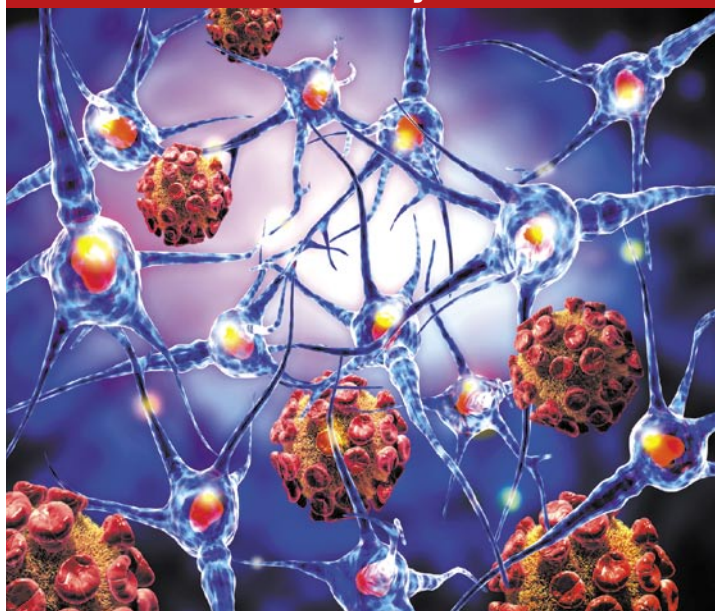


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2015

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- 3«Пэ»-модель инсомнии
- Хроническая ишемия мозга
- Атипичная лицевая боль
- Первичная профилактика ишемического инсульта
- Хронотерапия аффективных расстройств

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Вульвогинальный кандидоз
- Пиогенные осложнения аллергодерматозов
- Хроническая спонтанная крапивница
- Рецидивирующий простой герпес

Страничка педиатра

- Эпилепсия в детском возрасте
- Острые респираторные вирусные инфекции у детей

Актуальная тема

- Жировая болезнь печени
- Пренатальная диагностика генетической патологии плода

Клинические исследования

- Наружная терапия зооантропонозной трихофитии

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



**Лечение заболеваний
печени и желче-
выводящих путей**

Субстанция ICE (Италия)

*Производство в соответствии
с Европейским стандартом GMP*

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза



Medical Journal Лечащий Врач

№5 май 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./факс: (499) 703-18-54
E-mail: practlv@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ
Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном
комитете Российской Федерации по печати
25.12.97. Регистрационный номер 016432

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

Подписные индексы по каталогам:
Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА
ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»
Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»
142400, Московская область, г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 406,
тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179
Журнал выходит 12 раз в год.
Тираж 50 000 экземпляров.
Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.

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



ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

В эти майские дни весь наш народ отмечает великий праздник — 70-летие победы в Отечественной войне 1941–1945 гг.

Хочу, чтобы все вспомнили о военных медиках — врачах, фельдшерах, медсестрах, санитарях, которые своим трудом, а иногда и ценою своей жизни вернули в строй миллионы офицеров и солдат, добывших Победу.

Страна высоко оценила их подвиг: 47 человек стали Героями Советского Союза, 18 — полными кавалерами Ордена Славы.

116 тысяч врачей, фельдшеров, медсестер и санитаров были награждены орденами и медалями.

ВЕЧНАЯ ВАМ ПАМЯТЬ!

ПОДВИГ ВАШ БЕССМЕРТЕН!

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



Лечащий Врач

Medical Journal

Май 2015, № 5

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 6

Achievements, developments, facts 6

Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения/ М. Г. Полуэктов, Т. М. Остроумова 9

Modern «3P» insomnia model: targets for nonpharmacological and pharmacological treatment/ M. G. Poluektov, T. M. Ostroumova 9

Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции/ А. И. Федин, Е. П. Старых, М. В. Путилина, Е. В. Старых, О. П. Миронова, К. Р. Бадалян 15

Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction/ A. I. Fedin, E. P. Starykh, M. V. Putilina, E. V. Starykh, O. P. Mironova, K. R. Badalyan 15

Атипичная лицевая боль: в фокусе болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава/ М. Н. Шаров, О. Н. Фищенко, В. А. Куприянова, Д. И. Нахрапов, Е. А. Шестель 21

Atypical facial pain: focused on pain dysfunction of temporo-mandibular joint/ M. N. Sharov, O. N. Fischenko, V. A. Kupriyanova, D. I. Nakhrapov, E. A. Shestel . . 21

Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия/ Е. А. Широков 25

Primary prevention of ischemic stroke: anti-thrombocyte therapy/ E. A. Shirokov 25

Хронотерапия аффективных расстройств/ Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан, Е. Д. Счастный 29

Chronotreatment of mood disorders/ G. G. Simutkin, N. A. Bokhan, E. D. Schastnyy 29

Под стекло 34

Under the glass 34

Рецидивирующий вульвогинальный кандидоз: возможности и особенности терапии у беременных/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, О. В. Данилова 36

Recurrent vulvovaginal candidiasis: opportunities and characteristics of the therapy in the pregnant/ E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, O. V. Danilova 36

Современные клиничко-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии/ Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Л. И. Юровских . . . 39

Коллоквиум

Colloquium



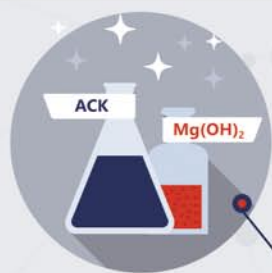
	Current clinical and pathogenetic aspects of secondary pyogenic complications in patients with allergodermatoses, actual approaches to the treatment/ E. I. Stukova, Yu. V. Keniksfest, M. M. Kokhan, L. I. Yurovskih 39
	Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы — путь к персонифицированной терапии/ П. В. Колхир, О. Ю. Олисова, Н. Г. Кочергин 45
	Endotypical classification of chronic spontaneous nettle-rash— the way to personified therapy/ P. V. Kolkhir, O. Yu. Olisova, N. G. Kochergin 45
	Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2 в комбинации с антиоксидантами при упорно-рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации/ И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе 51
	Optimization of systemic interferonotherapy with recombinant alpha-2 interferon combined with antioxidants in chronic recurrent herpes of orofacial localization/ I. V. Nesterova, S. V. Kovaleva, G. A. Chudilova, L. V. Lomtadidze. 51
Новости фармрынка Pharmaceutical market news	ООО «Ферон» — производитель препаратов тм Виферон® подтвердил соответствие производимой продукции международным стандартам. . 56 ОО «Feron» — manufacturer of Viferon®™ confirmed the accordance of products to international standards. 56
Страничка педиатра Pediatrician's page	Эпилепсия в детском возрасте (часть 5)/ В. М. Студеникин 57 Epilepsy in childhood (part 5)/ V. M. Studenikin 57
	Острые респираторные вирусные инфекции у детей: современные возможности терапии/ Т. А. Бокова. 62 Acute respiratory viral infection in children: modern treatment modalities/ T. A. Bokova 62
Актуальная тема Topical theme	Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. 66 Fat hepatic disease as a factor of risk change in cardiovascular «disasters» in patients with arterial hypertension/ S. N. Mekhtiev, O. A. Mekhtieva 66
	Проблемы пренатальной диагностики генетической патологии плода на уровне женской консультации/ Л. В. Акуленко, И. Б. Манухин, Т. К. Мачарашвили, Э. О. Ибрагимова 72 Issues of antenatal diagnostics of genetic pathology in the fetus at the level of antenatal clinic/ L. V. Akulenko, I. B. Manukhin, T. K. Macharashvili, E. O. Ibragimova 72
Клинические исследования Clinical trials	Метод наружной терапии больных зооантропонозной трихофитией/ З. Р. Хисматуллина, Р. У. Даниленко, Ю. А. Медведев 77 Method of external therapy of patients with zoonanthroponose trichophytosis/ Z. R. Hismatullina, R. U. Danilenko, Yu. A. Medvedev 77
Alma mater	Последипломное образование 80 Postgraduate education. 80

