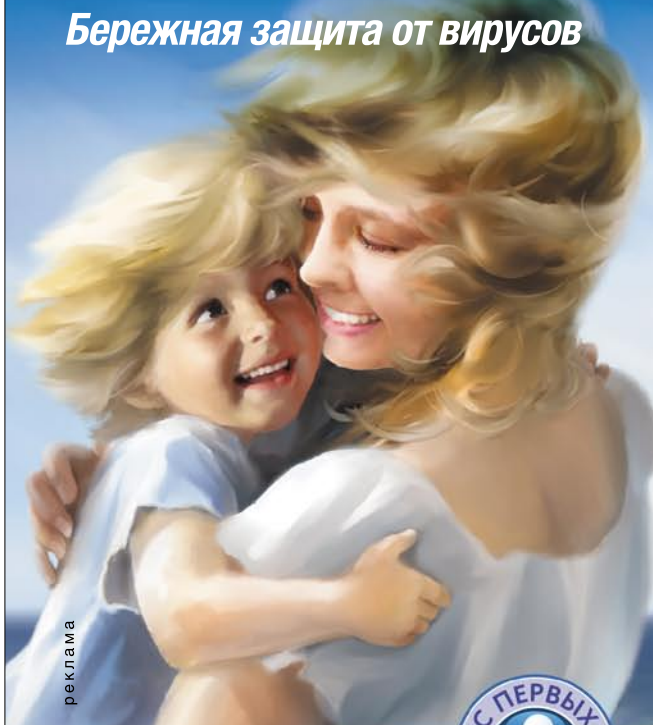
Таким образом, рациональная реабилитация при рекуррентных инфекциях респираторного тракта у детей с аллергическим ринитом должна проводиться с учетом генетически обусловленной дисфункции иммунорегуляторных процессов, в том числе системы интерферона. Раннее включение препарата Виферон® в комплексную терапию ОРИ пациентам с аллергическим ринитом позволит улучшить течение основного и сопутствующих заболеваний, предупредить развитие осложнений. ■

Литература

1. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // Педиатрия. 2010, т. 89, № 2.
2. Зайцева О.В. Качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями. Основные принципы эффективной и безопасной терапии. Рук-во для врачей. М., 2007.
3. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Capricorn Publishing Inc. 2004, 160 с.
4. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // Аллергология и иммунология. 2012; 1 (1): 20–27.
5. Зайцева О.В., Малиновская В.В. Роль системы интерферона в патогенезе бронхиальной астмы у детей.
6. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007; 6 (4): 68–74.
7. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Буцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в достижении контроля над течением бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2013; 92 (1): 51–56.
8. Малиновская В.В., Васильев А.Н., Парфенов В.В. Механизм противовирусного действия интерферонов (обзор литературы).
9. Bossuyt X. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections // Clin Chem. 2007; 53: 124–130.
10. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией // Лечащий Врач. 2006, № 9, с. 28–32.
11. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торихоева Л.Б., Короид Н.В., Мозжухина М.В., Лагадзе И.Б. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ВИФЕРОН®) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста // Педиатрия. 2014, № 1 (3).
12. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. и др. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций // Лечащий Врач. 2012; 6: 2–7.
13. Нестерова И.В. Препараты Интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2010, № 2.
14. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др. Эффективность программы интерферон- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // Российский аллергологический журнал. 2013; 2 (2): 213–216.
15. Феклисова Л.В., Галкина Л.А., Линькова Ю.Н. Возможности использования синтетических интерферонов в терапии вирусных инфекций у детей // Педиатрия. 2013; 92 (1): 105–109.
16. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др. Оптимизация интерферон- и иммунотерапии у иммунокомпрометированных детей с ассоциированными вирусно-вирусными инфекциями: повторные острые респираторные вирусные и различные герпесвирусные инфекции // Аллергология и иммунология. 2013; 14 (2): 87–88.
17. Янина М.А., Осидак Л.В., Милькинт К.К., Суховецкая В.Ф., Образцова Е.В. Аденовирусная инфекция (АДВИ) у детей. Возможность использования в терапии препарата Виферон (гель и суппозитории).
18. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008; 63, Suppl. 86: 8–160.
19. Bousquet J., Schünemann H.J., Samolinski B. et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis (2012) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs // J. Allergy Clin. Immunol. 130 (5): 1049–1062.
20. Федоскова Т.Г. Особенности ведения больных круглогодичным аллергическим ринитом при острых респираторных вирусных инфекциях.
21. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у детей // Вестник отоларингологии. 2013, 5, с. 73–75.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама



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

-  **БЛОКИРУЕТ** размножение вируса
-  **ЗАЩИЩАЕТ** здоровые клетки от заражения
-  **ВОССТАНАВЛИВАЕТ** баланс иммунной системы
-  **РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности
-  **СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 001142/02
P N 000017/01

 Виферон Суппозитории

 **ферон** | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова

О. С. Наумова

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Широкая распространенность астмы, изменение тяжести ее течения, неудовлетворенность результатами терапии тяжелой астмы побуждают к углублению исследований по фенотипированию астмы. Индивидуальный подход к диагностике и лечению астмы у подростков всегда должен учитывать физические, социальные, психологические особенности этого возрастного периода.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, фенотипы, диагностика, лечение, профилактика.

Abstract. The prevalence of asthma, severity change, dissatisfaction with the treatment of severe asthma to encourage in-depth study on the phenotyping of asthma. An individual approach to the diagnosis and treatment of asthma in adolescents should always take into account the physical, social, psychological characteristics of this age period.

Keywords: bronchial asthma, teenagers, adolescent, phenotype, diagnostics, therapy, prevention.

Часть 1

Несмотря на то, что термин «фенотип» был предложен еще в начале XX века, процесс идентификации фенотипов астмы и создания на этой основе классификационных критериев болезни оказался не совсем простым.

Фенотипы астмы у детей

Проблемы патофизиологической неоднородности и клинической многоликости различных форм бронхиальной астмы (БА) активно разрабатывались отечественными учеными [1, 2], в той или иной степени находили отражение в различных классификациях [3], а современный этап изучения БА ознаменован включением понятия о гетерогенности непосредственно в определение болезни: «Астма является гетерогенным заболеванием, характеризуется, как правило, хроническим воспалением дыхательных путей» [4].

Фенотипирование заболевания и связанного с ним эндотипирования ста-

новится ключевым для выбора оптимальной терапии при астме, позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению, разработке индивидуальных схем терапии данного заболевания и эффективных алгоритмов применения лекарственных препаратов [5].

Фенотип (от греческого слова *phainotip* — являю, обнаруживаю) рассматривается как совокупность характеристик, присутствующих индивиду на определенной стадии развития, своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды; это клинически наблюдаемые паттерны, клинические и морфологические находки, ответ на лечение. Фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов, это то, что мы видим и, возможно, можем изменить. Эндотип описывает ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа астмы.

Возраст является одним из главных факторов, формирующих фенотип астмы, и включает в себя патофизиологические события, экспозицию аллергенов и триггеров, а также изменения естественного течения болезни. Важные

аспекты гетерогенности детской бронхиальной астмы и ее течения в различных возрастных группах нашли свое отражение в современных клинических руководствах [6, 7].

Возрастная периодизация в клинических руководствах по детской астме опирается на особенности течения заболевания и основана на практическом удобстве, при этом выделяются следующие возрастные группы: младенцы (0–2 лет); дети дошкольного возраста (3–5 лет); школьники (6–12 лет); подростки. Следует отметить, что в международном масштабе официального определения точного возраста для подростков нет. Термин «подростки» не упоминается в международных конвенциях, но Организация объединенных наций признает подростками людей в возрасте 10–19 лет, т. е. людей, чей возраст ограничен рамками второго десятилетия жизни. Современная наука определяет подростковый возраст в зависимости от страны, региона проживания, культурно-национальных особенностей, а также пола (от 10–12 до 17–18 лет). В большинстве работ

¹ Контактная информация:
astang@mail.ru

по возрастной периодизации указывается, что подростковый возраст у мальчиков длится с 13 до 16, а у девочек — с 12 до 15 лет; выделяют младший подростковый — 11–13 лет; старший подростковый — 14–15 лет, а также юношеский возраст — от 17 до 21 года у юношей и от 16 до 20 лет у девушек, то есть временные границы юношеского возраста (17–21 год) также дифференцируются в зависимости от пола. Девочки и девушки на год раньше вступают в эти периоды развития и раньше их завершают. Это обусловливается влиянием пола на интенсивность роста и развития. Каждый из этих периодов развития характеризуется своими особенностями. Предложенная возрастная периодизация построена на биологическом принципе: этот период охватывает время от начала полового созревания до момента, когда молодой организм обретает способность к эффективной репродуктивной функции (переходный, или пубертатный, период) [8].

Развитие представлений о меняющихся характеристиках астмы в различные возрастные периоды отражено в согласованном отчете ассоциации практикующих аллергологов (PRACTALL). В документе отмечается, что различные фенотипы БА могут быть определены с учетом возраста ребенка и пусковых факторов болезни. Распознавание этих различных фенотипов и тяжести заболевания может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии [6]. На рис. приведен подход к определению фенотипов БА у детей в возрасте старше 2 лет, изложенный в согласованном отчете. Преобладание того или иного фенотипа полезно для решения проблем диагностики и лечения, однако фенотипы могут сочетаться и давать феномен перекрытия.

Принципы дифференцирования фенотипов бронхиальной астмы согласно данным рекомендациям распространяются на детей дошкольного и школьного возраста и включают вирусиндуцированный фенотип; астму, индуцированную физической нагрузкой; фенотип аллергической (аллерген-индуцированной) астмы и бронхиальной астмы неизвестной этиологии. Наиболее частый и заметный фенотип среди детей более старшего возраста — аллергическая (атопическая) бронхиальная астма. Отсутствие специфического аллергического триггера может указывать на фенотип неаллергической бронхиальной астмы. Однако клиницисты должны рассматривать вероятность

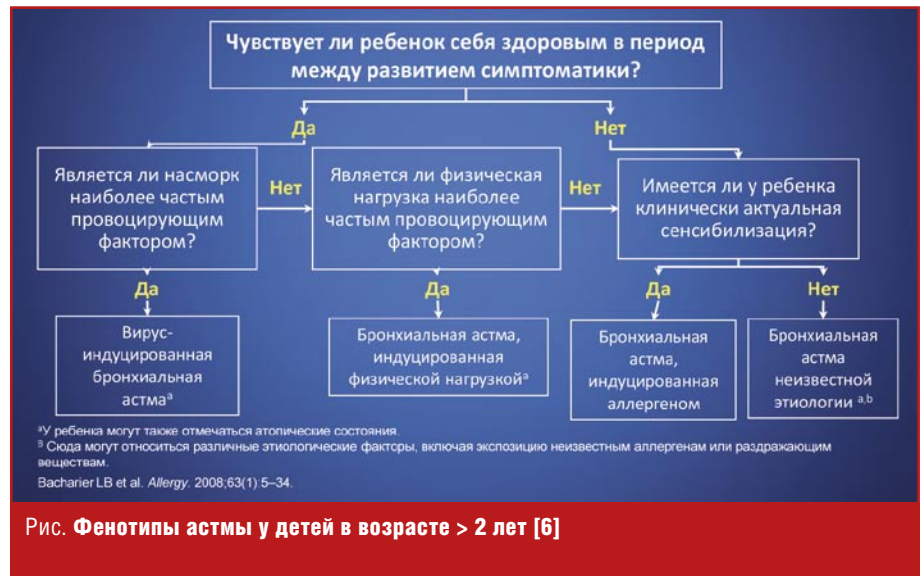


Рис. Фенотипы астмы у детей в возрасте > 2 лет [6]

данного фенотипа с осторожностью, поскольку невозможность идентифицировать аллергический триггерный феномен может являться лишь свидетельством того, что он просто не был обнаружен [6, 7].

Проблемы фенотипирования астмы у подростков уже длительное время остаются в фокусе внимания, но до настоящего времени нет полного представления о формировании, а также стабильности фенотипов, особенно в связи с отсутствием продольных исследований. Не заявлены отличительные особенности фенотипов в отношении тяжести или длительности заболевания. Фенотип охватывает клинически значимые свойства болезни, но не обязательно связывает эти характеристики с этиологией и патофизиологией заболевания [9, 10].

Фенотипы БА различаются по тяжести, эффективности лечения, риску неблагоприятных исходов, риску прогрессирующего снижения функции легких и формирования необратимой бронхиальной обструкции. Представление об астме как единой болезни уходит в историческое прошлое, и все больше исследователей рассматривают астму как клинический синдром, требующий не только фенотипической детализации [11, 12], но и анализа возрастной динамики, оценки эволюции и прогноза течения болезни.

Возрастная эволюция болезни

Одной из обсуждаемых тем в клинической аллергологии и пульмонологии является сравнительный анализ распространенности астмы в различных возрастных группах. Если показатели распространенности астмы у детей дошкольного и школьного возраста выше, чем у подростков,

то означает ли это, что астма «исчезает» в пубертате, с тем чтобы вновь появились ее симптомы в зрелом возрасте? Связано ли это с естественным течением болезни или на этот процесс откладывает отпечаток «структура личности подростка, в которой, как писал Л. С. Выготский, нет ничего устойчивого, окончательного и неподвижного. В ней переход, все течет».

Оценка возрастной эволюции болезни от детства к зрелости представляет возможность получить ответы на вопросы об основных тенденциях в изменении распространенности болезни. В связи с тем, что большинство эпидемиологических исследований последних лет, касающихся распространенности БА, не всегда основывалось на методах стандартизированного сбора и анализа данных и, следовательно, не позволяло осуществлять корректные сравнения многочисленных данных, полученных в разных странах, было организовано уникальное эпидемиологическое исследование, которое внесено в Книгу рекордов Гиннеса в 2004 г. как самое большое эпидемиологическое исследование у детей. В нем участвовали 1018846 детей из 105 стран мира, 306 научно-исследовательских центров из многих стран Европы, Северной и Латинской Америки, Африки, Австралии. Это Международное исследование астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), в основе которого лежит стандартизированная методология, рекомендованная и одобренная Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) [13–15].

В первой (1993–1997) и третьей (2000–2003) фазах ISAAC участвовали

две возрастные группы детей: 13–14 лет и 6–7 лет. В России исследования, выполненные по программе ISAAC в Москве в 1993 г., предусматривали анкетирование только старшей возрастной группы. Обследование двух возрастных контингентов 13–14 и 6–7 лет впервые было проведено в Новосибирске под руководством проф. С. М. Гавалова по инициативе академика РАМН, проф. А. Г. Чучалина и под патронажем проф. Д. Шарпена (Франция). Издание валидизированного вопросника ISAAC на русском языке позволило провести исследования во многих других регионах России и улучшить диагностику БА у детей. Основные результаты российских исследований показывают, что в обеих возрастных группах распространенность симптомов БА была сопоставима со среднемировыми и северо-западноевропейскими показателями [16].

Программа ISAAC позволила выявить значительную вариабельность симптомов в различных регионах и даже внутри одной страны. Анализ результатов выполнения программы ISAAC в России показывает, что даже в опубликованных работах отмечаются неточности в методологии исследований и трактовке полученных данных. Причинами этого можно считать отсутствие единого координационного центра проведения подобных исследований в России.

Распространенность БА очень вариабельна и составляет от 0,5% до 15–20% в детской популяции. В разных странах мира частота бронхиальной астмы увеличивается: во многих англоязычных странах сообщается об увеличении распространенности заболевания. Однако эти тенденции также вариабельны. В настоящее время опубликованы результаты III фазы программы ISAAC, представляющей собой повторение I фазы исследования через 5–10 лет в 106 центрах из 56 стран. В большинстве стран распространенность признаков астмы существенно не изменилась между I и III фазами (1993–2003) и в некоторых странах даже уменьшилась.

Встречаемость текущих симптомов (за предшествующие 12 месяцев) изменялась медленно от 13,2% до 13,7% у детей 13–14 лет (среднее увеличение 0,06% в год) и от 11,1% до 11,6% у детей 6–7 лет (среднее увеличение 0,13% в год). Частота тяжелой астмы и распространенность астмы, измеренной с помощью видеоопросников, колебалась незначительно [17].

Корректное сравнение динамики эпидемиологических данных, полученных по стандартизированной методоло-

гии ISAAC в России, возможно только в двух регионах. В Москве за период с 1993 по 2002 г. зафиксирован рост распространенности текущих показателей почти в 2,5 раза, особенно ночных симптомов. В Новосибирске сравнение результатов 1996 и 2002 гг. свидетельствует о стабильной частоте признаков БА у старших и младших школьников (это единственные данные по России, которые вошли в представленные выше результаты программы ISAAC, фаза III). Сохраняется преобладание легких, редко рецидивировавших форм патологии в обеих возрастных группах (81,2% и 81,5% соответственно), отмечен прогрессивный рост тяжелых приступов удушья у восьмиклассников, зарегистрировано увеличение сочетанного поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта (с 3,7% до 4,8%).

С 2003 г. исследований в мире по стандартизированным координированным эпидемиологическим программам не проводилось, поэтому с этого времени не представляется возможным оценить распространенность и тяжесть астмы в мировом масштабе и нельзя экстраполировать полученные данные на регионы, где подобные исследования не были проведены, хотя в последующем выполнялись инициативные исследования с использованием вопросников и методологии ISAAC в других регионах России и мира.

Эти исследования не позволяют дать однозначного ответа на вопрос об изменении фенотипов астмы от раннего детства к подростковому периоду, поскольку применение вопросника ISAAC ограничено по возрастному параметру — школьники младших (6–7 лет) и старших (13–14 лет) классов, без привлечения других возрастных категорий детей [14].

В связи с этим большой интерес представляет анализ специальной исследовательской программы, ориентированной на подростков в возрасте от 15 до 18 лет. Для этой группы Комитетом экспертов Европы по астме и аллергии был разработан новый инструмент исследования — вопросник GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) [18].

Вопросник GA²LEN состоит из четырех разделов: паспортные данные; вопросы о наличии у респондента бронхиальной астмы и астма-подобных симптомов, аллергического ринита (АР), атопического дерматита (АД). Кроме информации об аллергических болез-

нях в вопроснике GA²LEN учтены факторы риска формирования и обострения БА, АР и АД. В феврале 2005 г. состоялось совещание рабочей группы GA²LEN, которая обобщила 18 когортных исследований с рождения, оценивающих астму и атопию. Первое исследование началось в Дании, большинство последующих — в Северной и Западной Европе (Великобритания, Германия, Норвегия, Швеция, Нидерланды). С 1996 г. когортные исследования с рождения были начаты в Испании и Италии. Ежегодно стартовало по крайней мере одно новое исследование когорт с рождения, 7 — только в 1996–1997 гг. 5 больших исследований в Норвегии, Швеции, Нидерландах и Германии набирали более 3000 участников каждое.

Эти исследования оценивали распространенность, естественное течение, факторы риска астмы и атопических заболеваний. В большинстве случаев исследования проводились в больших городах (или городах с метрополитеном), что позволяет оценивать эти результаты только для городов, переносить их на население страны в целом нельзя [19].

В России в рамках международного исследования GA²LEN было проведено изучение распространенности БА в популяции подростков двумя исследовательскими центрами России в Москве и Томске [20]. В указанных центрах на основании собственных баз данных создана сплошная выборка детей в возрасте от 15 до 18 лет.

В исследование были включены 2014 подростков (1004 в Москве и 1010 — в Томске). При условном распределении 1:1 выборки обоих исследовательских центров по количеству включенных пациентов были сопоставимы ($p = 0,818$). Распределение подростков, включенных в исследование по полу, было следующим: 44,6% мальчики и 55,4% девочки. При этом значимых различий как между регионами проживания респондентов, так и внутри групп по географическому признаку (Москва и Томск) установлено не было. Средний возраст подростков исследуемой группы составил $15,48 \pm 0,02$ года. Однако при разделении по половому признаку установлено, что девочки были старше мальчиков во всей популяции и в городе Томске ($p < 0,05$), чего не отмечается для подростков Москвы.

При анализе распространенности симптомов астмы в целом в популяции и в зависимости от региона проживания установлено, что показатели, отражающие наличие или отсутствие респираторных симптомов у всех подростков,

включенных в исследование, были сопоставимы. Зарегистрировано достоверно большее число девочек с респираторными симптомами как в общей популяции респондентов, указавших на наличие астма-подобных симптомов (Москва и Томск), так и среди подростков, проживающих в Томске. В Москве подобной тенденции не отмечено.

Наличие клинически диагностированной бронхиальной астмы зарегистрировано у 7,2% детей в возрасте от 15 до 18 лет, что почти в 3 раза меньше показателя, отражающего распространенность симптомов астмы среди всех включенных в исследование. Распределение подростков, имеющих диагноз БА, по полу в целом в исследуемой популяции и при внутригрупповом анализе в Томске было сопоставимым. В Москве диагностируемая БА чаще встречается среди мальчиков (66,2%, $p = 0,035$).

Для оценки вероятности диагноза астмы на фоне астма-подобных симптомов был проведен расчет отношения шансов (OR — odds ratio). Установлено, что вероятность клинического диагноза БА в 8,84 раза чаще у детей с жалобами на астма-подобные симптомы (Confides Interval 95% (CI 95% 6,04–13,26)). Таким образом, проведенное исследование демонстрирует значительную распространенность астмы и симптомов болезни в популяции подростков, однако также не позволяет сделать определенные выводы о фенотипической трансформации подростковой астмы.

Сведения об исходах бронхиальной астмы у детей, о возможности и частоте ее перехода в бронхиальную астму у подростков и взрослых достаточно противоречивы. В ряде когортных исследований было продемонстрировано, что симптомы БА, впервые появившиеся в детстве, часто сохраняются всю жизнь или возобновляются в зрелом возрасте после продолжительной ремиссии [21]. Однако есть убедительные доказательства того, что в ряде регионов БА у детей имеет в большинстве случаев благоприятное течение и может закончиться спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде.

Как показало проведенное швейцарскими учеными восьмилетнее исследование, в котором приняли участие 2160 подростков, действительно, распространенность астмы постепенно падает. Так, в 1997 году распространенность бронхиальной астмы в исследуемой возрастной группе составила 8,2% (что совпадало с данными по 1992 году), а в 2000 году этот показатель составил 7,5%. Пароксизмальные симптомы астмы в 1997 году испытывали 1,2% под-

ростков, а в 2000 г. подобных случаев вообще не было выявлено. Пять лет назад высокая чувствительность к комнатным аллергенам регистрировалась у 25% обследованных, к уличным аллергенам — у 29,8%, тогда как три года спустя значения этих показателей составили соответственно 21,6% и 16% [22].

Опубликованные швейцарскими коллегами данные представляют значительный интерес для аллергологов, пульмонологов и педиатров, тем не менее, они противоречат данным других исследовательских групп и нуждаются в дополнительной проверке. По-прежнему остается актуальным вопрос, «исчезает» ли астма у подростков или происходит только временная ремиссия болезни, с формированием иногда даже более тяжелых форм у взрослых.

Проспективные и ретроспективные исследования свидетельствуют о несомненной связи «детской» и «взрослой» бронхиальной астмы. Считают, что бронхиальная астма, начавшаяся в детстве, у значительной части подростков может не диагностироваться [50], и в то же время болезнь в 60–80% случаев персистирует у лиц, достигших зрелого возраста [23, 24].

В когортном продольном исследовании астмы у 1456 детей в возрасте 1, 2, 4, 10 и 18 лет (в нем использовались вопросники по симптомам астмы, кожные тесты, спирометрия, определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, бронхопровокационные тесты и определение клеточного состава индуцированной мокроты) получены следующие результаты. В соответствии с клиническими данными среди участников были выделены следующие группы: никогда не имевшие астмы (с рождения до 18 лет); персистирующая астма (симптомы с 10 до 18 лет — 69,0% в когорте астматиков); ремиссия астмы (диагноз был в возрасте 10, но не 18 лет — 31,0% в когорте астматиков); подростковая астма (с началом симптомов в возрасте 18, но не 10 лет — 36,9% из всей когорты 18-летних астматиков). Участники, у которых наступила ремиссия астмы в подростковом периоде, в возрасте 10 лет имели более низкую бронхиальную гиперреактивность, лучшие показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), больший прирост на бронходилататоры, в основном это были мальчики. В индуцированной мокроте содержание клеток было ниже, даже чем в группе никогда не имевших астмы. Отличительным признаком подростковой астмы было эозинофильное

воспаление дыхательных путей: содержание эозинофилов в индуцированной мокроте у них было выше, чем в других группах, и составляло 3% (интервал от 0,7 до 6,6%), в то время как при персистирующей астме 1% (0–3,9%), при ремиссии — 0,3% (0–1,4%) [25].

В соответствии с позицией специалистов, изложенной в документе PRACTALL [6], принципы дифференцирования фенотипов бронхиальной астмы идентичны для детей как дошкольного (от 0 до 5 лет), так и школьного возраста (от 6 до 12 лет), однако сохраняются ли и для подростков такие подходы?

Представляет интерес работа по возрастной эволюции астмы, в которой динамика БА от детского до подросткового периода была проанализирована в 10-летнем лонгитудинальном когортном исследовании [44]. Автором установлено, что тяжесть течения является одной из наиболее стабильных характеристик болезни. Ею изучены исходы и возрастная динамика у 357 подростков в возрасте 15–17 лет. В подростковом возрасте распределение БА по степени тяжести было следующим: 31,40% — тяжелая персистирующая БА (112 пациентов), 14,84% — средне-тяжелая персистирующая (53 пациента), 15,40% — легкая персистирующая (55 человек), 38,36% — легкая интермиттирующая (137 больных).

Начавшись тяжело, БА оставалась тяжелой в подростковом возрасте у 93% больных, несмотря на длительную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Среднетяжелое начало болезни в 1/3 случаев прогрессировало к подростковому возрасту, у 37% больных становилось легким. БА с легким дебютом в большинстве случаев (91%) оставалась легкой к подростковому возрасту. Легкие формы БА, по-видимому, не имеют высокого риска со временем стать тяжелыми, вне зависимости от объема проводимой терапии. В течение всего периода детства диагноз меняется в основном в диапазоне между среднетяжелой и легкой персистирующей формами. В исследуемой когорте пациентов клиничко-функциональная ремиссия болезни отмечена только у 15 (4%) подростков при обследовании в 16 лет, среди них 2 девочки и 13 мальчиков (3% и 4% соответственно, $p > 0,05$). Все эти пациенты имели в детском возрасте легкую атопическую БА (8% от всех больных легкой БА в когорте). ■

*Продолжение читайте
в следующем номере.*

Консенсус (ПРИМА). Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Резюме. В предложенном Консенсусе рассматриваются лишь принципы использования иммуномодулирующих препаратов у детей с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями в амбулаторной практике и не касаются средств, применяемых в стационарных условиях.

Ключевые слова: дети, иммуномодулирующие препараты, острые респираторные вирусные инфекции.

Abstract. The suggested consensus considers only principles of immunomodulating preparations application in children with acute respiratory viral infections in out-patient practice and do not concern the preparations used in hospital conditions.

Keywords: children, immunomodulating preparations, acute respiratory viral infections.

Этот согласительный документ (Консенсус) предназначен педиатрам, перед которыми стоит проблема выбора препарата, способного повлиять на заболеваемость детей с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Он будет полезен специалистам, которые в своей повседневной работе сталкиваются с пациентами, имеющими склонность к этим инфекциям. Целесообразность данного документа обусловлена широким, порой необоснованным и нерациональным, применением иммуномодулирующих препаратов у детей в амбулаторной практике. В большинстве случаев они назначаются необдуманно, нанося серьезный ущерб здоровью детей. Для повышения уровня знаний и получения базовых представлений о препаратах, используемых для иммуностимуляции детей с частыми ОРВИ, предлагается данный Консенсус, в создании которого участвовали ведущие специалисты России.

Следует отметить, что в предложенном Консенсусе рассматриваются лишь принципы использования иммуномодулирующих препаратов у детей в амбулаторной практике и не касаются средств, применяемых в стационарных условиях.

Документ состоит из 5 глав и краткого словаря иммунологических терминов.

Первая глава посвящена основным положениям об иммунитете. Вторая глава — заболеваниям и состояниям с нарушениями иммунной системы. В третьей главе описана диагностика нарушений иммунной системы, клинические и лабораторные признаки, алгоритм обследования. Четвертая глава посвящена иммуностимулирующим препаратам в клинической практике, критериям их назначения, а пятая — ограничениям в применении иммуномодулирующих препаратов.

Основные положения об иммунитете

Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — это способ защиты организма от генети-

чески чужеродных веществ — антигенов экзогенного и эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

Выделяют врожденный (от англ. *innate immunity*), или естественный, и адаптивный (от англ. *adaptive immunity*), или приобретенный (от англ. *acquired immunity*), иммунитет. В иммунологической практике чаще используют термины врожденный и адаптивный иммунитет или врожденный и адаптивный иммунный ответ.

Ушли в прошлое такие термины, как «неспецифический иммунитет», «неспецифическая иммунологическая реактивность» и им подобные.

Врожденный (неспецифический, конституциональный) иммунитет обусловлен анатомическими, физиологическими, клеточными или молекулярными особенностями, закрепленными наследственно. Как правило, не имеет строгой специфичности к антигенам и не обладает памятью о первичном контакте с чужеродным агентом. Врожденный иммунитет обеспечивает распознавание и элиминацию патогенов в первые несколько минут или часов после их проникновения в организм, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют. Функция системы врожденного иммунитета осуществляется через разнообразные клеточные элементы (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, НК-клетки, НКТ-клетки, некоторые гемопоэтические клетки) и гуморальные факторы (естественные антитела, цитокины, комплемент, белки острой фазы, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.). Клетки врожденной иммунной системы не образуют клонов. Отсутствие клональности в организации врожденной иммунной системы — одно из ее основных отличий от адаптивной иммунной системы.

Адаптивный (приобретенный) иммунитет может быть активным, когда он возникает после перенесенного заболевания или после введения вакцины. Приобретенный пассивный

иммунитет развивается при введении в организм готовых антител, в том числе при введении лечебной сыворотки или передаче антител новорожденному с молозивом матери или внутриутробным способом. Адаптивный иммунитет предназначен для тонкого узнавания чужого даже при минимальных различиях от своего.

Врожденный и приобретенный иммунитет представляют собой две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции. Иммунные реакции выполняют не только специальную функцию защиты от микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, но несут и другую, более разнообразную физиологическую функцию.

Иммунные реакции при определенных условиях могут приносить вред. Например, на повторное поступление больших доз чужеродного белка организм отвечает бурной и стремительной реакцией, которая может закончиться смертельным исходом. Относительным несовершенством может характеризоваться и такая мощная защитная реакция, как воспаление, которое в случае локализации его в жизненно важном органе приводит иногда к большим и непоправимым разрушениям тканей. Функция отдельных защитных факторов может быть не только ослаблена, но и изменена. Если в норме иммунные реакции направлены на уничтожение чужеродных агентов — бактерий, токсинов, вирусов и др., то при патологии эти реакции начинают действовать и против собственных нормальных, неизменных клеток и тканей. Таким образом, иммунные реакции, защитные по своей природе, могут оказаться причиной и патологических состояний: аллергии, аутоиммунных процессов и др.

Заболевания и состояния с нарушениями иммунной системы

Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицит — это нарушение способности иммунной системы распознавать, запоминать и элиминировать из внутренней среды организма агенты чужеродной генетической природы. Выделяют генетически обусловленное первичное иммунодефицитное состояние (ПИДС). Дефект конкретных генов может приводить к нарушению работы целых иммунных органов (например, при синдроме Ди Джорджи), дефекту или остановке дифференцировки клеток на определенной стадии (например, агаммаглобулинемия или тяжелая комбинированная иммунная недостаточность), недостатку или отсутствию передачи внутриклеточных сигналов и вследствие этого нарушению работы клеток (например, гипер-IgM-синдром). Некоторые генетические отклонения, вызывающие ПИДС, наследуются сцепленно с половой X-хромосомой, эти заболевания передаются по женской линии мальчикам от здоровых матерей — носительниц патологических генов. Другие заболевания наследуются аутосомно-доминантно, при этом достаточно одного поврежденного гена для развития заболевания. В таких семьях можно проследить больных с ПИДС в каждом поколении. Большая часть ПИДС наследуются аутосомно-рецессивно, когда каждый из родителей является здоровым носителем дефектного гена, а при сочетании двух таких генов у ребенка развивается заболевание. Такие формы наследования нередко встречаются при близкородственных браках.

Запоздалый диагноз ПИДС может негативно отразиться на прогнозе течения болезни. Радикальными формами лече-

ния ПИДС считают трансплантацию гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК) и генную терапию.

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (IUIS, International Union of Immunological Societies, affiliated to World Health Organisation) выделяют несколько основных групп ПИДС:

- дефицит антителопродукции;
- комбинированные иммунодефициты (поражение Т-клеточного звена иммунитета);
- иммунодефициты, связанные с другими наследственными дефектами (синдромы);
- дефекты системы фагоцитоза;
- дефекты системы комплемента;
- дефекты ауторегуляции.

В данном разделе приведены только отдельные примеры ПИДС, которые на сегодняшний день насчитывают более 250 нозологий. Очень важно, чтобы педиатры были более внимательны по отношению к ПИДС, что будет способствовать более своевременной диагностике и терапии данной группы заболеваний.

Респираторные инфекции у детей

В структуре респираторных инфекций у детей на долю вирусных инфекций приходится 97%, бактериальных — 2%, на прочие возбудители (хламидии и микоплазма) — 2% (Ю. В. Лобзин, 2009).

Возбудителями ОРВИ могут быть вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4-го типа), аденовирус (более 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (2 серовара), рео- и риновирусы (113 сероваров). Большинство вирусов РНК-содержащие, исключение оставляет аденовирус, в вирион которого входит ДНК.

Основными возбудителями бактериальных инфекций являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, а также *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, *Moraxella catarrhalis* и другие грамотрицательные бактерии. С этими возбудителями связаны частые повторные респираторные инфекции у детей, которые объясняют нарушениями иммунитета. В большинстве случаев нарушения функции иммунной системы, как правило, не связаны с генетическими дефектами.

В настоящее время отсутствуют унифицированные подходы к терминологии и классификации иммунной недостаточности у детей, не связанной с генетическими дефектами. Предлагаются такие термины, как «вторичная иммунная недостаточность», «часто болеющий ребенок», иммунокомпрометированный ребенок, дисфункция иммунной системы, запаздывание развития иммунной системы, транзиторный вторичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит с изменениями местного иммунитета. Однако данная терминология не нашла широкого применения в клинической практике.

В МКБ-10 отдельно выделяют синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) как результат поражения иммунной системы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Клиническим признаком нарушения функционирования иммунной системы в эти периоды является нетипичное течение острых и хронических инфекционных воспалительных процессов, торпидность и неэффективность адекватно назначенной терапии. Изменения в иммунном статусе в таких случаях носят обратимый характер. Они могут сопровождать соматические заболевания или могут быть результатом фармакологического воздействия.

Наиболее важной и актуальной проблемой педиатрии является вопрос о том, можно ли рассматривать фено-

мен частых повторных респираторных инфекций у детей как проявления иммунодефицита. Следует отметить, что в России и во многих странах мира именно частые респираторные инфекции у детей являются основной причиной посещения врача, госпитализаций, необоснованного назначения антибиотиков, развития осложнений. В России эта проблема обозначена как часто болеющие дети.

Часто болеющие дети (ЧБД) — это не нозологическая форма и не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, преимущественно раннего и дошкольного возраста, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них.

В настоящее время выделяют также группу детей, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями. Это дети всех возрастных групп (младенцы, школьники, подростки), у которых в зависимости от возраста острые респираторные заболевания (ОРЗ) наблюдаются с частотой от 4 раз до 8 раз в год, с длительностью заболевания, превышающей 14 дней. Течение каждого ОРЗ, как правило, тяжелое, с наличием бактериальных осложнений и необходимостью применения антибактериальной терапии.

Позиция отечественных педиатров по критериям отнесения ребенка в группу часто болеющих отличается от позиции ВОЗ. По международным данным, частота ОРВИ 8 раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения.

Причинами частой заболеваемости могут быть различные факторы:

- экзогенные:
 - высокая контагиозность возбудителей ОРВИ;
 - низкий материальный и культурный уровень семьи;
 - взрослые и другие дети в семье с хроническими очагами инфекции;
 - раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений;
 - пассивное курение;
 - питание дефицитное по макро- и микронутриентам;
 - ятрогенное воздействие на иммунную систему антибиотиков и других фармакологических препаратов;
 - нарушения экологии окружающей среды;
- эндогенные (часто транзиторные, связанные с возрастными особенностями иммуногенеза):
 - дисбаланс Th1/Th2-клеток в сторону преобладания Th2-лимфоцитов;
 - гиперпродукция ИЛ-4, ИЛ-5;
 - гипопродукция ИФН- γ ;
 - недостаточность sIgA;
 - нарушение фагоцитоза нейтрофильными гранулоцитами;
 - недостаточность sIL-2 R.

В силу наличия возрастных особенностей иммунного ответа и в результате высокой распространенности аллергических заболеваний, диспансерная группа ЧБД многими педиатрами и иммунологами рассматривается как клиническая «маска» ранее не диагностированных аллергических заболеваний дыхательных путей. Среди ЧБД высокая частота больных респираторной аллергией (от 60 до 80%). Наблюдение в течение 5 лет за 95000 детей подтвердили связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием бронхиальной астмы.

У детей с высокой восприимчивостью к вирусным и к бактериальным микроорганизмам следует исключать такие заболевания, как:

- первичные иммунодефициты;
- первичная цилиарная недостаточность;
- пороки развития легких и бронхов;
- респираторная аллергия;
- бронхолегочная дисплазия;
- рецидивирующий бронхит;
- бронхоэктатическая болезнь;
- пороки сердца;
- гельминтозы;
- сахарный диабет;
- муковисцидоз.

Таким образом, дети, имеющие склонность к частым вирусным и бактериальным инфекциям, это патогенетически разнородная группа. Определяющая роль в формировании характера патологии принадлежит конституции. Выраженность клинических проявлений зависит от комбинации факторов окружающей среды. Иммунные нарушения вторичны, носят функциональный характер. Для уточнения спектра патологии необходимо использовать анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные методы.

Диагностика нарушений иммунной системы: клинические и лабораторные признаки. Алгоритм обследования

Данные анамнеза

Ключевой задачей диагностического поиска при обследовании ребенка из группы ЧБД является исключение ПИДС. Далее обследование должно быть направлено на поиск хронических заболеваний, определяющих рецидивирование респираторных инфекций.

О возможности иммунодефицита (в первую очередь первичного) при сборе анамнеза врача должны насторожить тяжело протекающие, рецидивирующие инфекционные заболевания, а также их сочетание с аутоиммунной, тяжелой аллергической патологией и опухолями.

К заблуждениям относится мнение, что ПИДС проявляются только на первом году жизни, а состояния с дебютом в более старшем возрасте относятся к вторичным иммунодефицитам. В зависимости от генетического дефекта и степени его выраженности, микробиологического окружения, уровня медицинской помощи явные признаки ПИДС могут возникать как в первые месяцы жизни, так и в 3–4 года, в школьном возрасте и даже во взрослом возрасте (например, при ОВИН). Поэтому при наличии клинических признаков ПИДС должен исключаться в первую очередь, вне зависимости от возраста пациента.

Международное иммунологическое сообщество предложило для педиатров первичного звена и родителей критерии, позволяющие заподозрить первичный иммунодефицит. Наличие у ребенка более одного из этих признаков должно не только настораживать, но и служить показанием для более внимательного осмотра и углубленного обследования.

Признаки, настораживающие в отношении ПИДС:

- наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний или выявленного иммунодефицитного состояния.
- развитие вакцинальных инфекций после вакцинации БЦЖ и других живых вакцин;

- отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии, необходимость внутривенного введения антибиотиков для разрешения инфекции;
- более двух тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.) в течение жизни;
- очаги инфекции необычной локализации (например, абсцесс печени или мозга);
- инфекционные процессы, вызванные условно-патогенной флорой (*Aspergillus*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*, пневмоцисты и др.);
- упорная диарея у ребенка первых лет жизни;
- частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей (более 2 синуситов в год или более 2 пневмоний в год);
- частые гнойные отиты;
- повторные кожные гнойные процессы;
- упорная молочница у детей старше 1 года.

Однако нередко причинами повторных инфекций, особенно одной и той же локализации, являются морфологические дефекты органов и другая неиммунологическая патология. Поэтому при сборе анамнеза необходимо выяснять:

- были ли выявлены морфологические дефекты (например, пиелоэктазии либо пороки развития легких/дыхательной трубки);
- нет ли у ребенка признаков аллергического заболевания (обострение ринита в одно и то же время года), в том числе и бронхиальной астмы (признаки обструкции на фоне ОРВИ, хороший эффект от применения бронхорасширяющих средств);
- есть ли у ребенка признаки гастроэзофагеального рефлюкса (отрыжка, полидипсия по ночам, покашливание в горизонтальном положении, упорная гиперемия дужек неба и др.).

Клиническая картина

Иммунодефицит подозревают при частых инфекциях с тяжелым затяжным течением или необычными осложнениями. Возбудителями инфекций могут быть как обычные бактерии, так и редкие или условно-патогенные микроорганизмы.

Дети с нормальным иммунитетом могут болеть банальными инфекциями верхних дыхательных путей до 5–8 раз в год (дошкольники), с уменьшением их числа в более старшем возрасте, но при иммунодефиците инфекции протекают дольше и полного выздоровления между ними часто не происходит.

Сбор анамнеза и осмотр ребенка являются наиболее важным этапом обследования больного с подозрением на наличие иммунодефицитного состояния. Они помогут в первую очередь заподозрить генетические и неиммунологические причины инфекций, позволят сузить спектр лабораторных и инструментальных исследований.

Необходимо помнить, что стандартные «скрининговые» методы обследования не всегда позволяют исключить многие ПИДС, для подтверждения которых необходимо проведение специализированных, высокотехнологических лабораторных тестов и/или молекулярно-генетического обследования. В связи с этим при наличии соответствующего анамнеза и клинической картины, неправильно отвергать наличие ПИДС при получении нормальных результатов стандартного иммунологического исследования (так называемого иммунного статуса).

Лабораторная диагностика иммунологических нарушений

Лабораторные исследования подтверждают или опровергают предварительный клинический диагноз, основанный на характере инфекции, дебюте заболевания, данных семейного анамнеза и физикального обследования.

Выделяют три этапа иммунологической диагностики.

Первый этап (иммунологические тесты первого уровня). Выявляют обобщенные характеристики или грубые дефекты иммунной системы.

Второй этап (иммунологические тесты второго уровня). Более тщательный анализ состояния иммунитета проводят на втором этапе обследования, если были выявлены отклонения в ориентировочных тестах или, при отсутствии таковых, если подозреваются редкие дефекты иммунной системы, например, в системе цитокинов, пролиферативной способности лимфоцитов, экспрессии определенных рецепторов и маркеров активации. По показаниям проводят тесты для оценки противовирусного, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

Третий этап (тесты третьего уровня) проводится в исследовательских лабораториях. При его проведении оцениваются фосфорилирование и внутриклеточное распределение некоторых белков в ответ на стимуляторы. К этой же группе относят и молекулярно-генетические исследования.

Иммуотропные препараты в клинической практике. Критерии их назначения

Общие сведения и механизмы действия

Для лечения заболеваний с нарушениями иммунитета применяются различные фармакологические препараты, в том числе средства для иммунотерапии. Термин «иммунотерапия» чаще всего используется для описания активной и пассивной иммунизации при воздействии на организм хозяина против микроорганизмов. В настоящее время это более широкое понятие. Возможен делеция (удаление) клонов, формирование толерантности или переключение одного типа иммунного ответа на другой (иммунная девиация). Как правило, иммунотерапия многих заболеваний иммунологически неспецифична (т. е. не направлена против определенного антигена). Исключением является иммунотерапия аллергических заболеваний (аллергенспецифическая иммунотерапия).

В качестве примеров доказанной необходимости и эффективности иммунотерапевтических вмешательств можно привести заместительную терапию ПИДС, антицитокиновую терапию аутоиммунных заболеваний, использование иммунодепрессантов при трансплантации органов, применение препаратов интерферонов при отдельных заболеваниях (интерферон- β используется при рассеянном склерозе, разнообразных опухолях, показана его эффективность при гемобластозах; успешно используется интерферон- $\alpha 2b$ при гепатите С, лейкозе, хроническом миелолейкозе).

Однако в реальной клинической практике частым поводом для применения иммуотропных препаратов являются острые респираторные вирусные инфекции, когда часто болеющим детям назначаются иммуностимуляторы, предназначенные для укрепления или повышения иммунитета.

Следует отметить, что знание иерархии иммунной системы и сложных механизмов ее регуляции позволяют избежать дискредитации самой идеи иммунотерапии. В современной иммунологии определение иммуномодуляции звучит следующим образом: «Иммуномодуляция — это связанные

с изменением иммунного ответа вмешательства, включая воздействия на регуляторные (Treg) и специфические Т- и В-клетки, формирование анергии, толерантности, переключение иммунного ответа (девиация), модификацию воспалительного процесса, связанного с адгезией, хемотаксисом, сигнальными взаимодействиями между иммунными клетками». Лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью и восстанавливающие функцию иммунной системы в терапевтических дозах, называют иммунокорректорами.

При этом препараты, повышающие активность иммунной системы, называются иммуностимуляторами. Их применяют при иммунодефицитных состояниях.

Иммунодепрессанты используют для снижения функций и подавления активности иммунной системы. Их применяют при трансплантации органов и тканей, при аутоиммунных заболеваниях.