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)



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 75 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4, 5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил, МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов: профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. 2. Ломакин Н.В., Русанова А. А., Буряковская А. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4):206-214. 3. Яковенко Э. П., Краснотелова А. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145-150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010. 5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949-3003.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Бессмертный подвиг работников советского здравоохранения в годы Великой Отечественной войны — пример высочайшего служения Родине и своему профессиональному долгу

10 апреля 2015 года в Москве прошло селекторное совещание в режиме видеоконференции на тему «О мерах по содействию кадровому обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации».

В работе приняли участие 350 представителей федеральных и региональных законодательных и исполнительных властей всех субъектов РФ. В федеральной студии Совещания участвовали: С.Ш. Мурзабаева — соруководитель федерального проекта «Качество жизни (здоровье)», член комитета Госдумы по охране здоровья, И.Н. Каграманян — первый заместитель министра здравоохранения РФ.

Отмечая особую актуальность кадрового обеспечения российского здравоохранения в настоящее время и в преддверии празднования 70-летия Великой Победы, особое внимание было уделено вкладу советских медиков в освобождение от фашизма, их высочайшему профессионализму, необходимости использования их опыта и сегодня.

Выступающие отметили, что, по прошествии 70 лет после окончания Великой Отечественной войны, время не в силах стереть из памяти всего человечества бессмертный подвиг советских людей, совершенный в борьбе за освобождение многих народов от фашизма, за честь и независимость нашей Родины. В те суровые дни служение долгу вышло за пределы профессиональных обязанностей и совершалось во имя Родины. Вместе со всем народом на защиту страны встали и медицинские работники.

За все время существования отечественного здравоохранения и военной медицины перед ними не вставали такие сложные и ответственные задачи, какие пришлось решать в годы Великой Отечественной войны.

В своей речи член Комитета ГД по охране здоровья С.Ш. Мурзабаева подчеркнула, что «приоритетной целью было оказание эффективной медицинской помощи раненым и больным военнопленным, максимальное возвращение их в строй. Кроме того, осуществлялась такая важная задача, как обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, предотвращение эпидемий, обычно сопровождающих крупномасштабные войны. Работа проводилась в обстановке ожесточенных боевых действий в тесном взаимодействии фронта с тылом и характеризовалась многообразием форм и видов медицинской помощи. Многие сформированные в годы войны организационные аспекты здравоохранения актуальны и до настоящего времени. Так, система этапного оказания медицинской помощи является одним из основных принципов современного здравоохранения».

Благодаря высокой организованности и профессионализму медицинских работников за годы войны было возвращено в строй 17 млн человек. В результате армия не потеряла 72% раненых и 90% заболевших солдат и офицеров. Без них победа в длительной войне не стала бы возможной. По словам академика РАМН, генерал-полковника медицинской службы Федора Ивановича Комарова, «война была выиграна в значительной степени солдатами и офицерами, возвращенными в строй медицинской службой».

Цена такого результата огромна: во время войны погибли или пропали без вести более 85 000 медиков, среди них 5000 врачей, 9000 средних медицинских работников, 71 000 санитарных инструкторов и санитаров. В целом, в период войны смертность медработников была на втором месте после гибели на полях сражения бойцов стрелковых подразделений. Так, средняя продолжительность жизни санинструктора на передовой в 1941 году составляла 40 секунд!

Страна высоко оценила заслуги работников здравоохранения. Более 116 тысяч военных медиков и более 30 тысяч работников гражданского здравоохранения были награждены государственными орденами и медалями. 47 медицинских работников получили звание Героя Советского Союза, 10 тысяч — удостоены солдатского ордена «Слава», 18 из них — Ордена Славы трех степеней.

То, что сделано советской медициной в годы Отечественной войны, является настоящим подвигом, а образ военного медика навсегда останется в памяти потомков как олицетворение высокого гуманизма, профессионализма и самоотверженности.

По мнению соруководителя федерального проекта «Качество жизни (здоровье)» С.Ш. Мурзабаевой: «Для нашей страны вопрос сохранения национальной памяти является первостепенным. К сожалению, сегодня мы видим попытки ряда зарубежных политиков «пересмотреть» историю, исказить и принизить роль Советского Союза в Победе над фашизмом. Поэтому очень важно, чтобы современное поколение знало и помнило правду о войне. Мы должны чтить память тех, кто не вернулся из боя, кто погиб, отдавая все для Победы, тех, кто прошел войну, приближал Победу на фронте и в тылу. Мы должны быть благодарны ветеранам, которые живы и могут поделиться с нами своими бесценными воспоминаниями».

Партия «Единая Россия» объявила в рамках партийного проекта «Качество жизни (здоровье)» Всероссийскую акцию памяти медицинских работников, принимавших участие в Великой Отечественной войне, приурочив ее к празднованию 70-й годовщины Победы. К участию в акции будут привлечены лечебно-профилактические и образовательные медицинские учреждения, медицинские профессиональные сообщества, общественные организации, органы исполнительной и законодательной власти всех уровней. Определены сроки проведения Акции — до конца 2015 года.

Основные целями Акции являются: дань памяти медиков, внесших неоценимый вклад в Победу на фронтах войны и в тылу; повышение престижа и привлекательности медицинской профессии; укрепление преемственности поколений в медицине, гражданско-патриотическое воспитание учащихся и молодых специалистов.

В рамках Акции предлагается провести различные мероприятия, в том числе:

- торжественные мероприятия в лечебно-профилактических и медицинских образовательных учреждениях с участием представителей органов законодательной и исполнительной власти, с чествованием ветеранов-медиков;
- встречи ветеранов-медиков с трудовыми коллективами, учащимися медицинских образовательных учреждений;
- организация адресной помощи ветеранам-медикам, с оформлением для них именных сертификатов на индивидуальное медицинское обслуживание;
- широкое освещение вклада медицинских работников в Победу, судеб наиболее выдающихся медиков в средствах массовой информации, включая телевидение и интернет-ресурсы;
- организация работы музеев, экспозиций о здравоохранении и медиках в годы войны, создание реестров медиков-участников войны в каждом ЛПУ и субъекте в целом;
- возможна установка памятников медицинским работникам — героям Великой Отечественной войны. Так, партийцами Санкт-Петербургского отделения партии предложено установить памятник медсестрам, вынесшим бойцов с полей сражений.

Обращаясь к коллегам, заслуженный врач РФ Салия Мурзабаева сказала: «Проведение Акции должно способствовать эффективной реализации региональных кадровых программ в части повышения престижа медицинской профессии в целях привлечения и сохранения кадров, повышения эффективности профориентационной работы с выпускниками школ, стимулирования выпускников медицинских образовательных учреждений к работе по специальности».