Иммуномодуляторы это препараты, которые в зависимости от дозы, схемы применения, состояния иммунной системы способны вызывать разнонаправленный иммунный ответ — повышать пониженные и понижать повышенные показатели иммунного статуса.

Отсюда необходимо учитывать, что:

- иммуномодулирующая терапия не является этиотропной;
- назначение иммуномодулирующей терапии должно быть персонализировано и основано на результатах клинической оценки иммунного статуса;
- в некоторых случаях (при соответствующих показаниях) иммуномодулирующая терапия назначается для лечения и профилактики ОРЗ у детей, склонных к частой и длительной заболеваемости.

На сегодняшний день нет общепринятой классификации иммуотропных препаратов.

Абсолютные показания для назначения иммуномодуляторов

- Первичные иммунодефициты;
- трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток;
- сепсис, хронический кожно-слизистый кандидоз.

Исключение: селективная недостаточность IgA. Препараты иммуноглобулинов не назначаются из-за риска быстрого образования анти-IgA-антител, способных формировать анафилаксию.

Относительные показания для назначения иммуномодулятора

- Клинические проявления хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося традиционной адекватной терапии;
- дети, болеющие ОРВИ более 8 раз в год, всегда с затянувшимся осложненным течением;
- дети с атопическим дерматитом, осложненным персистирующей бактериальной, грибковой, вирусной инфекцией.

У здорового человека нет конкретной мишени для действия иммуномодуляторов. При выборе иммуотропных препаратов необходимо прогнозировать возможные последствия вмешательства в работу иммунной системы, где важная роль отводится процессам саморегуляции.

Иммуотропные препараты для лечения и профилактики частых острых респираторных инфекций у детей

В настоящее время в России имеется большое количество зарегистрированных препаратов, которые декларируются как иммуномодуляторы, однако далеко не все из них имеют доказательную базу. Публикации, посвященные иммуномо-

дуляции у детей, часто болеющих ОРВИ, появились с конца 90-х годов прошлого столетия и были посвящены эффективности использования растительных адаптогенов, тимических экстрактов и бактериальных агентов (монопрепарат клубничного экстракта, содержащего липополисахарид и смеси бактериальных лизатов). Для оценки эффективности и безопасности иммуномодуляторов необходимо ориентироваться на научные публикации, где на основе тщательно разработанного дизайна исследования приводятся данные по эффективности препарата. Вместе с тем для многих препаратов растительного происхождения, биологически активных добавок, позиционируемых как иммуномодуляторы или иммуностимуляторы, отсутствует доказательная база, но доказана их безвредность или легкое адъювантное действие. При выборе препаратов следует учитывать оценку эффективности и безопасности препарата в доказательной базе данных. В связи с этим применение иммуотропных препаратов в клинической практике вызывает много скептических вопросов. Кохрейновским центром (Cochrane Collaboration) был проведен метаанализ, посвященный оценке эффективности использования иммуномодулирующих препаратов у детей с целью профилактики частых респираторных инфекций. Результаты данного метаанализа показали, что на фоне применения иммуномодулирующих препаратов частота ОРВИ снижается в среднем на 40%.

Таким образом, назначение иммуотропных препаратов в профилактических целях у детей, склонных к частым вирусным и бактериальным инфекциям, оправдано при соблюдении определенных правил. Прежде чем назначить иммуотропный препарат ребенку, врач должен исключить альтернативные заболевания, протекающие под маской ОРВИ, знать механизм действия этого средства, его терапевтический индекс (эффективность/безопасность), показания и противопоказания. В затруднительных случаях желательна консультация иммунолога/аллерголога.

Показаниями для назначения иммуотропных препаратов у детей в амбулаторных условиях являются:

- ЧБД с хроническими заболеваниями рото- и носоглотки (назофарингиты, тонзиллиты);
- ЧБД с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей (синуситы, круп, ларинготрахеиты);
- ЧБД с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхолиты, пневмонии);
- частые рецидивирующие инфекции, возникающие при условии своевременного проведения адекватной стандартной терапии;
- наличие персистирующих вирусных инфекций в организме ребенка, подтвержденное результатами лабораторных исследований (ПЦР-диагностика).

Не назначаются иммуномодуляторы с профилактической целью у здоровых детей.

Особенности назначения иммуномодуляторов при аллергических заболеваниях

Среди иммуотропных препаратов, используемых при аллергических заболеваниях, следует выделить лекарственные средства, которые воздействуют на патогенез болезни и/или частоту вирусных и бактериальных инфекций. На этиопатогенез аллергических болезней существенное влияние оказывает аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), действующая на раннюю и позднюю фазу аллергического ответа. Она приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повы-

шением чувствительности к медиатору аллергии — гистамину. После ее проведения восстанавливается активность Treg, секретирующих ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β , что ведет к ограничению продукции аллерген-специфических IgE-антител, увеличению синтеза IgG4 и IgA, перестройке представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции и индукции Т-клеточной толерантности. Баланс IgA, IgE и IgG является решающим для эффективности АСИТ. Увеличение продукции IgG4 после проведения АСИТ не только подавляет аллерген-индуцированное IgE-опосредованное высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, но также влияет на аллерген-специфический Т-клеточный ответ *in vitro*, подавляя связывание аллерген-IgE комплексов с АПК.

Снижение частоты ОРВИ у детей, предрасположенных к атопии, можно рассматривать как один из методов иммунопрофилактики бронхиальной астмы. Повторные респираторные инфекции у детей с атопией в раннем возрасте снижают барьерную функцию слизистой оболочки дыхательных путей и облегчают формирование респираторной аллергии. Кроме того, ОРВИ провоцируют развитие гиперреактивности бронхов. В настоящее время описан вирусиндуцированный фенотип бронхиальной астмы, при котором респираторные инфекции являются ведущим этиологическим фактором формирования и провокации обострений заболевания. Проведение профилактических курсов бактериальных вакцин снижает частоту приступов бронхиальной астмы, потребность в короткодействующих адrenomиметиках и препаратах базисной терапии, причем результаты существенно улучшаются после повторного курса лечения.

Ограничения в применении иммуномодулирующих препаратов

При применении иммуностропных препаратов существуют определенные ограничения, которые необходимо принимать во внимание. Так, интерфероны имеют короткий срок жизни, примерно 15 мин. Активность клеток, вырабатывающих интерфероны, резко снижается через 6–12 ч от начала острого респираторного вирусного заболевания, после чего продукция прекращается, запасы истощаются, и в период наступившей толерантности бессмысленно их дополнительно стимулировать.

Эффективность индукторов интерферона ниже, чем препаратов интерферонов, однако они более физиологичны. При введении в организм таких средств фармакотерапевтический эффект может наступить сразу, поэтому они при определенных условиях используются в остром периоде острого респираторного вирусного заболевания. Следует отметить индивидуальную чувствительность организма к этим препаратам. Один и тот же индуктор интерферона может быть очень эффективным у одних пациентов и абсолютно бесполезным у других. Недостатком терапии индукторами интерферона можно считать неспецифический стимулирующий эффект, который может привести к продукции разнонаправленных типов интерферонов. Вследствие этого они оказывают как противовирусный и иммуномодулирующий эффекты, так и иммуносупрессивное действие (ИФН- β). Причем соотношение в продукции этих цитокинов непредсказуемо.

Заместительная терапия аналогами интерферонов также имеет свои ограничения. Так как, препараты интерферона эффективны только при попадании вируса и его размножении, например при гриппе, профилактически применять

их бессмысленно. Необходимо учитывать и то, что вирусы размножаются в геометрической прогрессии каждые 20–30 мин, в то время как интерфероны начинают вырабатываться лишь в первые часы болезни, то есть на фоне вирусной интервенции. Введение экзогенных интерферонов облегчит течение болезни, но не предотвратит ее. Учитывая, что дети до трех лет имеют меньшую активность выработки интерферонов, синтез их снижается в холодное время года, у ослабленных, переутомленных хроническими болезнями детей, имеющими не только вирусную этиологию, лечение не должно ограничиваться только препаратами этого ряда. Препятствием к применению препаратов интерферонов может стать и гриппоподобный синдром, который в начале лечения развивается практически у всех больных. Продолжительность подъема температуры (нередко с ознобами, артралгиями и миалгиями) может составлять от 4 до 12 ч. Это связано с образованием ИЛ-1, простагландина E2 и FNO-6. Выраженность проявлений уменьшается при предварительном назначении парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов. При длительном (многомесячном) лечении интерферонами могут отмечаться системные проявления (анорексия, снижение массы тела, бессонница, чувство постоянной усталости, миалгии, головные боли, алопеция).

Когда, кому и зачем назначаются иммуномодулирующая терапия?

Когда?

Когда имеются показания для ее назначения и отсутствуют противопоказания.

Кому?

Тем пациентам, у которых имеются клинические признаки первичного иммунодефицита, и больным с нарушениями иммунной регуляции (строго по показаниям).

Иммуномодуляторы не должны назначаться здоровым лицам.

Зачем?

Иммуномодулирующая терапия назначается для восстановления нарушенных функций иммунной системы.

Что?

Использоваться должны только те иммуномодуляторы, которые прошли доклинические и клинические испытания в соответствии с Нормативными правовыми актами Российской Федерации и методическими указаниями, регламентирующими все этапы доклинических и клинических испытаний, и получили разрешение на медицинское применение в качестве иммуномодуляторов. При иммунной недостаточности нельзя подменять применение иммуномодуляторов назначением средств, стимулирующих иммунный ответ (БАД, ПД, комплексы минералов, витаминов и других биологически активных).

Более обширный материал по использованию иммуномодулирующих препаратов в педиатрической практике опубликован в книге «ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус)».

Полный список экспертов:

В.А.Ревакина, Н.И.Ильина, Н.А.Геппе, М.М.Абелевич, Н.Г.Астафьева, А.В.Горелов, А.Л.Заплатников, Т.Н.Елкина, Н.А.Иванова, А.В.Камаев, Е.П.Карпова, Л.В.Козлова, И.Г.Козлов, Е.И.Кондратьева, Е.Г.Кондюрина, Д.С.Коротовцев, Л.В.Лусс, И.В.Макарова, А.Б.Малахов, Т.П.Маркова, Н.Г.Машукова, А.П.Продеус, Ю.П.Резников, Т.Б.Сенцова, М.С.Совенкова, Р.М.Файзулина. ■

Таблица

Клинические критерии диагностики анафилаксии*

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

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

* ПСВ — пиковая скорость выдоха.

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

* Д. Ш. Мачарадзе. Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития // Лечащий Врач. 2012. № 4.

Таблица

Факторы и причины, при которых риск развития анафилаксии повышается*

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

* Д. Ш. Мачарадзе. Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития // Лечащий Врач. 2012. № 4.

Таблица

Перечень наиболее распространенных возможных причин анафилаксии*

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

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

* Д. Ш. Мачарадзе. Анафилаксия: некоторые факторы риска ее развития // Лечащий Врач. 2012. № 4.

Таблица

Взаимодействия ОТС анальгетиков-антипиретиков*

Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Парацетамол	Стимуляторы моторики ЖКТ	Повышение абсорбции парацетамола (усиление действия)
Другие ОТС анальгетики-антипиретики	β-адреноблокаторы	Антагонизм с гипотензивным действием
	Ингибиторы АПФ	
	Ингибиторы МАО обратимые	Усиление действия НПВС
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	Хинолоны и фторхинолоны	Возможно повышение риска судорог
	Алендроновая кислота	Возможно усиление побочных эффектов НПВС на ЖКТ
	Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвообразования
	Мифепристон	НПВС не рекомендуется принимать ранее 8–12 суток после отмены мифепристона
	Диуретики	Повышение риска нефротоксичности НПВС
	Циклоспорин	
	Калийсберегающие диуретики	Возможно повышение риска гиперкалиемии
	Литий	Возможно снижение экскреции лития (риск токсичности)
	Баклофен	Возможно снижение экскреции баклофена (риск токсичности)
	НПВС	Избегать одновременного применения двух НПВС и более (усиливаются побочные эффекты)
	Ритонавир	Возможно повышение плазменных концентраций НПВС
	Сульфаниламочевина производные	Возможно усиление действия сульфаниламочевина
	Метотрексат	Возможно снижение экскреции метотрексата
	Фенитоин	Возможно усиление действия фенитоина
	Сердечные гликозиды	НПВС могут обострять сердечную недостаточность, снижать клубочковую фильтрацию и повышать плазменные концентрации сердечных гликозидов
Ацетилсалициловая кислота	Антикоагулянты	Повышение риска кровотечения
	Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвенного действия
	Мифепристон	Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты в течение 8–12 суток после отмены мифепристона
	Ацетазоламид	Снижение экскреции ацетазоламида (повышение токсичности)
	Спиронолактон	Антагонизм с диуретическим действием
	Анальгетики	Усиление побочных эффектов. Избегать сочетания
	Антациды	Повышение экскреции ацетилсалициловой кислоты в щелочной моче
	Метоклопрамид	Усиление действия ацетилсалициловой кислоты (ускорение абсорбции)
	Метотрексат	Снижение экскреции и повышение токсичности метотрексата
	Сульфинпиразон	Ослабление действия сульфинпиразона
	Вальпроаты	Усиление действия вальпроатов
	Фенитоин	Усиление действия фенитоина
Ибупрофен	Моклобемид	Усиление действия ибупрофена
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	Литий	Снижение экскреции лития (риск токсичности)
	Баклофен	Снижение экскреции баклофена (риск токсичности)
	Метотрексат	Снижение экскреции метотрексата
Метамизол	Барбитураты	Усиление эффектов метамизола
	Кофеин	
	H ₂ -блокаторы	
	Кодеин	
	Анаприлин	
	Сарколизин	Повышение гематотоксических эффектов метамизола
	Мерказолил	
	Алкоголь	Потенцирование эффекта алкоголя
	Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия
	Циклоспорины	Снижение концентрации циклоспоринов в плазме крови

* Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, С. В. Чаусова. ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь: механизм действия и профиль безопасности // Лечащий Врач. 2015. № 1.

Коррекция массы тела

как эффективный метод лечения остеоартроза

Ю. В. Полякова¹

Л. Е. Сивордова, кандидат медицинских наук

Ю. Р. Ахвердян, кандидат медицинских наук

Б. В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Зборовский, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

ФГБНУ НИИ КнЭР РАМН, Москва

Резюме. Развитие первичного остеоартроза тесно связано с избыточной массой тела. Представлены результаты исследования эффективности коррекции массы тела при лечении пациентов с первичным остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, избыточная масса тела, болевой синдром, немедикаментозная терапия, лечебная физкультура, занятия в бассейне, силовые тренировки, «скандинавская ходьба», обучающие программы для пациентов, коморбидные состояния.

Abstract. Development of primary osteoarthritis is closely related to overweight. Our purpose was to research clinical efficiency of body weight correction in the treatment of patients with primary osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, overweight, pain, non-pharmacological therapy, land-based exercise, water-based exercise, strength training, Nordic walking, self-management and education.

Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов, на которое приходится более 70% взрослых от 55 до 78 лет [1]. Широкая распространенность, хронический болевой синдром и большой процент развития временной и стойкой нетрудоспособности при ОА оказывают негативное влияние на жизнь пациентов и общество в целом [2].

Сегодня ОА называют гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [3].

В настоящее время заболевания суставов рассматриваются не только с позиции локальной патологии, но и с позиции нарушения многих факторов обмена веществ. Наряду с ожирением у больных гонартрозом особенно

часто выявляется патология сердечно-сосудистой системы (ССС), включая артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные нарушения, вплоть до инсульта. Особенного внимания заслуживает факт двойного повышения частоты развития ИБС у лиц с гонартрозом по сравнению с соответствующим контингентом больных без признаков гонартроза [4].

Из-за сложного сочетания различных причин и механизмов развития ОА и с учетом высокой частоты коморбидных заболеваний лечение ОА представляет сложную задачу. Классическая медикаментозная терапия ОА приводит к целому ряду нежелательных лекарственных реакций. Хирургическое лечение ОА у пациентов старшей возрастной группы не всегда возможно из-за наличия противопоказаний (риск тромбоза, эмболических осложнений, нестабильности эндопротеза, инфекционных осложнений) [5]. Раннее эндопротезирование при заболеваниях суставов также имеет ряд недостатков. Пропорционально давности операции возрастает потребность в замене искусственного сустава или

одного из его компонентов [6]. В связи с этим большое значение придается методам немедикаментозной терапии ОА. В частности, в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. немедикаментозная терапия рассматривается как «ядро» методов лечения этого заболевания. К ним относят: выполнение упражнений на суше и в воде, силовые тренировки, использование обучающих программ для больных и коррекция повышенной массы тела [7].

Лечение ожирения при ОА представляется особенно важным, так как, согласно современным данным, оно является фактором риска развития не только ОА, но и многих других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [8]. До 44% случаев сахарного диабета (СД), 23% ИБС и до 41% АГ обусловлены избыточным весом и ожирением [9]. Важно отметить, что в России в настоящее время более чем у 25% населения диагностируется ожирение, а у 55% — избыточная масса тела [10].

Нарушения функции суставов и ограничения трудоспособности, как

¹ Контактная информация:
jpolyakova@yandex.ru

правило, сопровождающие ОА, в свою очередь приводят к увеличению индекса массы тела (ИМТ) и индуцируют развитие кардиоваскулярных болезней и СД [11]. В настоящее время роль избыточной массы тела в возникновении и прогрессировании ОА признается большинством авторов. При этом значимым является превышение массы тела на 5,1% [12]. Тот факт, что ОА часто развивается в суставах, не имеющих отношения к прямому механическому воздействию избыточного веса, позволяет предположить, что имеются какие-то другие механизмы, связанные с ожирением, способные изменить метаболизм хрящевой и костной ткани и привести к развитию заболевания [13].

По данным литературы снижение массы тела на 5–10% от исходного уровня сопровождается уменьшением болевого синдрома при ОА [14], а также значительным улучшением течения СД, АГ, ИБС [10]. В основе снижения веса, бесспорно, лежит изменение пищевых привычек. В первую очередь рекомендуется уменьшение калорийности пищи за счет продуктов, богатых жирами и легкими углеводами, обогащение рациона за счет замены мясных и колбасных изделий на рыбные, введение достаточного количества продуктов, богатых клетчаткой (свежие овощи, фрукты, достаточное количество листовой зелени). Необходимо помнить и о режиме приема пищи, полезно дробное питание малыми порциями [15].

Диетические мероприятия при коррекции массы тела обязательно должны сочетаться с физическими нагрузками. Основная проблема при рекомендации снижения веса пациентам с ОА связана с низкой двигательной активностью данной группы больных по целому ряду факторов: усиление болей в суставах при расширении двигательной активности, обострение кардиоваскулярных заболеваний и болевого синдрома при занятиях в группах здоровья. В связи с этим пациентам с коморбидной патологией необходимо рекомендовать целый ряд специально подобранных реабилитационных мероприятий. Начинать занятия лечебной физкультурой лучше в режиме индивидуальных занятий с частым повторением упражнений в течение дня и постепенным наращиванием нагрузки, расширением объема движений во всех суставах. При выпол-

нении 30–40-минутной зарядки без обострения болевого синдрома рекомендуются занятия в группах.

С целью повышения эффективности проводимой терапии необходимо применять комплексную программу восстановительного лечения, включающую различные средства реабилитации (физические упражнения, гидрокинезотерапию, коррекцию положением, лечебный массаж, постизометрическую релаксацию мышц, физиотерапию и др.) в зависимости от периода заболевания и степени выраженности нарушения функции сустава. При начальных стадиях ОА без признаков нестабильности суставов можно рекомендовать ходьбу с постепенным увеличением нагрузки от 5 до 30 минут 3 дня в неделю. Аэробные упражнения (ходьба, езда на велосипеде, плавание, упражнения в бассейне) и изометрические нагрузки приводят к увеличению силы и выносливости мышц, а также способствуют снижению массы тела, что, в свою очередь, ведет к уменьшению нагрузки на сустав. Включение в комплекс лечебной физкультуры изометрических упражнений позволяет укрепить выносливость и силу мышц. При выраженной степени ОА с формированием контрактур суставов показана максимальная разгрузка пораженных суставов в сочетании с мероприятиями, направленными на улучшение подвижности суставов и увеличение ежедневной активности больного. Контролировать действие нагрузки на пораженные суставы можно, используя ортопедическую обувь, периодически — трость при ходьбе, при значительном поражении сустава — костыли локтевые «канадского типа» или ходунки и ортезы для суставов. Так, например, при ОА тазобедренных суставов хождение с тростью уменьшает нагрузку на 50% [16–18].

Физические упражнения в воде, гидрокинезотерапия позволяют заниматься лечебной физкультурой пациентам с большим весом, сочетанной патологией нагрузочных суставов и позвоночника, заболеваниями ССС. В бассейне значительно облегчаются движения, что снижает нагрузку на осевую скелет, одновременно вовлекаются в работу практически все группы мышц, улучшается кровообращение органов и тканей, что сопровождается повышенными энергозатратами. В результате высокой теплоемкости

воды усиливаются процессы обмена в жировой ткани. Необходимо помнить, что лечебные занятия должны проходить в прохладной или умеренно теплой воде не более 45 минут с предварительной 10–15-минутной разминкой на суше [19]. Для улучшения общего аэробного состояния мышц пациентам с ОА и ожирением рекомендуется ходьба по ровной местности в умеренном темпе с постепенным увеличением продолжительности до 30–60 мин. При болевом синдроме, не позволяющем длительные прогулки, показана «скандинавская» (или северная) ходьба — высокоэффективный и доступный вид физической активности, в котором используются определенная техника ходьбы и специальные палки для равномерного распределения нагрузки на мышцы всего тела. В отличие от бега, велоспорта или просто ходьбы «скандинавская ходьба» одновременно стимулирует работу мышц плечевого пояса, рук и живота, при этом разгружаются тазобедренные, коленные, голеностопные суставы и поясничный отдел позвоночника [20], сжигается на 46% больше калорий, чем при обычной ходьбе [21]. В то же время применение данной технологии восстановительного лечения позволяет, не оказывая существенного влияния на гемодинамические показатели, увеличить толерантность к физическим нагрузкам и повысить уровень качества жизни больных с патологией ССС за счет повышения их жизненной активности, психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного физическим и особенно эмоциональным состоянием [20, 22]. Во всех контролируемых исследованиях показано, что тренированность повышает переносимость физических нагрузок, а за этим стоит физическая и социальная активность пациентов [23]. Регулярные занятия позволяют улучшить координацию движений и укрепить мышечный корсет, что приводит к снижению риска падений, занятия на открытом воздухе способствуют активному синтезу витамина D₃, значительно снижая риск развития остеопороза и его осложнений (переломов) у лиц пожилого возраста [24]. Таким образом, использование немедикаментозных методов терапии ОА является важным компонентом лечения и реабилитации больных с этим заболеванием.

Целью данной работы было исследовать эффективность коррекции повы-

Таблица

Динамика клинических и лабораторных показателей ОА на фоне снижения массы тела

Показатель	1-я группа со снижением массы тела более 5 кг (n = 18, 23%)	2-я группа со снижением массы тела менее 5 кг и без снижения массы тела (n = 62, 77%)	Достоверность между группами
Выраженность боли по ВАШ в покое, мм			
До лечения После лечения Динамика	38,62 ± 3,98 13,87 ± 2,17 24,75 ± 2,25*	39,93 ± 4,09 24,19 ± 2,98 15,74 ± 3,51*	p = 0,022
Выраженность боли по ВАШ при ходьбе, мм			
До лечения После лечения Динамика	59,81 ± 4,34 26,31 ± 3,05 33,5 ± 2,97*	61,28 ± 3,91 42,44 ± 4,82 18,84 ± 2,88*	p < 0,001
Суммарный показатель по WOMAC, мм			
До лечения После лечения Динамика	989,13 ± 70,5 402,78 ± 23,5 580,35 ± 58,30*	1001,55 ± 36,7 648,55 ± 21,90 353 ± 11,8*	p < 0,001
Уровень С-реактивного белка, мг/л			
До лечения После лечения Динамика	9,23 ± 1,36 3,22 ± 0,72 6,01 ± 0,74*	9,38 ± 0,76 6,98 ± 0,61 2,4 ± 0,52*	p < 0,001
Уровень гликемии натощак, ммоль/л			
До лечения После лечения Динамика	4,84 ± 0,26 4,17 ± 0,15 0,67 ± 0,16*	4,94 ± 0,12 4,8 ± 0,18 0,14 ± 0,11	p = 0,009
Постприандиальная гликемия, ммоль/л			
До лечения После лечения Динамика	6,82 ± 0,31 5,11 ± 0,26 1,71 ± 0,29*	6,93 ± 0,35 6,34 ± 0,31 0,59 ± 0,33	p = 0,017
Уровень триглицеридов, ммоль/л			
До лечения После лечения Динамика	1,66 ± 0,11 1,28 ± 0,06 0,38 ± 0,08*	1,69 ± 0,12 1,58 ± 0,09 0,11 ± 0,10	p = 0,029
Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ммоль/л			
До лечения После лечения Динамика	1,06 ± 0,02 1,27 ± 0,04 0,21 ± 0,03*	1,1 ± 0,03 1,15 ± 0,03 0,05 ± 0,03	p < 0,001
Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, ммоль/л			
До лечения После лечения Динамика	2,77 ± 0,06 2,45 ± 0,05 0,32 ± 0,05*	2,81 ± 0,08 2,74 ± 0,06 0,13 ± 0,07	p = 0,029
Уровень систолического артериального давления, мм рт ст			
До лечения После лечения Динамика	135,00 ± 3,98 122,78 ± 2,40 12,22 ± 3,17*	141,45 ± 2,94 137,42 ± 2,26 4,0 ± 2,34*	p < 0,001
Уровень диастолического артериального давления, мм рт. ст.			
До лечения После лечения Динамика	77,22 ± 2,40 75,89 ± 1,43 1,33 ± 1,94	81,06 ± 1,59 79,97 ± 1,37 1,09 ± 1,46	p = 0,20
Примечание. * достоверная динамика на фоне лечения.			

Примечание. * достоверная динамика на фоне лечения.

шенной массы тела в лечении первичного ОА.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 80 пациентов с первичным ОА. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), 1986 г., 1991 г., Института ревматологии РАМН (1993 г.) [3]. Все пациенты обследовались как минимум дважды, при обращении к врачу и через 3 месяца. При первичном обращении проводилось полное клинико-лабораторное обследование.

Для оценки динамики уровня болевого синдрома у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов использовались функциональные индексы WOMAC. Пациенты с первичным ОА были в возрасте от 38 до 78 лет, из них было 52 (65%) женщины (средний возраст составил 52,08 ± 1,58 года) и 28 (35%) мужчин (средний возраст — 54,07 ± 2,0 года).

В исследование были набраны пациенты с повышенной массой тела. Всем больным была рекомендована гипокалорийная диета с пониженным содержанием животных жиров, лечебная физкультура в щадящем режиме без опоры на ноги, по возможности — «скандинавская ходьба», занятия в бассейне. Положительной динамики по снижению массы тела на 5 кг и более за 3 месяца удалось достичь 18 пациентам (23%).

Для изучения влияния снижения массы тела на клинические проявления ОА пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, которым удалось снизить массу тела на 5 кг и более (18 чел.), вторую — пациенты, у которых снижение массы тела составило менее 5 кг, и пациенты без снижения массы тела (62 чел.). В результате проведения исследования была оценена динамика клинических проявлений ОА, а также динамика показателей АД, углеводного и липидного обмена у данных групп больных. Данные представлены в табл.

Из таблицы видно, что на фоне снижения массы тела более 5 кг происходило достоверное снижение выраженности клинических проявлений ОА (уменьшение уровня болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при ходьбе,

суммарного показателя по WOMAC), С-реактивного белка. Одновременно отмечалось и уменьшение метаболических нарушений (снижение уровня гликемии и улучшение показателей липидного профиля).

В настоящее время получила распространение концепция о взаимосвязи между хроническим воспалением и заболеваниями, ассоциированными с ожирением [79]. Предполагается, что при увеличении массы жировой ткани увеличивается количество инфильтрирующих ее макрофагов. Эти данные легли в основу гипотезы о том, что воспалительный процесс в жировой ткани является причиной системных метаболических и сосудистых нарушений [25, 26]. Показано, что белая жировая ткань является активным эндокринным органом в связи с синтезом его клетками провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α , а также большого числа адипокинов [4], которые могут принимать активное участие в развитии дегенеративных изменений в суставах у пациентов с ожирением [27, 28].

Таким образом, изучение функций жировой ткани, биологии цитокинов и адипокинов, их активное взаимодействие и участие в иммунопатологических процессах способствует лучшему пониманию влияния массы тела на течение патогенетически взаимосвязанных между собой заболеваний. В результате регулярных физических нагрузок повышается качество жизни пациентов, поддерживается их социальная активность [29]. Снижение массы тела путем соблюдения диетических рекомендаций и включения в комплексное лечение ОА различных видов лечебной физкультуры позволяет улучшить функциональные возможности пациента за счет восстановления его физического, психологического и социального статуса до оптимально достижимого уровня, определяемого возможностями адаптационных механизмов организма. ■

Литература

- Зборовский А. Б., Мозговая Е. Э. Опыт лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (Обзор литературы) // Доктор.Ру. 2011. № 7. С. 49–52.
- Насонова В. А. Геронтологические проблемы ревматологии в XXI веке // Клиническая геронтология. 2009. № 8–9. С. 3–6.
- Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насоновой, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с.
- Насонова В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 2. С. 5–8.
- Макаров С. А. Актуальные проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава при ревматических заболеваниях (по данным зарубежной литературы за 2006–2011 гг. // Научно-практическая ревматология. 2012. № 2. С. 112–114.
- Аврунин А. С., Хрулёв В. Н., Невверов В. А., Борковский А. Ю. К вопросу о минимальном базовом стандартном комплексе предоперационного лабораторного исследования крови у пациентов с плановым первичным и ревизионным эндопротезированием тазобедренного сустава // Гений ортопедии. 2005. № 4. С. 135–142.
- McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. 2014. № 22. Р. 363–388.
- Будкова Е. В., Зборовский А. Б., Доронина И. В. и др. Клинико-патогенетическое значение определения маркеров метаболического синдрома у больных с остеоартрозом // Профилактическая и клиническая медицина. 2010. № 1. С. 61–65.
- Трошина Е. А. Стратегия ВОЗ по предотвращению ожирения. Первый день борьбы с ожирением в России // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 55–60.
- Павленко О. А. Лечение ожирения в рамках всероссийской наблюдательной программы безопасного снижения веса «Примавера» в г. Томске // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014. № 3 (8). С. 93–95.
- Zhang Y., Jordan J. M. Epidemiology of Osteoarthritis // Clin Geriatr Med. 2010. Vol. 26, № 3. Р. 355–369.
- Grazio S., Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131, № 1. Р. 22–26.
- Erlangga Y., Nelissen R. G., Ioan-Facsinay A. et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review // Ann Rheum Dis. 2010. Vol. 69. Р. 761–765.
- Насонова В. А., Мендель О. И., Денисов Л. Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. 2011. № 1. С. 29–37.
- Смолянский Б. Л., Лифляндский В. Г. Лечебное питание. Эксмо, 2010. 688 с.
- Алексеева Л. И. Современные подходы к лечению остеоартроза // РМЖ. 2003. № 4. С. 201–206.
- Глазков Ю. К., Епифанов В. А., Глазкова И. И. Комплексная реабилитация больных после хирургического лечения заболеваний и повреждений пателло-фemorального сочленения // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2009. № 8. С. 25–33.
- Черанова С. В., Чижов П. А. Лечебная физкультура в терапии остеоартроза тазобедренных суставов // Клиническая геронтология. 2009. Т. 15 (№ 8–9). С. 27–29.
- Блават О. З. Плавание как метод лечения ожирения студентов специального медицинского отделения в условиях вуза // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2010. № 1. С. 17–25.
- Keast M. L., Slovenc D., Angelo M. E. et al. Randomized trial of Nordic walking in patients with moderate to severe heart failure // J. Cardiol. 2013. № 29 (11). Р. 1470–1476.
- Полетаева А. Скандинавская ходьба. Здоровье легким шагом. СПб: Питер, 2013. 80 с.
- Tschentscher M., Niederseer D., Niebauer B. J. Health benefits of Nordic walking: a systematic review // Am. J. Prev. Med. 2013. Vol. 44 (№ 1). Р. 76–84.
- Князюк О. О., Абрамович С. Г., Амосова Т. Л., Кривошёнкова Е. В. Метод «скандинавской ходьбы» в реабилитации больных инфарктом миокарда на иркутском курорте «Ангара» // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. Т. 56 (№ 2). С. 83–86.
- Торопцова Н. В., Беневоленская Л. И. Остеопороз: современные подходы в профилактике остеопороза и переломов // РМЖ. 2003. № 7. Р. 398–402.
- Мазурина Н. В. 17-й Европейский конгресс по ожирению // Ожирение и метаболизм. 2009. № 4. С. 64–67.
- Симакова Е. С., Сивордова Л. Е., Романов А. И. и др. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии при остеоартрозе // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 4. С. 74–77.
- Полякова Ю. В., Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е. и др. Динамика функциональных индексов на фоне снижения массы тела у пациентов с остеоартрозом // Международный научно-исследовательский журнал. 2014. № 12. С. 95–97.
- Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В. и др. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 115 (№ 8). С. 69–72.
- Грехов Р. А., Александров А. В., Зборовский А. Б. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний // Терапевтический архив. 2009. № 12. С. 51–54.

Псориатический артрит.

Современные аспекты диагностики и лечения

З. Ш. Гараева¹, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор
Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук
Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Приводятся сведения о псориатическом артрите как хроническом системном заболевании. Изложены клинические проявления псориатического артрита. Псориатический артрит ассоциируется с псориазом, сопровождается патологией разных суставов с различной степенью тяжести. Приведены сведения о диагностике и методах лечения больных.

Ключевые слова: псориатический артрит, диагностика, рентгенологические признаки, симптоматическое лечение.

Abstract. The article provides information on psoriatic arthritis, a chronic systemic disease. Detailed clinical manifestations of psoriatic arthritis. Psoriatic arthritis associated with psoriasis, accompanied by various pathologies of joints with varying degrees of severity. The information about the methods of diagnosis and treatment of patients.

Keywords: psoriatic arthritis, diagnosis, radiological signs, symptomatic treatment.

Псориатический артрит — это хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, относится к группе серонегативных спондилоартропатий, сопровождающихся синовитом различной степени выраженности, включающим пролиферацию синовиальной оболочки в сочетании с суставным выпотом [1–3].

Характерная клиника для псориатического артрита формируется за счет развития эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [4].

Распространенность псориаза в популяции составляет от 2% до 8%, а псориатического артрита у больных псориазом колеблется от 13,5% до 47%. Псориатический артрит развивается в возрасте 20–50 лет, с равной частотой как у мужчин, так и у женщин [1, 5].

По данным современной литературы современное течение псориатического артрита характеризуется торпидным, резистентным к проводимой терапии течением, с формированием инвалидизирующих форм, с утратой трудоспособности в 30% случаев [1, 6, 7].

В настоящее время в патогенезе как псориаза, так и псориатического артрита ведущая роль отводится иммунной системе и генетической предрасположенности. Так, основным феноменом является формирование сложной сети взаимодействий иммунокомпетентных клеток, кератиноцитов, клеток синовиальной оболочки и цитокинов, относящихся к наиболее значимым маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях [1, 8]. При псориатическом артрите,

как и при других спондилоартритах, наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита, являясь индукторами воспаления и тканевой деструкции [1, 2, 9].

Генетическая детерминанта псориатического артрита, по данным отечественных и зарубежных исследователей, чаще всего определяется комплексом антигенов гистосовместимости и его определенными гаплотипами [10]. Кроме того, при псориатическом поражении суставов большое значение придается антигенам B27, B38, DR7, DR4, Sw6 и другим. Считается, что наличие антигена B38 ассоциируется с быстрым прогрессированием костно-хрящевой деструкции уже в ранний период развития заболевания, антигены B17 и Sw6 являются прогностическим фактором ограниченного числа пораженных суставов, антигенная структура B57 — множественного количества суставов, DR4 ассоциируется с деструктивным полиартритом [2, 4, 11].

Полиморфизм псориатических изменений кожи в сочетании с разнообразными формами поражения суставов, позвоночника и зачастую внутренних органов явился причиной разнообразной терминологии, встречающейся в научной литературе: псориатическая артропатия, псориатический артрит с системными и внесуставными проявлениями, псориатическая болезнь и др. [12, 13]. Однако при постановке диагноза следует помнить, что по МКБ-10 данная патология определяется как псориатический артрит (L 40.5). Выделяют следующие клинико-анатомические варианты суставного синдрома псориатического артрита [14]:

¹ Контактная информация: garaeva-zuhra@rambler.ru

- дистальный;
- моноолигоартрический;
- остеолитический;
- спондилоартритический.

Степень активности псориатического артрита характеризуется следующими номинациями:

- минимальная — характеризуется незначительными болями при движении. Утренняя скованность либо отсутствует, либо не превышает 30 минут. Температура тела соответствует физиологическим показателям, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не более 20 мм/час;
- умеренная — характеризуется болевым синдромом как в покое, так и при движении. Утренняя скованность достигает 3 часов, кроме того, в области суставов возможен умеренный экссудативный отек. Температура тела субфебрильная, СОЭ до 40 мм/час, возможен лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг;
- максимальная — характеризуется сильными болями в покое и при движении. Утренняя скованность превышает 3 часа. В области периартикулярных тканей отмечается стойкий отек. Температура фебрильная, выявляется значительное превышение биохимических лабораторных показателей [14].

Клинико-анатомический вариант поражения суставов устанавливается по преобладанию одного из симптомокомплексов в клинической картине заболевания. Так, например, при дистальном варианте будут преобладать изолированные поражения дистальных межфаланговых суставов [15, 16]. Асимметричное поражение будет наблюдаться при олигоартритической локализации процесса. Характерная локализация — это крупные суставы, чаще всего коленные. При полиартритическом варианте процесс будет носить симметричный характер и поражаться будут как крупные, так и мелкие суставы. Для остеолитического варианта псориатического поражения суставов будет характерна костная резорбция: внутрисуставная, акральный остеолит, истинная костная атрофия. Для спондилоартритического варианта характерно развитие сакроилеита и анкилозирующего спондилоартрита [14].

Помимо типичных форм, существуют атипичные варианты течения острого псориатического артрита:

- ревматоидноподобная форма, характеризуется поражением мелких суставов кистей, лучезапястных суставов и длительным течением;
- псевдофлегманозная форма, проявляется моноартритом с резко выраженным воспалительным процессом в области сустава и окружающих тканей, сопровождается высокой температурной реакцией, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ;
- подострая форма моноартрита типичной локализации с незначительной болью;
- первичное поражение сухожилий, суставных сумок, чаще всего ахиллобурсит.

При псориатическом артрите могут регистрироваться различные коморбидные состояния. Наиболее часто наблюдаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет.

Для диагностики псориатического артрита актуальными являются биохимические исследования крови и рентгенологические исследования суставов и позвоночника. Рентгенологические изменения при псориатическом артрите будут представлены следующими изменениями [14]:

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

- неравномерное сужение суставной щели;
- истончение, нечеткость, частичное или полное разрушение замыкающих пластинок;
- краевая деструкция в виде узур;
- остеопороз эпиметафизов;
- периостальные наслоения в области метафизов, вывихи и подвывихи;
- анкилозы;
- повышение интенсивности и потеря структуры периартикулярных мягких тканей;
- остеолит эпифизов мелких костей.

Для того чтобы выставить диагноз «псориатический артрит», актуальными диагностическими критериями можно считать следующие [14]:

- псориазные высыпания на коже;
- псориаз ногтей;
- псориаз кожи у близких родственников;
- артрит трех суставов одного и того же пальца кистей;
- подвывих пальцев рук;
- асимметричный хронический артрит;
- параартикулярные явления;
- сосискообразная конфигурация пальцев стоп и кистей;
- параллелизм течения кожного и суставного синдромов;
- боль и утренняя скованность в позвоночнике, сохраняется на протяжении не менее трех месяцев;
- серонегативность по ревматоидному фактору;
- акральные остеолиты;
- анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей и/или межфаланговых суставов стоп;
- рентгенологические признаки сакроилеита;
- синдесмофиты или паравертебральные оссификаты.

Критерии исключения псориатического артрита:

- отсутствие псориаза;
- серопозитивность по ревматоидному фактору;
- ревматоидные узелки;
- тофусы;
- тесная связь суставного синдрома с урогенитальной и кишечной инфекцией.

Дифференциальную диагностику при псориатическом артрите проводят с болезнью Бехтерева, реактивным артритом, подагрой, недифференцированной спондилоартропатией.

Лечебный маршрут псориатического артрита должен быть комплексным, так как при отсутствии адекватной терапии возможна деформация суставов с последующей инвалидизацией пациента. Основные цели лечения при псориатическом артрите: снижение активности воспалительного процесса в суставах, позвоночнике и энтезисах — местах прикрепления сухожилий; уменьшение проявлений псориаза кожи и ногтей; замедление прогрессирования разрушения суставов; сохранение качества жизни и активности пациентов [16, 17]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует лекарственных средств для полного излечения псориатического артрита, современные препараты позволяют управлять болезнью, снимая симптомы заболевания. В качестве симптоммодифицирующих препаратов используются нестероидные противовоспалительные препараты (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, диклофенак и др.), глюкокортикостероидные средства (преднизолон, бетаметазон, триамцинолон). Препаратами выбора болезньюмодифицирующих лекарственных средств являются метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуноמיד [14].

В период ремиссии или минимальной выраженности псориатического артрита показано санаторно-курортное лечение (Сочи, Мацеста, Пятигорск, Кемери, Кисловодск, Талги, Немиров, Краинка, Миргород) и бальнеотерапия (сероводородные, радоновые, сульфидные ванны). Бальнеотерапия используется крайне осторожно и только под наблюдением врача, в противном случае возможно обострение суставного синдрома.

Пациентам с псориатическим артритом в период ремиссии рекомендуют вести подвижный образ жизни и ежедневно заниматься лечебной физкультурой.

Таким образом, современное течение псориатического артрита проявляет тенденцию к более раннему началу заболевания, с малопредсказуемым течением и склонностью к формированию инвалидизирующих форм. Однако улучшить прогноз течения псориатического артрита позволяет систематический врачебный контроль и целенаправленная терапия с контролем лабораторных показателей. ■

Литература

1. Бадюкин В. В. Перспективы применения ингибиторов ФНО-α при псориазе и псориатическом артрите // Клиническая фармакология и терапия. 2005. № 14. С. 76–80.
2. Кунгуров Н. В. и соавт. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 1. С. 23–27.
3. Юсупова Л. А., Филатова М. А. Современное состояние проблемы псориатического артрита // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 24–28.
4. Беляев Г. М. Псориаз. Псориатическая артропатия (этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика). М.: МЕД-пресс-информ. 2005. 272 с.
5. Бадюкин В. В. Современная терапия псориатического артрита // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 3.
6. Довжанский С. И. Генетические и иммунологические факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 1. С. 14–18.
7. Коноваленко А. А. Состояние иммунной системы у больных осложненными формами псориаза // Медицинская панорама. 2008. № 2. С. 64–66.
8. Мельников А. Б. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 17–24.
9. Коротаева Т. В. Лефлуноמיד в терапии псориатического артрита (ПсА) // Фарматека. 2007. № 6. С. 24–28.
10. Кубанова А. А. с соавт. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47.
11. Бакулев А. Л. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка эффективности // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 112–117.
12. Кочергин Н. Г. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту // Русский медицинский журнал. Дерматология. 2006. Т. 14, № 15. С. 1151–1155.
13. Пирузян А. Л. Молекулярная генетика псориаза // Вестник РАМН. 2006. № 3. С. 33–43.
14. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с.
15. Коротаева Т. В. Стандарты терапии псориатического артрита // Научно-практическая ревматология. 2009. № 3. С. 29–38.
16. Аковбян В. А. с соавт. Применение кальципотриола в терапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 3. С. 45–46.
17. Шостак Н. А. Псориатический артрит: новые подходы к лечению // Клиницист. 2008. № 2. С. 41–45.

Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине

А. И. Мартынов*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

А. В. Наумов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Вёрткин*, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Алексеева**, доктор медицинских наук, профессор

П. С. Дыдыкина**, кандидат медицинских наук

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

** ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Резюме. Представлен обзор мнений экспертов РФ о «Ведении остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике». Сделаны принципиальные заключения.

Ключевые слова: остеоартрит, комплексное лечение, международный опыт.

Abstract. The review of RF expert opinions on «Observation of osteoarthritis with comorbidity in general medical practice» was presented. Principle conclusions were done.

Keywords: osteoarthritis, complex therapy, international experience.

Остеоартрит — гетерогенная группа хронических, дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний.

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным хроническим заболеванием суставов, которое встречается примерно у 11–13% населения; 81 млн больных ОА зарегистрированы в Германии, Италии, Франции, Великобритании, Испании и 383 млн больных — в России, Бразилии, Индии и Китае.

Значительное увеличение частоты ОА обусловлено прежде всего быстрым старением популяций и пандемией ожирения, поэтому ОА в настоящее время становится одной из основных проблем здравоохранения практически во всех странах. Прогнозируют, что к 2020 г.

Причины инвалидизации населения РФ (данные Федеральной службы государственной статистики, 2015) Таблица 1

Причины инвалидизации населения РФ	2005	2013
Болезни системы кровообращения	85,8	22,7
Злокачественные новообразования	17,5	16,0
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	11,5	6,5
Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин	6,7	3,6
Психические расстройства и расстройства поведения	4,8	2,7
Болезни нервной системы	4,0	2,4
Болезни глаза и его придаточного аппарата	5,8	1,8
Туберкулез	3,2	1,7
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	5,5	1,5
Болезни органов дыхания	5,1	1,4
Болезни органов пищеварения	2,1	1,3
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,0	0,9
Последствия производственных травм	0,7	0,3
Профессиональные болезни	0,3	0,2

встречаемость ОА в популяциях может достичь 57%, причем существенно увеличиваются и затраты на лечение.

Болезни костно-мышечной системы, где большую долю составляют больные с ОА, являются 3-й по частоте причиной инвалидизации населения РФ, вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологической патологией (табл. 1).

Распространенность ОА в России, по данным эпидемиологического исследования (Е. А. Галушко, 2011), составила 13%, что превышает официальные данные почти в 2 раза.

Среди больных с коморбидными состояниями (ССЗ, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких) 80% больных имеют

¹ Контактная информация:
nanton78@gmail.com

Таблица 2

Финансовые затраты на терапию ОА

Интервенции	Стоимость, руб	Комментарии
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при рецидиве боли	80–750	Рассчитано при использовании НПВП на 15–20 дней
Местные формы НПВП	400–1000	На 1 месяц применения
Симптоматические медленнодействующие препараты	900–1300	На 1 месяц приема
Ортопедические приспособления	1000–5000	Одноразовые траты (ортезы, стельки, обувь)
Колекальциферол	30–40	На 1 месяц приема

Таблица 3

Протокол врачебных интервенций при коморбидности ОА

С сердечно-сосудистыми болезнями		Согласие экспертов
1	Общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции	100%
2	Проверить наличие показаний для антиагрегантов и статинов	84,7%
3	Обсудить допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры	93,4%
4	Определить стартовую терапию боли	100%
5	Мониторинг артериального давления в сроки приема НПВП	58,8%
6	Определить нейропатический компонент боли	74,8%
7	ССЗ — относительное противопоказание для НПВП	42,6%
С сахарным диабетом 2-го типа		
1	Общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции	100 %
2	Проверить наличие показаний для метформина и инкретинов	78,4%
3	Обсудить допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры	86,7%
4	Определить стартовую терапию боли	100%
5	Определить наличие диабетической микро-, макроангиопатий, нейропатий	64,3%
6	Определить нейропатический компонент боли	68,7%

Таблица 4

Инициальная терапия болевого синдрома при остеоартрите

Препарат	Клинический результат		
	ОА без коморбидности	ОА и ССЗ	ОА и СД 2-го типа
Парацетамол	1,1	1,2	0,8
НПВП	2,3	2,4	2,1
Комбинация ХС, ГС и ибупрофена	2,4	2,5	2,4
Комбинация ХС, ГГ	1,5	1,9	1,3

Таблица 5

Клинический результат применения селективных НПВП при ОА без коморбидности

Препарат	Клинический результат		
	ОА без коморбидности	ОА и ССЗ	ОА и СД 2-го типа
Диклофенак	2,4	2,2	2,4
Кетопрофен	2,3	2,1	2,1
Лорноксикам	1,9	1,9	1,3
Ибупрофен	2,1	2,1	2,2
Ацеклофенак	2,1	1,9	2,3
Мелоксикам	1,9	1,9	1,3
Нимесулид	2,1	1,9	1,7
Целекоксиб	2,1	0,9	1,4
Эторикоксиб	2,3	2,1	1,7

боли в суставах, а у 59% — выявлены рентгенологические симптомы остеоартрита (А.В. Наумов, А.Л. Верткин, 2012).

Больные с ОА, без социального обеспечения, тратят 3000–4000 рублей ежемесячно для комплексной терапии заболевания (табл. 2).

В РФ отсутствуют единые стандарты по ведению больных с ОА на амбулаторном этапе (врачом общей практики). Следует отметить отдельные клинические рекомендации (в т. ч. НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой) или устаревшие стандарты ведения диспансерной группы.

Международный опыт показывает, что и при наличии единого стандарта и клинических рекомендаций, опубликованных национальными обществами, нет строгого выполнения регламентированных интервенций. К тому же рекомендации обществ Европейского союза и США не могут быть симметрично использованы в отечественной практике здравоохранения по целому ряду причин.

Накопленные данные в проблеме ОА свидетельствуют о невозможности подготовки единого регламентирующего документа для ведения больных с ОА по причине гетерогенности заболевания и, соответственно, множестве подходов к комплексной терапии. Международное общество ревматологов (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в 2014 г. подготовило Консенсус по ведению ОА, опираясь на мнение европейских, американских, японских и канадских экспертов в составе 13 специалистов.

Значительным недостатком данного документа является отсутствие последовательных действий при ОА в зависимости от коморбидности пациента. К тому же целый ряд интервенций (в т. ч. использование центральных анальгетиков) не могут быть использованы в практике здравоохранения РФ.

Все вышеуказанные обстоятельства послужили поводом к изучению мнения экспертов РФ, среди специалистов терапевтов, кардиологов, ревматологов, неврологов, реабилитологов, травматологов-ортопедов.

Из всех федеральных округов РФ в обсуждении приняли участие 100 экспертов. Это главные специалисты регионов РФ, научные сотрудники профильных НИИ, практикующие врачи, сотрудники медицинских ВУЗов.

Опросный лист содержал ряд модулей: стратегии ведения, инициальная

терапия боли, местная терапия боли, НПВП, симптоматические медленнодействующие препараты, лечение нейропатического компонента хронической боли, дополнительные средства в лечении ОА, немедикаментозные интервенции. Интервенции в модуль включались исходя из доказательных данных. Т.е. указанная интервенция встречается в двух и более клинических рекомендациях или иных официальных документах авторитетных международных, специализированных ассоциаций и обществ. Тем самым мы изначально отсеяли зачастую использующие в отечественной практике недоказанные интервенции при ОА.

Экспертам предложили оценку модулей в трех категориях фенотипа ОА:

- ОА без коморбидности;
- коморбидность ОА и ССЗ;
- коморбидность ОА и СД 2-го типа.

Если предложенную в модуле интервенцию отмечали 30% и более экспертов, то она автоматически попадала в консенсус, отражающий обобщенное мнение.

В каждой позиции модуля (медикаментозный, немедикаментозный метод) экспертам предлагалось оценить «клинический результат» конкретной интервенции. Данный критерий был специально введен для отражения конкретного мнения специалиста. «Клинический результат» — критерий, отражающий достижение клинической цели терапии ОА.

В случае оценки интервенций в блоке «инициальная терапия боли», «НПВП», «местная терапия боли» критерий «клинический результат» подразумевал оценку баллов от 0 до 3 по следующей схеме: «Отсутствует эффект от терапии» — 0 баллов; «Снижение интенсивности боли на 20%» — 1 балл; «Снижение интенсивности боли на 50%» — 2 балла; «Снижение интенсивности боли на 70%» — 3 балла.

В случае оценки интервенций в блоке «симптоматические медленнодействующие средства», «нейропатический и психогенный компонент хронической боли», «дополнительные средства» критерий «клинический результат» подразумевал оценку баллов от 0 до 3 по следующей схеме: «Не снижают дозу НПВП» — 0 баллов; «Снижают дозу НПВП на 1/3 от стартовой» — 1 балл; «Снижают дозу НПВП на 1/2 от стартовой» — 2 балла; «Позволяют отменить НПВП» — 3 балла.

В оценке стратегических вопросов ведения больных с ОА и коморбидно-

% больных нуждающихся в
в/с введении гиалуроновой...

Согласны

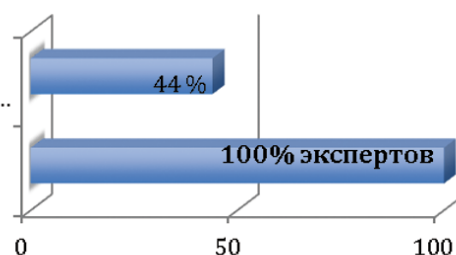


Рис. Мнения экспертов по показаниям к внутрисуставному введению препаратов гиалуроновой кислоты

Таблица 6

Местная терапия боли при остеоартрите

Препарат	Клинический результат		
	ОА без коморбидности	ОА и ССЗ	ОА и СД 2-го типа
Местные формы НПВП	1,3	1,65	1,01
Местные формы лидокаина	1,1	1,5	1,8
Местные формы капсаицина	1,2	1,3	1,2
Местные формы ХС	1,03	0,5	0,4

Таблица 7

Базисная (длительная) терапия ОА симптоматическими медленнодействующими препаратами

Препарат	Клинический результат		
	ОА без коморбидности	ОА и ССЗ	ОА и СД 2-го типа
Хондроитин сульфат	1,3	1,5	0,9
Глюкозамин сульфат	1,4	1,4	1,2
ХС + ГГ	2,2	2,5	2,6
Неомыляемые соединения авокадо и сои	1,6	1,5	2,2
Диацериин	1,2	1,6	1,1
Гиалуронаты	1,9	1,9	2,2

стью экспертам предлагался базовый набор манипуляций, требующий указать согласие или несогласие, а также дополнить собственными рекомендациями. Если предложенные рекомендации встречались у трех и более экспертов, они также вносились в консенсус.

Первичный материал был обсужден на Экспертном совете под председательством президента РНМОТ, академика РАН, профессора А. И. Мартынова. Членами совета были профессора по дисциплинам «внутренние болезни», «кардиология», «неврология», «ревматология», «реабилитология», «клиническая фармакология». Ведущие федеральные специалисты проблемы «остеоартрит» из НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, РНИМУ

имени Н. И. Пирогова внесли замечания и комментарии, нашедшие отражение в финализирующих формулировках консенсуса экспертов РФ.

I. Стратегические вопросы ведения ОА с коморбидностью

При первичном осмотре пациента с остеоартритом необходимо оценить и отразить в клинической документации:

- указать болезненные суставы;
- определить интенсивность боли (используя ВАШ), продолжительность, наличие стартовой боли (утром, после периода покоя);
- получить сведения о купировании предыдущих рецидивов боли;
- осмотреть и пальпировать сустав для оценки наличия: деформации сустава, выпота в полости сустава, кост-

Таблица 8

Терапия нейропатического компонента хронической боли при ОА и коморбидности

Препарат	Клинический результат		
	ОА без коморбидности	ОА и ССЗ	ОА и СД 2-го типа
Дулоксетин	1,7	1,6	2,2
Прегабалин	2,1	2,2	2,4
Габапентин	1,8	1,8	1,9
Амитриптилин	0,9	1,3	1,5

Таблица 9

Мнения экспертов по немедикаментозной терапии остеоартрита

Немедикаментозная интервенция	% экспертов, согласных с интервенцией
Плавание	100
Аквааэробика	64,3
Аквакинезиотерапия	56,4
Лечебная ходьба	87,2
Регулярный комплекс лечебных упражнений	84,5
Лечебная физкультура с инструктором	78,6
Ортопедические стельки	100
Ортопедическая обувь	65,3
Ортезы	68,4

ных разрастаний, включая узелки Гебердена и/или Бушара, болезненности при пальпации, атрофии около-суставных мышц;

- изучить движения в суставе (ограничение подвижности, наличие крепитации при движении) и оценить влияние поражения сустава (ов) на выполнение бытовых функций;
- оценить походку;
- выявить нарушения сна и депрессию, вызванные болью.

Для диагностики ОА лабораторные исследования не нужны (100% мнение экспертов). При рентгенографии обязательно проводится одновременное исследование симметричных суставов (100% экспертов): на рентгенограммах выявляют сужение суставных щелей, остеоэроз, краевые остеофиты. Ультразвуковое исследование проводится для выявления синовита (100% экспертов).

Только рентгенологических изменений недостаточно для клинического диагноза ОА (необходимо наличие клинических симптомов) (100% экспертов).

С целью дифференциальной диагностики проводятся следующие исследования: общий анализ крови (СОЭ) (100% экспертов), мочевая кислота (100% экспертов), креатинин (80% экспертов), С-реактивный белок (100% экспертов),

антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (40% экспертов), антитела к двуспиральной ДНК (35% экспертов), ревматоидный фактор (45% экспертов), общий анализ мочи (100% экспертов).

С целью персонификации фармакотерапии следует уточнить коморбидный статус пациента: биохимические показатели липидного и углеводного обмена, аминотрансферазы (78% экспертов).

К дополнительным методам исследования, проведение которых строго регламентировано специальными показаниями, можно отнести магнитно-резонансную томографию суставов, костную денситометрию; чаще данные методы используются для дифференциальной диагностики (94,4% экспертов).

Показания для консультации ревматолога при первичном обращении в поликлинику:

- длительно (более месяца) существующий синовит;
- подозрение на воспалительные заболевания суставов или системные заболевания соединительной ткани (длительное припухание сустава, ускоренное СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка).

При повторном осмотре больных необходимо оценить и отразить в клинической документации:

- указать болезненные суставы или присоединение новых болезненных суставов (в т. ч. фасеточные суставы и пояснично-крестцовое сочленение);
- отметить динамику интенсивности боли (используя ВАШ) и продолжительности;
- определить динамику синовита, если был;
- охарактеризовать оценку терапии пациентом;
- при наличии коморбидности оценить клиническую динамику коморбидного заболевания.

Показания к внутрисуставному введению препаратов гиалуроновой кислоты (рис. 1):

- Главный критерий: отсутствие выпота в сустав (УЗИ сустава).
- При недостаточной эффективности проводимой терапии:
 - прием НПВП 3 и более месяца;
 - плохой и очень плохой эффект от симптоматических медленнодействующих препаратов в течение 3 и более месяцев.

Показания к внутрисуставному введению депо-стероидов:

- Выпот в суставе.
- Критерии неэффективности:
 - Если через неделю выпот накопился вновь, повторное введение не рекомендовано.
 - Следует проводить дифференциальную диагностику и консультацию ревматолога.

II. Медикаментозные методы комплексного лечения ОА с коморбидностью

Инициальная фармакотерапия болевого синдрома при остеоартрите

Международные эксперты считают целесообразным начинать терапию боли с применения парацетамола в дозе 2–4 г в сутки. Эксперты РФ отмечают недостаточную (низкую) эффективность обезболивания парацетамолом. Однако стоит обратить внимание практикующих врачей на возможность и необходимость мультимодального подхода к обезболиванию. Например, назначение парацетамола должно сочетаться с назначением местных форм НПВП, лидокаина и регулярной физической нагрузкой, регламентированной функциональными возможностями.

Особое место в инициальной терапии боли эксперты РФ отводят комбинации хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС) и ибупрофена. Это можно объяснить с точки зрения фармакокинетических возможностей комбинации ГС и ибупрофена, увеличивающей аналгетический потенциал

ибупрофена, что позволяет использовать минимально эффективную дозу последнего (табл. 4).

Однако большой клинический результат эксперты РФ отмечают и у группы НПВП. Но риск нежелательных явлений последних должен быть учтен в зависимости от коморбидного фона пациента.

Клинический результат применения отдельных НПВП

Большинство международных и отечественных официальных формуляров подчеркивает отсутствие существенной разницы в эффективности большинства представителей группы НПВП. Особо обращается внимание на профиль переносимости, учитывающий как частые и предсказуемые нежелательные эффекты препарата, так и реакции идиосинкразии и не предсказуемые эффекты.

Сегодня стоит отметить три принципиальные группы побочных эффектов НПВП, часто возникающие у пациентов с коморбидностью: НПВП-гастропатия, тромбоземболические осложнения и повышение артериального давления, истощение антиноцицептивных резервов больного.

Следовательно, ведущими стратегическими задачами при назначении НПВП являются:

- снижение дозы НПВП;
- снижение потребности в НПВП.

Стоит обратить внимание, что эксперты РФ высоко оценивают клинический результат применения селективных НПВП при ОА без коморбидности и отдают предпочтение неселективным НПВП при ОА с коморбидностью ССЗ или СД 2-го типа (табл. 5).

Местная терапия боли

Местная терапия боли имеет существенное значение в комплексной терапии больных с ОА. Международные данные демонстрируют отчетливый клинический эффект у местных форм НПВП, капсаицина и лидокаина.

Эксперты РФ отмечают лучший клинический результат у местных форм НПВП и лидокаина (табл. 6).

Важность данной интервенции обусловлена и самим анальгетическим потенциалом лекарства, и возможностью сократить дозы и сроки приема системных форм НПВП.

Базисная (длительная) терапия ОА симптоматическими медленнодействующими препаратами

При проведении терапии ОА одной из ведущих задач является комплексное воздействие на дегенерирующий хрящ, теряющий амортизационные свойства. Патогенез ОА определяет значительное

увеличение нагрузки на субхондральную кость с нарушением костного ремоделирования, развитием остеоида и появлением остеофитов.

По данным доказательной медицины и мнению международных экспертов, комплексная терапия ОА должна включать препараты замедленного действия (ГС, ХС, комбинация ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ), неомыляемые соединения авокадо/сои, диацереин и гиалуроновую кислоту). Сущность этого подхода к лечению ОА обусловлена воздействием этой группы препаратов на метаболические процессы хрящевой ткани и регенерацию репаративных возможностей хондроцитов.

Как видим, большинство экспертов РФ выделяют наибольший клинический результат у комбинированных препаратов ХС и ГГ (табл. 7). Эта позиция соответствует современному международному тренду, где именно эта комбинация ассоциируется с анальгетическим потенциалом ряда селективных НПВП. И предлагается к альтернативному лечению боли при ОА в случае высокого риска нежелательных эффектов НПВП.

Терапия нейропатического компонента хронической боли при ОА и коморбидности

Лечение основного заболевания (остеоартрита) не всегда приводит к редукции боли. Нередко наблюдается диссоциация между выраженностью боли и степенью поражения нервной системы. Многие пациенты с нейропатической болью ошибочно принимают НПВП, которые при этом типе боли неэффективны. Это обусловлено тем, что при нейропатической боли главными патогенетическими механизмами являются не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация.

Эксперты РФ выделяют прегабалин и габапентин как основные средства для лечения нейропатического компонента хронической боли, строго по регламентирующим показаниям (табл. 8).

В качестве коррекции психогенного компонента хронической боли выделяют дулоксетин.

III. Немедикаментозные методы комплексного лечения ОА с коморбидностью

Установлено, что регулярная физическая активность и физические упражнения положительно влияют на симптомы, функцию и качество жизни, они являются решающими компонен-

тами ведения пациентов с остеоартрозом. Упражнения должны быть направлены на расширение объема движений, увеличение гибкости, пребывание на свежем воздухе и улучшение работы мышц. Функция мышц может улучшаться не только благодаря силовым, но и за счет функциональных упражнений, улучшающих выносливость мышц и контроль двигательной активности. Режим ежедневных упражнений, особенно направленных на мышечную силу, должен учитывать локальную патологию суставов и нарушения, такие как изменение оси сустава и недостаточность связочного аппарата (табл. 9).

Заключая обзор мнений экспертов РФ о «Ведении остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике», следует выделить несколько принципиальных позиций:

1. Первичный прием, наблюдение и ведение диспансерной группы больных с остеоартритом может и должен осуществлять врач общей практики.
2. Каждый осмотр больного с остеоартритом должен сопровождаться изучением статуса коморбидных состояний.
3. Адекватная патогенетическая коррекция коморбидности (ССЗ, СД 2-го типа, ожирение) является ключевым аспектом лечения остеоартрита.
4. Лечение остеоартрита должно быть комплексным и содержать как минимум одну интервенцию из приведенных модулей в консенсусе.

Полный список экспертов

А. И. Мартынов (терапевт; академик РАН, президент РНМОТ, Москва), Л. И. Алексеева (ревматолог; НИИ Ревматологии РАН, Москва), И. С. Дыдыкина (ревматолог; НИИ Ревматологии РАН, Москва), Н. В. Чичасова (ревматолог; Институт профессионального образования Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва), А. В. Наумов (терапевт; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), А. Л. Вертин (терапевт; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), Е. А. Прохорович (терапевт; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), В. Б. Мычка (кардиолог; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), Л. В. Меньшикова (терапевт, ревматолог; Иркутская ГМА последипломного образования, Иркутск), М. В. Путилина (невролог; РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва), В. В. Бадокин (ревматолог; ГБОУ ДПО РМАПО, Москва), Н. А. Третьякова (терапевт, кар-

диолог; ГБОУ ВПО Амурская ГМА, Благовещенск), Р. Г. Камалова (ревматолог; ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова, Уфа), М. В. Погребная (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО Амурская ГМА, Благовещенск), Р. И. Стрюк (терапевт, кардиолог; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), Е. Ю. Майчук (терапевт, кардиолог; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва), Г. Ф. Фатхуллина (ревматолог; ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова, Уфа), О. А. Кичерова (невролог; ГБОУ ВПО Тюменская ГМА Минздрава РФ, Тюмень), Л. И. Рейхерт (невролог; ГБОУ ВПО Тюменская ГМА Минздрава РФ, Тюмень), Л. М. Валишина (ревматолог; РКБ им. Г. Г. Куватова, Уфа), Л. Н. Елисеева (терапевт, ревматолог, кардиолог; ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар), Э. Г. Муталова (терапевт, ревматолог; Башкирский ГМУ, Уфа), С. Е. Мясоедова (терапевт, ревматолог, кардиолог; ГБОУ ВПО Ивановская ГМА Минздрава России, Иваново), Л. К. Пешехонова (ревматолог; Воронежская ГМА, Воронеж), П. С. Пухтинская (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург), Р. А. Салеев (невролог; ГБОУ УГМУ Минздрава России, Екатеринбург), О. В. Теплякова (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург), Л. В. Трибунцева (невролог, врач общей практики; ВГМА им. Н. Н. Бурденко, Воронеж), Е. М. Филиппченко (терапевт, кардиолог; ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар), Л. Ю. Широкова (ревматолог; ЯГМУ, Ярославль), Е. В. Борисова (хирург; ОАО «Доктор-А», Тюмень), И. Б. Виноградова (ревматолог; УГУ, Ульяновская ОКБ, Ульяновск), А. И. Дубиков (ревматолог; ТГМУ, Владивосток), В. Н. Исакова (ревматолог; ДВГМУ, Хабаровск), П. П. Калинин (невролог; ТГМУ, Владивосток), Э. Н. Оттева (ревматолог; КГБУЗ «ККБ № 1», ИПКСЗ, Хабаровск), Т. А. Щербоносова (невролог; ИПКСЗ, Хабаровск), Г. Р. Еникеева (ревматолог; ГБУЗ РБ ГКБ № 13, Уфа), М. З. Насыров (травматолог-ортопед, реабилитолог; ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова, Курган), Л. А. Левашева (ревматолог, ТГМУ, Владивосток), И. Ф. Кроткова (терапевт; ГБОУ ДПО РМАПО, Москва), О. А. Никитинская (ревматолог; ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва), И. В. Кирпичев (травматолог ортопед; ГБОУ ВПО ИвГМА, Иваново), Е. П. Шарাপова (ревматолог; ФГБНУ

НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва), А. С. Карабаева (ревматолог; поликлиника Федеральной таможенной службы (ФНС), Москва), С. Г. Аникин (ревматолог; ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва), Е. Ю. Эбзеева (терапевт; ГБОУ ДПО РМАПО, Москва), Р. М. Балабанова (ревматолог; ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва), О. Г. Маркова (ревматолог; ГБУ РС Якутская ГКБ, Якутск), Т. Ю. Большакова (ревматолог; ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск), Н. В. Кулакова (терапевт, кардиолог; ТГМУ, Владивосток), А. А. Синенко (ревматолог; ТГМУ, Владивосток), М. Ф. Марковская (ревматолог; ГБУЗ РХ «Республиканская больница им. Г. Я. Ремишевской», Хакасия), М. П. Петрова (терапевт; ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск), Г. А. Пальшин (травматолог-ортопед; СВФУ им. Аммосова, Якутск), И. В. Марусина (ревматолог; ОБУЗ Городская больница, Кострома), Т. А. Короткова (ревматолог; ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва), Н. А. Верещагин (травматолог-ортопед; Нижегородская ГМА, Нижний Новгород), О. В. Симонова (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО Кировская ГМА МЗ, Киров), Е. В. Соловьева (терапевт, кардиолог, ревматолог; Нижегородская ГМА, Нижний Новгород), Т. А. Раскина (ревматолог; Кемеровская ГМА, Кемерово), Н. В. Иванова (терапевт, клинический фармаколог; ФГБОУ ВПО Псковский ГУ, Псков), Е. В. Крюкова (ревматолог, Вологодская ОКБ, Вологда), И. В. Плессовская (ревматолог; филиал ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, Республика Коми), Л. В. Титова (ревматолог; СГМУ, Архангельск), Б. В. Заводовский (ревматолог; ФГБНУ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград), О. Н. Аношенкова (ревматолог; мед. центр «Максимум Здоровья», Томск), Улан-Удэ), Ю. В. Бочкарева (терапевт; ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России, Пенза), Е. И. Бусалаева (терапевт; АУ «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашской Республики, Чебоксары), Т. Л. Визило (невролог; НГИУВ, Новокузнецк), Е. Д. Голованова (терапевт-геронтолог; Смоленская ГМА, Смоленск), М. Г. Жестикова

(невролог; ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк), А. В. Затеев (терапевт-ревматолог; Алтайский ГМУ, Барнаул), П. Р. Камчатнов (невролог; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва), Г. В. Клочкова (ревматолог; БУ «Сургутская городская больница № 4», Сургут), С. В. Колбасников (врач общей практики, ревматолог, кардиолог; ГБОУ ВПО Тверская ГМА, Тверь), Н. Н. Кораблева (травматолог-ортопед; ГБОУ ДПО РМАПО, Москва), Д. И. Лахин (ревматолог; Липецкая ОКБ, Липецк), М. Ф. Осипенко (терапевт; Новосибирский ГМУ, Новосибирск), В. С. Петров (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань), А. А. Попов (терапевт, ревматолог, гастроэнтеролог; ГБОУ ВПО Уральский ГМУ МЗ РФ, Екатеринбург), С. Ю. Романова (ревматолог; ГБУЗ ТО «ОКБ № 1»), В. Н. Сороцкая (ревматолог; Тульский ГУ, Тула), Э. Ф. Хазеева (ревматолог; ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова, Уфа), И. Г. Хрипунова (ревматолог; Ставропольский ГМУ, Ставрополь), М. И. Шупина (терапевт, ревматолог; ГБОУ ВПО Омская ГА МЗ РФ, Омск), Т. Н. Янковая (врач общей практики; ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск), С. А. Лапшина (терапевт, ревматолог, кардиолог; ГБОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ, Казань), А. И. Мирончева (ревматолог; ГБУЗ ГКБ № 1, Оренбург), И. А. Осетрова (невролог; НОУ ВПО «СМИ «Реавиз», Самара), Г. В. Шавкута (терапевт; РостГМУ, Ростов-на-Дону), С. С. Копенкин (травматолог; РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва), А. Е. Барулин (невролог; ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград), О. Б. Несмеянова (ревматолог; ГМЛПУЗ ЧОКБ, Челябинск), А. О. Исаканова (ревматолог; МБУЗ ОТКЗ ГКБ № 1, Челябинск), Е. И. Копилов (ревматолог; Ивановская ОКБ, Иваново), Е. В. Зонова (ревматолог; Новосибирский ГМУ, Новосибирск), В. В. Шабалин (ревматолог; ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск), И. А. Грибачева (невролог; Новосибирский ГМУ, Новосибирск), Т. И. Батудаева (ревматолог; ГБОУ ДПО Иркутская ГМА последипломного образования, Улан-Удэ), Ф. Ф. Гашилова (невролог; МСЧ № 2, Томск), Ю. В. Лалов (невролог-нейрохирург, ГБОУ ВПО Омская ГМК МЗ РФ, Омск), Н. М. Никитина (ревматолог; ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. Разумовского МЗ РФ, Саратов). ■

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА¹



Терафлекс Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг
- ибупрофен - 200 мг



Терафлекс®

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг

10 дней

90 дней

Терафлекс Адванс №60

2 капсулы 3 раза в сутки²

утро



день



вечер



Терафлекс №100

Терафлекс №100

2 - 3 капсулы в сутки³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); аспириновая астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: Пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхиальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата Терафлекс Адванс: возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд. ЛС-002678. Производитель: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I – III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд.ПН015287/01. Производитель: Саммел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. Неврология. Психиатрия № 10, 2014

²Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс.

³Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.,
тел.: 8 (495) 213 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



Сочетание псориатического артрита и болезни Бехтерева: клинический случай и дифференциальная диагностика

И. Б. Трофимова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Е. Константиновская*,¹

З. Г. Фаттяхетдинова**, кандидат медицинских наук

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

** МНПЦДК ДЗМ, Москва

Резюме. Представлен клинический случай сочетания псориатического артрита и болезни Бехтерева.

Ключевые слова: псориатический артрит, болезнь Бехтерева, анкилозирующий спондилоартрит, рентгенологические признаки, сакроилиит, псориаз.

Abstract. Presents a case of a combination of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis.

Keywords: psoriatic arthritis, Bekhterev's diseases, ankylosing spondylitis, radiologic signs, sacroiliitis, psoriasis.

Одной из проблем современной медицины является схожесть клинических проявлений серонегативных спондилоартритов, а именно анкилозирующего спондилоартрита и псориатического артрита (ПА), которая может привести к диагностическим ошибкам.

Клинические данные при псориатическом артрите, особенно дебютирующем с суставного синдрома, могут имитировать многие ревматологические заболевания, в том числе и редко встречающуюся болезнь Бехтерева. В практике дерматолога и ревматолога возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями. Диагностика должна быть комплексной и основываться на данных анамнеза, оценке клинических проявлений, результатах рентгенологических исследований.

Клинический случай. Пациент Д. Ю., 40 лет, поступил в мужское кожное отделение МНПЦДК ДЗМ филиал клиники имени В. Г. Короленко с обострением псориатического артрита. При поступлении процесс носил характер парциальной эритродермии, с преимущественным поражением кожи лица, волосистой части головы, рук, ног, а также ладоней и подошв (рис. 1). Кожа в указанных областях была застойно-красного цвета, незна-



Рис. 1. Парциальная эритродермия с четкими границами, множественные папулы и бляшки

чительно отечна с достаточно четкими границами поражения в виде узкой полосы ярко-красного цвета. Помимо этого, на коже разгибательных поверхностей рук и ног, отчасти туловища, располагаются плоские бляшки цвета подобно вышеописанному, размерами от 2 до 7 см в диаметре (рис. 2).

Из анамнеза известно, что пациент болен в течение 15 лет, когда впер-



Рис. 2. Псориатическое поражение ногтевой пластины большого пальца левой руки

вые заметил покраснение и шелушение кожи ушей. К врачу не обратился, лечение не получал. В течение 5–6 лет краснота и шелушение постепенно стали появляться и на коже рук. Тогда же впервые был поставлен диагноз псориаза и назначены стероидные мази. Местная гормональная терапия обеспечивала положительные результаты. До 2011 г. обострения псориаза возникали с периодичностью 1–2 раза в год с локализацией на коже лица и рук.

В 2011–2012 гг. высыпания приобрели распространенный характер с преимущественной локализацией высыпаний на лице и руках. Примерно в это же время появились ноющие боли в области пояснично-крестцового отдела позвоночника, которые возникали при физической нагрузке, длительном пребывании тела в одном положении или в покое. Боли иррадиировали поочередно то в левое, то в правое бедро. Больной отмечал характерное усиление или возникновение болей во второй половине ночи, позднее пациент

¹ Контактная информация: katerinak.90@mail.ru

даже начал просыпаться в предутренние часы. Больной обратился к врачу по месту жительства.

На рентгенограммах были зарегистрированы: сглаженность поясничного лордоза, признаки остеохондроза, единичные оссификаты в передней продольной связке (рис. 3). Кроме того, обнаружены размытость и расширение суставной щели в сакроилиальных сочленениях.

Было проведено исследование крови на маркеры главного комплекса гистосовместимости, при котором выявлен HLA-B27. Также было проведено МРТ-исследование, по результатам которого обнаружено: двустороннее симметричное исчезновение четкости краев крестцовых и подвздошных костей, обызвествление передней продольной и межпозвоночных связок, «квадратизация» тел поясничных позвонков, умеренное снижение высоты межпозвоночных дисков, несколько эрозий передних краев тел позвонков поясничного отдела, а также сужение суставных щелей и дегенеративные изменения с элементами очагового кальциноза в илиосакральных сочленениях.

В клиническом анализе крови — повышение СОЭ до 43 мм/ч. Ревматоидный фактор — отрицательный. Остальные показатели соответствуют норме.

На основании клинических, рентгенологических и биохимических данных ревматологом по месту жительства был поставлен диагноз анкилозирующего спондилоартрита и назначена терапия: метотрексат (повторные курсы), Метипред (4 таблетки утром) и нимесулид по 100 мг один раз в сутки. Болевой синдром купировался практически сразу: через 2 дня восстановился сон, пациент перестал просыпаться среди ночи из-за боли. До настоящего момента находился на диспансерном наблюдении у ревматолога.

Настоящее обострение псориатического артрита наступило примерно 2–1,5 месяца назад. Больной был госпитализирован в МНПЦДК ДЗМ филиал клиники имени В. Г. Короленко.

Приводим данные лабораторных анализов, выходящие за границы нормальных показателей:

Общий анализ крови: лейкоциты 15,8 (4–9).

Анализ мочи: глюкоза 2,8 ммоль/л.

Бх крови: мочевина 2,23 (2,5–8,30), глюкоза: 7,22 (4,0–6,1), холестерин 5,8 (0–5,2), СРБ 92 (0–10).

Заболевания суставов являются одним из частых видов патологии человека, причем насчитывают до 100 нозологических форм. По данным статистики,



Рис. 3. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника пациента

не менее 20 млн человек в мире страдает этими заболеваниями. Среди больных с различными формами хронических воспалительных заболеваний суставов на первом месте по частоте в настоящее время, бесспорно, стоит ревматоидный артрит (РА). Однако также важное место занимает ПА, который по современной классификации относят к группе ревматоидных заболеваний. У больных хроническими моноартритами псориатические артриты встречаются чаще (7,1%), чем болезнь Бехтерева — анкилозирующий спондилоартрит (5,3%). Фактическая частота ПА, несомненно, намного выше, так как многие больные, особенно с распространенными высыпаниями на коже, лечатся в дерматологических стационарах и не учитываются статистикой. Кроме того, нередко ПА своевременно не распознается и не регистрируется, так как он может в течение длительного времени протекать без характерных высыпаний на коже. И тогда больным ставится ошибочно диагноз РА, инфекционно-аллергического полиартрита и т. д.

Впервые описание артрита, ассоциированного с псориазом, было дано во Франции в 1818 г. Но до 1950-х годов ПА рассматривался как вариант РА. И только открытие ревматоидного

фактора позволили отделить ПА от РА в самостоятельное заболевание.

Сообщения русского невролога В. М. Бехтерева (1893), немецкого врача А. Штрюмпеля (1897), французского врача П. Мари (1898), а также Б. Коннора (XVII в.) считаются первыми описаниями другого заболевания, входящего в группу спондилоартропатий, — анкилозирующего спондилита. В конце XIX в. болезнь получила имя Бехтерева, и до сих пор данный эпоним используется не только в России.

Анкилозирующий спондилит, или болезнь Бехтерева

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева (ББ), — хроническое, прогрессирующее воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее осевой скелет. Частыми клиническими проявлениями служат внекостные (энтезит и артрит периферических суставов) и внескелетные повреждения (псориаз, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит и др.). Прогрессирование заболевания, в первую очередь, связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся в основном ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования, как правило, крестцово-подвздошных суставов [1].

АС со временем вызывает тотальное поражение позвоночника с формированием в итоге «бамбуковой палки» от крестца до шеи и вовлечением в анкилоз ребер, таза и суставов туловища. Диагноз АС устанавливается на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев заболевания — трех клинических и одного рентгенологического:

- 1) боль в нижней части спины, уменьшающаяся после физических упражнений, а в состоянии покоя постоянная, длящаяся не менее 3 месяцев;
- 2) ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника в сагитальной и фронтальной плоскостях;
- 3) уменьшение экскурсии грудной клетки по отношению к норме, соответствующей полу и возрасту;
- 4) двусторонний сакроилеит не менее II стадии или односторонний сакроилеит III–IV стадии.

Диагноз АС вероятен при наличии хотя бы одного клинического признака и обязательного рентгенологического признака. Клинический диагноз АС подтверждается наличием всех трех клинических признаков, обязательным является наличие рентгенологического признака [2].

ПА представляет собой одну из основных форм воспалительных заболеваний

суставов и позвоночника. Для него характерно хроническое прогрессирующее течение. Нередко ПА ассоциируется с псориазом. При этом часто развиваются эрозивный артрит, резорбция костей, множественные энтезиты и спондилоартрит [3].

Эта тяжелая системная патология встречается у 5–42% больных псориазом. При этом общепопуляционная частота псориаза 1–3%, а ПА — 1% [4].

Установлено пять клинических вариантов ПА:

1. Преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (> 0% от общего суставного счета), встречается у 8–10% больных.
2. Симметричный полиартрит, подобный ревматоидному артриту, но отрицательный по ревматоидному фактору — РФ (> 50% пораженных суставов — парные, вовлечение ≥ 5 суставов), РФ может обнаруживаться у 5–9% больных ПА, однако по сравнению с РА при ПА замечена тенденция к костному анкилозу дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.
3. Олигоартрит (вовлечение < 5 суставов), характеризующийся асимметричным вовлечением крупных и мелких суставов. В 16–48% случаев наблюдается дактилит (воспаление пальца) с формированием «сосискообразной» деформации пальцев; дактилит развивается главным образом в результате теносиновиита сгибателей пальцев, но может отмечаться и осевой артрит — одновременное поражение 3 суставов одного пальца.
4. Мультирующий артрит — определяют как распространенный остеолит межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов с укорочением пальцев кистей и/или стоп. «Настоящий» мультирующий артрит встречается довольно редко — в 5% случаев, в то же время ограниченный остеолит (уникальный признак ПА) наблюдают при различных клинических формах периферического артрита.
5. Псориатический спондилоартрит (ПС) — преимущественное поражение позвоночника в сочетании/или без периферического артрита. Клинически напоминает АС: отмечаются боль, отечность в области пораженных суставов, ограничение подвижности в любом из трех отделов позвоночника (поясничном, грудном или шейном). Кроме того, изменения наблюдаются в связочном аппарате позвоночника, илеосакральных сочленениях. Рентгенологически выявляются признаки двустороннего симметрично-

го или одностороннего сакроилеита, характерного для II стадии, реже — анкилоз, формирование грубых синдесмофитов и паравертебральных оссификаций, часто без заметных ограничений функций [5].

Постановка диагноза ПА базируется на диагностических критериях, предложенных в 1974 г. Н. Mathies:

- 1) поражение дистальных межфаланговых суставов;
- 2) осевое поражение трех суставов одного пальца;
- 3) раннее вовлечение пальцев стоп;
- 4) талалгия;
- 5) наличие кожных высыпаний;
- 6) псориаз в семье;
- 7) отрицательный ревматоидный фактор;
- 8) остеолитиз;
- 9) сакроилеит;
- 10) развитие паравертебральных оссификаций.

Диагностика основана на трех критериях с обязательным наличием одного: 5-го, 6-го или 8-го. При обнаружении РФ добавляются еще два критерия (т.е. всего 5), обязательными остаются 5-й и 8-й [6].

Изменения позвоночника при псориазе

Примерно у 40% пациентов с ПА наблюдается вовлечение в процесс позвоночника, причем чаще сочетающееся с артритом периферических суставов. У 5% больных наблюдается изолированное поражение осевого скелета. По данным Т.М. Башлыковой (1976) при псориазе воспаление суставов позвоночника возникает довольно часто, но обычно становится распространенным при большой давности заболевания, как правило, более 10 лет. Изменения позвоночника при ПА могут ничем не отличаться от изменений, свойственных АС: начальные боли в поясничном отделе воспалительного характера, затем последовательное поражение грудного, шейного отделов, реберно-позвоночных суставов. Одинаково часто поражаются все отделы позвоночника, возникает ограничение подвижности, нарушение осанки, сколиоз, кифосколиоз, сглаженность поясничного лордоза, увеличивается лордоз шейного отдела, формируется характерная «поза просящего» и т.д. (рис. 4). При этом при отсутствии кожных поражений и характерного артрита дистальных фаланг нередко ошибочно диагностируют АС. Эти больные часто являются носителями антигена гистосовместимости HLA-B27, что всегда встречается у больных АС [7].



Рис. 4. «Поза просящего»

Антиген гистосовместимости HLA-B27 встречается у 90–100% больных АС (и примерно у 30% родственников первой степени родства, у которых риск заболеть повышается в 10 раз!) и всего у 2–8% здоровых в общей популяции [8].

При ПА наблюдаются характерные рентгенологические проявления во всех отделах позвоночника. Почти в 50% случаев выявляется деформация шейного отдела в виде сглаженности или полного нивелирования физиологического лордоза, формирования кифоза, а в редких случаях и гиперлордоза. В этом отделе у одной трети больных отмечается остеопороз позвонков, еще в одной трети случаев наблюдается обызвествление связочного аппарата, прежде всего передней продольной связки, с формированием синдесмофитов, иногда на всем протяжении шейного отдела. У части больных обнаруживаются эрозии и анкилозы межпозвонковых суставов, деформации тел позвонков. Уменьшение высоты межпозвонковых дисков, как и наличие остеофитов на краях опорных площадок позвонков, наблюдается примерно с одинако-

вой частотой. Реже встречается заострение и вытянутость унковертебральных сочленений. Кроме того, в единичных случаях могут отмечаться участки склероза в шейных позвонках, периостальные наслоения, отложение кальция в межпозвонковых дисках как следствие имевшегося ранее дисцита и мелкие кальцинаты в паравертебральных мягких тканях [9]. Рентгенологические признаки, помогающие отличить ПА от других воспалительных ревматических заболеваний суставов:

- асимметричность поражения суставов кистей;
- артрит на рентгенограммах может быть без околосуставного остеопороза;
- изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей при отсутствии изменений или небольших изменениях в других мелких суставах кистей;
- осевое поражение трех суставов одного пальца;
- поперечное поражение суставов кистей одного уровня (одностороннее или двухстороннее);
- деструкции концевых фаланг (acroosteolysis);
- концевое сужение (атрофия) дистальных эпифизов фаланг пальцев рук и пястных костей.
- чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов — симптом «карандаш в колпачке»;
- костные анкилозы, особенно проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей;
- множественный внутрисуставной остеолит и деструкции эпифизов костей с разнонаправленными деформациями суставов (мутилирующий артрит);
- воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах — сакроилеиты (обычно двухсторонние асимметричные или односторонние; возможно отсутствие сакроилеита);
- изменения в позвоночнике (асимметричные синдесмофиты; паравертебральный оссификат) [10].

В грудном отделе часто выявляется S-образный сколиоз и/или усиление физиологического кифоза. Деформация позвонков здесь имеет место чаще, чем в других отделах, и проявляется уменьшением высоты передней части тела (клиновидная деформация), равномерно всего тела или центральных отделов (деформация по типу «рыбьих» позвонков). Отмечается также изменение опорных площадок в виде их выпрямленности и неровности, подчеркнутость талии позвонков, их квадратизация.



Рис. 5. А — Типичные изменения позвоночника при болезни Бехтерева; Б — двусторонний сакроилит

Возможно выявление синдесмофитов, остеопороз в сочетании с остеопорозом других отделов, явления деформирующего спондилеза и межпозвонкового остеохондроза. В редких случаях возможна деструкция передней поверхности тел позвонков или их компрессия как следствие длительной стероидной терапии (стероидная спондилопатия). В поясничном отделе рентгенологические изменения встречаются реже, но, как правило, более выраженные. Они проявляются деформацией с дугообразным сколиозом и сглаженностью физиологического лордоза. Нередко выявляются синдесмофиты, которые одновременно обнаруживались в шейном и грудном отделах. Синдесмофиты могут быть как единичными, так и множественными, могут располагаться между смежными передними или боковыми углами позвонков. Характерно симметричное обызвествление боковых межпозвонковых связок и формирование типичной картины «бамбуковой палки». Явления деформирующего спондилеза здесь также отчетливы, а величина остеофитов достигает иногда 12 и даже 25 мм. В единичных случаях встречается обызвествление межпозвонковых дисков и точечные кальцинаты вблизи позвонков. Параспинальные оссификаты выявляются редко, локализованы в грудном и поясничном отделах, особенно в верхнегрудном нижнепоясничном сегменте позвоночника [9].

На рентгенограммах в поздней стадии ББ выявляется частичный или полный анкилоз крестцово-подвздошных суставов, оссификация фиброзного кольца, прежде всего на уровне Т₁₂ и L₁, склерозирование покровных пластинок и неровность их контуров, изменение формы тел позвонков и межпозвонковых дисков, реже деструкция краев тел позвонков — дисцит. Различные изменения коррелируют со стадией и давностью болезни. В ранней стадии процесса

на рентгенограммах выявляется незначительный остеопороз. Однако в отличие от ПА узурация краев суставных поверхностей наблюдается значительно реже. Для ББ более характерно раннее развитие продуктивных изменений. Уже в начальной стадии нередко на рентгенограмме можно обнаружить уплотнение хрящевой ткани сустава, субхондральный остеосклероз, краевые остеофиты. Суставные щели суживаются в поздней стадии заболевания. Важно отметить, что у большинства больных с поражением тазобедренных суставов анкилозирование происходит без предшествующей деструкции костно-хрящевой ткани. В процессе длительного наблюдения за больными удалось установить, что в области тазобедренных суставов на фоне почти нормальной костной структуры и формы суставной щели хрящ постепенно уплотняется. Вначале склерозирование (оссификация) происходит по наружному краю суставных поверхностей, затем процесс распространяется по направлению к центру. Через 2–3 года на рентгенограмме выявляется полный анкилоз сустава. Такой вид анкилоза не встречается при других болезнях суставов [10] (рис. 5).