Магний — женский минерал №1*

Устранение дефицита магния способствует

Уменьшению симптомов
предменструального
синдрома

- раздражительность • депрессии
- головные боли • отечность
- боли внизу живота¹



Уменьшению риска
прерывания беременности
и преэклампсии

- нормализация тонуса матки
- улучшение маточно-плацентарного кровообращения
- предупреждение эндотелиальной дисфункции²

Коррекции психоvegetативных расстройств
при климактерическом синдроме³

Магне В₆[®] показан для устранения дефицита магния^{4, 5}



Удобная форма приема —
одна таблетка вместо двух**.



Регуд. МЗ РФ П №013203/01, Регуд. ЛРС-007053/09 от 07.09.2009

*Тетрашвили Н. К. Магний: Женский минерал № 1. Ждем ребенка, 12, М. 2010. Тетрашвили Н. К. Магний — главный женский минерал. Проблемы женского здоровья, № 3, Том 2, 2007, стр. 68.

**В отличие от формы приема Магне В₆ №50

¹Прилепская В. Н. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М. Гинекология Т5/№ 2, 2003. ²Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации, С. Петербург, 2007, 36 стр. ³Сметник В. П. и соавт. Магне В₆ в коррекции психоvegetативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, стр. 15. ⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆. ⁵Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ форте.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат** — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг; магния гидрохлорид*** — 936,00 мг; пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 490 мг. **Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 1000 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахарозы). **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆ может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4-1,2 ммоль магния/кг) и разводится 1-4 ампулами. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонаблюдающийся ампулос с Магне В₆ не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшить всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклинов, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамины В₁ угнетает активность левокарна, **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆ форте. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствуют уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием левокарна (смотри «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при одновременном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослым: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (всего около 20 кг): 10-30 мг/сутки (0,4-1,2 ммоль/сутки), то есть детям старше 6 лет (всего около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, в т. ч. кожные, расстройства желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме (угнетение и/или нарушения ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Противопоказанные комбинации:** с левокарном. **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

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

для получения более подробной информации ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению

Сотрудничество в области сахарного диабета с Гарвардским институтом стволовых клеток

Компания «АстраЗенека» объявила о начале пятилетнего сотрудничества в научно-исследовательской сфере с Гарвардским институтом стволовых клеток (Harvard Stem Cell Institute, HSCI), в ходе которого планируется адаптировать методику создания β -клеток из стволовых клеток человека для их использования в работе с объединенной библиотекой молекул «АстраЗенека» для разработки новых методов лечения сахарного диабета. Сотрудничество также позволит лучше понять механизм снижения функции β -клеток при сахарном диабете. Результаты исследования будут представлены научному сообществу в рамках совместных публикаций.

Получить пригодные для исследования человеческие β -клетки в достаточном количестве весьма затруднительно. Однако команда во главе с профессором Дагом Мэлтоном (Doug Melton), сопредседателем HSCI и научным сотрудником Медицинского института Говарда Хьюса (Howard Hughes Medical Institute), разработала технологию, позволяющую получать неограниченное число β -клеток человека на базе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных непосредственно из зрелых клеток, которые по всем основным показателям соответствуют клеткам здорового человека.

«АстраЗенека» обеспечит финансирование работы команды исследователей HSCI под руководством профессора Мэлтона, а также сформирует собственную команду ученых в Мёльндале (Швеция) специально для данного партнерского проекта.

Международные фармацевтические компании вошли в состав AIPM

Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) сообщает о расширении состава участников. В ходе Общего собрания компаний-членов Ассоциации было принято решение о принятии в AIPM сразу двух компаний — Angelini и Glenmark.

«Мы рады приветствовать среди новых членов AIPM компании, которые всецело разделяют ценности и принципы Ассоциации, уделяя в своей деятельности особое внимание вопросам поддержки и развития инноваций, этическим нормам ведения бизнеса и социальной ответственности. В принципе, расширение состава никогда не было для нас самоцелью. Однако приятно осознавать, что международные фармацевтические компании, только начинающие работать в России, также не видят свою деятельность в отрыве от профессионального сообщества в лице AIPM, и количество участников с годами неуклонно возрастает», — сказал исполнительный директор AIPM В. Шипков.

«На протяжении своей профессиональной деятельности я работала в нескольких компаниях-членах AIPM. Почетно вновь оказаться частью нашего экспертного сообщества. Хочу заметить, что деятельность Ассоциации всегда ориентирована на результат и приносит ощутимый вклад в развитие индустрии. У компании «Анджелини» более чем 40-летний опыт в области R&D — от создания молекул до их регистрации в качестве лекарственных препаратов. Данная работа проводится научно-исследовательским центром «Анджелини» в Санта-Паломбе, Рим, а также в других частных и государственных научных центрах по разработке и исследованиям в партнерстве с ведущими учеными всего мира», — говорит Р. Бобро, генеральный директор «Анджелини Фарма Рус».

«Отличительной особенностью компании «Гленмарк» является ориентированность на научные исследования и разработки инновационных лекарственных препаратов. Наши R&D-центры, в которых ведется разработка инновационных химических и биологических молекул, расположены в Индии, Великобритании и Швейцарии. Россия входит в топ-5 наиболее приоритетных для нашей компании рынков», — отметила Е. Астахова, генеральный директор Glenmark в России.

Препараты из расширенного списка «7 нозологий» в ближайшее время будут доступны широкому кругу пациентов

Пациенты с множественной миеломой, гемофилией и болезнью Гоше ожидают поступления в региональные аптеки шести дополнительных льготных лекарственных средств для терапии этих тяжелых заболеваний. После проведения аукционов препараты будут внедрены в широкую клиническую практику, что позволит обеспечить нуждающихся инновационным лечением, а значит, существенно продлить жизнь тысяч больных и улучшить ее качество.

Обновленные перечни лекарственных средств начали действовать в России 1 марта 2015 года. В частности, в список лекарств, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (программа «7 нозологий») были включены 4 препарата для лечения гемофилии, 1 лекарство для лечения болезни Гоше, а также 1 препарат второй линии терапии множественной миеломы.

Расширение перечня федеральной программы было высоко оценено не только медицинскими работниками, которые отметили беспрецедентную прозрачность и эффективность процедуры, но и теми, кого это решение непосредственно затрагивает, — пациентами и членами их семей.

«До принятия этого жизненно важного для пациентов решения многие из них были вынуждены обращаться в прокуратуру и судебные органы для защиты своего права на льготное обеспечение, а в некоторых случаях, даже имея на руках судебное решение, пациенты не могли добиться предоставления препарата», — рассказывает О. Чирун, председатель Межрегиональной общественной организации «Мост милосердия». — Поэтому мы особенно признательны Министерству здравоохранения и Правительству России за пересмотр перечней. Этот шаг дает возможность многим больным с жизнеугрожающими заболеваниями с уверенностью смотреть в завтрашний день. Сегодня мы вместе с пациентами с нетерпением ожидаем исполнения этого решения в ближайшее время».

Philips и Janssen объединяют усилия для разработки технологий специализированного экспресс-анализа

Компания Royal Philips, мировой лидер в здравоохранении, объявила о начале многолетнего сотрудничества с фармацевтической компанией Janssen с целью создания портативного устройства для анализа крови. Такая разработка позволит улучшить качество медицинской помощи и ухода за пациентами, страдающими нервно-психическими расстройствами.