Диагностика АС в европейских странах «запаздывает» на 5–10 лет [11–13], а в России в среднем на 9 лет [14, 15]. Задержка в установлении диагноза происходит по двум причинам. Во-первых, врачи первичного контакта слабо знают клинические проявления болезни, особенно в ее дебюте. Соответственно, такие ранние признаки АС, как воспалительная боль в спине, ахиллобурсит и др., не распознаются своевременно или трактуются неправильно. Во-вторых, в существующих критериях [16], принятых еще 30 лет назад, для подтверждения диагноза обязательно требуется наличие рентгенологически определенного сакроилита (рСИ). В то же время уже хорошо известно, что у большинства пациентов с АС проходят

многие годы от появления первых клинических симптомов до развития рСИ, отражающего наличие костных деструктивных изменений в крестцово-подвздошных суставах, которые развиваются относительно медленно.

В настоящее время диагноз АС можно считать ранним, если он выставлен на «дорентгенологической» стадии болезни, т. е. если отсутствует достоверный рСИ (2-я и последующие стадии по Келлгрену) либо если он поставлен в течение 2–3 лет от появления первых признаков болезни. При этом срок установления диагноза АС в течение первых 2 лет заболевания в настоящее время выбран условно: он должен ориентировать врачей на сокращение времени, затрачиваемого на установление диагноза, и на более раннее начало адекватной терапии.

АС опасен не только тем, что со временем происходит замещение костной ткани межпозвонковых дисков, что приводит к фиксации позвоночника и значительно ограничивает подвижность пациентов [17], но и своими осложнениями. Из таких осложнений наибольшую опасность представляют поражения сердца и аорты, проявляющиеся одышкой, болью за грудиной и перебо-ми в работе сердца.

У части больных развивается амилоидоз, приводящий к почечной недостаточности.

Уменьшение подвижности грудной клетки способствует заболеваниям легких. Для того чтобы предотвратить появление осложнений, необходимо выявлять, диагностировать и лечить заболевание в наиболее ранние сроки. ■

Литература

1. Эрдец Ш. Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6.
2. Егоров И. В. Болезнь Бехтерева. Описание клинического случая и обзор литературы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 3.
3. Бадюкин В. В. Псориазический артрит (клиника, диагностика, лечение) // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2.
4. Коротаева Т. В. Современные возможности терапии псориазического артрита // Современная ревматология. 2008. № 2.
5. Мусина Ф. С., Хамидуллин Р. Т., Мельникова Т. А. и др. Особенности клинической картины и лечения псориазического артрита // Практическая медицина 2011. № 4.
6. Mathies H. // Acta Med. Austr. 1974. № 1. P. 3–12.
7. Чебышева С. Н., Жолобова Е. С., Генне Н. А. и др. Современные методы диагностики и лечения псориазического артрита у детей // Лечащий Врач. 2010. № 4.

8. Taurog J. D. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis // J Rheumatol. 2010.
9. Бадюкин В. В. Псориазический сакроилеит и псориазический анкилозирующий спондилоартрит // Consilium Medicum. 2008. № 2.
10. Смирнов А. В. http://www.zhuravlev.info/a_204_-/.
11. Feldtkeller E., Khan M. A., van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol Int. 2003.
12. Brandt H. C., Spiller I., Song I. H. et al. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. 2007.
13. Poddubnyy D., Vahldiek J., Spiller I. et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care // J Rheumatol. 2011.
14. Дубинина Т. В., Эрдец Ш. Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010.
15. Волнухин Е. В., Галушко Е. А., Бочкова А. Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2012.
16. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // Arthr Rheum. 1984.
17. Бадюкин В. В. Симптоматическая терапия анкилозирующего спондилита // Современная ревматология. 2012.

ОДИН НОМЕР
бесплатно



Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности

А. Л. Заплатников*¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Гирина**, кандидат медицинских наук

Н. С. Глухарева*

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

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

В. И. Свиницкая*, кандидат медицинских наук

* **ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва**

** **ГОУ ВПО ХМАО-Югры ХМГМА, Ханты-Мансийск**

*** **ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва**

Резюме. Появление в арсенале педиатров нового иммуномодулятора бактериального происхождения, характеризующегося хорошей переносимостью и высокой клинико-иммунологической эффективностью, позволяет надеяться, что его применение в комплексной программе иммунопрофилактики у детей позволит существенно снизить заболеваемость и частоту обострений у пациентов с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, профилактика, иммуномодуляторы.

Abstract. Occurrence of the new immunomodulator of bacterial origin in pediatrician's arsenal, which is characterized by good durability and high clinic and immunologic efficiency gives us the hope that its application in the complex immunoprophylaxis program in children will allow to significantly reduce the rate of morbidity and frequency of exacerbations in patients with recurrent diseases of respiratory tract.

Keywords: children, acute respiratory infections, prevention, immunomodulators.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются наиболее частыми инфекционными заболеваниями у детей [1, 2]. Отмечено, что среди всех причин обращения за медицинской помощью в детские поликлиники более 70% приходится на ОРИ, а в период сезонного подъема заболеваемости этот показатель достигает 90%. Высокий уровень заболеваемости детей ОРИ, нередкое при этом развитие тяжелых осложнений, а также существенный экономический и социальный ущерб определяют необходимость разрабатывать и внедрять в практику эффективные способы профилактики [1–3].

Доказано, что наиболее эффективным способом профилактики инфекционных заболеваний является вакцинопрофилактика [4]. При этом, обсуждая проблему респираторных инфекций в педиатрии, обязательно следует подчеркнуть знаковое для России событие — включение в последние годы в Национальный календарь прививок вакцинацию против гемофильной В (Hib) и пневмококковой инфекции [5]. Опыт стран, где вакцинация детей против пневмококковой и Hib-инфекции проводится уже в течение ряда лет, свидетельствует о снижении частоты тяжелых пневмоний и острых средних отитов, вызванных данными возбудителями [6].

Существенный вклад в снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями вносит и программа вакци-

нации против гриппа. Однако следует отметить, что, несмотря на высокую иммуногенность современных гриппозных вакцин, их профилактическая эффективность в ряде случаев может быть ниже ожидаемой. Это обусловлено очень высокой антигенной изменчивостью гриппозных возбудителей, что может приводить к несовпадению вакцинных штаммов с эпидемическими. Примером может служить текущий эпидсезон, в течение которого отмечено появление и широкое распространение новой разновидности вируса гриппа А (H3N2), который существенно отличается от вакцинного штамма, что, вероятно, и определило интенсивность эпидемического процесса в период 2014–2015 гг. [7].

Так, в России, как и во многих странах мира, по индикаторам интенсивности эпидемического подъема заболеваемости в 2014–2015 гг. был выше по сравнению с сезоном 2013–2014 гг. Доминирующим в структуре циркулирующих вирусов гриппа был А (H3N2), на долю которого, по предварительным результатам, пришлось более 50,0%. В отличие от предыдущего года большую активность проявил вирус гриппа В, долевого участие которого составило более 20%. В ряде регионов России регистрируют случаи гриппа А (H1N1)pdm09, с которым, как и ранее, связывают более тяжелое течение гриппозной инфекции и летальные случаи. В среднем по РФ, к 7–8 неделе 2015 г. показатели заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) «прошли» пиковые значения и приобрели стойкую тенденцию к снижению [8].

¹ Контактная информация: zaplatnikov@mail.ru

Оперативная информация Роспотребнадзора об эпидситуации по заболеваемости ОРВИ и гриппом в Российской Федерации за период с 2 по 8 марта 2015 г. свидетельствует в целом о том, что, несмотря на четкую тенденцию к снижению недельных уровней заболеваемости, в некоторых регионах она все еще остается высокой [9]. Так на 10-й неделе 2015 г. на территории России превышение недельных эпидемических порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ по совокупному населению было зарегистрировано в 22 субъектах. При этом превышение эпидпорога по центральному городу без превышения эпидпорога по субъекту зарегистрировано в 10 городах: Белгород, Владимир, Орел, Рязань, Тула, Уфа, Казань, Ижевск, Чебоксары и Пенза. Среди детей в возрасте 0–2 года превышение недельных порогов заболеваемости отмечено в 8 субъектах, среди детей 3–6 лет недельные пороги заболеваемости ОРВИ и гриппом превышены в 18 субъектах, в возрастной группе 7–14 лет превышение недельных порогов заболеваемости зарегистрировано в 30 субъектах Российской Федерации. Среди лиц старше 15 лет превышение недельных порогов заболеваемости отмечено в 15 субъектах Российской Федерации. В связи с высоким уровнем заболеваемости гриппом и ОРВИ в указанных регионах в ряде детских образовательных учреждений в период 10-й недели (2–8 марта 2015) продолжалось приостановление учебного процесса для снижения интенсивности циркуляции респираторных вирусов. При этом в указанный период в структуре респираторных вирусов продолжают доминировать вирусы гриппа А (H3N2) и В [9].

В США текущий эпидсезон (2014–2015 гг.) по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) также характеризуется преобладанием вирусов гриппа А (H3N2) в этиологической структуре гриппозной инфекции [7]. При этом среди 1150 штаммов вируса гриппа, выделенных от пациентов и антигенно верифицированных, вирусы гриппа А (H3N2) составили 78,4%, вирусы гриппа В — 21,4%, а вирусы гриппа А (H1N1) обнаруживали в единичных случаях (0,2%). Следует отметить, что среди вирусов гриппа А (H3N2) значительно (73,6%) преобладал вирус гриппа А/Швейцария/9715293/13 (H3N2), антигены которого существенно отличаются от вакцинного штамма сезона 2014–2015 гг. В то же время текущий сезон (2014–2015 гг.) характеризуется значительным совпадением между эпидемическими и вакцинными штаммами вируса гриппа В. Так, процент совпадения по вирусу гриппа В/Массачусетс/2/2012 (линия Ямагата) составляет более 92%, а по вирусу гриппа В/Брисбен/60/2008 (линия Виктория) — более 93% [7].

Таким образом, одной из причин большей интенсивности эпидемии 2014–2015 гг. стало появление, а затем широкое распространение дрейф-варианта вируса гриппа А (H3N2), штамма А/Швейцария/9715293/13, который по своим биологическим свойствам значительно отличается от свойств вируса, входившего в состав гриппозных вакцин, рекомендованных для стран Северного полушария (А/Техас/50/2012). Однако хотя новый вариант и изменил свои свойства, вакцинный штамм относился к этому же подтипу вируса гриппа и, следовательно, мог обеспечить защиту привитых, в частности, от тяжелых форм гриппозной инфекции и развития осложнений. Такие же различия были получены и в отношении вируса гриппа В, который также изменил свои свойства по сравнению с вакцинным (В/Пхукет/3073/2013 и В/Массачусетс/2/2012 соответственно). Все из циркулирующих штаммов чувствительны к препаратам с антинейраминидазной активностью (осельтамивир, занамивир, перамивир) и продолжают оставаться резистентными к ремантадину.

Учитывая высокую антигенную изменчивость вирусов гриппа и отсутствие прививок против других острых респираторных вирусных инфекций, существенным дополнением к программе вакцинопрофилактики является комбинация ее с неспецифическими иммунопрофилактическими средствами. Особое значение указанный подход приобретает для детей с рекуррентными респираторными инфекциями, которых в отечественной педиатрической практике принято называть «часто болеющими» [2, 10, 11]. Для неспецифической иммунопрофилактики острых и рекуррентных респираторных инфекций используют препараты природного и рекомбинантного интерферона, химические и биологические индукторы эндогенного интерферона, а также иммуномодуляторы бактериального происхождения, которые имеют наиболее высокий уровень доказательности. К иммуномодуляторам бактериального происхождения относятся бактериолизаты (Исмиген, Бронхо-Ваксом, Бронхомунал, ИПС 19, Имудон), рибосомально-протеогликановые комплексы (Рибомунил) и синтетические аналоги компонентов клеточной мембраны бактериальной стенки (Ликопид) [12].

Высокая профилактическая и клинико-иммунологическая эффективность бактериальных иммуномодуляторов доказана результатами целой серии рандомизированных, контролируемых исследований, а также представлена в систематических обзорах и метаанализах [13–16]. В основе механизма действия препаратов данного класса лежат процессы, инициирующие естественную активацию иммунитета. Так, входящие в состав бактериальных иммуномодуляторов универсальные «маркеры чужеродности» (фрагменты клеточной мембраны, содержащие липополисахариды и/или протеогликаны), распознаются Toll-подобными рецепторами гранулоцитов и дендритных клеток, что является первоначальным импульсом для активации врожденного иммунитета. При этом усиливается фагоцитоз в исполнении нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов, повышается активность дендритных клеток и натуральных киллеров, усиливается продукция интерферона и других цитокинов. Благодаря стимуляции факторов врожденного иммунитета повышается противоинфекционная резистентность, что активно препятствует размножению как вирусных, так и бактериальных возбудителей, в случае их проникновения в организм.

Кроме этого бактериолизаты и рибосомально-протеогликановые комплексы, благодаря антигенам, содержащимся в их составе, активируют адаптивный иммунитет, вызывая вакциноподобный эффект. При этом отмечено, что специфическая антителопродукция осуществляется преимущественно в системе местного иммунитета. Увеличение концентрации специфических иммуноглобулинов в секретах (слюна, назальная и трахеобронхиальная слизь) против тех пневмотропных бактериальных возбудителей, антигены которых представлены в препаратах, определяет высокий профилактический потенциал терапии, существенно снижая риск рецидивов респираторных бактериальных инфекций. Учитывая, что современные бактериальные иммуномодуляторы являются высокоочищенными препаратами, изготовленными из инактивированных возбудителей, их применение характеризуется не только клинико-иммунологической эффективностью, но и высоким профилем безопасности [13–16].

При изучении фармакологических эффектов бактериальных иммуномодуляторов было установлено, что позитивное влияние на адаптивный иммунитет оказывают только те препараты, в которых антигены возбудителей не повреждены и представлены в достаточной концентрации. При этом активация приобретенного иммунитета напрямую зависит от иммуногенности препаратов. В связи с этим особые надеж-

ды возлагаются на Исмиген — иммуномодулятор бактериального происхождения с более высоким уровнем иммуногенности [12]. Последнее достигается за счет особенностей технологии производства препарата — Исмиген получают за счет разрушения бактерий под действием высокого давления, а не путем химической инактивации, как другие лизаты. Считается, что благодаря этому в препарате Исмиген большая часть антигенов сохраняется неповрежденными, что и определяет высокую клинико-иммунологическую эффективность.

Исмиген содержит продукты лизиса как грамположительных (*Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*), так и грамотрицательных возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Moraxella catarrhalis*). Исмиген, как и другие бактериальные лизаты, обладает комбинированным иммунологическим эффектом, характеризующимся одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунитета. Препарат выпускается в таблетках для сублингвального применения и разрешен для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у взрослых и детей старше 3 лет [12]. Таблетки Исмиген принимаются сублингвально для улучшения контакта антигенов со слизистой ротовой полости (часть слизистой всей дыхательной системы). При этом было доказано, что сублингвальный прием препарата может дополнительно способствовать более высокой эффективности. За счет непосредственного взаимодействия бактериальных компонентов, входящих в Исмиген, со слизистой полости рта, устраняется риск снижения иммуногенности препарата под действием ферментов желудочно-кишечного тракта [17].

Клинико-иммунологическая и профилактическая эффективность Исмигена были доказаны в многочисленных исследованиях, результаты некоторых из которых представлены в настоящей публикации. Так В. Morandi и соавт. (2011) при исследовании иммунологической активности Исмигена, проведенной *in vitro*, показали, что созревание и активация дендритных клеток более значимы при использовании Исмигена, представляющего собой комбинированный поливалентный механический бактериолизат по сравнению с молекулярными дериватами бактериальной стенки [18]. При этом было отмечено, что под действием Исмигена не только усиливается экспрессия CD⁸⁰⁺, CD⁸³⁺, CD⁸⁶⁺ и антигенов главного комплекса гистосовместимости, но и изменяется профиль секретируемых цитокинов, характерный для зрелых дендритных клеток. Учитывая, что CD⁸⁰⁺ и CD⁸⁶⁺ относятся к молекулам ко-стимуляции Т-лимфоцитов, повышая их чувствительность к интерлейкину-2, а CD⁸³⁺ является маркером зрелости дендритных клеток, авторы делают вывод о высокой иммунологической активности Исмигена, направленной на созревание дендритных клеток. В. Morandi et al. указывают, что выявленные при исследовании иммунологические эффекты Исмигена могут быть использованы не только с терапевтической целью, но и в качестве адьюванта для потенцирования иммунного ответа на низкоиммуногенные антигены [18].

G.F. Rossi (2003) изучал влияние Исмигена на состояние местного иммунитета, а также его клиническую эффективность у 34 детей и взрослых с рекуррентными респираторными инфекциями [19]. При этом исходное состояние местного иммунитета против таких наиболее частых бактериальных возбудителей респираторного тракта, как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, характеризовалось низкими уровнями или полным отсутствием специфических s-IgA в слюне у подавляющего большинства обследованных. При

этом если к *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* специфические s-IgA выявляли у 24–29% пациентов соответственно, то к остальным возбудителям еще реже — не выше 12–15%.

Особо было отмечено, что у детей титр штамм-специфических s-IgA в слюне обнаруживали в единичных случаях — у 6,3% обследованных. Проанализировав полученные результаты, G.F. Rossi и соавт. (2003) предположили, что вероятной причиной рекуррентных инфекций является инертность местного иммунитета. В связи с этим была предпринята попытка активизировать штамм-специфический местный иммунитет с помощью поливалентного механического бактериального лизата (Исмиген). При этом было установлено, что курсовое применение препарата Исмиген приводило к существенному повышению концентрации специфических s-IgA в слюне у большинства детей и взрослых [19].

Аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата (Исмиген) у часто болеющих детей и взрослых, были получены также и другими авторами [20–27]. Так, в исследовании G. Lanzilli et al. (2006) было установлено, что при использовании у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями Исмиген быстро вызывал специфический иммунный ответ, что сопровождалось снижением частоты инфекций верхних дыхательных путей [20]. При этом было отмечено, что применение препарата Исмиген в строгом соответствии с рекомендуемым режимом дозирования (сублингвально, по 1 таблетке в сутки, натошак, ежедневно в течение 10 дней, всего — три 10-дневных цикла с интервалом в 20 дней между ними) способствовало увеличению CD²⁴⁺/CD²⁷⁺, а также CD²⁵⁺ клеток. Принимая во внимание, что CD²⁴⁺/CD²⁷⁺ клетки рассматриваются в качестве В-лимфоцитов памяти, авторы делают вывод об активации препаратом Исмиген специфического иммунитета. Одновременное увеличение в периферической крови CD²⁵⁺ клеток (активированные Т- и В-лимфоциты, а также дифференцирующиеся Т-лимфоциты и гранулоциты, на которых экспрессированы альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-2) позволило G. Lanzilli с соавт. (2006) констатировать, что Исмиген стимулирует не только адаптивный, но также и врожденный иммунитет. При этом выявленные в ходе исследования позитивные иммунологические эффекты Исмигена сопровождалась и положительной клинической динамикой — у пациентов на фоне терапии снижалась частота эпизодов респираторных инфекций и рецидивов заболеваний ЛОР-органов [20].

F. Braido и соавт. (2011) при изучении клинико-иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата Исмиген у 33 взрослых пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями отметили позитивный результат лечения в 78,8% случаев [21]. При этом у 25 из 27 пациентов с положительной клинической динамикой уменьшение частоты респираторных инфекций сопровождалось увеличением в слюне концентрации специфических антител, а также ее опсонизирующей активности против возбудителей, лизаты которых содержатся в препарате. Авторы при этом отметили корреляцию между положительной клинической эффективностью и высоким содержанием в слюне штаммо-специфических IgA и IgG, в то время как зависимости от титров IgM выявлено не было [21].

Очень интересные данные были получены G. Lanzilli и соавт., которые в серии работ, проведенных как *in vitro* [22], так и *in vivo* [23], показали высокую клинико-иммунологическую эффективность поливалентного бактериального лизата Исмиген, в том числе и у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. При этом было отмечено, что на фоне применения пре-

парата Исмиген в периферической крови значительно увеличилось количество Т-лимфоцитов (преимущественно CD^{3+4+} клеток) и натуральных киллеров. Авторы обратили внимание на тот факт, что количество В-клеток памяти, а также $CD^{3+}CD^{8+}$ при этом оставалось неизменными, в то время как увеличилось количество ранних и переходных форм В-клеток памяти. Одновременно было отмечено, что терапия Исмигеном сопровождалась усилением синтеза интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) и гамма-интерферона. Позитивные сдвиги иммунитета сопровождались модификацией течения заболевания — отмечено уменьшение частоты респираторных инфекций и рецидивов основного заболевания.

Аналогичные клинические результаты были получены M. Cazzola и соавт. (2011) при 12-месячном контролируемом рандомизированном исследовании у 63 взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [24]. Установлено, что 3-месячный курс терапии Исмигеном повышал эффективность базисной терапии, что позволило снизить частоту обострений, применения глюкокортикоидов и антибиотиков, а также уменьшить число госпитализаций. На основании полученных данных авторы делают вывод о необходимости включать Исмиген в комплексную терапию при хронической обструктивной болезни легких [24].

R. Ricci и соавт. (2014) при проведении многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования также отметили высокую клинко-иммунологическую эффективность у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [25]. При этом было установлено, что позитивные иммунологические эффекты Исмигена (активация дендритных клеток, усиление фагоцитоза, повышение титров штамм-специфических антител с опсонизирующей активностью в слюне) сопровождались четким клиническим улучшением — у пациентов на фоне терапии снижалась заболеваемость острыми респираторными инфекциями и уменьшалась частота рецидивов [25].

Особый интерес представляют данные о клинко-иммунологической эффективности Исмигена у детей [19, 26, 27]. Так, F. Rosaschino и L. Cattaneo (2004) в пилотном, рандомизированном, открытом, контролируемом исследовании провели изучение переносимости и клинической эффективности Исмигена у 89 детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Период наблюдения составил 12 месяцев: 3 месяца во время лечения и 9 последующих месяцев после окончания терапии. Было установлено, что применение Исмигена способствовало значительному сокращению числа респираторных инфекций. При этом в осенне-зимний период частота респираторных инфекций в группе детей, получавшей Исмиген, была на 40% ниже, чем у пациентов из группы контроля пациента ($p < 0,05$). Особо авторы обращают внимание на то, что препарат хорошо переносился, побочных и нежелательных явлений отмечено не было [26].

O. Aksic и соавт. (2005) в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании изучали терапевтические возможности препарата Исмиген у 180 организованных детей (возраст 5–10 лет) с рекуррентными респираторными заболеваниями. При этом было установлено, что на фоне терапии Исмигеном существенно — на 54% по сравнению с группой контроля — уменьшалась заболеваемость респираторными инфекциями ($p < 0,01$). Более редкие случаи эпизодов инфекции в основной группе определили и значительное сокращение случаев пропуска детских коллективов. Так, в период наблюдения дети, получавшие Исмиген, меньше пропускали занятия ($p < 0,01$).

Аналогичные данные были получены I. La Mantia и соавт. (2007) при изучении сравнительной эффективности

и переносимости Исмигена и классического бактериального лизата, изготовленного химическим способом, у 120 детей в возрасте 4–9 лет с рекуррентными респираторными инфекциями. При этом авторами было отмечено, что благодаря использованию Исмигена удалось не только снизить заболеваемость респираторными инфекциями и уменьшить их продолжительность, но и существенно (на 67%) сократить применение антибиотиков, жаропонижающих и др. лекарственных средств. В то время как в группе сравнения (дети, получавшие классический бактериолизат), снижение заболеваемости и частоты использования антибиотиков и симптоматических средств было менее значимым, в группе контроля значения анализируемых показателей оставались практически на исходном уровне [27].

M. L. Cazzola и соавт. (2012) провели метаанализ рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных безопасности, переносимости и эффективности Исмигена при лечении детей и взрослых с рекуррентными респираторными инфекциями, а также у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких [28]. Всего для анализа было отобрано 15 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по изучению клинко-иммунологической эффективности Исмигена, в которые было включено 2557 пациентов. Проведенный метаанализ свидетельствовал о том, что Исмиген максимально эффективен у пациентов с рекуррентными инфекциями. При этом было отмечено, что наибольший терапевтический эффект имел место у пациентов педиатрического профиля ($RR -2,204$; 95% CI $-3,260 - 1,147$). Авторы обращают внимание на высокий уровень безопасности и хорошую переносимость препарата. Проведенный метаанализ позволил авторам сделать вывод о том, что Исмиген может быть рекомендован для профилактики рекуррентных респираторных инфекций и предупреждения рецидивов при хронических заболеваниях органов дыхания [28].

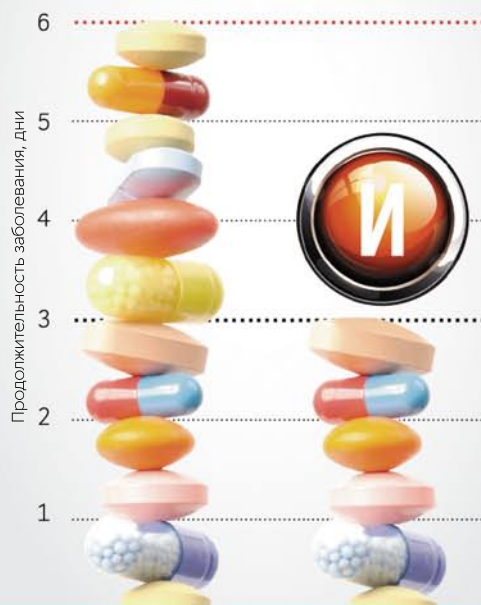
Появление в арсенале педиатров нового иммуномодулятора бактериального происхождения, характеризующегося хорошей переносимостью и высокой клинко-иммунологической эффективностью, позволяет надеяться, что его применение в комплексной (вакцинация + неспецифическая иммунопрофилактика) программе иммунопрофилактики детского населения позволит существенно снизить заболеваемость ОРИ и частоту обострений у пациентов с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта. ■

Литература

1. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Нисевич Н. И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика/Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
3. Коровина Н. А., Заплатников А. Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004, 64 с.
4. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Под ред. В. В. Зверева, Б. Ф. Семенова, Р. М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125 н г., Москва.
5. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025 (GAPPD)/World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2013.
6. 2014–2015 Influenza Season Week 9 ending March 7, 2015 // Weekly U.S. Influenza Surveillance Report (<http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#OISmap>).
7. Ситуация по гриппу в России и мире (23.02.2015–01.03.2015). Федеральный Центр по гриппу (http://www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation/situation_on_a_flu/).

8. Об эпидситуации по заболеваемости ОРВИ и гриппом в Российской Федерации за 10-ю неделю (02.03.2015–08.03.2015), 11 марта 2015 г. (http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=3194).
9. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Изд-во Саратовского университета, 1986, 183 с.
10. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Чебуркин А. В., Захарова И. Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. М., 2001.
11. Государственный реестр лекарственных средств. М.: Минздрав России (<http://www.drugreg.ru>).
12. Заплатников А. Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей // Российский педиатрический журнал. 2002. № 1. С. 45–48.
13. Boyle P, Bellanti J. A., Robertson C. et al. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine in prevention of respiratory infections // BioDrugs, 2000, vol. 14 (6): 389–408.
14. Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienna-Monge J. J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database Syst Rev. 2006, Oct 18; (4): CD004974.
15. Cazzola M. L., Anapurapu S., Page C. P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis // Pulm Pharmacol Ther. 2012, Feb; 25 (1): 62–68.
16. Alecsandru D., Valor L., Sanchez-Ramon S. et al. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome // Clin Exp Immunol. 2011, 164 (1): 100–107.
17. Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells // Immunol Lett. 2011, vol. 138 (1): 86–91.
18. Rossi G. A., Peri C., Raynal M. E. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels // Immunol Lett. 2003, Mar 3; 86 (1): 85–91.
19. Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A. et al. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes // Int J Immunopathol Pharmacol. 2006 Jul-Sep, 19 (3): 551–559.
20. Braidò F., Schenone G., Palleschini E. et al. The relationship between mucosal immunoreponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate // J Biol Regul Homeost Agents. 2011 Jul-Sep; 25 (3): 477–485.
21. Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M. et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function // Int J Immunopathol Pharmacol. 2005, vol. 18 (2): 245–254.
22. Lanzilli G., Traggiai E., Braidò F. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells // Immunol Lett. 2013, vol. 149 (1–2): 62–67.
23. Cazzola M., Noschese P., Di Perna F. Value of adding a polyvalent mechanical bacterial lysate to therapy of COPD patients under regular treatment with salmeterol/fluticasone // Ther Adv Respir Dis. 2009, Apr; 3 (2): 59–63.
24. Ricci R., Palmero C., Bazurro G. et al. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes // Pulm Pharmacol Ther. 2014, Feb; 27 (1): 109–113.
25. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates // Acta Biomed. 2004, Dec; 75 (3): 171–178.
26. La Mantia I. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. GIMMOC, 2007.
27. Cazzola M., Anapurapu S., Page C. P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis // Pulm Pharmacol Ther. 2012, Feb; 25 (1): 62–68.

Частые ОРЗ осложняют жизнь?



**Исмиген уменьшает
длительность заболевания
в 2 раза²**

Исмиген

МЕХАНИЧЕСКИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ

для лечения инфекций верхних и нижних
дыхательных путей и профилактики рецидивов¹

**Уменьшает длительность
заболевания в 2 раза²**

**Сокращает частоту
заболеваний в 3,7 раза²**

Взрослым и детям с 3 лет



**1 ТАБЛЕТКА
РАЗ
В ДЕНЬ**

1. на рынке России, per. № ЛП-002210 от 30.08.2013

2. Macchi, A., Vecchia, L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections // Arzneimittelforschung.— 2005.— Vol. 55.— N. 5.— P. 276–281.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
Реклама.

STADA
www.stada.ru

Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста

Л. М. Цыбалова¹, доктор медицинских наук

Е. А. Смородинцева, кандидат медицинских наук

Л. С. Карпова, доктор медицинских наук

К. А. Столяров

Т. И. Сысоева

О. И. Киселев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Анализ заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в 49 крупных городах РФ показал, что респираторно-синцитиальная (РС) вирусная инфекция является наиболее распространенной респираторной инфекцией у детей 0–2 лет. Особенно часто РС-вирус поражает детей первого года жизни, являясь причиной госпитализации. Факторами риска развития РС-вирусной инфекции, потребовавшей госпитализации, является возраст до года, вес при рождении менее 2,5 кг, хронические заболевания легких, иммунодефициты.

Ключевые слова: РС-вирусная инфекция, заболеваемость, сезонность, клиническое течение, факторы риска, дети младшего возраста.

Abstract. Analysis of the incidence of influenza and other acute respiratory diseases in 49 cities of the Russian Federation showed that RSV disease is the most common respiratory infection in children of 0–2 yo. Risk factors of severe RSV disease are < 1 yo age, birth weight less than 2,5 kg, chronic lung disease, immunodeficiency.

Keywords: RSV disease, morbidity, seasonality, clinical course, risk factors, young children.

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) по уровню распространения среди населения и серьезности медицинских последствий для здоровья человека является одной из наиболее актуальных острых респираторных инфекций. РС-вирусу принадлежит лидирующая роль в развитии инфекции нижних дыхательных путей у детей младшего возраста. Он поражает до 65% детей первого года жизни, а к двухлетнему возрасту все дети переносят РСВИ [1]. Доказано, что РСВИ — и в первую очередь бронхиолиты РС-вирусной природы — самая частая причина госпитализации детей первого года жизни [2–4].

Недоношенные дети, дети с хроническими заболеваниями легких наиболее уязвимы для этой инфекции.

У них инфекция протекает не только в очень тяжелой форме [5], но и приводит к смертельным исходам [6, 7]. Фактором риска тяжелого течения РСВИ является также патология сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, гемодинамически значимые врожденные пороки сердца. По данным разных авторов, летальность среди детей с РСВИ, имеющих такую патологию, колеблется от 2,0% до 5,3% [8–11], а в некоторых развивающихся странах достигает 37% [12].

Второй возрастной группой с повышенной уязвимостью для РСВИ являются лица старше 65 лет. На примере девяти эпидемических сезонов было показано, что летальность от РСВИ у людей старше 65 лет с сопутствующей патологией дыхательной и сердечно-сосудистой системы уступает только летальности от гриппа, вызываемого вирусами субтипа А (H3N2), но выше летальности от гриппа, вызванного вирусами гриппа В или А (H1N1) [13].

У детей 0–12 мес смертельные исходы от РСВИ регистрируются также чаще, чем от гриппа, — 8,4 и 6,7 на 100 000 населения соответственно [14]. В возрасте 1–4 года смертность от РСВИ и гриппа регистрируются почти с одинаковой частотой, соответственно 0,9 и 0,8, и только у детей старше 4 лет грипп как причина смерти преобладает [14].

В целом с гриппом ассоциируется больше смертельных исходов, но среди детей первого года жизни РСВИ превалирует [13].

Ряд особенностей РС-вируса — способность ускользать от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, проявляя иммуносупрессивные и иммуномодулирующие свойства, — приводит как к повторным РСВИ, так и к развитию иммунопатологических процессов. РСВИ, перенесенная в младенчестве, ассоциирована с риском развития рецидивирующих обструктивных бронхитов,

¹ Контактная информация:
sovet@influenza.spb.ru

Таблица 1

Годовая заболеваемость РСВИ в возрастных группах населения городов РФ с 2009 по 2013 гг. (по данным ИФ-диагностики)

Годы	Заболеваемость РС-инфекцией (на 100,0) по возрастным группам				
	Все население	0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15 лет и старше
2009–2010	0,89	9,98	5,43	2,25	0,23
2010–2011	0,81	7,7	5,66	1,89	0,26
2011–2012	1,27	12,8	8,35	2,84	0,31
2012–2013	1,3	14,5	9,9	3,1	0,4
В среднем	1,07	11,26	7,34	2,52	0,30

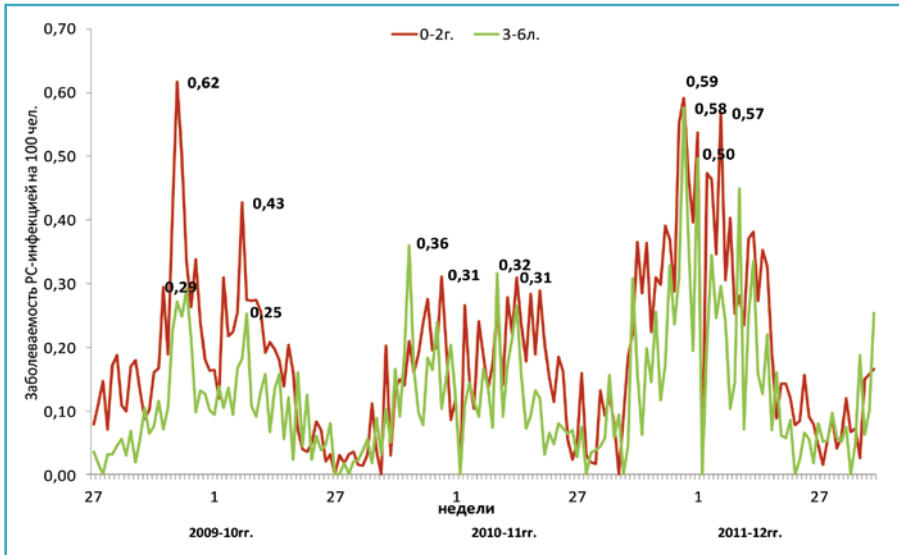


Рис. 1. Заболеваемость РСВИ среди детей 0–2 и 3–6 лет в наблюдаемых городах РФ в динамике с 2009 по 2012 гг. (по данным ИФ-анализа)

а в дальнейшем и с развитием бронхиальной астмы [15].

Значение РСВИ в заболеваемости детей младшего возраста, недоношенных детей и детей с сопутствующей патологией отражено во многих зарубежных публикациях и обзорах [12, 16], но в России имеются лишь ограниченные наблюдения, выполненные в отдельных регионах и медицинских учреждениях [17–19].

Цель настоящего исследования состояла в оценке эпидемиологического и этиологического значения РСВИ у детей младшего возраста, проживающих на территории Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Аналізу подлежали статистические данные Федерального центра по гриппу (ФЦГ), функционирующего на базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, по заболеваемости населения 49 городов Российской Федерации с 2009 по 2013 гг. Все данные по заболеваемости и лабораторной диагностике

случаев РСВИ поступали в ФЦГ еженедельно в режиме online. Сбор, хранение и статистическая обработка информации осуществлялись на основе современных компьютерных технологий с применением созданного в НИИ гриппа программного комплекса [20]. Опорные базы — Территориальные управления Роспотребнадзора — представляли еженедельно в ФЦГ данные о числе диагностированных случаев гриппа А разных подтипов, гриппа В, парагриппа, аденовирусной и РСВИ. Диагностика проводилась методами иммунофлуоресценции (ИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20]. В рамках традиционного надзора за гриппом и ОРВИ ежегодно лабораторному обследованию методом ИФ подлежало 33–54 тыс. как амбулаторных, так и стационарных больных, методом ПЦР — 39–85 тыс.

При расчете показателей заболеваемости РСВИ использовали процент лабораторного подтверждения РСВИ от числа обследованных больных гриппом и ОРВИ. Полученный процент лабораторного подтверждения экстра-

полировали на всех заболевших гриппом и ОРВИ, затем на соответствующие возрастные группы населения.

Расчет проводили по формуле:

$$X = \frac{a \times c}{b \times d}$$

Где X — заболеваемость РСВИ на 100 человек, а — число лабораторно подтвержденной РСВИ, b — число обследованных больных гриппом и ОРВИ, c — число заболевших гриппом и ОРВИ, d — численность населения.

Были также проанализированы клинико-лабораторные данные, полученные в период с 52-й нед 2012 г. по 52-ю нед 2013 г. из детских стационаров 9 городов России. За этот период в базу данных поступила информация о 4263 детях 0–2 лет (59,1% 0–12 мес и 40,9% 1–2 лет), госпитализированных с ОРВИ; у 4076 детей была проведена ПЦР-диагностика острых РСВИ. Собирались анамнез ребенка, сведения о течении беременности и родов у матери. Клиническая тяжесть заболевания оценивалась по выраженности температурной реакции, кашля, одышки, цианоза, а также наличию пневмонии, бронхита и бронхиолита.

Для лабораторной диагностики использовали назофарингеальные мазки и смывы от больных детей, взятые в день поступления в стационар. Диагностика возбудителей ОРВИ у госпитализированных детей проводилась с помощью метода ПЦР с использованием тест-системы: «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», набор реагентов для выявления возбудителей ОРВИ: респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1-го, 2-го, 3-го типов, коронавирусов, риновирусов, а также аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса в клиническом материале с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, фирмы «ИнтерЛабСервис». Для диагностики гриппа применялись тест-системы: «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL» [20].

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica, version 10, разделы «основы статистики и таблицы», «непараметрическая статистика», критерий χ^2 , а также точный критерий Фишера с учетом поправки на множественность по методу Шидака с применением авторской программы SANCT (кафедра медицинской информатики СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова).

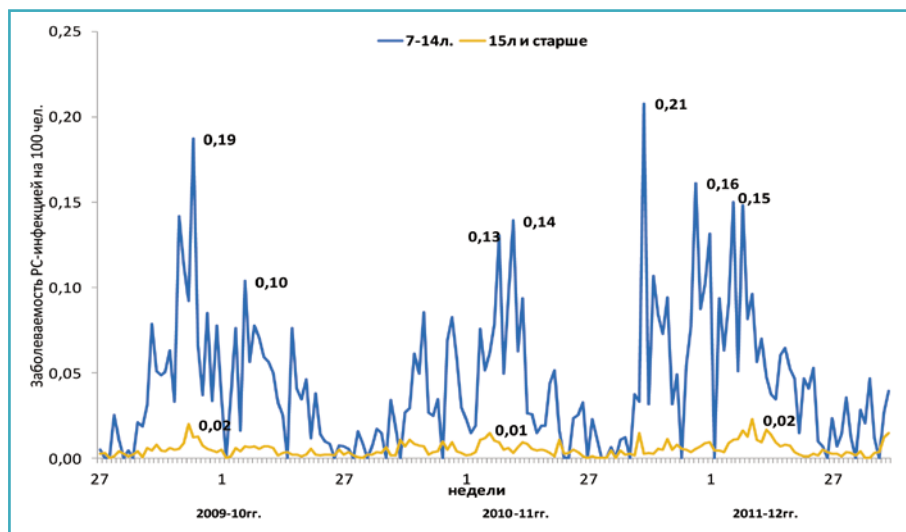


Рис. 2. Заболеваемость РСВИ среди лиц 7–14 и 15 лет и старше в наблюдаемых городах РФ в динамике с 2009 по 2012 гг. (по данным ИФ-анализа)

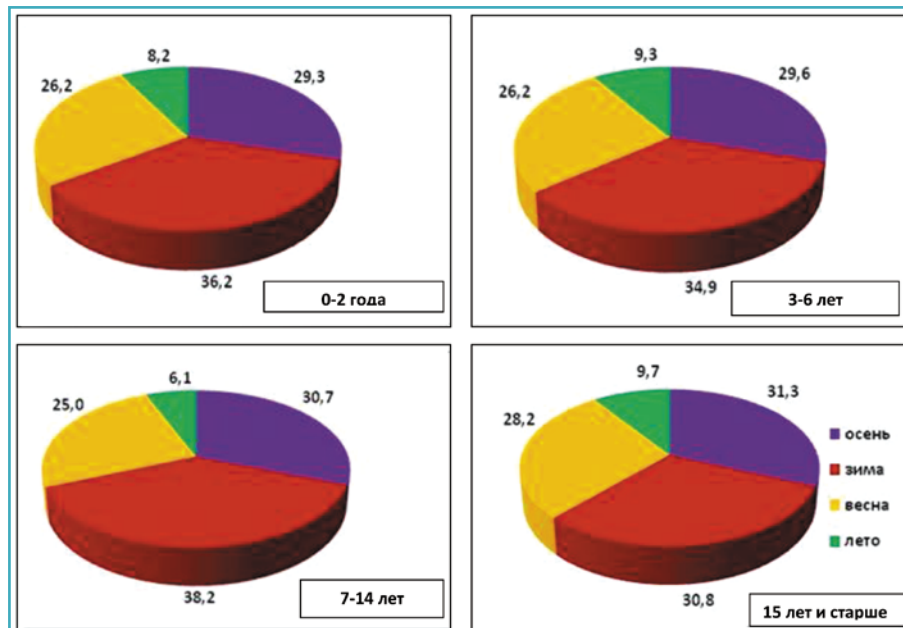


Рис. 3. Структура годовой заболеваемости РСВИ (%) по сезонам года в возрастных группах населения с 2009 по 2012 гг. (усредненные данные)

Результаты и обсуждение

Основные подъемы заболеваемости в наблюдаемый период как взрослого, так и детского населения были связаны с эпидемиями гриппа. На период эпидемий приходилось 17,9% годовой заболеваемости всего населения, при этом удельный вес эпидемической заболеваемости был наибольшим у детей 7–14 лет и наименьшим у детей 0–2 лет, что свидетельствует о разной роли вирусов гриппа и вирусов негриппозной природы в этиологии острых респираторных заболеваний у детей школьного и младшего возрастов.

В летний сезон у детей 7–14 лет, по сравнению с другими возрастными

группами, была самая низкая заболеваемость, и, наоборот, относительно высокие показатели заболеваемости регистрировались у детей 0–2 лет: 16,7% против 6,2% у детей 7–14 лет, против 11,7% у детей 3–6 лет и против 11,2% у лиц старше 15 лет.

Оценка показателей заболеваемости РСВИ была проведена на основании процента подтверждения этиологии методом ИФ. По этим данным, уровень заболеваемости РСВИ в 2009–2013 гг. колебался среди взрослых (15 лет и старше) от 0,23% до 0,4%; среди детей 7–14 лет — от 1,9% до 3,1%; детей 3–6 лет — от 5,4% до 9,9% и среди детей 0–2 лет — от 7,7% до 14,5% (табл. 1).

В этиологической структуре острых респираторных заболеваний всего населения, по данным ИФ-диагностики, основное место занимали вирусы парагриппа. На втором месте были аденовирусы и/или вирусы гриппа в зависимости от эпидемиологической активности последних. РСВИ составляла 2,7–5,0% от всех случаев заболеваний, при этом ее доля увеличивалась с уменьшением возраста обследованных: от 1,8% у лиц 15 лет и старше до 8,1% у детей 0–2 лет. Аналогичные данные были получены и с использованием метода ПЦР-диагностики. Процент РСВИ в этиологии ОРВИ среди этих возрастных групп составлял соответственно 1,5%, 3,0%, 6,3% и 12,1%. Среди ОРВИ с установленной этиологией на долю РСВИ у детей 0–2 лет приходилось 31% заболеваний, у детей 3–6 лет — 17%, 7–14 лет — 9%, в группе 15 лет и старше — 4%. При этом среди детей 0–2 лет доля РСВИ в структуре ОРВИ с установленной этиологией была выше, чем доля гриппа, вызванного вирусами А (H1N1)pdm, А (H3N2) и В суммарно.

РСВИ носила выраженный сезонный характер, подъемы регистрировались в зимний период и ранней весной (рис. 1, 2). Наибольшее число случаев РСВИ среди всего населения регистрировали в зимний период — 38,5%. Осенью, весной и летом доля РСВИ была меньше: 34,8%, 18,3% и 8,4% соответственно. Выраженная зимняя сезонность этой инфекции проявлялась среди всех возрастных контингентов (рис. 3).