Партнерство объединяет обширный опыт Philips в сфере разработок портативных устройств и систем мониторинга для ухода в больнице и на дому с экспертизой Janssen в области создания инновационных решений в сфере неврологии и психиатрии. Компания Janssen будет отвечать за проведение клинических испытаний и вывод на рынок конечного продукта.

Благодаря технологии Philips Minicare специалисты получают возможность в течение нескольких минут проводить анализ крови, а затем выводить его результаты на дисплей компактного устройства. Этот аппарат состоит из анализатора, одноразовых картриджей и программного обеспечения. В свою очередь, новая разработка на базе системы Minicare будет адаптирована к определению содержания широкого круга различных лекарственных средств в крови пациентов, что открывает колоссальные возможности в лечении нервно-психических расстройств.

Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения

М. Г. Полуэктов, кандидат медицинских наук
Т. М. Остроумова

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

Резюме. Современная модель инсомнии основана на выявлении предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих факторов. При выборе метода коррекции расстройства сна в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подбор когнитивно-поведенческой терапии или фармакотерапии или их сочетания.

Ключевые слова: сон, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, расстройства сна, снотворные.

Abstract. Modern model of the genesis of insomnia based on the revealing of predisposing, precipitating and perpetuating factors. During the treatment choice for disordered sleep there is a need for individual combination of cognitive-behavioral, pharmacological or combined intervention.

Keywords: sleep, insomnia, cognitive-behavioral therapy, sleep disorders, hypnotics.

Сон занимает треть жизни человека и необходим для нормального физического и психического функционирования. Поэтому многие его нарушения имеют значительное медицинское и социальное значение. В клинической практике чаще всего врачи имеют дело с проблемой бессонницы (инсомнией). Распространенность инсомнии в общей популяции составляет около 10–15%, она встречается примерно в два раза чаще у женщин, чем у мужчин. Показано, что инсомнические расстройства коморбидны с различными формами соматических и психических заболеваний. По данным Европейских эпидемиологических исследований у 40% больных с хроническими нарушениями сна имеется психическое расстройство. Расстройства сна коррелируют с повышенным риском смерти пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых людей и сопровождаются возрастающим риском инвалидизации после перенесенного инсульта [1].

Современная рубрификация инсомний

По определению Международной классификации расстройств сна 2014 года (МКРС-3), инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающихся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [2]. Выделяют 3 основных вида инсомнии: хроническая, острая и неуточненная.

Хроническая инсомния характеризуется наличием эпизодов нарушений сна не менее 3 раз в неделю продолжи-

тельностью не менее 3 мес. Выделяют отдельные подтипы хронической инсомнии:

1. **Психофизиологическая инсомния** характеризуется наличием соматизированного напряжения и повышенным беспокойством пациента в отношении имеющегося у него расстройства сна. У пациента формируется так называемая «боязнь сна»: к вечеру, когда приходит время ложиться спать, возникает предвосхищение неудачи, что еще больше препятствует засыпанию. Достаточно быстро формируется патологическая ассоциация места для сна с нарастанием соматизированного напряжения («заученная инсомния»).
2. **Идиопатическая инсомния** определяется как форма инсомнии, имеющаяся у пациента с детства и продолжающаяся без периодов улучшения. Диагноз идиопатической инсомнии ставится при исключении всех других причин развития инсомнии.
3. **Парадоксальная инсомния** (псевдоинсомния, агнозия сна) отличается от других форм тем, что основным симптомом является нарушение восприятия собственного сна. Пациент предъявляет жалобы на практически полное отсутствие ночного сна, однако при проведении полисомнографии выявляется расхождение между объективными показателями продолжительности сна и субъективными ощущениями обследуемого. Связано это прежде всего с особенностями ощущения времени в ночное время (периоды бодрствования запоминаются хорошо, а периоды сна, наоборот, амнезируются).
4. **Инсомния при нарушении гигиены сна.** Основной ее причиной считается несоблюдение правил гигиены сна: нарушение режима сна и бодрствования, употребление алкоголя, кофеина, никотина перед сном, физическое и/или умственное перенапряжение и др.

Таблица 1

Факторы развития и поддержания инсомнии (по A. Spielman)			
	Биологический аспект	Социальный аспект	Психологический аспект
Предрасполагающие факторы	Генетическая предрасположенность Наличие гипервозбуждения/ гиперактивности Повышение уровня кортизола Нарушение симпатико- парасимпатических соотношений	Несовместимый с партнером график сна, социальное/профессиональные требования, влияющие на сон без учета предпочитаемого графика сна, рождение ребенка	Высокий уровень тревожности, беспокойство, раздражительность, склонность к снижению настроению
Провоцирующие факторы	Наличие психических и/или соматических заболеваний, которые могут быть либо прямо или косвенно связаны с инсомнией	Изменения в социальной среде пациента, которая требуют от него гибкой адаптации с изменением предпочтительного ритма сна	Острые реакции на стресс и/или начало заболевания
Поддерживающие факторы	Различные неадекватные стратегии, используемые пациентами для улучшения качества сна		

5. *Инсомния при психических расстройствах.* Обычно нарушения сна возникают с дебютом заболевания и усугубляются по мере его прогрессирования. По данным B. Arroll с соавт. (2012) на уровне первичного звена медицинской помощи среди больных с синдромом инсомнии инсомния в структуре тревожного расстройства встречается в 50% случаев, а связанная с депрессией — в 48% [3].

6. *Инсомния при соматических заболеваниях.* Клинические проявления многих соматических и неврологических заболеваний могут сопровождаться нарушением сна (голодные боли при язвенной болезни желудка, неврологические болевые синдромы, ночные аритмии). Однако доказать вторичный характер инсомнии здесь достаточно трудно. Это возможно, если расстройства сна возникают одновременно или позже начала основного заболевания или же проявляются в периоды усугубления болезни.

7. *Инсомния, связанная с приемом лекарственных или других препаратов,* развивается как на фоне приема, так и после отмены лекарственного препарата или других веществ, включая алкоголь. При данном подтипе инсомнии отмечается развитие синдрома привыкания (потребность в увеличении дозы препарата для получения того же клинического эффекта) и синдрома отмены при прекращении приема препарата или уменьшении его дозы.

8. *Детская поведенческая инсомния* возникает при формировании у ребенка неправильных установок, связанных со сном («укачивание» на руках, нежелание спать в своей кровати и т. д.), а при попытке их коррекции появляется активное сопротивление ребенка, которое, в свою очередь, приводит к сокращению продолжительности ночного сна.

Острая (адаптационная) инсомния возникает при наличии у пациента в анамнезе идентифицируемого провоцирующего фактора (межличностного конфликта, производственного стресса, неблагоприятных жизненных событий, изменения внешнего окружения (переезд на новое место, госпитализация). Длительность острой инсомнии не превышает трех месяцев.

Неуточненные расстройства сна. Данные расстройства сна относятся к случаям, когда имеющиеся нарушения не попадают под критерии хронической или острой инсомнии.

3«Пэ»-модель инсомнии

Современные представления о возникновении и хронификации инсомнии описываются диатез-стрессовой моделью A. Spielman, также известная как 3«Пэ»-модель (3P

model). Данная модель описывает предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы, которые могут способствовать как развитию, так и поддержанию инсомнии в течение длительного времени [4]. Предрасполагающие факторы могут включать биологический (например, наличие церебральной гиперактивности) и психосоциальный аспекты (определенные черты личности пациента). Под провоцирующими факторами следует понимать определенные триггеры нарушения сна, такие как соматическое или психическое заболевание. По данным клинических исследований около 75% пациентов с инсомнией могут самостоятельно назвать причину своего расстройства сна (чаще всего это проблемы со здоровьем или стрессовая ситуация в семье или на работе). Поддерживающие факторы могут способствовать формированию хронической инсомнии, даже после разрешения ситуации, спровоцировавшей нарушение сна. Примером этого может служить несоблюдение правил гигиены сна. Более подробно данные факторы представлены в табл. 1.

Согласно этой модели, поведенческие и психологические компоненты почти всегда участвуют в поддержании инсомнии в течение долгого времени, независимо от характера предрасполагающих и провоцирующих факторов. Хроническая форма расстройства сна развивается из-за неадекватного мультифакторного лечения, что приводит к хронизации действия факторов, поддерживающих расстройство сна. Таким образом, человек может быть подвержен инсомнии из-за личностных особенностей и стрессовых факторов, в рамках которых выработались устойчивые поведенческие паттерны поведения. В связи с этим необходимо понимать, как именно происходит формирование нарушения сна в каждом конкретном случае. В первую очередь при сборе анамнеза необходимо узнать об обстоятельствах, которые привели к развитию инсомнии, включая психологические факторы (например, развод, увольнение с работы) и изменения в соматическом статусе (к примеру, дебют заболевания щитовидной железы). Затем следует сфокусироваться на индивидуальной реакции пациента на проблемы со сном. Вопросы могут звучать следующим образом: «Что именно вы делали, чтобы улучшить свой сон?», «Чем вы занимаетесь после ночного пробуждения?», «Спите ли вы днем?», «Как изменяется ваша дневная активность после бессонной ночи?» Понимание поддерживающих инсомнию факторов является крайне актуальным, поскольку именно на них можно воздействовать с помощью техник когнитивно-поведенческой терапии.

Таблица 2

Техники, используемые в поведенческой терапии инсомнии

Техника	Описание техники
Метод ограничения стимуляции	Поведенческие рекомендации, разработанные для формирования у пациента стойких ассоциаций кровати или спальни со сном, а также побуждающие пациента к соблюдению режима сна и бодрствования (ложиться в постель в то время, когда появляется желание спать, вставать, если сна нет, исключить вечернюю активность в постели (кроме секса), а именно просмотр телевизионных передач, использование компьютера перед сном)
Терапия ограничением сна	Методика направлена на искусственное сокращение времени, проводимого в постели, до времени, которое пациент, по его мнению, действительно спит; затем по мере достижения требуемой эффективности сна ему разрешают увеличивать время в постели. Время укладывания, подъема и эффективность сна ежедневно отмечаются в дневнике
Релаксационные тренинги	Снижение соматической (прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка) и/или психоэмоциональной гиперактивации, мешающих засыпанию (тренировки концентрации внимания: тренировка образного мышления, медитация, остановка мысленного потока, осознанное мышление). Большинство техник релаксации требуют обучения и ежедневной практики в течение нескольких недель с подробным описанием релаксационных процедур

По данным Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) нефармакологические методы терапии эффективны у 70–80% пациентов, имеющих нарушения сна. Независимо от нозологической формы методом выбора в лечении инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия [5], т.е. определенная модификация поведения, связанного со сном. Далее будут рассмотрены когнитивные и поведенческие техники терапии при лечении расстройств сна.

Гигиена сна

Обучение правилам гигиены сна охватывает информирование об образе жизни (диета, физическая активность, вредные привычки) и условиях окружающей среды (освещение, уровень шума, температура), которые могут улучшать или нарушать сон. Правила также включают общие рекомендации по улучшению качества сна:

- соблюдение режима сна и бодрствования: ложиться спать и вставать в одно и то же время;
- ограничение объема умственной и физической активности за час до укладывания в постель;
- отказ от употребления стимулирующих и нарушающих сон препаратов (кофеин, кола, алкоголь, никотин) за несколько часов до сна;
- соблюдение режима питания (не переедать, но и не ложиться голодным);
- комфортные условия в спальне/месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума/«белый шум», умеренная температура воздуха, удобные матрас, подушка, одежда для сна;
- постель предназначена только для сна, и в ней запрещена любая физическая и умственная активность (кроме сексуальной).

Поведенческая терапия

Поведенческая терапия направлена на коррекцию провоцирующих и поддерживающих факторов и представляет собой активное изменение условий сна. Основными формами поведенческой терапии инсомнии являются релаксационные тренинги, метод ограничения стимуляции и терапия ограничением сна (табл. 2).

Терапия ограничением сна. Среди пациентов с нарушением сна существует тенденция к увеличению проводимого в постели времени в надежде хотя бы просто отдохнуть. Данная стратегия поведения может быть эффективной в краткосрочной перспективе, однако в дальнейшем приведет к ухудшению качества сна. Данная методика направлена на сокращение проводимого в постели времени до време-

ни, которое пациент, по его мнению, действительно спит. Например, если человек считает, что из 8 часов, проведенных в постели, он спал лишь 6, то ему разрешается проводить в кровати 6 часов. В дальнейшем время в постели разрешается постепенно увеличивать на 15–20 минут, если пациент отмечает, что в течение недели такого режима эффективность сна достигает 85% за ночь [6].

Метод ограничения стимуляции. Методика основана на предположении, что ощущение качественного сна связано с быстрым засыпанием. Пациенту дают следующие рекомендации: 1) ложиться в кровать, только тогда когда испытываете сонливость (а не просто усталость); 2) если не можете заснуть в течение 15–20 минут, вставайте с кровати; 3) займитесь монотонной работой; 4) вернитесь в кровать. Дополнительная рекомендация включает удаление из спальни часов [7].

Релаксационные техники. Как уже рассматривалось ранее, напряжение, стресс и повышенная тревожность являются предрасполагающими и провоцирующими факторами развития инсомнии. Среди различных методов релаксации некоторые методы (например, прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка) ориентированы прежде всего на снижение соматической гиперактивации, в то время как тренировки концентрации внимания (например, медитация, остановка мысленного потока, осознанное мышление) направлены на купирование психического возбуждения в виде беспокойства или навязчивых мыслей. При выборе техники необходимо основываться как на типе гиперактивации, так и на индивидуальных предпочтениях пациента и его способностях к обучению.

Когнитивная терапия

Этот вид нелекарственной терапии инсомнии представляет собой психотерапевтическую методику, направленную на коррекцию поддерживающих факторов путем уменьшения чрезмерной тревоги пациента и модификации его собственных, зачастую неверных, представлений о физиологии сна и его расстройствах с целью коррекции искаженных или завышенных ожиданий в отношении продолжительности или качества своего сна. Ниже приведены рекомендации, способствующие корригирующему сон эффекту когнитивной терапии при инсомнии:

- быть реалистичным в своих ожиданиях по улучшению сна;
- не связывать с инсомнией все неблагоприятные явления в период дневной деятельности;
- не заставлять себя засыпать;

- не придавать слишком большого значения сну;
- не паниковать после ночи с нарушенным сном;
- развивать толерантность к проявлениям инсомнии.