В течение сезона 2012–2013 г. дополнительно было обследовано методом ПЦР 4076 госпитализированных детей 0–2 лет. При этом РСВИ была установлена у 21,2% госпитализированных, в том числе у 24,8% детей 0–12 мес и у 15,9% детей 1–2 лет ($p < 0,001$).

В обеих возрастных группах детей 0–1 и 1–2 лет РСВИ как причина заболевания, потребовавшего госпитализации, была выше, чем других наиболее значимых возбудителей ОРВИ и гриппа. Даже в смешанную эпидемию гриппа, обусловленную вирусами А (H1N1)pdm09, А (H3N2) и типа В, которая была зарегистрирована в России в период с 3-й по 17-ю неделю 2013 г., частота диагностирования РСВИ у госпитализированных детей в возрасте 0–2 лет достигала 30% подтвержденных случаев ОРВИ и была достоверно выше суммарной частоты диагностирования гриппа — 18% ($p < 0,001$) (рис. 4). У детей до года ПЦР-подтвержденные случаи

РСВИ выявлялись в 38%, тогда как частота диагностирования гриппозной инфекции суммарно составляла 12% ($p < 0,0001$), в том числе гриппа А (H1N1) pdm09 — 7%, гриппа А (H3N2) — 3%, гриппа типа В — 2% от числа всех подтвержденных случаев ОРВИ. У детей в возрасте 1–2 лет РСВИ диагностировали реже (18%), чем грипп в целом (27%), но чаще, чем случаи гриппа по каждому эпидемически значимому вирусу гриппа в отдельности ($p < 0,01$).

Если исключить ОРВИ с неустановленной этиологией, то доля РСВИ, как этиологического агента в период эпидемии гриппа, составляла от 32% у детей 1–2 лет до 63% случаев у детей первого года жизни. Безусловно, это следует учитывать, так как одинаковая сезонность РСВИ с гриппом и похожие симптомы, особенно в начале заболевания, часто являются причиной ошибочного диагноза и, соответственно, тактики лечения.

Из приведенных данных очевидно, что дети первого года жизни чаще подлежали госпитализации по поводу РСВИ, чем дети второго года жизни. Вторым фактором риска развития РСВИ, потребовавшей госпитализации, помимо возраста, был недостаточный вес при рождении (табл. 2).

Среди госпитализированных детей 0–2 лет с недостатком веса при рождении (до 2,5 кг) частота РСВИ достигала 28,4%. У детей без недостатка веса РС-вирусная причина ОРВИ была подтверждена в 21,0% случаев, т. е. дети до года с недостаточным весом при рождении в 1,3 раза чаще имели РСВИ, чем дети с весом $\geq 2,5$ ($p < 0,0001$). Эта тенденция прослеживалась как на первом, так и на втором году жизни. Низкий вес новорожденного часто коррелирует с недоношенностью плода и, по многочисленным наблюдениям, именно недоношенность является фактором риска тяжелого течения РСВИ [16, 17].

Такой параметр как «патология беременности и родов» в наблюдаемой нами категории детей существенно не влиял на частоту РСВИ. Так, у матерей детей 0–2 лет с РСВИ патология в родах была выявлена в 194 случаях (22,4%), не выявлена — в 660 случаях — 21% ($p > 0,05$), у детей до года это соотношение было 26,9% и 24,2% ($p > 0,05$).

Из сопутствующей патологии у госпитализированных детей с РСВИ и на первом, и на втором году жизни достоверно чаще регистрировали хронические заболевания легких (табл. 3).

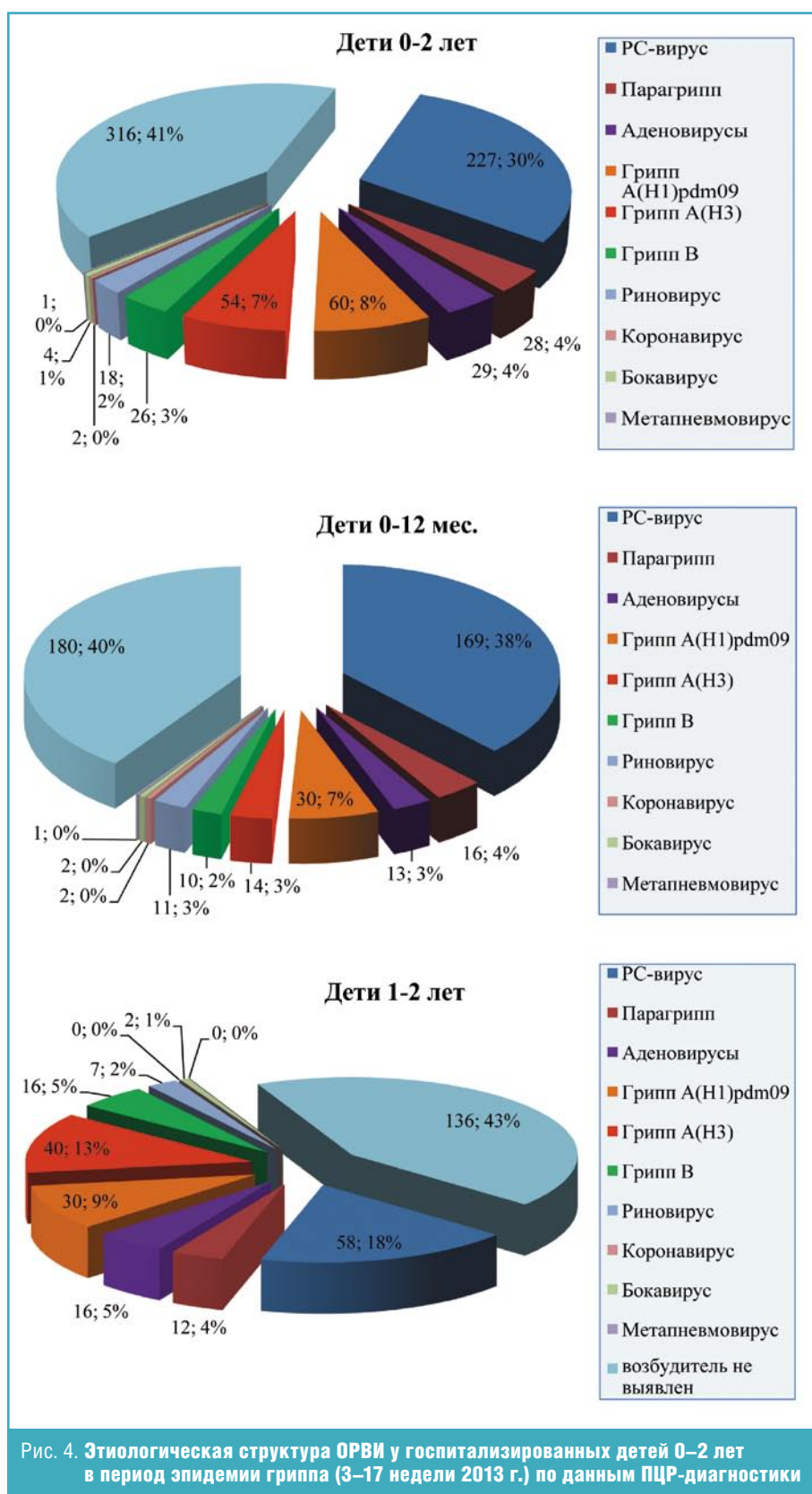


Рис. 4. Этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных детей 0–2 лет в период эпидемии гриппа (3–17 недели 2013 г.) по данным ПЦР-диагностики

Регистрировались также существенные различия частоты РСВИ среди детей с иммунодефицитом и без него: 20,5 против 13% ($p < 0,0001$). Сопутствующая патология центральной нервной системы (ЦНС) была определена у 366 госпитализирован-

ных детей. Из них дети с РСВИ составили 15%, тогда как среди детей без патологии ЦНС доля детей с РСВИ составляла 21,9% ($p = 0,0004$).

Существенных отличий в частоте сопутствующих болезней сердца и ЛОР-органов среди госпитализированных

Таблица 2

Частота РСВИ у госпитализированных детей с разным весом при рождении

Возраст	0–2 года		0–12 месяцев		1–2 года	
Вес при рождении	Обследовано	Из них с РСВИ, %	Обследовано	Из них с РСВИ, %	Обследовано	Из них с РСВИ, %
< 2,5 кг	176	28,4	113	31,9	63	22,2
≥ 2,5	3854	21,0	2296	24,4	1558	15,9

Таблица 3

Частота РСВИ у детей 0–2 лет с болезнями легких

Возраст	0–2 года			0–12 месяцев			1–2 года		
Болезни легких	Обследовано	РС+	%	Обследовано	РС+	%	Обследовано	РС+	%
Болезни легких есть	49	14	28,6	29	10	34,5	20	4	20,0
Болезней легких нет	3975	846	21,3	2368	590	24,9	1607	256	15,9
Всего:	4024	860	21,4	2397	600	25,0	1627	260	16,0
p			= 0,001			= 0,0001			= 0,03

Частота клинических симптомов у детей с РСВИ

Таблица 4

Возраст	0–12 месяцев		1–2 года		Р
Симптомы	Число наблюдаемых	Из них с симптомом, %	Число наблюдаемых	Из них с симптомом, %	
Температура > 38 °С	599	51,1	261	78,9	< 0,001
Кашель	599	89,1	260	84,2	> 0,05
Одышка	597	56,8	262	38,2	< 0,05
Цианоз	599	17,2	260	6,9	< 0,001

детей с РСВИ в настоящем наблюдении не было выявлено, хотя, согласно ряду публикаций, именно сердечно-сосудистая патология (гемодинамически значимые врожденные пороки сердца) наряду с бронхолегочной дисплазией является одним из факторов риска тяжелой РСВИ у детей [10, 18].

У детей в возрасте 0–12 мес симптомы, указывающие на повышенную тяжесть течения заболевания, определялись значительно чаще, чем у детей 1–2 лет (табл. 4).

Цианоз был выявлен у 121 ребенка (14,1%) с подтвержденной РС-вирусной этиологией ОРВИ. Значительно чаще — в 103 случаях (17,2%) он был выражен у детей 0–12 мес, чем у детей 1–2 лет — в 18 случаях (6,9%). У детей первого года жизни также чаще регистрировалась одышка. Температурная реакция была более выражена у детей второго года жизни. У значительной доли детей в возрасте 0–12 мес (32,9%) РСВИ протекала с температурой ниже 37 °С, тогда как у детей второго года жизни температура ниже 37 °С отмечалась только у 8,5%.

Наиболее частыми диагнозами при госпитализации были бронхиты: 55,9% у детей первого года жизни и 56,4% у детей второго года. Пневмония была диагностирована соответственно у 22,5% и 12,7% (p < 0,0001) детей.

Бронхиолит был диагностирован только у 40 (4,7%) детей с подтвержденной РСВИ. Вместе с тем, согласно клиническим наблюдениям отечественных и зарубежных исследователей, именно бронхиолит является наиболее частым проявлением РСВИ у детей младшего возраста [17, 21]. Малое количество диагностированного бронхиолита в настоящем наблюдении указывает, вероятнее всего, на низкий уровень диагностики в регионах. Этот диагноз чаще ставили в Санкт-Петербурге и крайне редко в других городах, откуда поступала информация в ФЦГ.

Дополнительные критерии, указывающие на особую тяжесть течения ОРВИ (кислородотерапия, помещение в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственная вентиляция легких), также чаще выявлялись у детей с РСВИ в возрасте 0–12 мес. Всего проведение кислородотерапии понадобилось 147 (3,8%) детям 0–2 лет. Из них у 49 (33,3%) была диагностирована РС-вирусная этиология заболевания, при этом частота диагностирования РС-вируса была значительно выше у детей 0–12 мес: 40,0 против 19,1%.

В ОРИТ было помещено 149 (3,7%) госпитализированных детей 0–2 лет, из них у 33 (22,1%) был выявлен РС-вирус. Среди детей 0–12 мес, нуж-

давшихся и не нуждавшихся в помещении в ОРИТ, частота РС-вирусной инфекции была практически одинакова, тогда как среди детей 1–2 лет, помещенных в ОРИТ, доля РСВИ была в 1,6 раза меньше, чем среди детей, не находившихся в ОРИТ.

Искусственная вентиляция легких понадобилась 25 (0,6%) детям, в том числе 6 из 25 (24,0%) детям с подтвержденной РС-вирусной этиологией заболевания. При этом 5 детей имели возраст до 1 года.

Таким образом, проведенный анализ показал, что РСВИ составляет существенную часть респираторных инфекций у детей младшего возраста и имеет зимне-весеннюю сезонность. Среди девяти наиболее значимых возбудителей респираторных инфекций на ее долю у детей первого года жизни приходится до 63%. Даже в период эпидемии гриппа частота РСВИ у госпитализированных детей 0–2 лет превышает частоту гриппа. Факторами риска тяжелой РСВИ, потребовавшей госпитализации, были возраст 0–12 мес, низкий вес при рождении, сопутствующие хронические заболевания легких, иммунодефицит. У детей первого года жизни инфекция протекала наиболее тяжело: с одышкой, цианозом, как правило, на фоне нормальной или субфебрильной температуры, им чаще требовалась кислородотерапия и искусственная вентиляция легких, по сравнению с более старшими детьми. ■

Литература

1. Glezen W. P., Taber L. H., Frank A. L. et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus // Am. J. Dis. Child. 1986. Vol. 140, p. 543–546.
2. Leader S., Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV).



Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита от РСВ инфекции детей из групп высокого риска



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцициального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцициальным вирусом, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых

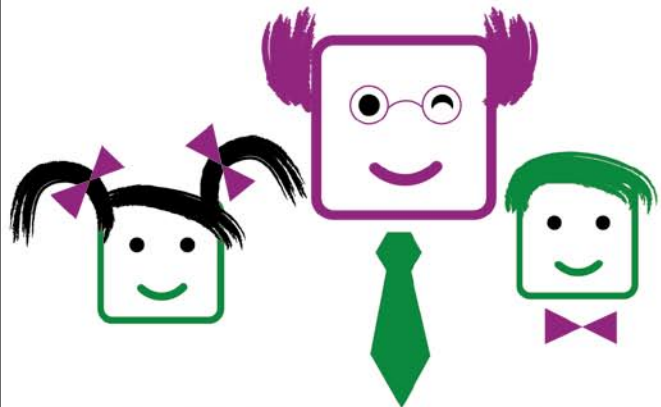
с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцициальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Недоношенные дети и дети с бронхолегочной дисплазией. Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) отмечались: нервозность, диарея, повышение температуры тела, реакции в месте введения. Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) отмечались: вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, сыпь, ринит, кашель, свистящее дыхание, рвота, боль, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы и сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм результатов функциональных тестов печени. Дети с врожденными заболеваниями сердца. Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) отмечались: повышение температуры тела, реакции в месте

введения. Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) отмечались: гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей, сонливость, гиперкинезия, нервозность, сыпь, экзема, кровотечение, ринит, рвота, диарея, запор, астения. Постмаркетинговые наблюдения: апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, крапивница. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ЭббВи», Россия.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация только для медицинских и фармацевтических работников.

abbvie

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в
ООО «ЭббВи», 141400, Московская обл., г. Химки,
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета
1800 руб.

Реклама

Д. П. Кроучук, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Короткого

СИМПТОМЫ
И
СИНДРОМЫ
«краткий словарь-справочник»
Получили редакционную оценку АНГ-С-сервис

Полный
перечень
ЗДЕСЬ
www.lvrach.ru
/special
/book

Чобы 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 30 июня 2015 г.

16+

- McLaurin K, Leader S. Growing impact of RSV hospitalizations among infants in the US, 1997–2002 // Pediatric Academic Societies' Meeting. 2005, May 14–17; Washington, DC.
- Iwane M. K., Edwards K. M., Szilagyi P. G. et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children // Pediatrics. 2004; 113: 1758–1764.
- Respiratory syncytial virus. In: Pickering L. K. ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 560–569.
- Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection // Arch Dis Child. 2009; 94: 99–103.
- Buckingham S. C., Quasney M. W., Bush A. J. et al. Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes // Pediatr Crit Care Med. 2001; 2: 318–323.
- Lee J. T., Chang L. Y., Wang L. C. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001–2005 — seasonality, clinical characteristics, and disease burden // J Microbiol Immunol Infect. 2007; 40: 293–301.
- Moler F. W., Khan A. S., Meliones J. N. et al. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience // Crit Care Med. 1992; 20: 1406–1413.
- Navas L., Wang E., de Carvalho V. et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada // J Pediatr. 1992; 121: 348–354.
- Wang E. E., Law B. J., Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection // J Pediatr. 1995; 126: 212–219.
- Welliver R. C. Sr., Checchia P. A., Bauman J. H., Fernandes A. W., Mahadevia P. J., Hall C. B. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children // Curr Med Res Opin. 2010 Sep; 26 (9): 2175–2181.
- Thompson W. W., Shay D. K., Weintraub E., Brammer L., Cox N., Anderson L. J., Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States // JAMA. 2003 Jan 8; 289 (2): 179–186.
- Fleming D. M., Pannell R. S., Cross K. W. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus // J Epidemiol Community Health. 2005 Jul; 59 (7): 586–590.
- Wright M., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future // Pediatr. Pulmonol. 2011. Vol. 46, № 4. P. 324–347.
- Resch B., Kurath S., Manzony P. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants // The open Microbiology Journal. 2011, 5 (Suppl 2-M3), 135–143.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Куличенко Т. В., Бакрадзе М. Д., Дегтярева Е. А. и др. Факторы, определяющие деятельность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России // Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 61–66.
- Корсунский А. А., Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Яковлева И. Н., Дегтярева Е. А. и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения: первые результаты Московской программы // Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (3): 28–36.
- Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Корсунский А. А., Крешеминская И. В., Рюмина И. И. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей в клинической практике // Педиатрия. 2014; 93 (3): 34–40.
- Сборник методических рекомендаций по выделению вирусов, ИФ и ПЦР-диагностике гриппа и вводу данных сигнального надзора в системе on-line. СПб, 2011, 60 с.
- Hummer J., Numa A., Newth C. J. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus // Pediatr Pulmonol. 1997; 23: 176–183.

Мочекаменная болезнь у детей — причины, диагностика, лечение

Т. В. Отпущенникова¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Дерюгина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования мочекаменной болезни в детском возрасте, метаболические аспекты камнеобразования при кальциевых, уратных, цистеиновых, струвитных конкрементах. Обсуждены вопросы диагностики метаболических нарушений, патогенетического консервативного лечения.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дети, конкременты, камни.

Abstract. Pathogenic mechanisms of urolithiasis formation in childhood were considered, as well as metabolic aspects of stone formation in calcium, urate, cysteine, struvite concretions. Issues of metabolic disorder diagnostics, and pathogenic conservative treatment were discussed.

Keywords: urolithiasis, children, concretions, stones.

Мочекаменная болезнь (МКБ) — хроническое заболевание, характеризующееся образованием в мочевой системе конкрементов (уролитиаз, нефролитиаз, почечнокаменная болезнь) из солевых и органических соединений мочи, возникающих на фоне обменных нарушений в организме и/или мочевой системе.

Эпидемиологические данные о распространенности МКБ варьируют в различных странах и регионах. Хотя мочекаменную болезнь обычно считают относительно редкой, в некоторых регионах мира она встречается довольно часто, например в Турции, Пакистане, ряде южноазиатских стран (1–5%, в некоторых — до 20%), странах Африки и Южной Америки. В СНГ наибольшая распространенность МКБ отмечается у жителей Центральной Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Белоруссии, Казахстана, Алтая, Дальнего Востока. Распространенность заболевания среди детского населения значительно ниже, чем у взрослых, и по России составляет около 20 случаев на 100 тыс. населения, в то время как у взрослых — около 500–550 случаев на 100 тысяч населения. Одним из факторов, объясняющих данную ситуацию, являются особенности формирования конкрементов мочевой системы. Обменные нарушения в виде дисметаболических нефропатий начинают развиваться в детском возрасте, но преобразуются в МКБ через несколь-

ко лет, как правило, когда ребенок становится взрослым [1–5].

У взрослых мочевые камни образуются чаще у мужчин. В детском возрасте частота развития заболевания у мальчиков и девочек почти одинаковая.

Мочекаменная болезнь у детей составляет значимую часть урологической педиатрической практики. Поскольку она рецидивирует, следует приложить все усилия, чтобы выявить вызывающее ее основное метаболическое нарушение для обеспечения адекватного лечения. Большинство камней у детей расположено в верхних мочевых путях. Однако в промышленно слабо развитых регионах мира пока еще встречаются камни в мочевом пузыре, обычно ураты аммония и мочекислые камни, что убедительно свидетельствует о роли диетических факторов [6]. В Великобритании и других европейских странах 75% камней у детей состоят из органического матрикса и струвита и во многих случаях сочетаются с инфекцией *Proteus* spp. и аномалиями строения мочевых путей [7].

Механизмы образования камней, диагностика их причин и лекарственная терапия отдельных типов камней

До настоящего времени единой концепции патогенеза камнеобразования не существует. Принято считать МКБ полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы,

врожденного или приобретенного характера, в основе которого лежит взаимодействие генотипа и внешней среды.

Механизм образования мочевых камней сложен и происходит с участием метаболических и анатомических факторов при наличии инфекции. Основными компонентами всех камней мочевых путей являются матрикс и кристаллы (кристаллоид). Главным белком матрикса является кислый низкомолекулярный протеин, обозначаемый как вещество матрикса А. Соотношение матрикса и кристаллоида широко варьирует, что формирует как высокую организованность структуры камня, так и беспорядочное расположение кристаллоида и матрикса [5].

Первичное образование камней происходит, по-видимому, там же, где и кристаллов: предположительно в собирающих трубках и лоханке. Развитие камней в почках протекает в два этапа: образование зародыша (ядра) и накопление вокруг него вновь образовавшихся кристаллов. Зародышеобразование, или нуклеация, происходит в результате преципитации кристаллов из перенасыщенного раствора, формирующих центр будущего камня. Дальнейший рост ядра камня происходит за счет роста собственно кристаллов ядра, агрегации новых кристаллов, а также эпитаксиального, т.е. индуцированного другими слоями, роста. В процессе нуклеации и роста камня важную роль играет растворимость ионов в моче, на которую оказывает влияние степень насыщения, ионная сила, способность к комплексообразованию, pH и скорость тока мочи.

¹ Контактная информация:
tkatinal@yandex.ru

Однако значимость каждого фактора различна и зависит от состава камней. Роль перенасыщения раствора в процессе зародышеобразования кристаллов особенно велика, когда речь идет об образовании камней из фосфатов, цистина, магния, аммония, мочевого кислоты, ксантина и брушита (моногодрофосфата кальция). При оксалатно-кальциевом литиазе часто выявляется нормальная экскреция этих веществ и большую роль играет высокая ионная сила оксалатов. При этом даже при кратковременном повышении их концентрации в растворе происходит агрегация и формирование кристаллов [2, 3, 5].

По некоторым данным, в процессе нуклеации в 97% случаев играют роль нанобактерии, которые представляют собой атипичные грамотрицательные бактерии, продуцирующие карбонат кальция (апатит) на стенках клеток [8]. Нарушение оттока мочи при морфологических аномалиях может стимулировать стаз и приводить к повышению концентрации веществ, из которых образуются камни.

Кальциевые камни

Кальциевые камни обычно состоят из оксалата или фосфата кальция. Основную роль в образовании камней оксалата кальция играет либо перенасыщение кальцием (гиперкальциурия) и оксалатом (гипероксалурия), либо снижение концентрации ингибиторов, например цитрата (гипоцитратурия). Гиперкальциурией называют суточную экскрецию более чем 4 мг/кг/сут кальция у ребенка весом менее 60 кг. У грудных детей младше 3 мес верхним пределом нормальной экскреции кальция считают 5 мг/кг/сут [9]. Выделяют идиопатическую и вторичную гиперкальциурию. Идиопатическую гиперкальциурию диагностируют, если при клиническом, лабораторном, рентгенологическом исследовании выявить ее причину не удалось. Вторичная гиперкальциурия — это избыточное выведение кальция с мочой, вызванное каким-либо выявленным процессом. При вторичной (гиперкальциемической) гиперкальциурии высокий уровень кальция в сыворотке может быть обусловлен повышением резорбции костной ткани (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, иммобилизация, ацидоз, метастазы опухолей) или избыточным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (гипервитаминоз D) [10].

При скрининговом обследовании для выявления гиперкальциурии полезно сравнить соотношение содержания

кальция и креатинина в моче. В норме соотношение кальций/креатинин $< 0,2$. Если расчетное соотношение $> 0,2$, показано повторное исследование. У новорожденных и грудных детей экскреция кальция повышена, а экскреция креатинина ниже, чем у детей более старшего возраста [9, 10]. Если при динамическом наблюдении соотношения нормальны, дополнительного обследования по поводу гиперкальциурии не требуется. Однако если это соотношение остается повышенным, следует провести сбор суточной мочи и рассчитать экскрецию кальция. Проба на суточную экскрецию кальция — стандартный критерий диагностики гиперкальциурии.

Если экскреция кальция > 4 мг/кг/сут (0,1 ммоль/кг/сут), диагноз гиперкальциурии считают доказанным и проводят дополнительное обследование, в котором в сыворотке определяют содержание бикарбоната, креатинина, щелочной фосфатазы, кальция, магния, pH, содержание паратгормона. Следует также определить pH свежесобранной мочи [9–12].

Далее необходимо собрать суточную мочу для определения в ней содержания кальция, фосфора, натрия, магния, цитрата, оксалата. Одновременно следует скорректировать диету, чтобы нормализовать содержание кальция в моче [12].

Начальное лечение во всех случаях направлено на повышение потребления жидкости и увеличение диуреза. Для обеспечения эффективности лечения обязательно следует скорректировать диету. Коррекция диеты предусматривает расчет суточного уровня потребления кальция, животного белка, натрия. Рекомендуется ограничение содержания натрия в пище, а также обеспечение суточного потребления кальция в соответствии с потребностями организма ребенка [13]. Следует кратковременно назначить пробную диету с низким содержанием кальция, чтобы определить, не вносит ли потребление экзогенного кальция вклад в высокий уровень кальция в моче. Однако попытки длительного ограничения потребления кальция проводят очень осторожно (уровень доказательности 3, степень рекомендаций В). Для лечения гиперкальциурии можно назначить гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 1–2 мг/кг/сут [7, 14] (уровень доказательности 3, степень рекомендаций С). Также при низких уровнях цитрата или при сохранении гиперкальциурии, несмотря на лечение, эффективно назначение цитрата [7, 15] (уровень доказательности 4, степень рекомендаций С).

Гипероксалурия

Щавелевая кислота — это метаболит, выводимый почками. Только 10–15% оксалата поступает с пищей. В норме из организма детей школьного возраста выводится менее 50 мг (0,57 ммоль)/1,73 м²/сут этого вещества [7, 16], в то время как у грудных детей его выводится в 4 раза больше. Гипероксалурия может развиваться при избыточном приеме щавелевой кислоты с пищей, избыточном всасывании в кишечнике (например, при синдроме короткой кишки), либо вследствие врожденного нарушения обмена веществ. Первичная гипероксалурия развивается при дефиците ферментов печени, участвующих в метаболизме оксалата. При избыточном отложении оксалата кальция в почках может развиваться почечная недостаточность, что приведет к отложению оксалата кальция и в других тканях. Заболевание диагностируют по лабораторным данным — тяжелой гипероксалурии и по клиническим проявлениям. Для установления окончательного диагноза требуется биопсия печени с количественной оценкой активности ферментов. Другие формы гипероксалурии, как отмечено выше, могут быть обусловлены избыточным всасыванием оксалата при воспалительном заболевании кишечника, панкреатите, синдроме короткой кишки. Однако во многих случаях доказанного высокого уровня экскреции оксалата с мочой каких-либо нарушений обмена веществ или диетических причин у детей выявить не удастся. Такую гипероксалурию называют идиопатической «мягкой», поскольку в этих случаях уровни оксалата в моче повышаются только незначительно. Для лечения гипероксалурии обеспечивают высокий диурез, ограничение поступления оксалата с пищей и регулярный прием в пищу кальция. Для снижения уровня оксалата в моче, особенно при первичной гипероксалурии, эффективен пиридоксин [7, 16] (уровень доказательности 4, степень рекомендаций С).

Гипоцитратурия

Цитрат — ингибитор образования камней в почках, подавляющий рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция, а также фосфата кальция. Таким образом, низкий уровень цитрата в моче может оказаться важной причиной развития кальциевых камней. У взрослых гипоцитратурией считают экскрецию в мочу менее 320 мг/сут (1,5 ммоль/сут) цитрата; у детей это значение корректируют по размерам тела [17, 18]. Гипоцитратурия

обычно развивается в отсутствие каких-либо сопутствующих симптомов или метаболических нарушений. Также она возможна при метаболическом ацидозе, дистальном канальцевом ацидозе или диарее любого генеза. Из факторов внешней среды содержание цитрата в моче снижает потребление большого количества белка и соли. Во многих публикациях подчеркивается значение гипоцитратурии при образовании кальциевых камней. У детей с кальциевыми камнями ее выявляют в 30–60% случаев. Повышение риска образования камней при гипоцитратурии стало причиной рекомендовать восстановление нормального уровня цитрата для снижения вероятности образования камней. Хотя в ряде исследований показано, что у взрослых заместительная терапия цитратом снижает риск образования камней, у детей соответствующих исследований проведено немного. Гипоцитратурию лечат назначением калия цитрата в начальной дозе 1 мэкв/кг на 2 приема [18] (уровень доказательности 3, степень рекомендации В).

Мочекислые камни

Мочекислые камни выявляют у детей в 4–8% всех случаев мочекаменной болезни. Мочевая кислота образуется при метаболизации уратов. Основной причиной появления мочекислых камней у детей оказывается гиперурикозурия. Гиперурикозурией называют выведение с мочой более 10 мг/кг/сут мочевой кислоты [7]. При семейной или идиопатической форме гиперурикозурии уровень мочевой кислоты в сыворотке детей обычно нормален. У других детей она может быть вызвана избыточной выработкой мочевой кислоты вследствие врожденных нарушений обмена веществ, миелолипролиферативных заболеваний или других причин разрушения клеток. Также гиперурикозурию вызывает потребление большого количества пуринов и белка. Хотя у взрослых гиперурикозурия повышает риск образования кальциевых оксалатных камней, у детей этот фактор риска незначим. Мочекислые камни рентгенопрозрачны. Для их выявления недостаточно обзорной рентгенографии; необходима диагностика с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) почек и спиральной компьютерной томографии (КТ).

Основной метод лечения и профилактики мочекислых камней — подщелачивание мочи, для чего особенно эффективны препараты цитрата. Для профилактики образования мочекислых

камней достаточно поддерживать pH мочи на уровне от 6 до 6,5 [7].

Цистиновые камни

Цистинурия вызывает образование цистиновых камней; ее выявляют в 2–6% всех случаев мочевых камней у детей. Цистинурия наследуется по неполному рецессивному аутосомному типу и проявляется невозможностью реабсорбировать 4 основные аминокислоты: цистин, орнитин, лизин, аргинин в канальцах почек. Из этих 4 аминокислот только цистин плохо растворяется в моче, поэтому при их избыточной экскреции с мочой могут образовываться только цистиновые камни. Растворимость цистина зависит от pH, и его преципитация начинается при уровне pH < 7,0. Способствовать развитию цистинурии могут и другие метаболические нарушения, например гиперкальциурия, гипоцитратурия, гиперурикозурия, что приводит к формированию смешанных камней. Цистиновые камни при рентгенографии контрастируются слабо и выявить их при регулярных рентгенологических исследованиях сложно. Кроме того, по структуре они плотные и при экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) разрушаются плохо.

Лекарственная терапия при цистиновых камнях направлена на снижение степени насыщения цистина в моче и повышение его растворимости. Исходное лечение состоит в обеспечении высокого диуреза и использовании подщелачивающих веществ, например натрия цитрата, для поддержания pH мочи на уровне > 7,0. Если эти методы лечения окажутся неэффективными, для снижения содержания цистина в моче и предотвращения образования камней можно назначить меркаптопропионилглицин или D-пеницилламин. Использование этих препаратов может сопровождаться тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями, например подавлением активности костного мозга и нефротическим синдромом [19] (уровень доказательности 4, степень рекомендаций С).

Инфекционные камни (струвитные камни)

Инфекционные камни составляют примерно 5% всех мочевых камней у детей. Их образование обусловлено активностью бактерий, вырабатывающих фермент уреазу (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.). Уреаза превращает мочевины в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу,

далее превращая бикарбонат в карбонат. В щелочной среде тройные фосфаты, постепенно образующиеся в supersaturated среде из магния аммония фосфата и карбонат-апатита, приводят к образованию камней. Для лечения кроме удаления бактерий важно также удалить камни, поскольку они стимулируют развитие инфекции, а терапия антибиотиками оказывается неэффективной. Следует рассмотреть проведение обследования для выявления каких-либо врожденных нарушений, вызывающих стаз мочи и инфекцию. К образованию камней также предрасполагают аномалии строения мочеполовой системы.

Клинические проявления мочекаменной болезни

Обычно клинические проявления различаются в зависимости от возраста, причем у детей старшего возраста чаще появляются боли в поясничной области и гематурия. У детей младшего возраста чаще проявляются неспецифические симптомы (например, возбудимость, рвота). Гематурия, обычно макрогематурия, в сочетании с болью или безболевого, у детей развивается реже. Однако микрогематурия может оказаться единственным симптомом и встречается у детей достаточно часто. В некоторых случаях единственным симптомом, на основании которого проводят рентгенологическое исследование и выявляют камни, может оказаться мочевого инфекция [20, 21].

Диагностика Визуализация

В целом обследование следует начинать с УЗИ. Ультрасонография почек высокоэффективна для выявления в них камней. Во многих случаях рентгено-негативные камни удается выявить при обычном обзорном исследовании органов брюшной полости. Если камней не выявлено, но симптомы сохраняются, показано проведение спиральной КТ, которую считают наиболее чувствительным из неконтрастных методов выявления камней в мочевой системе. Исследование безопасное и быстрое, его чувствительность составляет 97%, а специфичность — 96% [22–24] (уровень доказательности 2, степень рекомендаций В). Внутривенную пиелографию у детей проводят редко, но она может потребоваться для оценки анатомии чашечек перед проведением чрескожных или полостных операций.

Исследование обмена веществ

Учитывая широкую распространенность предрасполагающих факторов

к уролитиазу у детей и высокую частоту рецидивирования камней, всем детям с мочевыми камнями необходимо провести комплексное метаболическое обследование [6, 25, 26]. В рамках метаболического обследования оценивают:

- семейный и персональный анамнез метаболических заболеваний;
- анализ состава камней (после анализа состава камней метаболическое обследование можно корректировать в соответствии с их выявленным типом);
- определение уровня электролитов, азота мочевины крови, креатинина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, общего белка, карбоната, альбумина, паратгормона (при наличии гиперкальциемии);
- данные планового анализа мочи и посева мочи, в том числе с определением соотношения содержания кальция и креатинина;
- данные исследования мочи, в том числе содержание кальция, фосфора, магния, оксалатов, цитрата мочевой кислоты, цистина, белка в суточной моче, а также клиренс креатинина.

Лечение мочекаменной болезни

Консервативная терапия

Основы консервативной терапии МКБ такие же, как при дисметаболической нефропатии [2]. Важно устранить, по возможности, этиологический фактор и явления обструкции тока мочи.

Консервативная терапия МКБ включает использование препаратов, способствующих растворению камней (нисходящий литолизис), купированию спазма и воспаления. Для достижения успеха такая терапия должна проводиться планомерно и длительно. При этом используются комбинированные фитопрепараты (Цистон, Цистенал, Канефрон, Фитолизин и др.), которые могут применяться при любом типе уролитиаза, а также травяные сборы, смеси, спазмолитическая терапия [2, 3, 27–30].

Канефрон Н — препарат растительного происхождения, обладающий спазмолитическим, противовоспалительным, мочегонным и бактерицидным действием. Применяется в основном для профилактики камнеобразования, а также для облегчения выведения агрегатов кристаллов и мелких фрагментов конкрементов после дробления. Назначается на 6–10 недель по 1 драже или 10–25 капель 3 раза в день.

Цистон — комплексный таблетированный препарат, состоящий из экстрактов лекарственных растений, обладает диуретическим, спазмолити-

ческим, литолитическим, противомикробным действием. Назначается при различных вариантах дисметаболических нефропатий, бессимптомной гиперурикемии, МКБ, тубулоинтерстициальном нефрите, хроническом пиелонефрите по 1–2 таблетки 2–3 раза в день соответственно возрасту на фоне диетотерапии и высокожидкостного питьевого режима. Продолжительность приема от 6 недель до 3 мес. Курсы терапии при необходимости повторяют 2–3 раза в год. Терапия Цистоном также рекомендуется пациентам с МКБ после сеансов дистанционной ударно-волновой литотрипсии. В связи с тем, что в состав препарата входит марена, Цистон следует с осторожностью назначать при гломерулонефрите, выраженной почечной недостаточности и язвенной болезни желудка. Противопоказанием к назначению Цистона является повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Цистенал применяется как для профилактики камнеобразования, так и для купирования болевого синдрома при почечной колике. Препарат содержит: экстракт корня марены красильной, магния салицилат, эфирные масла, этиловый спирт, оливковое масло. Цистенал оказывает спазмолитическое и мягкое мочегонное действие. При почечной колике препарат применяется 3–4 раза в день по 10–20 капель за 30–40 мин до еды; с целью профилактики камнеобразования — по 2–4 капли 2–3 раза в день в течение месяца каждый квартал. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки Цистенал противопоказан.

Фитолизин — комплексный растительный препарат, обладающий спазмолитическим, мочегонным и противовоспалительным действием. Выпускается в форме пасты. Фитолизин способствует выведению мелких камней и «песка» из почек и мочевого пузыря и предупреждает их новое образование. Действие его обусловлено входящими в состав препарата эфирными маслами и травами (в виде водных вытяжек). Так, луковая шелуха и корень пырея, входящие в состав препарата, оказывают противомикробное действие, нормализуют обменные процессы. Плоды и лист петрушки — повышают тонус стенок мочевого пузыря, оказывают дезинфицирующее и мочегонное действие. Трава птичьего горца — обеспечивает противовоспалительное действие; трава полевого хвоща — мочегонный и кровоостанавливающий эффект; листья березы — мочегонное, противоотечное

действие. Семена пажитника — обеспечивают успокаивающий эффект; трава золотарника — противомикробное и иммуностимулирующее действие; трава грыжника — противовоспалительное действие; корень любистка — дезинфицирующее действие. Эфирные масла Фитолизина (шалфейное, мятное, апельсиновое, сосновое) также оказывают мочегонное и противовоспалительное действие. Фитолизин не нарушает координацию движений и скорость психомоторной реакции пациента. Поэтому при лечении данным препаратом нет никаких ограничений в профессиональной деятельности и вождении транспортных средств. Привыкания при длительном применении Фитолизин не вызывает.

Показания к применению: препарат Фитолизин применяется для лечения инфекционных и воспалительных процессов, сопровождающих уролитиаз (мочекаменную болезнь). Также Фитолизин используется в профилактических целях для предотвращения рецидивов мочекаменной болезни.

Способ применения: взрослым и детям старше пятнадцати лет препарат Фитолизин применяют в дозировке 1 чайная ложка пасты 3–4 раза/сутки. Перед употреблением 1 чайную ложку пасты Фитолизин требуется растворить в половине стакана теплой подслащенной воды. Применять Фитолизин необходимо после приема пищи.

Продолжительность курса лечения препаратом Фитолизин составляет от 2 до 6 недель. Длительность курса определяется лечащим врачом и зависит от характера заболевания. В случае необходимости курс лечения можно повторить.

Нежелательные лекарственные реакции: при использовании препарата Фитолизин в единичных случаях у пациентов отмечалась утрата вкусовых ощущений и тошнота. Также при применении Фитолизина существует возможность появления аллергических реакций.

В случае повышенной чувствительности к ультрафиолетовому излучению у пациента может отмечаться реакция фотосенсибилизации. Если на фоне применения препарата Фитолизин отмечается развитие каких-либо необычных реакций, необходимо прекратить использование данного средства и обратиться к врачу.

Противопоказания: Фитолизин противопоказан при гиперчувствительности к составляющим препарат, при остром нефрите, сердечной недостаточности, фосфатном литиазе, нефрозе, почечной недостаточности.

Данных относительно безопасного использования препарата Фитолизин у детей младше пятнадцати лет нет, поэтому применение этого лекарственного средства в указанной возрастной группе противопоказано.

Хирургические методы лечения мочекаменной болезни

По мере развития методов лечения мочекаменной болезни от полостных хирургических вмешательств переходят к менее инвазивным эндоскопическим. Метод лечения выбирают по размеру, числу, локализации, составу камней, с учетом анатомии мочевых путей [25, 31, 32].

Заключение

Таким образом, многообразие и сложность патогенетических факторов формирования мочекаменной болезни, затрагивающих как метаболические аспекты мочеобразования, воспалительные реакции, так и вопросы нарушения уродинамики на фоне аномалий развития мочевыделительной системы требуют проведения активных диагностических и лечебных действий у пациентов детского возраста, позволяющих минимизировать вероятность рецидивов образования камней, риска развития осложнений, декомпенсации почечных функций. ■

Литература

- Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Руденко В. И., Григорьев Н. А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения // Врачебное сословие. 2004. № 4. С. 4–9.
- Малоч А. В. Дистрофические нефропатии и мочекаменная болезнь // Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика-М, 2005. Т. 6. С. 472–516.
- Пулатов А. Т. Уролитиаз у детей. Л.: Медицина, 1990. 208 с.
- Трапезникова М. Ф., Дутов В. В., Румянцев А. А. Современные аспекты диагностики и лечения мочекаменной болезни у детей // Врачебное сословие. 2004. № 3. С. 8–12.
- Фрейтаг Д., Хрустка К. Патифизиология нефролитиаза. В кн.: Почки и гомеостаз в норме и патологии/Под ред. С. Клара: Пер. с англ. М., 1987. С. 390–419.
- Straub M., Strohmaier W. L., Berg W., Beck B., Hoppe B., Laube N., Lahme S., Schmidt M., Hesse A., Koehrmann K. U. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline // World J Urol. 2005; 23 (5): 309–323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315051>.
- Bartosh S. M. Medical management of pediatric stone disease // Urol Clin North Am. 2004; 31 (3): 575–587, X–XI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313066>.
- Тареева И. Е., Кухтевич А. В. Почечнокаменная болезнь / Нефрология. М.: Медицина, 2000. С. 413–421.
- Kruse K., Kracht U., Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents // Eur J Pediatr. 1984; 143 (1): 23–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6510426>.
- Sargent J. D., Stukel T. A., Kresel J., Klein R. Z. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy // J Pediatr. 1993; 123 (3): 393–397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8355114>.
- Stapleton F. B., Noe H. N., Roy S., Jerkins G. R. Hypercalciuria in children with urolithiasis // Am J Dis Child. 1982; 136 (8): 675–678. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7102617>.
- Stapleton F. B., Noe H. N., Roy S., Jerkins G. R. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children // Pediatrics. 1982; 69 (5): 594–597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7079015>.
- Borghi L., Schianchi T., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Maggiore U., Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria // N Engl J Med. 2002; 346 (2): 77–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784873>.
- Preminger G. M., Pak C. Y. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria // J Urol. 1987; 137 (6): 1104–1108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3586136>.
- Tekin A., Tekgul S., Atsu N., Bakkaloglu M., Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis // J Urol. 2002; 168 (6): 2572–2574. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441986>.
- Morgenstern B. Z., Milliner D. S., Murphy M. E., Simmons P. S., Moyer T. P., Wilson D. M., Smith L. H. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study // J Pediatr. 1993; 123 (2): 248–251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345420>.
- Defoor W., Asplin J., Jackson E., Jackson C., Reddy P., Sheldon C., Minevich E. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults // J Urol. 2005; 174 (4 Pt 2): 1708–1710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148687>.
- Tekin A., Tekgul S., Atsu N., Sahin A., Ozen H., Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor // J Urol. 2000; 164 (1): 162–165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840454>.
- Tekin A., Tekgul S., Atsu N., Sahin A., Bakkaloglu M. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy // J Urol. 2001; 165 (6 Pt 2): 2328–2330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371943>.
- Bove P., Kaplan D., Dalrymple N., Rosenfield A. T., Verga M., Anderson K., Smith R. C. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain // J Urol. 1999; 162 (3 Pt 1): 685–687. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458342>.
- Sternberg K., Greenfield S. P., Williot P., Wan J. Pediatric stone disease: an evolving experience // J Urol. 2005; 174 (4 Pt 2): 1711–1714. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148688>.
- Oner S., Oto A., Tekgul S., Koroglu M., Hascicek M., Sahin A., Akhan O. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of paediatric urolithiasis // JBR-BTR. 2004; 87 (5): 219–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15587558>.
- Memarsadeghi M., Heinz-Peer G., Helbich T. H., Schaefer-Prokop C., Kramer G., Scharitzer M., Prokop M. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis // Radiology. 2005; 235 (2): 530–536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758192>.
- Strouse P. J., Bates D. G., Bloom D. A., Goodsitt M. M. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children // Pediatr Radiol. 2002; 32 (5): 326–332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956719>.
- Tiselius H. G., Ackermann D., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M. Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis // Eur Urol. 2001; 40 (4): 362–371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713390>.
- Tekin A., Tekgul S., Atsu N., Ergen A., Kendi S. Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities // Urology. 2001; 57 (3): 542–545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248635>.
- Тиктинский О. Л. Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 191 с.
- Чистякова А. И. Фитотерапия // Лечение заболеваний почек у детей/Под ред. И. В. Марковой, М. В. Неженцева, А. В. Папаяна. СПб: СОТИС, 1994. С. 344–381.
- Эрман М. В. Мочекаменная болезнь // Нефрология детского возраста в схемах и таблицах. СПб: Специальная литература, 1997. С. 319–340.
- Юрьева Э. А., Москалева Е. С. Консервативная терапия мочекаменной болезни у детей. В кн.: Нефрология: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика-М, 2003. Т. 3. С. 231–239.
- Raza A., Turna B., Smith G., Moussa S., Tolley D. A. Paediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of paediatric calculi // J Urol. 2005; 174 (2): 682–685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006948>.
- Rizvi S. A., Naqvi S. A., Hussain Z., Hashmi A., Hussain M., Zafar M. N., Sultan S., Mehdi H. Paediatric urolithiasis: developing nation perspectives // J Urol. 2002; 168 (4 Pt 1): 1522–1525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352448>.



Осложненная форма болезни Крона у подростка (описание клинического случая)

Т. К. Тюрина¹, кандидат медицинских наук

Е. В. Лукина

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Представлен случай поздней диагностики болезни Крона у подростка с хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки с деформацией привратника и луковицы 12-перстной кишки. Представлены этапы диагностического поиска и дифференциального диагноза.

Ключевые слова: подростки, болезнь Крона, гастродуоденит, язвенная болезнь, диагностика.

Abstract. The article represents a case of late diagnostics of Crohn's disease in a teenager with chronic gastroduodenitis, stomach and duodenal ulcer, with pylorus and duodenal cap deformation. Stages of diagnostic search and differential diagnosis were presented.

Keywords: teenagers, Crohn's disease, gastroduodenitis, stomach ulcer, diagnostics.

На основании анализа заболеваемости детей и подростков педиатрического отделения МОНИКИ структура воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) претерпевает определенные изменения. Так, по данным годового отчета десятилетней давности не было зарегистрировано ни одного случая

болезни Крона (БК) среди 200 пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а язвенный колит (ЯК) диагностирован у трех детей. В 2009–2010 гг. в клинике стали наблюдаться единичные случаи регистрации БК, в 2013 г. заболевание диагностировано у трех детей из 176 больных гастроэнтерологического профиля. Несомненно, что патоморфоз ВЗК и опыт работы с этими больными получили соответствующее статистическое отражение.

Болезнь Крона — хроническое заболевание, характеризующееся сегментарным трансмуральным гранулематозным воспалением, поражающим различные зоны ЖКТ [1]. В Европейском консенсусе по болезни Крона от 2010 г. представлены возможные схемы ведения больных, что не исключает использование соответствующих региональных рекомендаций, в том числе и у детей [2, 3]. Тактика лечебных мероприятий согласно международным и российским стандартам включает использование

¹ Контактная информация:
rimmoniki@mail.ru

помимо охранительного режима и диетотерапии (диета № 4 с ограничением или полным исключением молочных продуктов) противовоспалительных препаратов первого ряда — 5-аминосалициловой кислоты (Сульфасалазин, Пентаса, Салофальк, Месакол и пр.), кортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон, будесонид).

Одним из препаратов выбора на данном этапе для терапии первой линии является Буденофальк — топический кортикостероид, который выпускается в виде микрогранул будесонида. Благодаря pH-зависимой оболочке, активное вещество высвобождается в терминальном отделе подвздошной и восходящем отделе ободочной кишки, всасываясь на 90% и разрушаясь при первом прохождении через печень, что снижает вероятность системных нежелательных лекарственных реакций.

Препаратами второго ряда являются иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, циклоспорин А), третьего ряда — биологически активные цитокины (инфликсимаб, адалимумаб).

Следует отметить, что, несмотря на имеющиеся критерии диагностики, определение активности (тяжести), распространенности заболевания и ответа на лечение, отмечаются затруднения при выявлении БК и тактики ведения больного в педиатрической практике.

Представляем клинический случай поздней диагностики БК, обусловленной особенностями течения заболевания, у девушки-подростка с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и тактики лечебных мероприятий.

Пациентка И., 17 лет, поступила в отделение с жалобами на слабость, головные боли, боли в животе, возникающие после еды и в ночное время, неустойчивый стул со склонностью к запорам, однократного эпизода наличия прожилок крови в стуле.

Анамнез жизни: родилась у здоровых родителей, от второй нормально протекавшей беременности и родов. Вес девочки при рождении 3000 г., длина 51 см, на грудном вскармливании до 1,5 мес. На первом году жизни выявлены признаки дисбактериоза кишечника, который характеризовался изменением качественного и количественного состава микрофлоры, чередованием запоров и поносов. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Прививки проведены по плану. Аллергологический анам-

нез отягощен: на мед отмечалась сыпь на коже. В школьном возрасте у девочки было выявлено отставание в физическом развитии конституционального характера.

Анамнез заболевания: первые указания на интенсивные боли в животе относятся к 2011 г. В августе 2012 г. после острого гнойного бронхита (стационарное лечение) длительно сохранялся субфебрилитет, периодически возникали эпизоды разжиженного стула без патологических примесей. С этого времени у девочки нарастали гастроэнтерологические и астеноневротические жалобы, участились респираторные заболевания, отмечалось снижение веса. Наблюдалась у гастроэнтеролога, проводилась медикаментозная коррекция дисбактериоза кишечника. Одновременно наблюдалась иммунологом, неврологом, гинекологом, получала терапию препаратами прогестерона по поводу дисфункции яичников.

В феврале 2013 г. самочувствие больной ухудшилось, снизился аппетит, участились боли в животе. Девочка направлена в стационар по месту жительства, где была диагностирована язвенная болезнь желудка. При эндоскопическом исследовании выявлены две язвы слизистой оболочки антрального отдела желудка диаметром 4,0 и 7,0 мм. Проведена эрадикационная терапия, при выписке (контрольная эзогастроудоденоскопия (ЭГДС)) — язвенных дефектов не обнаружено. При этом, несмотря на нормализацию эндоскопической картины, жалобы на боли в животе сохранялись.

Повторная госпитализация через 5 месяцев после выписки (август 2013 г.) в связи с усилением болевого синдрома с диагнозом: хронический гастродуоденит, эрозивный бульбит, дуоденогастральный рефлюкс. Сопутствующая патология: деформация желчного пузыря (перегиб), хронический тонзиллит, вазомоторный ринит, инфицирование вирусом Эпштейн–Барра, дисфункция яичников. При обследовании впервые отмечено ускоренное СОЭ до 59 мм/ч, повышение СРБ до 50 мг/л, снижение уровня сывороточного железа до 4,5 мкмоль/л. При ЭГДС — рубцовые изменения луковицы 12-перстной кишки. Была проведена колоноскопия: в пределах осмотра (нисходящий отдел) толстой кишки патологии не выявлено, признаки геморроя. Рентгенограмма органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии головного мозга — без патологии. Консультация

онколога — данных за онкологическую патологию нет. Проведенное лечение: диетотерапия, Омез, Де-Нол, Маалокс, Мотилиум, Пробифор, Мексидол, витамины. Пациентка выписана без значимого улучшения состояния. При дальнейшем амбулаторном наблюдении сохранялись резкие боли в животе после каждого приема пищи, продолжалось снижение массы тела (до 39 кг), усилились метеоризм, запор, слабость, головокружение. В октябре 2013 г. больная была направлена в детскую клинику МОНКИ.

В МОНКИ находилась с 28.10.2013 г. по 19.12.2013 г. При госпитализации состояние расценено как тяжелое. При осмотре отмечалась выраженная бледность и сухость кожных покровов, периорбитальный цианоз, капиллярлит. Вес 39 кг, рост 157 см, физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное (рост — 25-й перцентиль, вес ≤ 3-го перцентиль). Истощение, практически отсутствует подкожно-жировой слой (дефицит массы тела 33%). На верхушке сердца выслушивается функциональный систолический шум. Артериальное давление 95/50 мм рт. ст. Язык густо обложен белым налетом. При пальпации живота отмечается болезненность в эпигастальной и правой подвздошной областях. Стул по типу «овечьего», без патологических примесей. Общий анализ крови: гемоглобин — 106 г/л, тромбоциты — 498 тыс., п/я — 9,5%, анизоцитоз, микроциты, пойкилоцитоз, СОЭ по Вестергрену 100 мм/час. В биохимическом анализе крови СРБ — 23,69 мг/л, уровень белка, билирубина, холестерина, трансаминаз, электролитов, креатинина, железа, альфа-амилазы, прокальцитонина — в пределах нормы. В коагулограмме — фибриноген 4,01 г/л, присутствует слабо выраженный волчаночный антикоагулянт. Электрофорез белков сыворотки крови — общий белок 81 г/л, альбумин — 45,6%, α-1 — 6%, α-2 — 15%, β-1 — 5,4%, β-2 — 7,3%, γ — 20,7%. Иммуноглобулины А, М, G, E, ЦИК 3% и 4%, латекс-тест, НСТ-тест, антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антифосфолипидные иммуноглобулины — в норме. LE-клетки не обнаружены. Общий анализ мочи: без патологии. Кoproграмма: стул оформленный, коричневый, мышечные волокна с исчерченностью — большое количество, жир нейтральный — единичные капли, слизь — не обнаружена, лейкоциты и эритроциты — единичные в препарате. Исследование

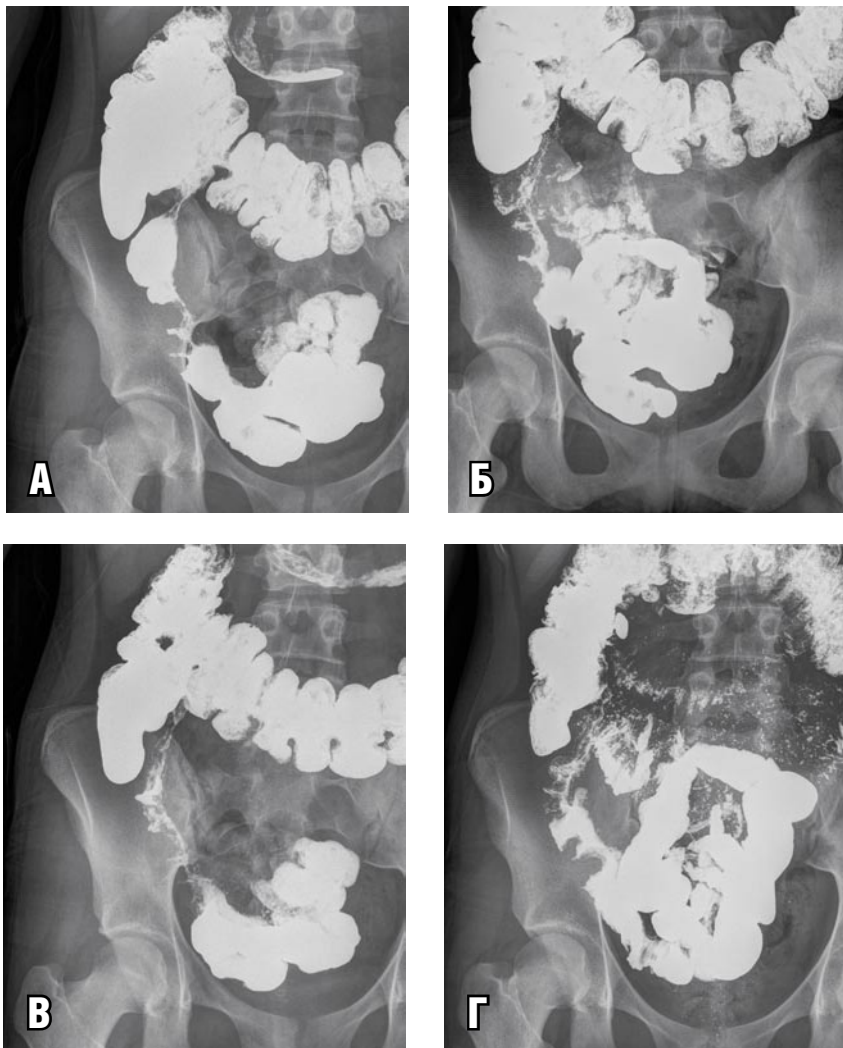


Рис. 1. Рентгенограммы кишечника (пассаж бария)

кала на скрытую кровь — резко положительная реакция. Исследование

кала на дисбактериоз — рост *Candida albicans* 4×10^4 степени. На электрокар-

диографии (ЭКГ) изменения миокарда желудочков с ЭКГ-признаками гипокалиемии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: фиксированный перегиб в выходном отделе желчного пузыря, в просвете небольшое количество рыхлого осадка.

Эзофагогастродуоденоскопия: слизистая пищевода розовая, в нижней трети гиперемирована. Кардия смыкается не полностью, пролапс слизистой желудка в пищевод. В просвете желудка большое количество жидкости, на стенках слизь, перистальтика усилена, складки среднего калибра, утолщены за счет отека. Угол желудка подтянут по малой кривизне, проходим. На задней стенке луковицы 12-перстной кишки плоская язва 3×7 мм, симптом «манной крупы». Заключение: язва луковицы 12-перстной кишки. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Гастродуоденит.

Колоноскопия: слизистая прямой кишки розовая, складки сохранены, сосудистый рисунок прослеживается. Сигмовидная кишка подвижна, слизистая ее гиперемирована, в просвете и на стенках кишки слизь. Перистальтика сохранена. Слизистая нисходящей, поперечно ободочной, восходящей кишки розовая, сосудистый рисунок прослеживается, складчатость сохранена. В просвете купола небольшое количество содержимого. Баугиниева заслонка в виде розетки, сомкнута, пройти через нее не удалось. Заключение: сигмоидит.

Рентгенологическое исследование тонкой кишки с пассажем бариевой взвеси: петли тощей и подвздошной кишки обычно расположены. Рельеф слизи-

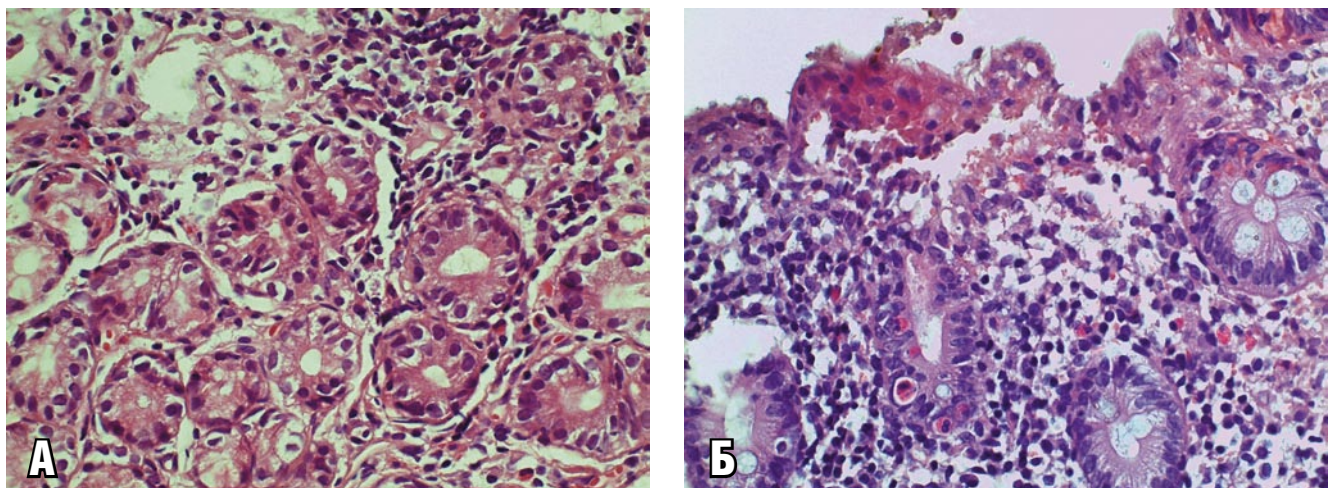


Рис. 2. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка (А) и толстой кишки (Б)

стой и просвет их петель не изменены. Через 4 часа от начала исследования контрастировался терминальный отдел подвздошной кишки и его переход в слепую кишку: на протяжении дистальных 12–14 см участок кишки отделен от остальной массы петель, стенки уплотнены, просвет неравномерно сужен с чередованием участков мешковидного расширения, наличием полиповидного рельефа слизистой и депо бариевой взвеси. Заключение: рентгенологическая картина терминального илеита. Долихосигма (рис. 1 (А-Г)).

Гистологическое исследование биоптата желудка: фрагмент слизистой антрального отдела желудка с признаками умеренного выраженного минимальной степени активности хронического воспаления, очаговыми диапедезными кровоизлияниями в собственной пластинке, дисрегуляторной перестройкой покровно-язвочного эпителия. Нр не определяется (рис. 2 (А)).

Гистологическое исследование биоптата толстой кишки: фрагменты слизистой кишки с дисрегуляторной перестройкой крипт, умеренно выраженной лимфоплазмноклеточной воспалительной инфильтрацией с примесью эозинофилов, единичным лимфоидным фолликулом без центра размножения в собственной пластинке, поверхностными диапедезными кровоизлияниями (рис. 2 (Б)).

Диагноз: болезнь Крона тонкой кишки, впервые выявленная, стенозирующая форма, тяжелое течение с высокой степенью активности. Хронический гастродуоденит, обострение. Деформация привратника и луковицы 12-перстной кишки. Хроническая трещина заднего прохода. Хронический геморрой. Долихосигма. Дисфункция билиарного тракта на фоне аномалии развития желчного пузыря (перегиб). Панкреатопатия. Аменорея.

Терапия: стол индивидуальный, с исключением молочных продуктов, сырой клетчатки, Пентаса 3000 мг в сутки, омепразол, Энтерол, флуконазол, панкреатин, Мальтофер, витамины В₁ и В₆, свечи с облепиховым маслом.

Состояние девочки улучшилось через две недели от начала терапии: стала более активной, появился аппетит, уменьшился болевой синдром. ЭГДС в динамике: слизистая пищевода розовая. Кардия смыкается. В просвете желудка мутная жидкость.

Перистальтика усилена, слизистая желудка гиперемирована. Складки утолщены за счет отека, расправляются не полностью. Привратник и луковица деформированы. Слизистая 12-перстной кишки отечная, изменения по типу «манной крупы». В анализах крови в динамике: фибриноген 4,34 г/л, СРБ 15,32 мг/л. При выписке жалоб не предъявляла, стул ежедневно без патологических примесей, прибавка в весе 4 кг.

В апреле 2014 г. самочувствие девочки ухудшилось, появилась примесь крови в стуле, боли в животе, метеоризм, снижение веса. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение МОНИКИ. Проведена коррекция терапии, назначен Буденофальк в дозе 9 мг в сутки, азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки, Омез, Эрмиталь, флуконазол. На фоне проводимой терапии самочувствие девочки улучшилось.

Таким образом, на ранних этапах диагностики болезни Крона у девушки-подростка в клинической картине заболевания преобладал выраженный болевой синдром, который при четкой положительной эндоскопической динамике язвенного дефекта слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки был недооценен. Наличие болевой и диспепсической симптоматики, значимая потеря веса, маркеры воспаления обуславливали диагностический поиск, направленный на уточнение причины болезни. При этом выполненная колоноскопия без биопсии не позволила изменить клиническое мышление лечащего врача и уточнить заболевание кишечника. Установленные эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки оказались решающими для подтверждения диагноза язвенной болезни, завершения диагностического поиска, отказа от рентгенологического исследования органов ЖКТ и продолжения назначенного симптоматического лечения.

Имеющиеся у пациентки клинические, эндоскопические, рентгенологические, морфологические изменения желудка и 12-перстной кишки, подвздошной и толстой кишки формировали мнение у педиатра МОНИКИ о едином патологическом процессе — болезни Крона. Определенные сложности были при уточнении характера патологических клинических и морфологических симптомов слизистой оболочки толстой кишки. Однако

убедительных данных за БК с поражением нескольких отделов желудочно-кишечного тракта у больной недостаточно.

Ухудшение состояния больной через 3 месяца после выписки из педиатрического отделения МОНИКИ может быть обусловлено несколькими факторами: нарушение диеты в том числе, употребление молочных продуктов, прекращение или нерегулярный прием Пентасы. Возможно, имеет место и естественное течение болезни. Назначение Буденофалька и азатиоприна позволило вновь добиться клинической ремиссии. Собственный опыт ведения детей с ВЗК предусматривает полное исключение продуктов, содержащих молоко, индивидуальный подход к назначению аminosалицилатов, цитостатиков, стероидной терапии и формирование приверженности ребенка и его родителей к лечению [4]. Динамика клинических симптомов заболевания у пациентки в дальнейшем не исключают применения других методов лечения.

Представленное наблюдение демонстрирует сложности ведения больного подростка с БК. Отмечено затруднение ранней диагностики БК у подростка с эрозивно-язвенными поражениями желудка и 12-перстной кишки. Подчеркивается значение рентгенологического обследования и биопсии слизистой оболочки кишечника при выполнении колоноскопии у больного с хронической гастроэнтерологической патологией. Акцентируется значение приверженности к лечению подростка. ■

Литература

1. Белоусова Е. А. Европейский консенсус по лечению болезни Крона // РМЖ. 2012, № 15, с. 741–747.
2. Потапов А. С. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2010, 13 с.
3. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013, т. 22, № 6, с. 66–82.
4. Богданович Н. Е., Римарчук Г. В., Лозовская Л. И. Хронические заболевания толстой кишки / Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей. Под ред. Баранова А. В. М.: Медицина, 1986, с. 107–159.



Органические причины нарушения полового созревания у подростков

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Накула

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

Резюме. Обобщены современные представления о физиологии полового развития. Рассмотрены основные причины органических нарушений половой дифференцировки и полового созревания, методы диагностики, подходы к лечению.

Ключевые слова: органический гипогонадизм, пубертатный период, дети, ложный мужской гермафродитизм.

Abstract. Summarizes the current understanding of the physiology of sexual development. The main causes of organic disorders of sexual differentiation and puberty, diagnostic methods, treatment approaches.

Keywords: organic hypogonadism, puberty, children, false male hermaphroditism.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 3, 2015 г.

Синдром Прадера–Вилли

В младенчестве синдром Прадера–Вилли характеризуется гипотонией, трудностями при кормлении, малой прибавкой роста и задержкой психомоторного развития. С раннего возраста у детей развивается ненасытный аппетит, что приводит к перееданию (гиперфагия) и ожирению. У детей с выраженным клиническим ожирением часто развивается сахарный диабет 2-го типа. Частота синдрома 1 на 10 000–30 000 человек.

Выраженность интеллектуальных нарушений варьируется от легкой до умеренной без потери способности к обучению. Поведенческие нарушения проявляются вспышками гнева, упрямством и импульсивными действиями. У многих детей отмечают нарушение сна.

У детей характерный внешний вид: узкий лоб, миндалевидные глаза, треугольный рот, низкий рост и маленькие руки и ноги. Как у мальчиков, так и у девочек слаборазвитые половые органы. Половое созревание задерживается или неполное, часть больных бесплодна.

Больные могут получать симптоматическое лечение на всех этапах раз-

вития: новорожденным для коррекции гипотонуса делают массаж; по мере взросления проводится работа с логопедом и дефектологом. В период полового созревания требуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) гонадотропинами. Из-за выраженного ожирения рекомендуется жесткий контроль потребляемой пищи и диетотерапия.

Синдром Барде–Бидля

Раньше этот синдром отождествлялся с синдромом Лоренса–Муна, ныне выделен в отдельную нозологию. В большинстве стран Северной Америки и Европы синдром Барде–Бидля встречается в одном случае на 140 000–160 000 новорожденных [1].

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

Наибольший уровень заболеваемости выявлен на острове Ньюфаундленд, где встречается с частотой 1 на 17000.

Степень выраженности симптомов сильно варьируется. Одним из основных симптомов является потеря зрения. Это происходит за счет уменьшения светочувствительных клеток в сетчатке. Расстройство ночного видения становится очевидным уже в детстве, затем по периферии зрительного поля появляются белые пятна, со временем они увеличиваются и сливаются, что в конечном итоге приводит к туннельному зрению. У большей части пациентов центральная часть поля зрения помутнена. Больные могут ослепнуть в раннем подростковом возрасте.

Еще одной отличительной чертой заболевания можно считать ожирение. Аномальная прибавка массы тела, как правило, начинается в раннем детстве и продолжается в течение всей жизни. Ожирению сопутствует сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Типичен внешний вид больного: короткие пальцы рук и ног, полидактилия, зубные аномалии, снижение интеллекта или проблемы с обучением, эмоциональная незрелость, плохая координация, пороки развития половых органов и почек. Снижение продукции половых гормонов делает пациентов бесплодными.

Приобретенные формы

Пролактинома

Синдром гиперпролактинемии проявляется галактореей, олигоменореей или вторичной аменореей, бесплодием и снижением либидо у женщин, импотенцией и гинекомастией у мужчин. У детей и подростков избыток пролактина, нарушая импульсную секрецию ЛГ-РГ и соответственно продукцию ФСГ и ЛГ, вызывает задержку полового созревания, гинекомастию у мальчиков, первичную аменорею и галакторею у девушек.

Пролактинома, наиболее распространенная опухоль гипофиза, которая является причиной гиперпролактинемии у пациентов от 2 до 80 лет, однако у детей младшего возраста они встречаются реже. Кроме того, опухоль может происходить из бипотенциальных клеток, секретирующих пролактин и гормон роста, либо из двух различных аденом и производить разные гормоны. С этой точки зрения симптомы гиперпролактинемии могут перекрывать другие эндокринные нарушения, связанные с нарушением функции гипофиза.

Диагностика пролактиномой нередко затруднена из-за отсутствия клинических симптомов и наличия опухоли гипофиза. У девушек, у которых встречаются чаще микроаденомы, поводом для обследования гипофиза является первичная аменорея. Макропролактиномы у мальчиков по данным ЭНЦ РАМН выявлены в 67% случаев [2]. Заболевание сопровождалось задержкой полового развития и масс-эффектом опухоли гипофиза (головные боли, нарушение зрения и др.). У детей и подростков с пролактиномой уровень пролактина в сыворотке крови значительно превышал нормы при макроаденомах.

Гипогонадизм при пролактиномах носит функциональный характер. Лечение проводится препаратами, имитирующими эффект дофамина. Хирургическое лечение применяют при непереносимости гормонального лечения или крайне агрессивного роста опухоли. Опухоли, которые невозможно удалить хирургически, облучают в пределах здоровых тканей. Возможно назначение ЗГТ.

Краниофарингиома

Краниофарингиома — это доброкачественная опухоль головного мозга, эмбрионального происхождения. Чаще развивается у детей в возрасте 5–10 лет, редко у взрослых. Частота встречаемости у мальчиков и девочек одинакова. Краниофарингиомы нередко в течение многих лет остаются нераспознанными и являются случайной находкой.

Основные симптомы связаны с механическим сдавлением опухолью гипоталамо-гипофизарной области, что может сопровождаться снижением секреции гонадотропных гормонов, гормонов роста. Ранними симптомами являются жалобы на головные боли, тошноту, рвоту, нарушение зрения. В младенческом возрасте проявление заболевания связано с дефицитом соматотропного гормона, но может развиваться клиника полигландулярной недостаточности. В пубертатном периоде доминируют признаки гипоГ. Поражение нейрогогофиза и оптической хиазмы определяют симптомы несахарного диабета и нарушения зрения [3].

Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) дают возможность определить точные размеры краниофарингиом, соотношение их узлов и кистозной частей, размеры и локализацию.

Краниофарингиома не имеет тенденции к росту, и необходима выжи-

дательная тактика. Однако в случаях, сопровождающихся выраженными неврологическими проявлениями, применяют современные высокотехнологичные методы удаления (хирургические и лучевые).

Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм (гипоГ) может быть вызван употреблением наркотических веществ и алкоголя, инфильтративным или инфекционным поражением гипофиза, гиперпролактинемией, облучением тканей мозга, изнурительными спортивными тренировками, а также системными заболеваниями: гемохроматозом, саркоидозом и гистицитозом Х.

Гипогонадизм, вызванный нечувствительностью рецепторов к гормонам

Ингибирующие мутации ЛГ-РГ- и ЛГ-рецепторов, ферментативные дефекты стероидного биосинтеза и рецепторного связывания андрогенов у мальчиков вызывают развитие ложного мужского гермафродитизма. Аналогичные нарушения у девочек не влияют на формирование гениталий, но период полового созревания задерживается.

Дефект рецепторов ЛГ-РГ

Описано большое количество мутаций для гена рецептора ЛГ-РГ. Он играет основную роль в регуляции секреции ЛГ и ФСГ. Инактивирующие мутации этого гена вызывают блокирование связывания его с ЛГ-РГ [4]. У мальчиков это приводит к гипоплазии или полному отсутствию клеток Лейдига. Клиническая картина характеризуется выраженным гипогонадизмом из-за снижения функциональной активности клеток Лейдига. Дефицит тестостерона нарушает развитие мужских гениталий до рождения и формирует гипогонадизм у юношей, часто бесплодие. При типично мужском кариотипе пациент имеет женские наружные половые органы и небольшие тестикулы, расположенные в малом тазу, брюшной полости или в паху. Дифференцировка пола по мужскому типу внутренних и наружных гениталий в период эмбрионального развития не страдает. Это связано с тем, что хориогонин в период внутриутробного развития компенсирует недостаток или отсутствие действия ЛГ. У части лиц не развиваются вторичные половые признаки, такие как оволосение, в период полового созревания.

Гетерогенность мутаций определяет разнообразие клинических проявлений

ний. Пациенты могут иметь ряд аномалий половых органов: микропенис, гипоспадия, расщепление мошонки. Из-за этих нарушений наружные половые органы трудно трактовать как мужские или женские.

Женщины с аналогичными мутациями, вызывающими гипоплазию клеток Лейдига у мужчин, имеют нормальные наружные половые органы, но менструации могут начаться позже (после 16 лет) и иметь нерегулярный характер. Эти мутации также подавляют овуляцию и приводят к бесплодию.

Синдром полной резистентности к андрогенам (синдром Морриса, или синдром тестикулярной феминизации)

Дети, страдающие синдромом полной резистентности к андрогенам, имеют нормальные наружные женские гениталии и мужской кариотип (46XY). При синдроме тестикулярной феминизации выявляют точечные мутации в гене андрогеновых рецепторов в цитоплазме, клетки мишени не воспринимают андрогеновые гормоны. Дети, страдающие этим синдромом, имеют мужской кариотип (46XY), но наружные половые органы сформированы по женскому типу [5].

У них первичная гонада эволюционирует в тестикул и в эмбриональном периоде секретирует тестостерон и АМГ. Последний способствует полному регрессу протоков Мюллера, из которых развиваются матка, фаллопиевы трубы. Но отсутствие андрогенного стимула на урогенитальный синус является причиной формирования наружных половых органов по женскому типу.

У новорожденных женский пол не вызывает сомнений. В пубертатном периоде происходит перестройка тела согласно женскому фенотипу. Поводом обращения к врачу является первичная аменорея.

Поскольку оволосение по женскому и мужскому типу зависит от тестостерона, большинство больных не имеют волос или они очень скудные. При ультразвуковом исследовании выявляются тестикулы по ходу пахового канала или в ткани «половых губ». Уровень тестостерона и ЛГ-гормона повышен, содержание ФСГ в норме. При гистологическом исследовании тестикул выявляется гиперплазия клеток Лейдига и Сертоли.

Неопущенные тестикулы рекомендуется удалять в раннем возрасте из-за риска озлокачествления. Однако есть мнение, что операцию можно отло-

жить до времени, когда подросток сам сможет сделать выбор пола. В этом же возрасте решают вопрос о реконструктивной операции у девочек с целью увеличения глубины влагалища.

Синдром Рейфенштейна (синдром неполной резистентности к андрогенам)

Генетическое заболевание, сцепленное с X-хромосомой и связанное с нарушением клеточной чувствительности к андрогенам. Считается, что синдром является одним из вариантов тканевой чувствительности к андрогенам. Описано более 400 мутаций гена, ответственного за синтез рецептора к андрогенам [6].

Частичная или неполная чувствительность к андрогенам охватывает широкий спектр клинических фенотипов. Разнообразие симптомов заболевания зависит от выраженности нарушения тканевой чувствительности к андрогенам. У детей при неполной андрогеновой нечувствительности выявляется мошоночная или пениальная гипоспадия, сочетающаяся с микропенисом, искривлением его. Мошонка развита нормально, но тестикулы гипоплазированы. Сперматогенез нарушен. В пубертатном возрасте у больных выявляется гинекомастия, слабое половое оволосение. Характерно в этот период повышение ЛГ, тестостерона, эстрадиола.

Показана заместительная терапия андрогенами, хирургическое лечение гипоспадии.

Диагностика

При анализе анамнестических данных следует выяснить особенности пубертатного созревания у родителей пациента, братьев и сестер, для исключения конституциональных форм позднего пубертата.

При внешнем осмотре необходимо обратить внимание на тип телосложения, соответствие возрастной норме и пропорциональность развития. При многих врожденных синдромах становление гипогонадизма можно заподозрить еще в раннем возрасте. Морбидное ожирение с сопровождающимся нарушением зрения, отставанием умственного развития, врожденными аномалиями других органов (крипторхизм, полидактилия и др.) требует исключения синдромов Прадера–Вилли, Барде–Бидля. Истинная гинекомастия, сочетающаяся с гипогонадизмом, встречается при синдроме Кляйнфельтера, гиперпролактинемии, нарушениях синтеза

тестостерона, дефектах рецепторного связывания его (тестикулярная феминизация) [7].

Клиническая оценка полового развития проводится по классификации Таннер. Объем тестикул у мальчиков сравнивают по орхидометру. Наличие только полового оволосения даже третьей степени по Таннер у больных с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом не свидетельствует о половом созревании. В физиологических условиях увеличение секреции андрогенов надпочечниками предшествует пубертату. Если признаки начала пубертата появились своевременно, то нормальное половое созревание происходит более чем у 95% подростков.

Определение костного возраста необходимо для дифференциальной диагностики конституциональных форм. У таких подростков биологический возраст отстает от паспортного на два и более года. Если костный возраст достиг 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков, при этом нет клинических или гормональных признаков начала полового созревания, скорее всего, имеет место снижение гонадотропного влияния, даже при нормальном уровне гонадотропинов. Тем не менее, в настоящее время нет точных лабораторных тестов, позволяющих надежно различить эти два состояния.

Для исключения опухолей и врожденных аномалий развития гипоталамо-гипофизарной области применяют высокотехнологичные методы исследования (компьютерную и магнитно-резонансную томографию). Всем больным показано офтальмологическое обследование, позволяющее выявить симптомы застоя, сужение полей зрения, наличие пигментного ретинита.

Девочкам с задержкой полового развития следует проводить ультразвуковое исследование органов малого таза (яичников, матки и др.). При агенезии или дисгенезии гонад последние визуализируются в виде тяжей. У мальчиков поводом для УЗИ является крипторхизм или аномалии полового члена (микропенис, гипоспадия, урогенитальный синус).

Всем больным с гипогонадизмом, сочетающимся с гонадными и генитальными аномалиями, следует проводить цитогенетическое обследование для исключения генетических синдромов [8].

Определение уровня гонадотропных и половых гормонов позволяет в большинстве случаев провести диффе-

ренциальный диагноз между первичным и вторичным гипогонадизмом. Многократно превосходящий базальный уровень ЛГ и ФСГ уже в начале пубертата характерен для большинства врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма (гиперГ). У больных с синдромом Кляйнфельтера, у которых первично повреждается герминативный эпителий, приводящий к недостаточности клеток Сертоли, уровень ФСГ в пубертатный период более высокий по сравнению с концентрацией ЛГ.

Низкое содержание ЛГ, ФСГ и половых стероидов наблюдается при гипоГ и конституциональной задержке роста и полового развития, что затрудняет дифференциальную диагностику между ними. В этом случае следует провести функциональную пробу с аналогом ЛГ-РГ (диферелином). Подкожно вводится 0,1 мг препарата. Забор образцов крови осуществляется до и через 1, 4 часа после его введения. О пубертатном характере секреции гонадотропинов свидетельствует уровень ЛГ, превышающий 10 ЕД/л. Такой ответ на введение препарата у мальчиков в возрасте 14 лет и старше с отсутствием вторичных половых признаков, имеющих препубертатный базальный уровень гонадотропинов, будет свидетельствовать о функциональной задержке полового развития и позволит исключить гипоГ [9]. В практике можно использовать тест с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) для дифференциальной диагностики гиперГ и гипоГ. При подозрении на гипопитуитаризм проводятся исследования на адренокортикотропный, тиреотропный, соматотропный гормоны, пролактин.

Лечение

Патогенетическая терапия заболеваний, вызванных мутациями различных генов, контролирующих половое развитие и половое созревание, отсутствует. В большинстве случаев терапия симптоматическая и заместительная, которая должна проводиться пожизненно. Однако она не всегда увеличивает фертильность и объем тестикул.

При гипогонадизме вопрос о сроках начала заместительной гормональной терапии у таких пациентов должен решаться индивидуально. С одной стороны, поздний пубертат сочетается с более благоприятным ростовым прогнозом. С другой, следует помнить, что позднее половое развитие приводит к формированию евнухоидных про-

порций тела и может сопровождаться значительными психологическими проблемами.

У мальчиков как гиперГ, так и гипоГ для развития костной и мышечной массы применяют преимущественно пролонгированные препараты тестостерона: Тестостерона энантат, Сустанон-250, Омнадрен-50. Начинать прием этих препаратов рекомендуется при достижении костного возраста 13 лет. В случаях, когда гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела (синдром Кляйнфельтера, Паскулиани и др.), лечение можно начинать при достижении костного возраста 12 лет. Вводят препараты каждые 3–4 недели. На первом году доза препарата составляет 50 мг, на втором — 100 мг, на третьем — 200 мг. С заместительной целью эти препараты выпускаются в виде пластырей. Для инициации пубертата у мальчиков с гипоГ можно применять сочетанную терапию препаратами ХГЧ и препаратами андрогенов. У взрослых пациентов для стимуляции сперматогенеза рекомендуется сочетать препараты, обладающие ЛГ- и ФСГ-активностью.

У девочек с гипогонадизмом заместительная терапия проводится препаратами эстрогенов, начиная с 13–14 лет при достижении костного возраста 11–11,5 лет. Из препаратов рекомендуется этинилэстрадиол (Микрофоллин) в дозе 0,1 мкг/кг веса в сутки первые шесть месяцев, затем можно увеличить до 0,2–0,3 мкг/кг веса в сутки. Через год лечения эстрогенами можно перейти к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами: Дивина, Трисеквенс и др. У девочек с синдромом Шерешевского–Тернера в последние годы широко применяют в лечении этого заболевания рекомбинантный соматотропный гормон, который ускоряет рост и стимулирует костеобразование. Начальная доза составляет 0,05 мг/кг в день. У больных старше 8 лет лечение гормоном роста можно сочетать с анаболическими стероидами. Доза оксандролон составляет 0,05 мг/кг в день [10].

У больных с множественным дефицитом гормонов гипофиза вначале до введения половых стероидов следует проводить заместительную гормональную терапию (глюкокортикоидами, минералокортикоидами, тиреоидными, соматотропными). Пациенты, получающие гормональную терапию, требуют регулярного контроля гормонального фона, как правило, каждые 3–6 месяцев.

Хирургическое лечение проводится при крипторхизме как можно раньше, чтобы избежать опухолевого перерождения и перекрута яичка в зрелом возрасте.

Открытым остается вопрос, стоит ли удалять ткани половых желез. Из-за значительного риска гонадобластом и карцином гонады должны быть удалены у женщин с кариотипом? содержащим Y-хромосому (у девочек с синдромом Свайера, с синдромом Шерешевского–Тернера). Мужчинам с нефункционирующими тестикулами следует проводить орхэктомию с последующим протезированием.

Преодоление проблемы бесплодия при гипоГ возможно с помощью современных репродуктивных технологий — посредством внутриматочной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения, получения спермы при помощи микродиссекции из ткани яичка. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М., 2002.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002, 232 с.
3. Christina Camgie. Diagnosis of Hypogonadism: Clinical Assessments and Laboratory Tests // PMC. 2004.
4. Контева А. В., Дзенис И. Г., Бахарева В. А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2000, № 3.
5. Hughes I. A., Deeb A. Androgen resistance» // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 20 (4): 577–598.
6. Кирьянов А. В. Особенности мужского бесплодия при задержке полового развития // Андрология и генитальная хирургия. 2005, № 2.
7. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс, 2009.
8. Контева А. В., Дзенис И. Г., Бахарева В. А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2000, № 3.
9. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002, 232 с.
10. Бойко Ю. Н. Задержка полового развития: современные подходы к лечению // Медицинские новости. 2004, № 11, www.mednovosti.by.

Эпидемиологические особенности инфекций, передаваемых половым путем, среди беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних лиц

А. А. Кубанов, доктор медицинских наук, профессор
М. Р. Рахматулина, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. Соболева¹

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Изучение проблемы охраны репродуктивного здоровья беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних в настоящее время достаточно актуально. Подростки, вступая в половые отношения, недостаточно информированы о риске заражения наиболее распространенными инфекциями, передающимися половым путем, а также о последствиях этих заболеваний.

Ключевые слова: несовершеннолетние, беспризорные, безнадзорные, трихомониаз, гонококковая инфекция, хламидиоз, аногенитальные бородавки, генитальный герпес.

Abstract. Study of the issue of reproductive health care for homeless and neglected minors is currently quite topical. Entering into sexual intercourse, teenagers are insufficiently informed of the risk to get the most widespread sexually transmitted infections, as well as of the consequences of these diseases.

Keywords: under age, homeless, neglected, trichomoniasis, gonococcal infection, clamidiosis, anogenital warts, genital herpes.

Подростки являются репродуктивным и интеллектуальным резервом современного общества вне зависимости от его социально-политического и религиозного строя. Основным моментом, привлекающим в последние годы все большее внимание медицинской общественности к данной возрастной популяции, является значительное увеличение распространенности среди подростков таких негативных медико-социальных явлений, как ранний сексуальный дебют, промискуитетное поведение, рост заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Именно поэтому в последние несколько лет большое количество исследований посвящено изучению эпидемиологических особенностей и вопросов диагностики урогенитальных инфекций среди несовершеннолетних лиц [1, 2].

Важным фактором, влияющим на рост заболеваемости ИППП в под-

ростковой среде, является наличие такого социального феномена, как беспризорность и безнадзорность [3, 4].

В соответствии со ст. 1 Федерального закона от 24 июня 1999 года № 120-ФЗ «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних» безнадзорным является несовершеннолетний, контроль за поведением которого отсутствует вследствие неисполнения или ненадлежащего исполнения обязанностей по его воспитанию, обучению и (или) содержанию со стороны родителей или иных законных представителей либо должностных лиц. Под беспризорным несовершеннолетним понимается безнадзорный, не имеющий места жительства и (или) места пребывания.

Изменения социально-экономической ситуации в нашей стране, которые произошли за последние десятилетия, привели к негативным последствиям в различных областях жизни общества. В связи с нарушением механизмов социального контроля возникла ценностная неопределенность, несущая социальную опасность, которая

сказывается на детях и подростках как наиболее «эмоционально уязвимой» категории граждан. Трансформация института семьи, социальная дезадаптация, нарушения форм морали, деформация ценностных ориентаций — вот факторы, повлиявшие на формирование «групп риска» среди детского населения (социальные сироты, беспризорные и безнадзорные преступники) [5, 6].

В начале XXI века, по данным различным авторов, в Российской Федерации насчитывалось от одного до пяти миллионов беспризорных и безнадзорных детей, при этом отмечалось, что детская безнадзорность имеет тесную связь с социальным сиротством. Ежегодно более 600 тысяч россиян лишаются родительских прав, около 50 тысяч детей убегают из дома в попытке избежать издевательств и избиений со стороны родителей, 25 тысяч детей находится в розыске. Проблема детской беспризорности приняла общественные масштабы в начале 1990-х годов, а спустя десять лет стала рассматриваться как угроза националь-

¹ Контактная информация:
eksoboleva@hotmail.com

ной безопасности. Необходимо отметить, что на сегодняшний день число представителей данного контингента уменьшилось, также изменился и их возрастной состав: большинство беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних находятся в возрасте от 15 до 18 лет, в то время как в 1990-х годах — в возрасте от 14 лет [3, 4, 7–9, 22].

Одним из первых исследований, посвященных гендерной структуре популяции беспризорных детей, стала работа М.К. Горшкова и соавт. [10]. Авторами было установлено следующее соотношение беспризорных юношей и девушек: в 2002 году — 68,3% и 31,7%, в 2004 году — 77,2% и 22,8%, в 2009 году — 67,6% и 32,4% соответственно [10]. Преобладание детей и подростков мужского пола является стабильным эпидемиологическим феноменом, вносящим определенный вклад в структуру ИППП в данной популяции лиц.

В Российской Федерации изучение заболеваемости ИППП среди беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних представляет собой некоторые трудности, а имеющиеся официальные статистические данные не полностью отражают истинное состояние эпидемиологической ситуации в стране. Информация о заболеваемости ИППП среди данной категории пациентов, представленная в сводных формах Федерального государственного статистического наблюдения, а также Статистических сборниках и материалах органов Федеральной службы Государственной статистики, содержит в себе информацию только о тех случаях заболеваний несовершеннолетних лиц, которые обратились в медицинские организации самостоятельно или были доставлены для соответствующего обследования сотрудниками уполномоченных органов Министерства внутренних дел. Эта информация не отражает истинной эпидемиологической ситуации, т.к. доля обследованных подростков от общего числа беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних лиц не превышает 50% [11, 12]. Более того, имеющимися в настоящее время учетными статистическими формами (форма № 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса урогенитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки»,

утвержденная Приказом Минздрава РФ от 12 августа 2003 г. № 403, форма № 1 — дети ЗДРАВ. «Сведения о численности беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних, помещенных в лечебно-профилактические учреждения», утвержденная Постановлением Федеральной службы государственной статистики от 1 апреля 2005 г. № 25) при регистрации впервые установленного диагноза ИППП не предусмотрен специальный статистический учет беспризорных и безнадзорных лиц, в случае если этот диагноз не является причиной госпитализации в педиатрическое отделение. Однако имеющиеся эпидемиологические данные о росте заболеваемости некоторыми ИППП среди общей популяции подростков в возрасте 15–17 лет позволяют судить и о высокой распространенности этих инфекций среди беспризорных и безнадзорных лиц [13, 14].