Когнитивно-поведенческая терапия

Таким образом, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) нарушений сна представляет собой комбинацию из любых представленных выше техник поведенческой терапии и когнитивных методик и направлена на устранение провоцирующих и поддерживающих факторов инсомнии. По данным клинических исследований КПТ улучшает сон у 70% пациентов с инсомнией и является терапией первой линии, по данным Американской академии медицины сна [8]. Кроме этого, на эффективность КПТ не влияют такие факторы, как возраст, пол, применение снотворных препаратов или коморбидность.

Фармакотерапия инсомнии

Возможности современной фармакотерапии инсомнии в основном представлены снотворными средствами (так называемыми гипнотиками), воздействующими на постсинаптический ГАМКергический комплекс. Эта группа включает барбитураты (не применяются), бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты ГАМК_A-рецепторов. В настоящее время препараты бензодиазепинового ряда уходят на второй план, в связи с большей частотой развития нежелательных лекарственных реакций в виде дневной сонливости и снижения концентрации внимания, когнитивной и поведенческой токсичности, успевающих развиваться из-за длительного периода полувыведения. Кроме того, при их приеме возникает риск развития толерантности, зависимости и синдрома отмены.

Препаратами выбора при лечении инсомний являются небензодиазепиновые агонисты ГАМК_A-рецепторов, так называемые препараты Z-группы: золпидем, зопиклон, залеплон. Z-препараты обладают сходством с бензодиазепиновым рецептором и сходными с бензодиазепинами фармакодинамическими свойствами, но отличаются от них более выгодной фармакокинетикой. Золпидем и зопиклон относятся к препаратам со средним и длительным периодом полувыведения: 2,5 часа у золпидема (производное имидазопиридина) и 5 часов у зопиклона (производное циклопирролона). Они являются эффективным средством как при проблемах с засыпанием после ночного пробуждения, так и при трудностях вечернего засыпания. Залеплон — небензодиазепиновый гипнотик (производное пиразолопиримидина) с коротким периодом полувыведения (приблизительно около 1 часа), в связи с чем применяется у пациентов с трудностями инициации сна или же при трудностях засыпания после ночного пробуждения. По сравнению с бензодиазепиновыми снотворными средствами Z-препараты имеют значительно более высокий уровень безопасности с меньшей вероятностью развития привыкания, зависимости, когнитивной и поведенческой токсичности. Однако, несмотря на то, что эти лекарственные средства не оказывают или оказывают незначительное влияние на архитектуру сна, в целом они характеризуются тем же спектром побочных действий, что и бензодиазепины, включая нарушение когнитивных и психомоторных функций, неблагоприятное влияние на поведение и вождение автомобиля. Более того, по некоторым данным, у пожилых лиц Z-препараты чаще вызывают падения и переломы шейки бедренной кости,

особенно если они принимаются в повышенных дозах или в сочетании с другими психоактивными веществами, включая алкоголь [9].

Среди препаратов первой линии медикаментозной терапии инсомнии особое место занимают блокаторы центральных H₁-гистаминовых рецепторов, например доксиламина сукцинат (в России представлен препаратом Донормил), который обладает снотворным и седативным действием. При применении препарата сокращается время засыпания, увеличивается продолжительность и качество сна, при этом структура сна, в отличие от бензодиазепиновых снотворных, не нарушается. Период полувыведения доксиламина составляет 10 часов, что позволяет применять Донормил при расстройствах инициации и поддержания сна. Доксиламин показан пациентам с преходящими нарушениями сна, что позволяет назначать его на старте медикаментозной терапии при инсомнии практически любой этиологии. Препарат может применяться с 15-летнего возраста. Также, как и при использовании других снотворных средств, доксиламин следует с осторожностью применять при наличии синдрома апноэ в анамнезе и у пожилых пациентов [10].

В Российской Федерации проводились исследования эффективности Донормила для лечения инсомнии с использованием как клинических, так и объективных (полисомнография) методов оценки качества сна. Так, в Московском городском сомнологическом центре под руководством проф. Я. И. Левина было проведено исследование 50 больных инсомнией (16 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 24 до 60 лет. Донормил назначался в дозе 15 мг за 15–30 минут до сна в течение 10 дней.

Авторы отмечают, что на фоне применения препарата улучшились такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений и качество утреннего пробуждения, что в конечном счете привело к увеличению суммарной балльной оценки сна на 37%, и этот показатель почти достиг уровня здоровых людей.

Объективные полисомнографические исследования подтвердили «субъективную» эффективность Донормила, о чем свидетельствовало снижение длительности засыпания; увеличение длительности сна; увеличение времени фазы быстрого сна; улучшение индекса качества сна [11].

Проводились исследования применения препарата и для лечения вторичных форм инсомнии. В плацебо-контролируемом исследовании Донормил применялся для лечения нарушений сна при мозговом инсульте. Применение препарата в дозе 15 мг способствовало достоверному улучшению по всем субъективным характеристикам сна (сократилось время засыпания, увеличилась продолжительность, реже отмечались ночные пробуждения и сновидения, улучшилось качество сна и утреннего пробуждения). У больных из группы плацебо субъективного улучшения качества сна через 2 недели наблюдения зафиксировано не было [12].

При хронических формах инсомнии используют препараты мелатонина — гормона, вырабатываемого эпифизом человека и обладающего легким сомногенным, хронобиологическим, антиоксидантным действием и рядом других важных свойств. Показано, что наибольшая эффективность препаратов мелатонина отмечается в старших возрастных группах, когда секреция мелатонина прекращается [13].

Применение снотворных препаратов приводит к значительно более быстрому эффекту по сравнению с поведенческими методиками терапии инсомний. Однако в долгосроч-

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 05 (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	_____ _____ (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

Лечащий Врач

Medical Journal
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

ной перспективе методы поведенческой терапии имеют преимущество. По некоторым данным, пациентам не требовался прием снотворных препаратов по крайней мере в течение одного года после курса КПТ [14], при том что количество ночных пробуждений возвращалось к исходным значениям уже через три месяца после прекращения медикаментозного лечения. Немедикаментозная терапия расстройств сна предполагает высокую приверженность пациента к лечению, так как периодический прием снотворных препаратов может ослабить готовность к совместной работе. В связи с этим некоторым группам пациентов (особенно длительно получавшим медикаментозную терапию) рекомендуется продолжить прием лекарств, особенно на начальном этапе проведения КПТ.