В исследовании по анализу эпидемиологических данных официальной государственной статистической отчетности (1999–2009) И.Н.Лесная делает выводы о том, что за соответствующее десятилетие произошли значительные изменения в основных эпидемиологических тенденциях показателей заболеваемости ИППП. Они характеризуются не только «стабилизацией» эпидемиологического процесса, но и снижением уровня заболеваемости наиболее распространенными ИППП. Так, в 2009 году показатель заболеваемости ИППП составил 381,9 на 100 тысяч населения, что на 52,3% меньше показателя за 1999 год, который в свою очередь составлял 800,5 на 100 тысяч населения. Однако, по мнению многих российских исследователей, одной из причин снижения показателей заболеваемости ИППП является недостаточная их регистрация [13].

В настоящее время наиболее часто выявляемой ИППП является урогенитальный трихомониаз. Показатели заболеваемости трихомониазом среди юношей составляли в 2000 году — 80,8 случая на 100 тысяч населения; в 2005 году — 43,8; в 2009 году — 23,3 случая на 100 тысяч населения; среди девушек данные показатели составляли 470,9; 289,5 и 185,0 случаев на 100 тысяч населения соответственно. При этом самый высокий уровень заболеваемости среди подростков в возрасте 15–17 лет регистрировался в Сибирском (в 2006 году — 250,4; в 2008 году — 227,4; в 2009 году — 209,7;

в 2010 году — 174,9 случая на 100 тысяч населения) и Дальневосточном (в 2006 году — 190,8; в 2007 году — 158,9; в 2008 году — 172,2; в 2009 году — 199,6; в 2010 году — 123,7 случая на 100 тысяч населения) федеральных округах [11, 14].

За период с 1999 по 2010 годы на территории Российской Федерации отмечалась тенденция по снижению уровня распространенности гонококковой инфекции во всех возрастных группах населения. По причине ряда клинико-эпидемиологических и патогенетических особенностей заболевания, чаще всего источником инфицирования являются женщины [13], однако частота выявления гонококковой инфекции выше у мужчин. У несовершеннолетних в возрасте 15–17 лет, по данным на 1999 год, соотношение юношей и девушек составляло 1:0,9, а в 2009 году 1:0,7 соответственно [13, 14].

И.Н.Лесная и соавт. в своем исследовании отмечают, что в период с 1990 по 2009 годы заболеваемость гонококковой инфекцией носила волнообразный характер и было зарегистрировано два пика высоких показателей: в начале 1990-х годов (230,9 случая на 100 тысяч населения) и в 2000 году (126,2 случая на 100 тысяч населения). К 2008 году распространенность гонококковой инфекции снизилась до 56,4 случая на 100 тысяч населения, а в 2009 году — до 48,1 случая на 100 тысяч населения. Но, несмотря на снижение уровня заболеваемости, до настоящего времени сохраняются высокие ее показатели гонококковой инфекции среди несовершеннолетних в возрасте 15–17 лет и неравномерное распределение распространенности заболевания в различных субъектах Российской Федерации.

Показатели заболеваемости гонококковой инфекцией среди подростков в возрасте 15–17 лет у юношей в Российской Федерации были следующими: в 2000 году — 160,6 случая на 100 тыс. населения; в 2005 году — 87,3 на 100 тыс. населения; в 2009 году — 46,4 на 100 тысяч населения; у девушек данные показатели находились на уровне 131,3; 61,4 и 35,9 на 100 тысяч населения соответственно [11, 13, 14].

В 2010 году показатели заболеваемости гонококковой инфекцией среди подростков в различных субъектах Российской Федерации значительно отличались друг от друга, составляя в Томской области — 135,7 на 100 тыс. населения; в Удмуртской Республике —

133,8 на 100 тыс. населения; в Хабаровском крае — 131,2 на 100 тыс. населения; в Республике Алтай — 125,3 на 100 тыс. населения; в Сахалинской области — 113,3 на 100 тыс. населения; в Мурманской области — 75,0 на 100 тыс. населения; в Ярославской области — 64,1 на 100 тыс. населения; в Кировской области — 63,6 на 100 тыс. населения; в Новгородской области — 63,1 на 100 тыс. населения; в Липецкой области — 60,3 на 100 тыс. населения; в Рязанской области — 44,0 на 100 тыс. населения; во Владимирской области — 40,9 на 100 тыс. населения; в Псковской области — 29,3 на 100 тыс. населения; в Брянской области — 19,8 на 100 тыс. населения; в Ивановской области — 19,3 на 100 тысяч населения [13, 14].

Показатели заболеваемости уrogenитальным хламидиозом среди юношей в возрасте 15–17 лет в 2000 году составляли 29,1 случая на 100 тыс. населения; в 2005 году — 18,0 на 100 тыс. населения; в 2009 году — 14,6 на 100 тысяч населения; среди девушек — 94,0; 78,7 и 62,3 на 100 тысяч человек населения соответственно. На территории Российской Федерации в 2010 году наиболее высокий уровень заболеваемости хламидиозом регистрировался в Приволжском (41,4 случая на 100 тысяч населения) и Дальневосточном (11,0 случаев на 100 тысяч населения) федеральных округах [12, 14].

В последние годы на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками. По данным М. Р. Рахматулиной и М. Ю. Васильевой, в 2010 году ее уровень составлял 41,7 на 100 тысяч населения среди подростков в возрасте от 15 до 18 лет. Самые высокие показатели заболеваемости регистрировались на территории Северо-Западного федерального округа: в 2006 году — 93,3 на 100 тыс. населения; в 2007 году — 82,8 на 100 тыс. населения; в 2008 году — 91,8 на 100 тыс. населения; в 2009 году — 88,08 на 100 тыс. населения; в 2010 году — 77,7 на 100 тысяч населения [14, 23].

Заболеваемость генитальным герпесом в Российской Федерации у юношей 15–17 лет составляла в 2000 году — 5,0; 2005 году — 4,7; 2009 году — 3,1 на 100 тысяч человек населения; у девушек — 13,2; 18,3 и 15,1 случая на 100 тысяч населения соответственно [11, 23].

Таким образом, современный период времени характеризуется «деформаци-

ей» семейного образа жизни, вытеснением «детства из семьи», ростом насилия и жестокого обращения с детьми, увеличением числа неблагополучных подростков [9]. В отличие от тех несовершеннолетних, которые проживают в условиях благоприятного «семейного микроклимата», для беспризорных и безнадзорных детей и подростков многие гендерные вопросы, взаимоотношения людей, психологические и бытовые аспекты нормальной жизни социума остаются неясными [6, 9].

По данным О. Н. Боголюбовой и Р. В. Ёрика, возрастной диапазон приобретения статуса беспризорности и безнадзорности среди детей и подростков крайне велик, но, тем не менее, подавляющее большинство из них (75%) составляют подростки и молодые люди в возрасте 14–19 лет. Среди причин, по которым несовершеннолетние «уходят из дома», сами несовершеннолетние выделяют «тягу к бродяжничеству» (33,2%), насилие и конфликты в семье (15,7%), алкоголизм родителей (4,5%), другие причины (16,9%) либо их сочетание [15].

В. Н. Васильева, изучая проблемы безнадзорности и беспризорности, разграничивает предпосылки для обоих этих социальных явлений. По ее мнению, безнадзорность проявляется в отчуждении детей от семьи и детского коллектива, в безразличии к ним воспитателей и родителей, что приводит к появлению негативных и антиобщественных привычек и интересов, отклоняющегося поведения. Безнадзорность детей является первым шагом к беспризорности, отличительными признаками которой являются: полное прекращение связи с семьей, обитание в местах, не предназначенных для проживания, подчинение «кастовым» законам, предписываемым «авторитетами» [16].

А. В. Прялухина и соавт. в своем исследовании указывают, что для любого подростка нахождение в компании сверстников является необходимым этапом социализации. Беспризорные часто объединяются в компании, где стремятся избежать одиночества, укрыться от враждебного мира, обрести поддержку. Вместе с потребностью обретения поддержки среди сверстников выступает также потребность в самоутверждении среди равных. Значительную часть беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних составляют подростки, отличающиеся

девиантным поведением, употребляющие алкоголь и наркотические вещества, совершающие правонарушения, склонные к сексуальным извращениям. В таких компаниях преобладают нормы поведения, которые характерны для примитивного общества: культ физической силы, подчинение авторитету. Асоциальное поведение зачастую выступает как способ самопрезентации, «вызов» окружающему миру [9, 21].

Как показало исследование М. К. Горшкова, неблагоприятный образ жизни способствует ухудшению психологического состояния беспризорных, при этом наблюдается прямая зависимость между девиантным поведением подростков и употреблением ими психоактивных веществ. По данным исследования: курят в среднем с 10 лет — 90,6%; употребляют алкогольные напитки в среднем с 11 лет — 81,9%; наркотики в среднем с 12 лет — 35,7% подростков [10].

Большинство беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних, по данным О. Н. Боголюбовой, приобретают алкоголь самостоятельно или их угощают сверстники (79,1%), некоторых угощают взрослые (21,5%), а иногда даже родственники (5,4%), около 4,1% получают алкоголь в качестве платы за работу или услуги. Многие молодые люди в возрасте 15–19 лет имеют опыт употребления наркотиков, причем 50,7% являлись или являются потребителями инъекционных наркотических веществ [15].

Говоря о таком социальном явлении, как беспризорность и безнадзорность среди несовершеннолетних, необходимо помнить, что более 95% таких подростков сексуально активны и редко используют барьерные средства контрацепции. Для них характерна практика таких форм рискованного поведения, как незащищенный секс (79,6%), множественные половые контакты (60,9%), причем 24,0% из подростков имеют более 5 партнеров в течение года, практика нетрадиционных форм половых контактов (16,9%) и коммерческих сексуальных отношений (9,7%), в том числе гомосексуальных связей (7,4%) [15].

Как показывают эпидемиологические исследования, первый половой контакт у подростков, как правило, не запланирован, а нередко и стимулирован употреблением алкогольных и токсических веществ и происходит без надлежащей контрацептивной защиты. Немаловажным является

и факт того, что подростки, вступая в половые отношения, недостаточно информированы о риске заражения наиболее распространенными ИППП, а также о многочисленных последствиях этих заболеваний, в том числе для репродуктивной системы. Уровень сексуального образования в этой популяции несовершеннолетних в Российской Федерации остается крайне низким [2, 18, 19].

В исследовании М. Ю. Васильевой отмечено, что основными факторами риска заражения ИППП среди подростков в возрасте 15–17 лет являются: ранний возраст начала половой жизни (в 13–15 лет — у 49,98% подростков, в 16 лет — у 39,8% подростков); наличие трех и более половых партнеров (29,5%); отказ от использования барьерной контрацепции (48,21%); отсутствие ответственного отношения к репродуктивному здоровью, в том числе игнорирование обследования на ИППП, так, в исследовании 89,5% респондентов никогда не обследовались на ИППП. Кроме того, в исследовании было показано, что уровень осведомленности подростков по вопросам репродуктивного здоровья, ИППП и методах их профилактики является относительно неудовлетворительным. Одними из самых востребованных источников информации по вопросам ИППП являются сеть Интернет (87,33%), общение со сверстниками (80,87%) и с родителями (74,0%) [14].

Более 88% подростков не осведомлены о физиологических особенностях мужского и/или женского организма, а более 57% современных девушек свидетельствуют о дефиците знаний о методах контрацепции и гигиене половой жизни. В действительности же молодые люди получают интересующую их информацию в основном из средств массовой информации, которая зачастую не учитывает ни возраста, ни уровня грамотности к ее получению. По итогам исследований, проведенных М. Ю. Мигуновой и соавт., только за одну неделю по телевизионным каналам вещания было показано более двухсот телевизионных передач и фильмов, которые пропагандируют образцы поведения и установки, изображающие насилие, жестокость и сексуальную распушенность [1, 2, 20, 21].

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что изучение проблемы охраны репродуктивного здоровья

беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних остается достаточно актуальным. Факторами риска распространения ИППП среди данного контингента являются: ранний половой дебют, вступление в половые контакты с большим количеством партнеров, отсутствие знаний о методах и способах предохранения от инфицирования ИППП, отказ от использования методов контрацепции, отсутствие осведомленности об опасности инфицирования ИППП, подростковая проституция. Объем различных исследований по описанию социального портрета лиц, принадлежащих к данному контингенту, по изучению социальных причин детской беспризорности и безнадзорности достаточно велик. Однако в настоящее время отсутствуют объективные эпидемиологические данные о численности беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних, их гендерном составе, а главное — о показателях заболеваемости наиболее распространенными ИППП среди данной популяционной группы. ■

Литература

1. Зернюк А. Д., Колмык В. А. Факторы, влияющие на формирование репродуктивного потенциала современных подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011; (5): 73–79.
2. Рахматулина М. Р., Шашкова А. А. Инфекции, передаваемые половым путем, и их влияние на репродуктивное здоровье детей и подростков // Вестник дерматологии и венерологии. 2013; (4): 30–37.
3. Рахматулина М. Р., Васильева М. Ю. Особенности сексуального поведения подростков различных социальных групп // Репродуктивное здоровье детей и подростков 2011; (4): 86–93.
4. Боголюбова О. Н., Йорик Р. В. Руководство по оказанию комплексной помощи беспризорным и безнадзорным несовершеннолетним. СПб: Врачи детям, 2009.
5. Иванникова Е. Д. Дети «группы риска» в условиях социокультурного пространства региона [Текст]: монография. Ставрополь: ООО «Мир данных», 2010.
6. Верменская Е. А. Основы работы с социально-неадаптированными детьми: Учебное пособие. Пятигорск: ПГЛУ, 2009.
7. Ветров Ю. П. Состояние и проблемы профилактики беспризорности и безнадзорности несовершеннолетних // Педагогика. 2005; (2): 101–107.
8. Крутько Е. А. Детская безнадзорность как феномен социального отчуждения.

Новосибирск: СГУПС, 2013.

9. Прялухина А. В. Подростковая безнадзорность как социально-психологический феномен. Мурманск: МГТУ, 2013.
10. Горшков М. К. Молодежь в России: социологический портрет. М.: ЦСПиМ, 2010.
11. Молодежь в России, 2010. Статистический сборник/ЮНИСЕФ, Росстат. М.: ИИЦ «Статистика России», 2010.
12. Славко А. А. История беспризорного и безнадзорного детства в России: конец 1920-х — начало 1950-х годов. Чебоксары: Перфектум, 2012.
13. Лесная И. Н. Система контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации. М., 2011.
14. Васильева М. Ю. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, среди несовершеннолетних посредством повышения их информированности. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2012.
15. Боголюбова О. Н., Йорик Р. В. Руководство по оказанию комплексной медицинской помощи беспризорным и безнадзорным несовершеннолетним. СПб: Врачи детям, 2009.
16. Васильева В. Н., Камилова Т. Н. Проблема безнадзорности и беспризорности в российском обществе. Мурманск, 2014.
17. Преступность и безнадзорность несовершеннолетних. Социальные, психологические и правовые аспекты становления ювенальной юстиции в России: Материалы III региональной научно-практической конференции. Проктопьевск, 17 декабря 2010 года. Томск: Графика, 2011.
18. Халимова Д. Р., Уварова Е. В. Этиологические аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза у девушек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011, (6): 87–93.
19. Samkange-Zeeb F. N., Spallek L., Zeeb H. Awareness and knowledge of sexually transmitted disease (STDs) among school-going adolescents in Europe: a systematic review of published literature // BMC Public Health. 2011; 3: 727.
20. Кузнецова И. В., Набиева П. А. Гормональная контрацепция в молодом возрасте // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2011; (5): 13–18.
21. Мигунова Ю. В. Детская безнадзорность в России: Монография. Уфа: ИСЭИ УНЦ РАН. 2010.
22. Сиротство в России: проблемы и пути решения. М., 2011.
23. Рахматулина М. Р., Васильева М. Ю. Подростковые специализированные центры профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем: итоги работы и перспективы развития // Вестник дерматологии и венерологии. 2011; (5): 32–40.

Коррекция проявлений синдрома хронической усталости: роль витаминно-минерального комплекса на основе витаминов группы В

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

ФГБУ «НЦЗД», Москва

Резюме. В статье представлены данные о синдроме хронической усталости, его проявлениях, подходах к диагностике и лечению. Описаны эффекты витаминов группы В на неврологические функции (обеспечение энергии, настроение, когнитивные функции, сопротивляемость стрессам). Особое внимание уделено витаминно-минеральному комплексу, применение которого показано в коррекции симптомов синдрома хронической усталости, вызванных хроническим стрессом в предепрессивной фазе болезни у взрослых и подростков.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, стресс, депрессия, витамины, минеральные вещества, взрослые, подростки.

Abstract. The article focuses on chronic fatigue syndrome (CFS), its manifestations, common diagnostic approaches and therapy. The effects of group B vitamins on neurological functions (energy supply, mood, cognitive functions, stress resistance) are reviewed. Special attention is attributed to multivitamin/mineral complex, which is indicated for correction of CFS symptoms, originating from chronic stress in pre-depressive stage in adults and adolescents.

Keywords: chronic fatigue syndrome, stress, depression, vitamins, minerals, adults, adolescents,.

Одним из состояний, актуальных для неврологов и психиатров, является синдром хронической усталости (СХУ, англ. chronic fatigue syndrome), который лишь в самом конце XX века был признан распространенной патологией [1]. В новейшей публикации К.Олсон и соавт. (2015) рассматриваются этиологические аспекты СХУ [2].

Практика показывает, что наиболее часто СХУ отмечается у сравнительно молодых и целеустремленных индивидов, энергичных в повседневной деятельности. Помимо бизнесменов и менеджеров, испытывающих постоянное психоэмоциональное давление и стрессы (отсюда такие неофициальные названия СХУ, как «синдром менеджера» и «синдром выгорания на работе»), к представителям группы риска по этому патологическому состоянию могут быть отнесены представители творческих профессий, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями; лица, проживающие в условиях неблагоприятной экологической обстановки, жители больших городов и др. Именно у этих лиц зачастую появляются ухудшение памяти и внимания, повышенная утомляемость, вследствие чего возникает необходимость улучшить когнитивные функции и уровень физической активности.

Зачастую описываемые выше проблемы испытывают подростки (возраст 15–17 лет), являющиеся учащимися старших классов средней школы, колледжей и первых курсов высших учебных заведений. Хотя старшие школьники, подростки и юноши в подавляющем большинстве еще не работают, они регулярно испытывают воздействие стрессов (учебная нагрузка, зачеты, экзамены) и других негатив-

ных влияний окружения, нерационально питаются, проводят излишне много времени, занимаясь с ПК, игровыми приставками и видеонаблюдателями [3]. Т.Т.Аспрустен и соавт. (2015), основываясь на данных обследования 120 пациентов (возраст 12–18 лет) с СХУ, сообщают о неполном соответствии подросткового варианта болезни действующим в настоящее время диагностическим критериям [4].

Если кратко суммировать основные факторы риска СХУ, то в их числе окажутся следующие: 1) неблагоприятные условия жизни; 2) повышенный радиационный фон; 3) снижение иммунологической и нервно-психической сопротивляемости организма под воздействием факторов быта и окружения; 4) частые и длительные стрессы; 5) однообразная и напряженная работа; 6) регулярная нехватка физической нагрузки; 7) нерациональное, нерегулярное и несбалансированное питание; 8) истинное или кажущееся отсутствие жизненных перспектив [1, 2].

Отнесение СХУ к отдельной нозологической форме патологии является дискуссионным моментом. Этиопатологические аспекты СХУ остаются окончательно не изученными, хотя имеется ряд теорий и гипотез, объясняющих его возникновение. В частности, одна из ведущих теорий основана на вирусологической концепции происхождения СХУ, так как у пациентов с этим патологическим состоянием в крови часто определяются антитела к вирусу Эпштейн–Барр, а латентная вирусная инфекция дополнительно способствует истощению организма при повышенных физических и/или эмоциональных нагрузках. Другая популярная теория гласит, что причиной возникновения СХУ является психическое (психологическое) расстройство, поскольку практически в 50% случаев у пациентов с СХУ выявляются признаки депрессии. В ряде случаев СХУ рассматривается в качестве одного из вариантов депрессии (соматической) [1, 2].

В этой связи далее целесообразно рассмотреть механизмы действия физиологических доз витаминов группы В на нервную систему. Так, тиамин (витамин В₁) выполняет

Таблица

Состав витаминно-минерального комплекса Берокка Плюс, российские нормы потребления отдельных витаминов и минеральных веществ для совершеннолетних лиц и подростков 14–18 лет [7, 8]

Витамины и минеральные вещества	Содержание в Берокка Плюс (обе формы)	Потребность для лиц > 18 лет	Потребность для лиц 14–18 лет
Витамины			
Тиамин (витамин В ₁)	15 мг	1,5 мг	♂ 1,5 мг ♀ 1,3 мг
Рибофлавин (витамин В ₂)	15 мг	1,8 мг	♂ 1,8 мг ♀ 1,5 мг
Никотинамид (витамин В ₃)	50 мг	20 мг	♂ 20,0 мг ♀ 18,0 мг
Пантотеновая кислота (витамин В ₅)	23 мг	5,0 мг	♂ 5,0 мг ♀ 4,0 мг
Пиридоксин (витамин В ₆)	10 мг	2,0 мг	♂ 2,0 мг ♀ 1,6 мг
Биотин (витамин В ₇)	0,15 мг	50 мкг	♂ и ♀ 50 мкг
Фолиевая кислота (витамин В ₉)	0,4 мг	400 мкг	♂ и ♀ 400 мкг
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	0,01 мг	3,0 мкг	♂ и ♀ 3,0 мкг
Аскорбиновая кислота (витамин С)	500 мг	90 мг	♂ 90 мг ♀ 70 мг
Минеральные вещества			
Кальций (Ca)	500 мг	1000 мг > 60 лет — 1200 мг	♂ и ♀ 1200 мг
Магний (Mg)	100 мг	400 мг	♂ и ♀ 400 мг
Цинк (Zn)	10 мг	12 мг	♂ и ♀ 12 мг

роль кофермента, участвующего в метаболизме углеводов, а также обеспечивает проводимость нервных импульсов. Рибофлавин (витамин В₂) необходим для выработки энергии, незаменим для адекватного метаболизма жиров, белков и углеводов. Никотинамид (витамин В₃) не только способствует высвобождению пищевой энергии, но и является значимым участником окислительно-восстановительных реакций. Пантотеновая кислота (витамин В₅) вовлечена в процессы аминокислотного метаболизма, а также способствует поддержанию иммунной и нервной систем. Функции пиридоксина (витамин В₆) в центральной нервной системе (ЦНС) многочисленны и разнообразны, но особенно его значение велико для синтеза нейромедиаторов и белкового синтеза (он также замедляет процессы старения). Биотин (витамин В₇) — участник процессов обмена жиров, углеводов и белков, синтеза глюкозы и аскорбиновой кислоты; оказывает благотворное влияние на функции ЦНС (в частности, препятствует появлению анорексии и миалгий). Фолиевая кислота (витамин В₉) и ее коферменты вовлечены в многочисленные реакции, включая синтез ДНК и пурина. Цианокобаламин (витамин В₁₂) препятствует возникновению таких нейропатологических феноменов, как демиелинизация и необратимая гибель нейронов, он также обладает антидепрессивным эффектом.

В свою очередь, аскорбиновая кислота (витамин С), не относящаяся к витаминам группы В, является признанным анти-

оксидантом, принимает участие в функционировании многих ферментов (реакции гидроксилирования и др.), оказывает влияние на функции лейкоцитов.

По своей сути комплексный витаминно-минеральный препарат Берокка Плюс является витотоником. Его компоненты действуют не менее чем в четырех направлениях:

- 1) обеспечение поступления энергии (АТФ);
- 2) нормализация настроения;
- 3) улучшение когнитивных функций;
- 4) противостояние стрессам и/или защита от их последствий.

Об эффектах витаминов, оказываемых на церебральные и неврологические функции индивидов различного возраста, нами неоднократно сообщалось ранее [9–12]. Тем не менее, хотелось бы более подробно остановиться на основных направлениях действия компонентов Берокка Плюс.

Энергия (АТФ). Общеизвестно, что витамины группы В являются коферментами цикла Кребса, обеспечивающего преобразование глюкозы в энергию, что невозможно при отсутствии упомянутых выше кофакторов. Последние представляют собой соответствующие ферменты, обеспечивающие функциональность цикла Кребса (внутренней «энергетической мельницы» организма). Высокие энергозатраты всегда требуют получения энергии с высоким коэффициентом полезного действия. Здесь ключевую роль приобретают витамины группы В. Именно они представлены в оптимальном количестве и соотношении, являясь важнейшими ингредиентами препарата Берокка Плюс.

Настроение. Витамины группы В участвуют в синтезе серотонина, а именно он считается главным нейромедиатором, регулирующим настроение индивида. Следует вспомнить, что современные антидепрессанты, являющиеся ингибиторами обратного захвата серотонина, заставляют организм использовать молекулу серотонина в несколько раз более эффективно. К сожалению, при длительных и/или частых воздействиях стрессов запасы серотонина в организме истощаются. При этом может возникнуть состояние субдепрессии, а впоследствии — депрессия. В последнем случае для поддержания психического здоровья пациента витаминов будет не достаточно.

Улучшение когнитивных функций. Роль витаминов группы В в поддержании и улучшении когнитивных функций рассматривается в обзоре С. McGarel и соавт. (2015) [13]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании, выполненном А. Scholey и соавт. (2013), убедительно продемонстрировано, что витаминно-минеральные комплексы Берокка объективно оказывают положительный эффект на когнитивные функции индивидов, что подтверждается данными нейрокогнитивного и функционального МРТ-исследований [14].

Защита от последствий стресса. Аскорбиновая кислота и витамины группы В защищают организм от оксидативного (окислительного) стресса. Они обладают доказанным кардиопротекторным действием, а также нейротрофическими функциями.

Помимо витаминной составляющей, в препарате Берокка Плюс представлены такие минеральные вещества, как кальций (Ca), магний (Mg) и цинк (Zn), положительное влияние которых на когнитивные и иные неврологические функции неоднократно описывалось в литературе [15–17].

Заключение

В современном обществе СХУ продолжает оставаться одной из актуальных проблем [18, 19]. Предполагается, что во многих случаях СХУ у пациентов различного возраста может

быть успешно предотвращен за счет своевременного назначения витаминно-минеральных комплексов (подобных Берокка Плюс) на до манифестном этапе болезни [20]. ■

Литература

1. Ягудина Р. И., Аринина Е. Е. Синдром хронической усталости. Катрен-стиль // Врач. 2014; 1–2 (125): 7–12.
2. Olson K., Zimlitz O., Stein E. The nature of fatigue in chronic fatigue syndrome // Qual. Health Res. 2015. Feb 26. pii: 1049732315573954. [Epub ahead of print].
3. Студеникин В. М. Стрессы у детей и их коррекция витаминно-минеральными комплексами // Д. С. Да Сигна. 2007. № 1/2. С. 26–27.
4. Asprusten T. T., Fagermoen E., Sulheim D., Skovlund E., Sørensen Ø., Mollnes T. E., Bruun Wyller V. Study findings challenge the content validity of the Canadian Consensus Criteria for adolescent chronic fatigue syndrome // Acta Paediatr. 2015. Jan 31. doi: 10.1111/apa.12950. [Epub ahead of print].
5. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I., Sharpe M. C., Dobbins J. G., Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // Ann. Intern. Med. 1994; 121 (12): 953–959.
6. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness // Washington (DC): National Academies Press (US); 2015. ISBN-13: 978-0-309-31689-7 ISBN-10: 0-309-31689-8.
7. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 22-й / Гл. ред. Вышковский Г. Л. М.: Велданта. 2013; 203–204.
8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Мет. реком. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1. Рациональное питание. М., 2008. 40 с.
9. Студеникин В. М. Витамины и поливитаминные препараты в России // Доктор.ру. 2004. № 3. С. 30–34.
10. Витамины в нейрорепедиатрии как антистрессорные факторы (Справочное пособие для врачей) / Под ред. проф. Студеникина В. М. М., 2006. 32 с.
11. Студеникин В. М. Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта // Лечащий Врач. 2014. № 2. С. 8–11.
12. Студеникин В. М. Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста // Лечащий Врач. 2014. № 6. С. 29–33.
13. McGarel C., Pentieva K., Strain J. J., McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle // Proc. Nutr. Soc. 2015. Vol. 74 (1): 46–55.
14. Scholey A., Bauer I., Neale C., Savage K., Camfield D., White D., Maggini S., Pipingas A., Stough C., Hughes M. Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guarana on mood, cognitive performance and functional brain activation // Nutrients. 2013. Vol. 5 (9). P. 3589–3604.
15. Студеникин В. М., Курбайтаева Э. М. Кальциопенические состояния и их коррекция // Лечащий Врач. 2010. № 10. С. 54–56.
16. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейрорепедиатрии и нейродетологии // Лечащий Врач. 2012. № 1, с. 44–47.
17. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Звонкова Н. Г., Пак Л. А., Шелковский В. И. Магний и его препараты в психоневрологии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 4, с. 8–12; с. 58–60.
18. Yancey J. R., Thomas S. M. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. 2012. Vol. 86 (8): 741–746.
19. Werker C. L., Nijhof S. L., van de Putte E. M. Clinical practice: chronic fatigue syndrome // Eur. J. Paediatr. 2013. Vol. 172 (10): 1293–1298.
20. Ушколова Е. А. Значение комбинированных препаратов магния и витамина В6 при синдроме хронической усталости // Практическая медицина. 2006. № 2. С. 43–45.

Берокка Плюс

Для тех, кто собран, продуктивен, успешен!

- Улучшает память, внимание и скорость обработки информации^{1,2}
- Помогает реагировать, думать и действовать быстрее^{1,3}
- Повышает устойчивость к стрессам^{3,4}

Формула клинически проверена

Показания к применению препарата БЕРОККА® ПЛЮС

- дефицит или недостаток, сопровождающийся повышенной потребностью в витаминах группы В, витаминах С и цинке.
- при повышенных физических нагрузках
- в период длительного перенапряжения и стрессов
- при недостаточном и несбалансированном питании (диетах)
- у спортсменов
- при хроническом алкоголизме
- при никотиновой зависимости (у курильщиков)

Восполнение витаминов не накапливается в организме, поэтому, при состоянии, сопровождающемся повышенной потребностью в витаминах и минералах, количество витаминов, поступающих с пищей, может оказаться недостаточным. Способ применения. По 1 таблетке в день, 30 дней.

Применение препарата БЕРОККА® ПЛЮС при беременности и лактации. Препарат Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин. Данные о безопасности препарата при применении его в период лактации нет. Особые указания. Можно принимать пациентам с сахарным диабетом. Берокка® Плюс не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению движущимися механизмами. Передозировка. Симптомы передозировки могут включать желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка. Чрезмерный прием витаминов В₆ (более 20 таблеток в сутки и в течение нескольких месяцев) может привести к симптомам невропатии. В случае передозировки следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу. **Фармакологическое действие.** Комбинированный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено входящими в его состав комплексами витаминов и минеральных веществ.

1 - Andrew Scholey et al. Выявленный эффект различных витаминно-минеральных комплексов с гуараной и без нее на настроение, когнитивные функции и функциональную активность головного мозга. Nutrients 2013

2 - De Jong Duijn et al. Эффективность приема фолата и цинка в течение 3 лет на когнитивные функции взрослых с диагнозом сахарного диабета 2-го типа. The Lancet, Jan 2007

3 - Спиривас В. В. Что могут витаминный АСТ-Пресс 2013

4 - Campbell D. King C., Zeng M., Williams O. Эффект пероральных мультиминеральных комплексов с кальцием, магнием и цинком на психологическое благополучие здоровых добровольцев: двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Psychopharmacol 2009

Действие препарата Берокка® Плюс обусловлено входящими в его состав комплексами витаминов и минеральных веществ.

ЗАО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, дом 18, строение 2, тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Торасемид — новая возможность в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Дрокина, кандидат медицинских наук

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Торасемид — петлевой диуретик пролонгированного действия, характеризуется высокой биодоступностью и благоприятными фармакодинамическими свойствами. Представлены данные о клинической эффективности применения торасемида при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, петлевые диуретики, торасемид, фуросемид.

Abstract. Torsemide — loop diuretic prolonged action, has high bioavailability and favorable pharmacodynamic properties. The article presents data on the clinical efficacy of torasemide in patients with chronic heart failure and hypertension.

Keywords: chronic heart failure, arterial hypertension, loop diuretics, torasemide, furosemide.

Согласно данным эпидемиологических исследований распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации составляет 4,5% (5,1 млн человек), годовая смертность данной категории пациентов — 12% (612 тыс. больных) [1, 2]. Основными причинами развития ХСН является в 88% случаев наличие артериальной гипертензии (АГ), а в 59% ишемической болезни сердца, комбинация данных заболеваний встречается у каждого второго пациента с ХСН [3]. При этом среди всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями основной причиной госпитализации в 16,8% в любой стационар служит декомпенсация ХСН [2].

Декомпенсация ХСН проявляется на практике усилением одышки, застоем в легких и при осмотре выраженными отеками нижних конечностей. Основным мероприятием терапии является коррекция водного гомеостаза как важнейшего инструмента гармонизации нейрогуморального дисбаланса. В данной ситуации диуретики — препараты первой линии при лечении острой и хронической сердечной недостаточности [4]. В ежедневной клинической практике каждый врач — кардиолог, терапевт сталкивается с необходимостью назначения препарата из группы диуретиков для лечения пациентов с ХСН, АГ, что требует огромного врачебного искусства, так как нерациональное применение препаратов этой группы является одной из важных причин декомпенсации ХСН [5].

Диуретики — это гетерогенная группа препаратов, увеличивающая объем выделяемой мочи и экскрецию натрия. Различаются по механизму действия, фармакологическим свойствам и соответственно показаниям к назначению. В соответствии с механизмом действия препараты делятся на 4 класса [6]:

- 1) проксимальные диуретики (проксимальный извитой каналец): ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) и осмотические диуретики (маннитол, сорбитол и др., в настоящее время их применение ограничено);
- 2) петлевые диуретики (восходящая часть петли Генле): ингибиторы $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ -котранспортера: Фуросемид, торасемид, буметанид, этакриновая кислота;
- 3) диуретики дистального извитого канальца: ингибиторы Na^+/Cl^- -котранспортера (гидрохлоротиазид и тиазидоподобные диуретики);
- 4) диуретики собирательной трубочки: блокаторы Na^+ -каналов (антагонисты альдостерона, амилорид, триамтерен).

В кардиологии активно применяются последние 3 класса диуретиков. Наиболее мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики, именно их применение рекомендовано у пациентов с клинически выраженными проявлениями ХСН [4]. Помимо мочегонного действия петлевые диуретики через индукцию синтеза простагландинов способны вызывать дилатацию почечных и периферических сосудов [7]. Ярким представителем данного класса является фуросемид, применяемый с 1959 года до настоящего времени при лечении остро декомпенсированной и терминальной ХСН [8]. Однако его ежедневное применение вызывает дискомфорт у пациен-

¹ Контактная информация: profnechaeva@yandex.ru

Фармакокинетические свойства торасемида и фуросемида			
Фармакокинетика петлевых диуретиков			
Характеристика		Фуросемид	Торасемид
Биодоступность		50	80-100
Снижение биодоступности при приеме пищи		Да	Нет
Метаболизм		50% конъюгация в почках	80% в печени
Время начала действия при пероральном приеме		30–60 мин	30–60 мин
Период полувыведения, ч	При сердечной недостаточности	2,7	3–6
	При дисфункции почек	2,8	4–5
	При дисфункции печени	2,5	8

тов, который выражается в императивном позыве к мочеиспусканию в течение 1–2 часов после приема, отмечается ортостатическая гипотензия на пике активности препарата, все это способствует снижению приверженности к лечению.

В этой связи появление на отечественном фармакологическом рынке петлевого диуретика пролонгированного действия — оригинального торасемида в 2011 г. позволило не только более качественно и эффективно лечить пациентов с ХСН, но и повысить комплаентность среди пациентов. Торасемид, как и все петлевые диуретики, ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле, но в отличие от фуросемида блокирует также эффекты альдостерона, т.е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии — одной из главных нежелательных лекарственных реакций петлевых и тиазидных диуретиков. Главным преимуществом торасемида является наличие у него камедьсодержащей оболочки, которая замедляет высвобождение действующего вещества, что уменьшает колебания его концентрации в крови и, следовательно, обеспечивает более стойкий и длительный эффект [9]. Фармакокинетические свойства торасемида отличаются от фуросемида, отличия представлены в табл.

Важным преимуществом торасемида является высокая биодоступность, которая составляет более 80% и превосходит таковую у фуросемида (50%). Биодоступность торасемида не зависит от приема пищи, в связи с чем, в отличие от фуросемида, появляется возможность применять его в любое время суток. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет надежность диуретического действия торасемида при ХСН и позволяет более успешно применять препарат перорально, даже при случаях тяжелой ХСН [10]. Преимуществом торасемида пролонгированной формы является медленное высвобождение действующего вещества, что не приводит к развитию ярко выраженного пика действия и позволяет избежать феномена «повышенной постдиуретической реабсорбции». Это свойство представляет очень важный в аспекте обсуждаемой проблемы безопасности, так как с ним связывается уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. Кроме того, однократный прием торасемида в сутки повышает приверженность пациентов к лечению согласно данным исследования на 13% в сравнении с терапией фуросемидом [11].

Торасемид метаболизируется цитохромом P450, чем объясняется отсутствие изменений его фармакокинетических свойств у пациентов с сердечной недостаточностью или хронической болезнью почек. Только 25% дозы выводится с мочой в неизменном виде (против 60–65% при приеме фуросемида).

В связи с этим фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек, в то время как период полувыведения фуросемида увеличивается у больных с почечной недостаточностью. Действие торасемида, как и других петлевых диуретиков, начинается быстро. Доза торасемида 10–20 мг эквивалентна 40 мг фуросемида. При увеличении дозы наблюдалось линейное повышение диуреза и натрийуреза [11].

Торасемид является единственным мочегонным средством, эффективность которого подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях [12–14]. Так, в одном из самых крупных до настоящего времени исследований TORIC (TORasemide In Chronic heart failure) было включено 1377 больных с ХСН II–III ФК (NYHA), рандомизированных к приему торасемида (10 мг/сут) или фуросемида (40 мг/сут), а также других диуретиков. В исследовании оценивали эффективность, переносимость терапии, динамику клинической картины, а также смертность и концентрацию калия в сыворотке крови. По результатам данного исследования терапия торасемидом была достоверно эффективней и позволяла улучшить функциональный класс у пациентов с ХСН, и значительно реже на данной терапии отмечалась гипокалиемия (12,9% против 17,9% соответственно; $p = 0,013$). Также в ходе исследования была выявлена достоверно более низкая общая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид (2,2% против 4,5% в группе фуросемида/другие диуретики; $p < 0,05$). В целом исследование TORIC показало, что у больных с ХСН терапия торасемидом по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками ассоциируется со снижением общей, сердечно-сосудистой и внезапной смертности на 51,5%, 59,7% и 69,9% соответственно [14].

Полученные данные свидетельствуют нам о том, что терапия торасемидом более эффективно и безопасно улучшает клинический статус пациента, тем самым снижает число госпитализаций в стационар, а также имеет более благоприятный прогноз у больных с ХСН, что напрямую отражает фармакоэкономическую выгоду для государства при лечении пациентов с ХСН оригинальным петлевым диуретиком пролонгированного действия — торасемидом.

Достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне торасемида напрямую связано с влиянием препарата на ремоделирование сердца, за счет уменьшения конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) [15]. На основе этих данных возникло предположение о способности торасемида уменьшать активацию проколлаген-I-карбоксипептидазы, что способствует замедлению фиброза стенки ЛЖ [16]. В исследовании TORAFIC было подробно изучено действие пролонгированной формы торасемида на замедление кардиального фиброза. Согласно полученным данным достоверного влияния на уровень проколлаген-I-карбоксипептидазы не было выявлено [17]. Таким образом, уменьшение КДО ЛЖ вследствие применения торасемида, скорее всего, связано с закономерным уменьшением объема циркулирующей крови. Однако одно остается неоспоримым фактом: торасемид достоверно снижает выраженность ремоделирования миокарда желудочков.

Торасемид, как и все диуретики, обладает антигипертензивным эффектом, но обычно петлевые диуретики используют лишь при гипертонических кризах и резистентности к тиазидным диуретикам. Торасемид пролонгированной формы — первый петлевой диуретик, получивший более широкое применение у лиц с АГ. Антигипертензивный эффект торасемида обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет нормализации нарушений электролитного баланса, в основном — снижения содержания ионов кальция

в гладкомышечном слое артерий [18]. Доказаны прямые сосудистые эффекты торасемида, выражающиеся в достоверном увеличении вазодилатации как у здоровых волонтеров, так и у пациентов с АГ с помощью механизма, связанного с высвобождением оксида азота (NO), а также с блокирующим воздействием в отношении вазоконстрикторного действия эндотелина-1 [19]. Кроме того, имеются данные, что торасемид способен уменьшать активность ренин-ангиотензиновой системы и чувствительность рецепторов ангиотензина II первого типа, препятствуя вызываемому ими спазму артерий [20]. Немаловажным является наличие антиальдостеронового эффекта у торасемида, что позволяет не только строго контролировать артериальное давление, но и замедлять прогрессирование поражений органов-мишеней, во многом опосредуемых именно избытком альдостерона, наблюдающимся у пациентов с АГ.

В сравнительных клинических исследованиях было доказано, что антигипертензивный эффект торасемида развивается более постепенно, чем тиазидных диуретиков, не вызывая столь выраженного пикового снижения артериального давления, что особенно важно при ведении пациентов пожилого возраста, так как у данной категории пациентов часто возникает выраженная ортостатическая реакция на фоне приема тиазидных диуретиков [21]. Пациенты с АГ, как правило, являются коморбидными по сопутствующей патологии, поэтому метаболический профиль при назначении гипотензивного лечения это один из ключевых моментов выбора. В исследовании G. Brunner и соавт. с включением 3074 пациентов с АГ была цель оценить метаболический профиль терапии торасемидом. Препарат назначался в дозе 5–10 мг/сут на протяжении 6 месяцев. Согласно полученным данным торасемид является метаболически нейтральным препаратом, который не способствует повышению уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности и калия [22]. На основе данных результатов возможно применение торасемида у пациентов с АГ и сахарным диабетом, наличием гиперурикемии, дислипидемии. Закономерно возникает вопрос, какая доза для лечения АГ более оптимальна, так как у диуретиков существует дозозависимый эффект. Согласно данным исследования P. Baumgart достоверной разницы по эффективности «низкодозовой терапии» (2,5–5 мг/сут) и «высокодозовой терапии» (5–10 мг/сут) получено не было [23]. Анализируя метаанализ клинических исследований по оценке эффективной дозы торасемида при лечении АГ, возможно считать оптимальной дозой 2,5 мг/сут [24–26]. У пациентов с мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Торасемид пролонгированной формы является перспективным препаратом для лечения пациентов с АГ как в самостоятельной терапии, так и в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами.

Заключение

Таким образом, торасемид пролонгированного действия благодаря уникальному фармакологическому профилю, наличию плейотропных свойств, нейтральному метаболическому воздействию имеет преимущества перед другими петлевыми диуретиками по эффективности, безопасности и комплаентности при лечении пациентов с артериальной гипертензией и ХСН. Все эти свойства делают торасемид пролонгированного действия достойным широкого применения в современной клинической практике. ■

Литература

- Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) // Сердечная недостаточность. 2006. № 3. С. 3–7.
- Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 7. С. 379–472.
- Фомин И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. 2007. № 6. С. 1–6.
- Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary // JACC. 2013. Vol. 62. P. 1495–1539.
- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. С. 266.
- Кобалава Ж. Д. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности — место торасемида пролонгированного высвобождения // Кардиология. 2014. Т. 54. № 4. С. 69–78.
- Felker G. M. Loop diuretics in heart failure // Heart Fail Rev. 2012. Vol. 17. P. 305–311.
- Ramani G. V., Uber P. A., Mehra M. R. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management // Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85. P. 180–195.
- Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е. Роль диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности // Серд. недостаточность. 2012. № 10. С. 23–28.
- Brater D. C. Torasemide. In: Cardiovascular drug therapy. Ed. F. Messerli. 2nd ed. Philadelphia 1996. P. 402–412.
- Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin Ther. 2001. Vol. 23. P. 1296–1310.
- Stauch M., Stiehl M. Controlled double blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in patients with congestive heart failure. A multi-center study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag // Stuttgart. 1990. Vol. 8. P. 121–126.
- Noe L. L., Vreeland M. G., Pezzella S. M., Trotter J. P. A pharmacoeconomic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure // Clin Ther. 1999. Vol. 21. P. 854–860.
- Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. 2002. Vol. 4. P. 507–513.
- Kasama S., Toyama T. et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // Heart. 2006. Vol. 92. № 10. P. 1434–1440.
- Lopez B., Querejeta R. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 50. P. 859–867.
- TORAFIC Investigators Group // Clin. Ther. 2011. Vol. 33. P. 1204.
- Muniz P., Fortuno A., Zalba G. et al. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P. 14–17.
- De Berrazuela J. R., Gonzalez J. P., de Mier I. et al. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2007. Vol. 49. P. 90–95.
- Fortuno A., Muniz P., Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. 1999. Vol. 34. P. 138–143.
- Porcellati C., Verdecchia P., Schillaci G. et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola in in doppla cecita // BasRazion Terapia. 1990. Vol. 20. P. 407–410.
- Brunner G., Estrada E., Plesche L. Efficacy and safety of to-rasemide (5 to 40 mg o. d.) in the treatment of oedema in patients with hydrppically decompensated liver failure // Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. Amsterdam: Excerpta Medica. 1993. Vol. 4. P. 27–30.
- Baumgart P., Walger P., von Efff M., Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart. 1990; 8: 169–81.
- Reyes A. J., Chiesa P. D., Santucci M. R. et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients: randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990. Vol. 8. P. 183–209.
- Boelke T., Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o. d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o. d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications // Excerpta Medica: Amsterdam 1993. Vol. 3. P. 279–282.
- Achhammer I., Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o. d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o. d. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag // Stuttgart 1990. Vol. 8. P. 211–220.

Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор?

С. К. Зырянов*, доктор медицинских наук, профессор
Ю. Б. Белоусов*, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Камаев**, ¹
А. А. Лелищенко**

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

** Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва

Резюме. Проведен тест сравнительной кинетики растворения различных препаратов амоксициллина как способа оценить сопоставимость их фармакокинетического профиля.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, амоксициллин.

Abstract. The comparative kinetics test on different amoxicillin preparations solution as the way of evaluating the comparability of their pharmaco-kinetic profile, was done.

Keywords: antibacterial preparations, antibiotic resistance, amoxicillin.

В современных условиях прогрессивного развития антибиотикорезистентности выбор эффективных препаратов и схем антибактериальной терапии затруднен. В связи с этим чрезвычайно важно определение неких предикторов эффективности противомикробного действия, которые позволили бы увеличить шансы на адекватный ответ при назначении антимикробного препарата. Основной целью исследований последних лет было выявление взаимосвязи величины минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков в отношении возбудителя инфекции и фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата. На сегодняшний день очевидно, что существуют определенные фармакокинетические параметры, оценка которых позволяет достоверно предсказывать бактериологическую эффективность (эрадикацию возбудителя более чем в 80% случаев). Так, для бета-лактамов и макролидов (кроме азитромицина) известно, что концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40% времени от интервала между введениями препарата ($T > \text{МПК}$). Для

азитромицина и фторхинолонов доказано, что отношение площади под фармакокинетической кривой (area under the curve — AUC) к величине МПК должно быть больше 25 (AUC/МПК), а при тяжелых инфекциях это значение должно превышать 125. Несколько меньшую прогностическую ценность представляет отношение максимальной концентрации в сыворотке крови к МПК [1].

Достоверность прогностической значимости предлагаемых параметров подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях [2].

Данный подход применим ко всем антибиотикам, в том числе и новым, поскольку на его основе можно на ранних этапах доклинического и клинического изучения оптимизировать режим лечения, снизить опасность развития нежелательных лекарственных реакций, предупредить формирование резистентности. Таким образом, выбор антибиотика, максимизация режимов и схем его применения в клинике включает ряд этапов: оценку спектра действия и антимикробной активности; определение основных параметров фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), выбор наиболее эффективного антибиотика из ряда оцениваемых; рекомендация оптимальных режимов лечения.

Одним из наиболее широко используемых антибактериальных препаратов остается амоксициллин, который обладает существенными фармакокинетическими преимуществами по сравнению с рядом других пенициллинов. Так, биодоступность амоксициллина достигает 70–80% (до 95% — в форме Солютаб), тогда как для феноксиметилпенициллина этот важнейший фармакокинетический показатель составляет 50%, а для ампициллина — всего 40%. Степень связывания с белками плазмы для амоксициллина, наоборот, минимальная и составляет 17% (феноксиметилпенициллин — 80%, ампициллин — 22%). Высокая биодоступность и низкая степень связывания с белками плазмы обеспечивают высокую концентрацию амоксициллина в тканях при пероральном приеме, что позволяет достичь эрадикации возбудителя и в то же время избежать развития нежелательных явлений. Важным преимуществом амоксициллина является независимость всасывания из желудочно-кишечного тракта от приема пищи, в отличие от феноксиметилпенициллина и ампициллина, биодоступность которых существенно снижается при одновременном приеме с пищей. В педиатрической практике представляется важным наличие растворимой пероральной формы. Благоприятные органолептические свойства растворимой формы амокси-

¹ Контактная информация:
andrey.v.kamaev@nacpp.ru

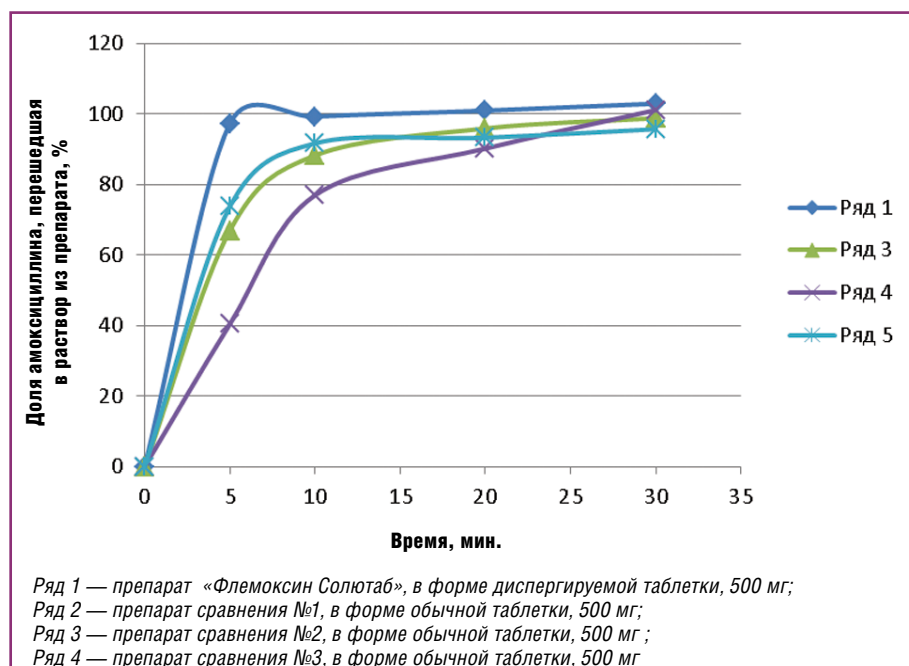


Рис. 1. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 1,2

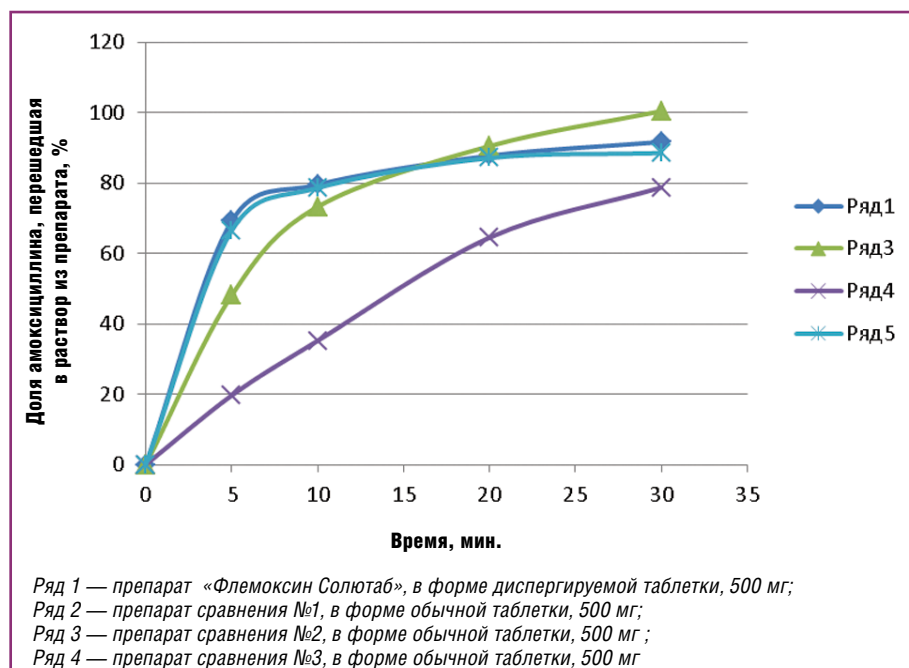


Рис. 2. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 4,5

циллина позволяют улучшить комплаентность пациентов и переносимость антибактериальной терапии [3].

На фармацевтическом рынке амоксициллин представлен как препаратом в оригинальной лекарственной форме Флемоксин Соллютаб, так и генерическими препаратами. Учитывая приведенные выше данные о влиянии фармакокинетики на конечный антибактериальный эффект препарата,

чрезвычайно интересным представляется сравнение фармакокинетических параметров препарата в оригинальной лекарственной форме и генерических аналогов.

Важно понимать, что оценка фармакокинетических свойств изучаемых антибиотиков может быть произведена как в клинических исследованиях, так и в целом ряде ситуаций, при проведении теста растворения и сопоставимо-

сти кинетики растворения. В соответствии с современными рекомендациями регуляторных органов, кинетика растворения изучается при различных условиях pH (обычно при pH 1,2; 4,5; 6,8). Чтобы получить полноценный профиль кинетики растворения, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем каждые 15 минут), а в период максимального изменения кинетики растворения отборы проб рекомендуется производить еще чаще.

Если действующее вещество является хорошо растворимым, лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность, то предполагается, что нет оснований исследовать биодоступность *in vivo*.

Для количественной сопоставимости кинетики растворения используется оценка величины фактора подобия, значение которого от 50 до 100 подтверждает сопоставимость кинетики растворения [4].

Целью нашей работы явилось проведение теста сравнительной кинетики растворения различных препаратов амоксициллина как способа оценить сопоставимость фармакокинетического профиля указанных препаратов.

Нами было проведено исследование сравнительной кинетики растворения препарата Флемоксин Соллютаб — диспергируемых таблеток, 500 мг, с тремя генерическими препаратами амоксициллина в форме обычных таблеток в такой же дозировке. Кроме того, было выполнено количественное определение содержания амоксициллина в указанных выше препаратах.

Проведенные исследования выполнены в испытательной лаборатории ООО «НАКФФ» с использованием имеющегося современного оборудования. Все исследования проводились по НД 42–14184–06.

Исследование сравнительной кинетики растворения осуществляли в соответствии с основной методикой и в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI, вып. 2, на лопастной мешалке при pH 1,2; 4,5; 6,8. Определение проводили в соответствии с требованиями ОФС 42–0003–04, на оборудовании фирмы VARIAN модели «Varian Dissolution Test VK 7025». Определение количества растворившегося амоксициллина проводили методом спектро-

фотометрии в максимуме поглощения при длине волны 271 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, на спектрофотометре марки «Cary 100 Scan» фирмы Varian.

Результаты исследования

На основании полученных результатов были построены графики кинетики растворения препарата Флемоксин Солютаб и других генерических препаратов амоксициллина (рис. 1–3).

Количественную оценку эквивалентности кинетики растворения лекарственных препаратов проводили в соответствии с «Руководством по экспертизе лекарственных средств, том I» Министерства здравоохранения РФ, ФБГУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, 2013 г. [4].

В результате проведенных расчетов были получены результаты, представленные в табл. 1.

Оценка величин факторов подобия, приведенных в таблице, позволяет заключить, что кинетика растворения всех препаратов сравнения в трех средах неэквивалентна кинетике растворения препарата Флемоксин Солютаб диспергируемые таблетки, 500 мг («Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды).

Кроме того, нами было проведено количественное определение амоксициллина в исследуемых препаратах (табл. 2).

Как следует из представленных данных, у препаратов сравнения № 1 и № 2 количество активного компонента (амоксициллина) не соответствует требованиям НД 42–14184–06.

Обсуждение полученных результатов

Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одним из наиболее эффективных инструментов оптимизации использования бюджета здравоохранения, в структуре которого в некоторых странах расходы на ЛС достигли 30–40%. Одним из главных способов снижения стоимости лечения является замена после истечения срока патентной защиты оригинальных препаратов (брендов) на их генерические аналоги. В рамках дотируемой медицины во всех странах генерикам отдается предпочтение перед оригинальными препаратами. Только Европейскому Союзу генерические препараты ежегодно в течение более 20 последних лет позво-

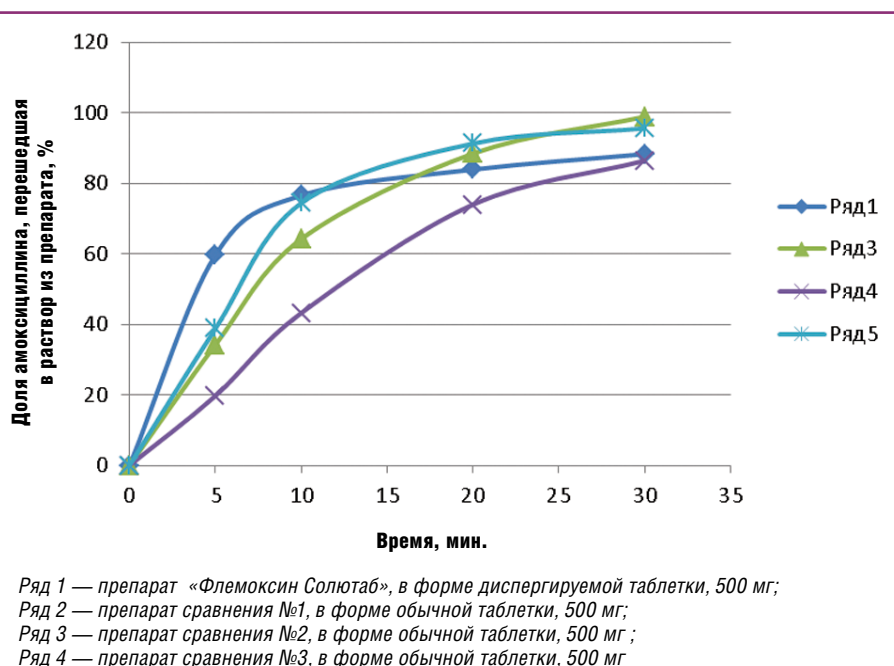


Рис. 3. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 6,8

Таблица 1

Кинетика растворения лекарственных препаратов сравнения

№	Препарат	Фактор подобия, f2		
		pH = 1,2	pH = 4,5	pH = 6,8
1	Препарат сравнения № 1, в форме обычной таблетки, 500 мг	39,13	46,14	40,74
2	Препарат сравнения № 2, в форме обычной таблетки, 500 мг	25,4	22,3	28,82
3	Препарат сравнения № 3, в форме обычной таблетки, 500 мг	43,59	63,59	46,49

Таблица 2

Результаты количественного определения амоксициллина

№	Исследуемый препарат	Содержание активного компонента (амоксициллина) относительно заявленной дозировки, %	Требование НД 42-14184-06
1	Флемоксин Солютаб, 500 мг	99,6	От 93% до 105% (от заявленного на этикетке количества)
2	Таблетки препарата сравнения № 1, 500 мг	106,8	
3	Таблетки препарата сравнения № 2, 500 мг	87,6	
4	Таблетки препарата сравнения № 3, 500 мг	94,7	

ляют «экономить» (перераспределять) 20 млрд евро [5].

Широкое использование генериков в медицинской практике в нашей стране — это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большему количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) по сравнению с оригинальным. Использование воспроизведенных ЛС в определенных ситуациях действи-

тельно помогает экономить бюджетные деньги и охватить современной фармакотерапией большее количество больных. Однако в этой ситуации необходимо абсолютно точно знать, что генерический и оригинальный препарат терапевтически эквивалентны — то есть они должны быть эквивалентны фармацевтически, и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при применении пациентами.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ

XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
www.medlife.ru

КОНФЕРЕНЦИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

18 апреля, Москва, ул. Русаковская, д.13, стр. 5
(отель «Бородино»)
www.rsls.ru

XII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ»

22–23 апреля, г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфомедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

МАЙ

VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ»

14 мая, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292, www.imfd.ru

ОКТАБРЬ

V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292, www.imfd.ru

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо», 65 км МКАД,
ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro, www.congress.rnmot.ru

XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

20–22 октября, Москва, Проспект Мира, д.150
(отель «Космос»)
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ

IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

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

реклама

Как уже отмечалось ранее, даже незначительное изменение свойств генерического препарата может привести к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта. Доказательства этому были приведены в целом ряде работ [6–8].

В нашей работе с использованием известного стандартизованного теста мы проанализировали сопоставимость параметров растворения (а следовательно, и фармакокинетических параметров) различных препаратов амоксициллина, присутствующих на российском фармацевтическом рынке. Нами было установлено, что препарат Флемоксин Солютаб в форме диспергируемых таблеток обладает более стабильной кинетикой растворения с меньшей зависимостью от кислотности среды по сравнению с другими изученными генериками амоксициллина.

Кроме того, было доказано, что большинство изученных генериков обладает меньшим содержанием активного вещества в таблетке, чем в диспергируемой таблетке Флемоксин Солютаб. Очевидно, что даже незначительное снижение дозы активного вещества, попадающей в системный кровоток, неминуемо скажется на клинической эффективности применяемого препарата. При этом важно понимать, что снижение дозы антибиотика, попадающей в системный кровоток, способствует также селекции устойчивости среди микроорганизмов [1]. В то же время один из препаратов сравнения (таблетки препарата сравнения № 1) показал содержание активного компонента больше верхней границы, предъявляемой требованиям НД 42–14184–06, что может способствовать увеличению риска передозирования.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования можно сделать вывод о том, что ни один из исследуемых препаратов амоксициллина не может быть признан в полной мере эквивалентным препарату Флемоксин Солютаб, а следовательно, можно предположить, что применение изученных препаратов может сопровождаться либо меньшей клинической эффективностью, либо более высоким риском развития нежелательных явлений по сравнению с препаратом Флемоксин Солютаб. ■

Литература

1. Сидоренко С. В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium medicum. 2002; т. 4, № 1, 4–10.
2. Craig W. A. Antimicrobial resistance issues of the future // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1996; 25, 213–217.
3. Chan D. S., Demers D. M., Bass J. W. Antimicrobial liquid formulations: a blind taste comparison of three brands of penicillin VK and three brands of amoxicillin // Ann Pharmacother. 1996; 30 (2): 130–132.
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К., 2013.
5. Nightingale C. H. A survey of the quality of generic clarithromycin product from 13 countries // Clin. Drug Invest. 2000. V. 19. P. 293–305.
6. Самсыгина Г. А. Эффективность различных препаратов флуконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни // Детский доктор. 2001, № 3, с. 40–41.
7. Никулин А. А., Цюман Ю. П., Мартинович А. А., Эйдельштейн М. В., Козлов Р. С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12 (1): 31–40.
8. Мартинович А. А., Эйдельштейн М. В., Цюман Ю. П., Козлов Р. С.

Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т. 14, № 4. С. 252–258.

Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования

В. И. Симаненков*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

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

А. Б. Жебрун**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

А. В. Сварваль**, кандидат медицинских наук

И. В. Савилова*

Р. С. Ферман**

* ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

** НИИ ЭиМ им. Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены результаты бактериологического тестирования 48 штаммов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), выделенных от пациентов в Санкт-Петербурге. Антибиотикорезистентность штаммов *H. pylori* оценивали методом серийных разведений. Среди анализируемых изолятов 42,5% были резистентны к метронидазолу, 27,1% — к левофлоксацину, 25% — к кларитромицину, 6,3% — к амоксициллину. Все тестируемые штаммы были чувствительны к тетрациклину.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин, левофлоксацин, чувствительность, резистентность к кларитромицину, бактериологическое тестирование, антихеликобактерная терапия, эрадикация.

Abstract. The article describes the results of bacteriologic testing of 48 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strains taken from the patients in Saint-Petersburg. Antibiotic resistance of *H. pylori* strains was evaluated by serial breeding method. Among the analysed isolates, 42,5% were resistant to metronidazole, 27,1% — to levofloxacin, 25% — to clarithromycin, 6,3% — to amoxicillin. All the tested strains were sensitive to tetracycline.

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, levofloxacin, sensitivity, resistance to clarithromycin, bacteriologic testing, anti-helicobacter therapy, eradication.

Эрадикация *H. pylori* у инфицированных пациентов, страдающих хроническим гастритом, язвенной болезнью, функциональной диспепсией и другими *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, является основной стратегией предотвращения развития некардиального рака желудка [1]. В любой клинической ситуации, при которой врач сомневается в необходимости диагностировать инфекцию *H. pylori* и провести уничтожение микроорганизма, дополнительным и крайне актуальным аргументом в пользу этих мероприятий должен стать профилактический эффект эрадикации относительно возникновения рака желудка, особенно у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом [2].

H. pylori имеет широкий спектр чувствительности к антимикробным препаратам. «Дикие» штаммы *H. pylori* чувствительны *in vitro* к бета-лактамам антибиотикам (за исключением цефсулодина), макролидам, нитроимидазолам, нитрофуранам, тетрациклину, фторхинолонам, фосфомицину, фениколам, аминогликозидам, хлорамфениколу, рифампицину и препаратам висмута [3]. Однако далеко не все препараты используются в схемах эрадикации. Так, применение хлорамфеникола ограничено из-за токсического действия (особенно на костный мозг), аминогликозидов из-за особенностей фармакокинетики (они являются катионными гидрофильными соединениями, которые плохо проникают через мембраны путем пассивной диффузии и не всасываются из кишечника) [4]. В схемы эрадикации входит лишь ограниченный набор препаратов (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол,

тетрациклин, левофлоксацин и препараты висмута) [5]. Резистентность *H. pylori* к антимикробным препаратам является определяющим фактором эффективности существующих режимов эрадикации микроорганизма [6]. При резистентности к кларитромицину, превышающей 15–20%, стартовая антихеликобактерная терапия не обеспечивает приемлемого уровня эрадикации 85–90% [6].

Целью данной работы было получение данных о состоянии первичной антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, выделенных от пациентов в Санкт-Петербурге.

Материал и методы исследования

Исследование по протоколу SHELF проводилось в Санкт-Петербурге с мая 2013 по июнь 2014 года. Одобрение было получено в центральном и локальном научном этическом комитете в соответ-

¹ Контактная информация:
visimanenkov@mail.ru

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для *H. pylori* (EUCAST)

Препарат	МИК, мг/л	
	Чувствительные S ≤	Резистентные R >
Амоксициллин	0,12	0,12
Левифлоксацин	1	1
Кларитромицин	0,25	0,5
Тетрациклин	1	1
Метронидазол	8	8

Таблица 2

Основные показатели пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Пациенты (n = 109)
Женщины	80 (73,4%)
Мужчины	29 (26,6%)
Средний возраст (г)	40,3 ± 14,4
Медиана возраста (мин., макс.) (лет)	42 (18–64)
Диагноз	
Только хронический гастрит	86 (78,9%)
Язвенная болезнь желудка	1 (0,9%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	22 (20,2%)

Таблица 3

Уровень первичной резистентности *H. pylori* при тестировании 48 изолятов

Антимикробный препарат	Количество штаммов	%	95% ДИ
Резистентность к хотя бы одному антибиотику	37	78,7	67,0–90,4
Резистентность к метронидазолу	17	42,5	27,2–57,8
Резистентность к левифлоксацину	13	27,1	14,5–39,7
Резистентность к кларитромицину	12	25,0	12,8–37,3
Резистентность к амоксициллину	3	6,3	0,0–13,1
Резистентность к тетрациклину	0	0,0	0,0–0,0
Полирезистентность (≥ 3 антибиотиков)	5	11,1	1,9–20,3

Таблица 4

Гендерные различия в резистентности

Антимикробный препарат	Пол			
	Женский (n = 33)		Мужской (n = 15)	
	Число больных	%	Число больных	%
Резистентность к хотя бы одному антибиотику	24	75,0	13	86,7
Резистентность к метронидазолу	12	44,4	5	38,5
Резистентность к левифлоксацину	8	24,2	5	33,3
Резистентность к кларитромицину	6	18,2	6	40,0
Резистентность к амоксициллину	1	3,0	2	13,3
Резистентность к тетрациклину	0	0,0	0	0,0
Полирезистентность (≥ 3 антибиотиков)	3	9,4	2	15,4

ствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследовании использовались гастробиоптаты пациентов, соответствующих следующим критериям.

Критерии исключения:

- 1) пациенты, ранее получавшие антимикробную терапию для эрадикации *H. pylori*;

- 2) пациенты, получавшие антибиотики из группы макролидов в течение одного года, предшествовавшего данному исследованию;
- 3) пациенты, участвующие в любых других клинических исследованиях;
- 4) пациенты, получавшие ингибиторы протонного насоса и препараты вис-

мута в течение двух недель, предшествовавших данному исследованию;

- 5) больные, принимающие антибактериальную терапию на момент забора материала.

Критерии включения:

- 1) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- 2) пациенты с инфекцией *H. pylori*, подтвержденной быстрым уреазным тестом гастробиоптата, полученного при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС);
- 3) решение врача в рамках рутинной клинической практики и диагноза пациента провести ЭГДС с забором биоптата.

Во время ЭГДС у всех больных осуществлялся забор гастробиоптатов для микробиологического исследования. Биопсийный материал помещался в пробирку типа «эппендорф» со стерильным 20% раствором глюкозы и хранился до отправки в лабораторию в условиях холодильника при +4 °С. В течение 2–4 часов гастробиоптаты доставлялись в лабораторию для посева. Посевы осуществлялись в соответствии с отработанной методикой культивирования [8].

В качестве основы питательной среды для выделения и культивирования *H. pylori* использовался колумбийский агар. Каждый образец биопсии высевался параллельно на две чашки Петри с агаром, содержащим антибиотики в следующих концентрациях: ванкомицин в концентрации 6 мкг/мл, триметоприм, в концентрации 2 мкг/мл (растворяли в спирте) и амфотерицин В (или налидиксовую кислоту) в концентрации 2–10 мкг/мл.

Инкубация посевов осуществлялась в микроаэрофильных условиях при содержании кислорода около 5%. Для этих целей использовались анаэроаэрозные системы GasPac100 с газогенерирующими пакетами типа GasPak (BBL CampyPak Plus Microaerophilic System envelopes with Palladium Catalyst).

На кровяной питательной среде на 5–7 сутки *H. pylori* формировал мелкие, круглые, гладкие, прозрачные, влажные колонии диаметром около 1 мм. Колонии *H. pylori*, полученные в результате первичного посева биопсийного материала, использовали для приготовления мазков, окраски их по Граму и постановки уреазного теста.

Решение вопроса о принадлежности выделенной культуры к роду *Helicobacter* выносили на основании характерной морфологии выделенных колоний, а также набора тестов: морфологии куль-

Таблица 5

Уровень антибиотикорезистентности *H. pylori* в разных странах

Страна/регион	Годы	Число штаммов	Клар, %	Мет, %	Лев, %	Ссылка
Европа	2008–2009	2204	17,5	34,9	14,1	Megraud и соавт. [11]
Северные страны Европы	2008–2009	401	7,7	28,6	7,7	Megraud и соавт. [11]
Южные страны Европы	2008–2009	767	21,5	29,7	13,3	Megraud и соавт. [11]
Западные и Центральные страны Европы	2008–2009	725	18,7	43,8	18,6	Megraud и соавт. [11]
Ирландия	2008–2009	85	13,2	31,5	11,7	O'Connor и соавт. [12]
Великобритания, Северная Ирландия	2009–2010	72	3	22	1	McNulty и соавт. [13]
Великобритания, Уэльс	2009–2010	60	18	43	13	McNulty и соавт. [13]
Иран	2013	111	32,4	61,3	30,6	Shokrzadeh и соавт. [14]
Япония	2011	103	38,8	-	34	Yamade и соавт. [15]
Китай, Пекин	2000–2009	374	37,2	63,9	50,3	Gao и соавт. [16]
Китай, Юго-Восточное побережье	2010–2012	17731	21,5	95,4	20,6	Su и соавт. [17]
Тайланд	2004–2012	619	3,7	36	7,1	Vilaichone и соавт. [18]
Северная Америка, Аляска	2000–2008	1181	30	42	19	Tveit и соавт. [19]
Южная Америка, Чили	2005–2006	50	20	44,9	НД	Vallejos и соавт. [20]
Бразилия	2003–2006	1137	2,46	НД	НД	Suzuki и соавт. [21]
Африка, Сенегал	2007–2009	108	1	85	15	Seck и соавт. [22]
Африка, Камерун	2006	132	НД	93,2	НД	Ndip и соавт. [23]

Примечание. Клар — кларитромицин; Мет — метронидазол; Лев — левофлоксацин; НД — нет данных.

туры в мазке, окрашенном по Граму, и наличии характерных биохимических свойств (способности к продукции уреазы). Типичные клетки *H. pylori* при микроскопии имели вид тонких изогнутых нежно-розовых палочек.

Антибиотикорезистентность выделенных штаммов *H. pylori* изучали, используя метод серийных разведений, который основан на регистрации ингибиции роста микроорганизма на питательном агаре, содержащем определенные концентрации антибиотика. Определяли чувствительность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу и тетрациклину. Рабочие концентрации исследуемых антибактериальных препаратов в агаре были следующими:

- амоксициллин — 0,25; 0,12; 0,06 мкг/мл;
- кларитромицин — 1,0; 0,5; 0,25; 0,12 мкг/мл;
- левофлоксацин — 2,0; 1,0; 0,5 мкг/мл;
- метронидазол — 16; 8; 4 мкг/мл;
- тетрациклин — 2,0; 1,0; 0,5 мкг/мл.

Среды и растворы антибактериальных препаратов готовили непосредственно перед использованием.

На чашки Петри с ростом *H. pylori* добавляли по 1–2 мл стерильного физиологического раствора и снимали бактериальную массу. Инокулом наносили бактериологической петлей на поверхность чашки Петри с селективной кровяной средой с определенной концен-

Уровень антибиотикорезистентности к кларитромицину *H. pylori* в России

Таблица 6

Город	Годы	Метод	Число штаммов	Клар, %	Ссылка
Москва	1996	Бак, ДДМ	270	0	Кудрявцева Л. В. [24]
Москва	1997	Бак, ДДМ	270	8	Кудрявцева Л. В. [24]
Москва	2001	Бак, ДДМ	36	13,8	Кудрявцева Л. В. [25]
Москва	2005	Бак, ДДМ	НД	19,3	Кудрявцева Л. В. [25]
Москва	2012	ПЦР	74	14,5	Лазебник Л. Б. [30]
Санкт-Петербург	2001	Бак	30	13,3	Кудрявцева Л. В. [25]
Санкт-Петербург	2007	ПЦР	179	22 (д)	Мишкина Т. В. [31]
Санкт-Петербург	2008	ПЦР	153	39,2 (д)	Паролова Н. И. [32]
Санкт-Петербург	2009	ПЦР	150	40	Барышникова Н. В. [26]
Санкт-Петербург	2010	ПЦР	153	39,0 (д)	Корниенко Е. А. [27]
Санкт-Петербург	2012	Бак, ДДМ	26	7,7	Саблин О. А. [28]
Санкт-Петербург	2012	Бак, ДДМ	НД	36,7	Жебрун А. Б. [33]
Новосибирск	2012	ПЦР	50	6	Осипенко М. Ф. [34]
Уфа	2010	ПЦР	305	18,47 (д)	Нижевич А.А. [35]
Абакан	2001	Бак	34	0	Кудрявцева Л. В. [24]
Казань	2007	Бак, ДДМ	304	15	Консолар М. З. [36]
Казань	2012	ПЦР	70	12,9	Абдулхаков Р. А. [37]
Смоленск	2010	Бак, МСР	133	7,6	Дехнич Н. Н. [29]

Примечание. Клар — кларитромицин; Бак — бактериологический метод исследования; МСР — метод серийных разведений; ДДМ — дискодиффузионный метод; ПЦР — полимеразная цепная реакция; Д — дети; НД — нет данных.

трацией антибиотика, равномерно распределяя по поверхности. Затем чашки Петри помещали в анаэрозат и инкубировали при температуре 37 °С в течение 3–5 суток. После окончания инкубации отмечали чашку с концентрацией анти-

бактериального препарата, вызывающей полное подавление роста микробов. Контроль чистоты роста культуры оценивали по посеву на чашку Петри с селективной кровяной средой без добавления антибиотиков.

Данный метод позволил подразделить штаммы *H. pylori* на чувствительные и устойчивые [9]. Критерии распределения штаммов по степени чувствительности приведены в табл. 1.

На каждого пациента, гастробиоптат которого использовался в исследовании, заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), которая дублировалась в базе данных Microsoft Access Database и содержала демографические, анамнестические данные, результаты проведенных исследований.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета IBM® SPSS® Statistics, версия 21.0.

Демографические и анамнестические показатели анализировались с помощью методов описательной статистики. Для дихотомических показателей резистентности были представлены 95% доверительные интервалы для долей резистентности к тому или иному антибиотику. Подобный статистический анализ проводился в отношении выявления наличия *H. pylori* и выявления резистентности к антибиотикам.

Результаты исследования

В исследовании использовались гастробиоптаты 109 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет. Возраст, пол и диагноз пациентов представлены в табл. 2.

У пациентов были диагностированы различные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*. Наиболее частой нозологией являлся хронический гастрит — 78,9% ($n = 86$). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) диагностирована у 20,2% ($n = 22$), а язвенная болезнь желудка — у 0,9% ($n = 1$).

Инфицирование *H. pylori* было подтверждено у всех пациентов уреазным тестом. Бактериологическим методом микроорганизм выделен лишь у 56 пациентов, что составило 51,4% (95% ДИ: 42,0%, 60,8%). Такой процент отражает технические трудности, связанные с транспортировкой и культивированием микроаэрофильного микроорганизма.

Чувствительность *H. pylori* к антимикробным препаратам удалось определить у 48 выделенных штаммов. Из-за скудного роста культуры в 8 случаях оценить антибиотикограмму было невозможно.

Таким образом, в анализ резистентности были включены 48 штаммов хеликобактера, выделенных от 48 пациентов. Среди анализируемых изолятов *H. pylori*

штаммов, 17 (42,5%) были резистентны к метронидазолу, 13 (27,1%) — к левофлоксацину, 12 (25%) — к кларитромицину. Кроме того, было выявлено 3 (6,3%) штамма, устойчивых к амоксициллину. Все тестируемые штаммы были чувствительны к тетрациклину. В случаях выявления резистентности к трем и более группам антимикробных препаратов, штамм хеликобактера относили к полирезистентным. В ходе исследования 5 (11,1%) микроорганизмов были полирезистентными (табл. 3).

Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу обнаружена у 2 (4,4%) изолятов, метронидазолу и левофлоксацину — у 4 (8,3%) микроорганизмов. Все штаммы, резистентные к амоксициллину, были устойчивы к кларитромицину.

Частота встречаемости резистентных штаммов отличалась среди мужчин и женщин, однако данный факт сложно интерпретировать из-за малой выборки (табл. 4).

При анализе частоты резистентности к кларитромицину выявлены различия по нозологиям. Так, у 14 пациентов, страдающих язвенной болезнью, было 5 (35,7%) случаев выделения штаммов *H. pylori*, резистентных к кларитромицину. В то же время у 34 больных, у которых был диагностирован только хронический гастрит, частота выделения резистентных штаммов к кларитромицину была ниже — 7 (20,6%). Однако этот факт сложно интерпретировать из-за ограниченного числа наблюдений.

Обсуждение

Согласно Маастрихтским рекомендациям IV пересмотра, уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в популяции является определяющим фактором при выборе схемы эрадикации [10]. Подобно другим патогенам, хеликобактер имеет региональные особенности резистентности. Резистентность напрямую коррелирует с частотой назначения антимикробных препаратов и утвержденными протоколами выбора антибиотиков [11]. Невозможно экстраполировать данные о резистентности, выявленные в одной стране, на другую, в силу значительных региональных различий чувствительности микроорганизмов. Так, резистентность к кларитромицину в Нидерландах составляет всего 5,6%, тогда как резистентность *H. pylori* к данному антибиотику в Австрии достигает 35,4% [11]. Уровень устойчивости к метронидазолу в Пекине составил 63,9%, а на Юго-Восточном побережье

Китая — 95,4% [16, 17]. Для анализа антибиотикорезистентности *H. pylori* в мире нами были отобраны наиболее масштабные исследования, проводимые с 2000 по 2013 год. Проанализировано 13 исследований, из которых 3 европейских, 5 азиатских, 2 африканских и 3 американских. Более подробно уровень резистентности к антибиотикам *H. pylori* в различных странах приведен в табл. 5.

При анализе результатов исследований по антибиотикорезистентности *H. pylori* на территории России обращает на себя внимание рост уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Так, в 1996 г. в г. Москве не было выявлено резистентных штаммов к кларитромицину. Уже в 1999 г. уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 17,1%, в 2000 г. 16,6%, в 2001 г. 13,8%, а в 2005 г. уже 19,3% [24, 25]. При интерпретации показателей резистентности важно учитывать методику определения чувствительности. Так, при использовании только генотипического метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) возможны сложности в интерпретации результатов. Примером могут служить данные, полученные в Санкт-Петербурге — 39–40% резистентных штаммов по данным ПЦР [26, 27]. В то же время резистентность к кларитромицину при оценке дискосифузионным методом, который тоже имеет определенные ограничения, составила всего 7,7% [28].

Наибольшую информативность представляют данные о резистентности, полученные методом серийных разведений. На основании тестирования 133 штаммов методом серийных разведений сделан вывод о низкой резистентности в Смоленске в 2010 г. [29]. В нашем исследовании, при использовании сходной технологии тестирования, резистентность составила 25%, что еще раз иллюстрирует межрегиональные различия чувствительности микроорганизмов.

Фенотипический метод определения чувствительности к антибиотикам рекомендован Институтом по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI), EUCAST, а также Маастрихтским соглашением IV пересмотра в качестве основного метода определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину [38]. Культуральный метод является высокоспецифичным тестом, однако характеризуется низкой чувствительностью [39]. Определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам в нашей стране сопряжено с рядом трудностей.

Успех бактериологического выделения *H. pylori* во многом связан с правильностью отбора биопсийных образцов и соблюдением условий транспортировки материала в лабораторию. Хеликобактер является труднокультивируемым микроорганизмом, что требует не только навыков работы с его чистой культурой, но и четкого соблюдения методики разведения рабочих концентраций исследуемых антибактериальных препаратов. Учитывая объективные сложности, описанные выше, становится понятным отсутствие широко представленных данных об истинном состоянии антибиотикорезистентности в различных регионах нашей страны. Большинство исследователей в своих суждениях об антибиотикорезистентности *H. pylori* опираются на метод ПЦР как единственную доступную альтернативу бактериологическому методу, который позволяет определить генетические мутации *H. pylori* и прогнозировать фенотипическую резистентность [7].

Данное исследование ограничено относительно небольшим числом наблюдений — 48 чистых культур микроорганизма. Безусловно, для разработки региональных протоколов ведения пациентов требуется дальнейшее изучение состояния антибиотикорезистентности *H. pylori*. Однако в ходе исследования выявлен высокий уровень первичной резистентности к кларитромицину — 25%. При таком уровне резистентности эффективность стандартной тройной терапии не превышает 70% [40]. Кроме того, левофлоксацин при выявленной 27,1% резистентности не может быть рекомендован в нашем регионе как альтернатива кларитромицину. Широко применяемая еще несколько лет назад «последовательная» терапия, позиционированная Маастрихтским соглашением IV пересмотра для регионов с высокой резистентностью к кларитромицину в качестве терапии первой линии, в настоящее время потеряла актуальность в связи с накопленным негативным опытом [41]. Дополнительным аргументом против «последовательной» терапии служит выявленный нами высокий (42,5%) уровень резистентности к метронидазолу, существенно снижающий эффективность данной схемы [6].

Анализ литературных данных позволяет констатировать кризисные явления в поиске эффективных схем эрадикации. Большинство стратегий направлено на увеличение количества одновре-

менно назначаемых препаратов. Ярким примером может служить набирающая популярность «гибридная» и «одновременная» схемы эрадикации *H. pylori* [42]. Отсутствие реальных эффективных и безопасных альтернатив «классической» тройной терапии, полученные данные о резистентности *H. pylori* в Санкт-Петербурге диктуют необходимость использовать все возможности для повышения эффективности стандартного подхода: двойные дозы ингибиторов протонного насоса, увеличение длительности с 7 до 10–14 дней, добавление препаратов висмута и пробиотиков [2, 43].

Такая стратегия была использована нами для лечения пациентов, гастробиоптаты которых использовались в данном исследовании. Применение стандартной тройной терапии с двойной дозой ингибиторов протонного насоса, усиленной препаратом висмута трикалия дицитрата, привело к уничтожению *H. pylori* у 93,2% пациентов, несмотря на выявленную высокую резистентность к кларитромицину [44].

Выводы и рекомендации

На основании проведенного бактериологического исследования антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* можно сделать следующие выводы и рекомендации:

1. Выявлен высокий уровень первичной резистентности к кларитромицину в Санкт-Петербурге — 25%, что не позволяет рекомендовать использование стандартной тройной терапии.
2. Проведенное исследование ограничивает возможности применения левофлоксацина в качестве альтернативы кларитромицину, поскольку резистентность к нему превышает 27%.
3. Высокий уровень резистентности к метронидазолу, превышающий 40% (42,5% в данном исследовании), ставит под сомнение целесообразность использования «последовательной» терапии в качестве терапии первой линии.
4. Бактериологический метод определения чувствительности *H. pylori* является «золотым стандартом» определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину. Для повышения чувствительности метода требуется четкое соблюдение методики работы с биоматериалом.

Полученные данные о резистентности *H. pylori* в Санкт-Петербурге делают актуальным использование всех возможностей для повышения эффективности стандартного подхода: двойные дозы

ингибиторов протонного насоса, увеличение длительности с 7 до 10–14 дней, добавление препаратов висмута и пробиотиков, поиск новых стратегий эрадикации. ■

Литература

1. Wald N. J. The treatment of Helicobacter pylori infection of the stomach in relation to the possible prevention of gastric cancer. In: IARC Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, № 8); 2014, p. 174–180. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
2. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Шентулин А. А., Трухманов А. С. и соавт. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.) // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. 2014; 24 (2): 102–104.
3. Lambert T., Megraud F., Gerbaud G., Courvalin P. Susceptibility of Campylobacter pyloridis to 20 antimicrobial agents // Antimicrob. Agents Chemother. 1986. 30: 510–511.
4. McNulty C. A., Dent J., Wise R. Susceptibility of clinical isolates of Campylobacter pyloridis to 11 antimicrobial agents // Antimicrob. Agents Chemother. 1985. 28: 837–838.
5. Дехнич Н. Н., Захарова Н. В., Кузьмин-Крутецкий М. И. и др. Резолюция экспертного совещания «Тактика ведения пациента с инфекцией Helicobacter pylori. От простого к сложному» // Клин. микробиол. и антимикробная хим. 2014. Т. 16. № 3. С. 176–180.
6. Graham D. Y., Lee Y. C., Wu M. S. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12: 177–186.
7. Lee J. W. GenoType HelicoDR test in the determination of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Korea // Scand J Gastroenterol. 2014, Jun 24: 1–10.
8. Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Ферман Р. С., Гончарова Л. Б. Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной Helicobacter pylori. СПб, 2014. 60 с.
9. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2013; Version 3.1. Available from: URL: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/EUCAST_clinical_breakpoints_for_Helicobacter_pylori.pdf.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Репродуктивное здоровье семьи — проблемы бесплодного брака	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	14.04–27.04	0,5 мес
Акушерская и экстрагенитальная патология беременных	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.04–29.04	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	27.04–27.05	1 мес
Дерматоонкология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.04–13.05	1 мес
Лазерология в акушерстве и гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	28.04–25.06	2 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	06.05–01.07	2 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	09.04–08.05	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	04.05–01.06	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	04.05–29.05	1 мес
Актуальные вопросы эпилептологии. Клиническая электроэнцефалография	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи, врачи функциональной диагностики, психиатры	04.05–29.05	2 мес
Терапия (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	04.05–26.06	4 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	11.05–06.06	2 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	10.04–08.05	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	11.05–06.06	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии т/ф, Москва	Кардиологи	12.05–23.06	1 мес

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°С. Срок годности – 3 года. РУП N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N°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

Ксефокам®

лорноксикам



Боль
▶▶
В ноль!

Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5,7}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Наличие формы с быстрым высвобождением **Ксефокам Репид**
- Короткий период полувыведения – 4 часа²
- Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость у различных групп пациентов^{3,4,5}



1. Norholt S.E. et al. Pain 67 (2–3), 335–343, 1996. 2. Skjold NM, Davies NM. Clin Pharmacokinet. 1998 Jun; 34 (6): 421–8. 3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология реаниматология №5, 2005. 4. Homdrum E.M. et al. Eur Surg, 38 (5), 342–352, 2006. 5. Møller PL, Norholt SE. Clin Drug Investig. 2008; 28 (12): 757–66. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 7. Pruss TP et al. Postgrad Med J 1990; 66 (Suppl 4): 18–21. **Информация для специалистов здравоохранения. Рег. номера МЗ РФ: П № 014845, ЛС-000323, П № 011189. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.**

Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Репид. **МНН:** Лорноксикам. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. **Дополнительно (таб.):** симптоматическая терапия ревматических заболеваний. **Противопоказания:** гиперчувствительность к лорноксикаму или одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** 8–16 мг/сут в 2–3 приема. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам рапид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. **Побочное действие:** часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменение веса, нарушение сна, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания:** эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: март 2015