Таким образом, в терапии инсомнии существует два основных подхода: фармакотерапевтический и когнитивно-поведенческий. Применение снотворных препаратов при инсомнии, особенно острой, эффективно и оправдано, однако в первую очередь необходимо обсуждать с пациентом мероприятия по коррекции предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих факторов, вызывающих нарушения сна. ■

Литература

1. Benca R. M. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review // *Psychiatr Serv.* 2005; 56 (3): 332–343.
2. American academy of sleep medicine: international classification of sleep disorders, 3 rd ed.: Diagnostic and coding manual. Darien, IL. 2014.
3. Arroll B., Fernando A. 3 rd, Falloon K., Goodyear-Smith F., Samaranyake C., Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study // *Br J Gen Pract.* 2012; 62 (595): e99–103.
4. Spielman A. J., Caruso L. S., Glovinsky P. B. A behavioral perspective on insomnia treatment // *Psychiatr Clin North Am.* 1987; 10 (4): 541–553.
5. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J Clin Sleep Med.* 2008; 4 (5): 487–504.
6. Spielman A. J., Saskin P., Thorpy M. J. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed // *Sleep.* 1987; 10 (1): 45–56.
7. Toth C. M. The anxious sleeper. Initiate sleep-restriction and stimulus-control techniques // *J Clin Sleep Med.* 2010; 6 (4): 403–404.
8. Wetzler R. G., Winslow D. H. New solutions for treating chronic insomnia: an introduction to behavioral sleep medicine // *J Ky Med Assoc.* 2006; 104 (11): 502–512.
9. Полуэктов М. Г., Левин Я. И. Инсомния. В кн.: Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Левин Я. И., Полуэктов М. Г. (ред). М.: Медфорум. 2013. С. 192–220.
10. Донормил® (Donormyl). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена, 3D-упаковка. Электронный документ: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1356.htm по состоянию на 17.04.14.
11. Левин Я. И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии // *Рос мед журнал.* 2006; 14 (9): 704–709.
12. Маркин С. П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт // *Рос мед журнал.* 2008; 16 (12): 1677–1681.
13. Полуэктов М. Г., Левин Я. И. Результаты российского мультицентрового открытого обсервационного несравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Мелаксен (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2012; 9: 26–31.
14. Espie C. A., Inglis S. J., Tessler S. et al. The clinical effectiveness of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. Implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice // *Behav. Res. Ther.* 2001; 39 (1): 45–60.

Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции

А. И. Федин, доктор медицинских наук, профессор

Е. П. Старых¹

М. В. Путилина, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Старых, доктор медицинских наук, профессор

О. П. Миронова, кандидат медицинских наук

К. Р. Бадаля

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

Резюме. Хроническая цереброваскулярная недостаточность является не только фактором риска развития инсульта, но также может приводить к постепенному прогрессированию неврологических и психических расстройств, социальной дезадаптации и инвалидизации человека. Дисфункция эндотелия является универсальным механизмом патогенеза хронической ишемии мозга (ХИМ). Поэтому эффективность лечения ХИМ может определяться способностью эндотелия восстанавливать свои функции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, атеросклероз, монооксид азота, вазодилатация, гладкомышечные клетки, ремоделирование, фотоплетизмография, депротенинизированный гемодериват крови телят.

Abstract. Chronic cerebrovascular insufficiency is not only the risk factor for stroke development- it also may lead to gradual progressing of neurologic and psychical disorders, social desadaptation and incapacitation of a person. Endothelial dysfunction is the universal mechanism of chronic cerebral ischemia (CCI) pathogenesis. Therefore, the efficiency of CCI treatment can be defined by the endothelium capability of restoring its functions.

Keywords: endothelial dysfunction, chronic cerebral ischemia, arterial hypertension, atherosclerosis, single oxide of nitrogen, vasodilation, plain-muscle cells, remodeling, photoplethysmography, deproteinized hemoderivative of calves' blood.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редукцией мозгового кровотока, транзиторными ишемическими атаками или перенесенными инфарктами мозга [1]. Число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга в нашей стране неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 000 населения [2].

В зависимости от степени выраженности клинических нарушений выделя-

ют три стадии заболевания. Каждая из стадий в свою очередь может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной. В I стадии наблюдаются головные боли, ощущение тяжести в голове, головокружения, нарушения сна, снижение памяти и внимания, в неврологическом статусе — рассеянная мелкоочаговая неврологическая симптоматика, недостаточная для диагностики очерченного неврологического синдрома. Во II стадии жалобы аналогичные, но более интенсивные — прогрессивно ухудшается память, присоединяется шаткость при ходьбе, возникают затруднения в профессиональной деятельности; появляется отчетливая симптоматика органических, неврологических поражений головного мозга.

III стадия характеризуется уменьшением количества предъявляемых жалоб, что связано с прогрессированием когнитивных нарушений и снижением критики к своему состоянию. В неврологическом статусе наблюдается сочетание нескольких неврологических синдромов, что свидетельствует о многоочаговом поражении головного мозга [3].

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза и артериальной гипертензии

Основными факторами, приводящими к развитию хронической ишемии мозга, являются атеросклеротическое поражение сосудов и артериальная гипертензия (АГ).

¹ Контактная информация:
starykh-jane@mail.ru

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия, ожирение, гиподинамия, сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [4].

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей. К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные данные, позволяющие говорить о роли эндотелия в поддержании гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов [5–7]:

- тонуса сосудов (регуляция процессов вазодилатация/вазоконстрикция через высвобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов, модулирование сократительной активности гладкомышечных клеток);
- процессов гемостаза (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов, про- и антикоагулянтов, факторов фибринолиза);
- местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов);
- анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации, рост гладкомышечных клеток, ангиогенез).

Также эндотелий выполняет транспортную (осуществляет двусторонний транспорт веществ между кровью и другими тканями) и рецепторную функцию (эндотелиоциты обладают рецепторами различных цитокинов и адгезивных белков, экспрессируют на плазмолемме ряд соединений, обеспечивающих адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов) [8].

Увеличение скорости кровотока приводит к усилению образования в эндотелии вазодилататоров и сопровождается увеличением образования в эндотелии эндотелиальной NO-синтазы и других ферментов. Напряжение сдвига имеет большое значение в ауторегуляции кровотока. Так, при повышении тонуса артериальных сосудов увеличивается линейная скорость кровотока, что сопровождается увеличением синтеза эндотелиальных вазо-

дилататоров и снижением сосудистого тонуса.

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: монооксида азота (NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и простаглицлина. Базальная секреция NO определяет поддержание нормального тонуса сосудов в покое [5, 7]. Ряд факторов, таких как ацетилхолин, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), брадикинин, а также гипоксия, механическая деформация и напряжение сдвига, вызывают так называемую стимулированную секрецию NO, опосредованную системой вторичных мессенжеров.

В норме NO является мощным вазодилататором, а также тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток [9]. Он предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищает сосудистую стенку от патологической перестройки и последующего развития атеросклероза и атеротромбоза [7, 10–13].

При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное нарушение функционирования эндотелия [11, 13]. Способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т. е. формируется состояние, определяемое как «дисфункция эндотелия». Происходят патологические изменения сосудистого тонуса (общего сосудистого сопротивления и артериального давления), структуры сосудов (структурной сохранности слоев сосудистой стенки, проявления атерогенеза), иммунологических реакций, процессов воспаления, тромбообразования, фибринолиза [9, 14].

Ряд авторов приводит более «узкое» определение эндотелиальной дисфункции — состояния эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция NO [5, 13], поскольку NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия и, кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению.

Выделяют 4 механизма, через которые опосредуется эндотелиальная дисфункция [12]:

- 1) нарушение биодоступности NO вследствие:

- снижения синтеза NO при инактивации NO-синтазы;
- уменьшения плотности на поверхности эндотелиальных клеток мускариновых и брадикининовых рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
- увеличения деградации NO — разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет места своего действия (во время оксидативного стресса);

- 2) повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток;

- 3) усиление выработки эндотелиальными клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных веществ;

- 4) нарушение целостности эндотелия (деэндотелизация интимы), в результате чего циркулирующие вещества, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является универсальным механизмом патогенеза артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ишемической болезни сердца [13, 15]. Причем эндотелиальная дисфункция как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [11].

При гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на стенках сосудов [16, 17]. Липопротеиды низкой плотности окисляются; следствием такой реакции является высвобождение кислородных радикалов, которые, в свою очередь взаимодействуя с уже окисленными ЛПНП, могут еще более усилить высвобождение радикалов кислорода [18]. Такие биохимические реакции создают своего рода патологический замкнутый круг. Таким образом, эндотелий оказывается под постоянным воздействием окислительного стресса, что приводит к усиленному разложению NO кислородными радикалами и ослаблению вазодилатации [19]. В итоге ДЭ реализуется в изменении структуры сосудистой стенки или сосудистом ремоделировании в виде утолщения меди сосуда, уменьшении просвета сосуда и внеклеточного матрикса. В крупных сосудах

снижается эластичность стенки, толщина которой увеличивается, наступает лейкоцитарная инфильтрация, что предрасполагает, в свою очередь, к развитию и прогрессированию атеросклероза. Ремоделирование сосудов приводит к нарушению их функции и типичным осложнениям АГ и атеросклероза — инфаркту миокарда, ишемическому инсульту, почечной недостаточности [20].

При преимущественном развитии атеросклероза дефицит NO ускоряет развитие атеросклеротической бляшки от липидного пятна до трещины атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза [20, 21]. Гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток увеличивает степень вазоконстрикторного ответа на нейрогуморальную регуляцию, повышает периферическое сопротивление сосудов и является, таким образом, фактором, стабилизирующим АГ. Повышение системного артериального давления сопровождается увеличением внутрикапиллярного давления [22]. Повышенное интрамуральное давление стимулирует образование свободных радикалов, в особенности супероксидного аниона, который, связываясь с вырабатываемым эндотелием оксидом азота, снижает его биодоступность и приводит к образованию пероксинитрита, обладающего цитотоксическим действием на эндотелиальную клетку и активирующего митогенез гладкомышечных клеток, происходит повышенное образование вазоконстрикторов, в особенности эндотелина-1, тромбосана A2 и простагландина H2, что стимулирует рост гладкомышечных клеток.

Диагностика функционального состояния эндотелия

Существует большое количество разнообразных методик оценки функционального состояния эндотелия. Их можно разделить на 3 основные группы:

- 1) оценка биохимических маркеров;
- 2) инвазивные инструментальные методы оценки функции эндотелия;
- 3) неинвазивные инструментальные методы оценки функции эндотелия.

Биохимические методы оценки

Снижение синтеза или биодоступности NO является главным в развитии ДЭ. Однако короткий период жизни молекулы резко ограничивает применение измерения NO в сыворотке крови или в моче. К наиболее селективным маркерам эндотелиаль-

ной дисфункции относят: фактор фон Виллебранда (фВВ), антитромбин III, десквамированные эндотелиальные клетки, содержание клеточных и сосудистых молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1), тромбомодулин, рецепторы к протеину С, аннексин-II, простагландин, тканевой активатор плазминогена t-PA, Р-селектин, ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI), протеин S.

Инвазивные методы оценки

Инвазивные методы представляют собой химическую стимуляцию мускариновых рецепторов эндотелия эндотелийстимулирующими препаратами (ацетилхолин, метахолин, субстанция Р) и некоторыми прямыми вазодилататорами (нитроглицерин, нитропруссид натрия), которые вводятся в артерию и вызывают эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД). Одним из первых подобных методов стала рентгеноконтрастная ангиография с использованием внутрикоронарного введения ацетилхолина [8].

Неинвазивные методы диагностики

В последнее время появился большой интерес к применению фотоплетизмографии (ФПГ), т.е. регистрации пульсовой волны с помощью оптического датчика для оценки вазомоторного эффекта, появляющегося в ходе окклюзионной пробы оксида азота и функционального состояния эндотелия. Наиболее удобное место для расположения ФПГ-датчика — палец руки. В формировании ФПГ-сигнала принимает участие преимущественно пульсовая динамика изменений пульсового объема кровотока и, соответственно, диаметра пальцевых артерий, что сопровождается увеличением оптической плотности измеряемого участка. Увеличение оптической плотности определяется пульсовыми локальными изменениями количества гемоглобина. Результаты теста сопоставимы с данными, получаемыми при коронарографии с введением ацетилхолина [23]. Описанный феномен лежит в основе функционирования неинвазивного диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». Прибор позволяет выявить самые ранние признаки эндотелиальной дисфункции. Технология регистрации и контурный анализ пульсовой волны объема дают возможность получать клинически значимую информацию о состоянии жесткости артерий эластического типа (аорта и ее главные магистральные) и тоне мелких

резистивных артерий, а также проводить оценку функционального состояния эндотелия крупных мышечных и мелких резистивных сосудов (методология аналогична ультразвуковой «манжеточной пробе»).

Фармакологические методы коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХИМ

Методы коррекции ДЭ при ХИМ могут быть разделены на две группы:

- 1) устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, постменопаузальных гормональных изменений у женщин, высокого артериального давления, курения, малоподвижного образа жизни, ожирения) и, таким образом, модификации и уменьшения оксидативного стресса;
- 2) нормализация синтеза эндотелиального NO [8, 9].

Для решения поставленных задач в клинической практике используются различные лекарственные препараты.

Статины

Снижение уровня холестерина плазмы крови замедляет развитие атеросклероза и в ряде случаев вызывает регресс атеросклеротических изменений стенки сосудов [24]. Кроме того, статины уменьшают окисление липопротеинов и свободнорадикальное повреждение эндотелиоцитов [25].

Донаторы NO и субстраты NO-синтазы

Нитраты (органические нитраты, неорганические нитросоединения, нитропруссид натрия) являются донатором NO, т.е. проявляют свое фармакологическое действие посредством высвобождения из них NO [26]. Их применение основано на вазодилатирующих свойствах, способствующих гемодинамической разгрузке сердечной мышцы и стимуляции эндотелийнезависимой вазодилатации коронарных артерий. Длительное введение донаторов NO может привести к ингибированию его эндогенного синтеза в эндотелии. Именно с этим механизмом связывается возможность ускоренного атерогенеза и развития АГ при их хроническом применении [27].

L-аргинин — субстрат эндотелиальной NO-синтазы, приводит к улучшению функции эндотелия [28]. Однако опыт его применения у больных с АГ, гиперхолестеринемией имеет лишь теоретическое значение.

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда улучшают ЭЗВД за счет увеличения NO (нифедипин, амлоди-

пин, лацидипин, пранидипин, фелодипин и др.) [29, 30].

иАПФ и антагонисты AT-II

В экспериментах ЭЗВД удавалось улучшить с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина-2 [31, 32]. иАПФ повышают биодоступность NO путем снижения синтеза ангиотензина-2 и повышения в плазме крови уровня брадикинина.

Другие гипотензивные препараты

Бета-блокаторы обладают вазодилатирующими свойствами за счет стимуляции синтеза NO в эндотелии сосудов и активации системы L-аргинин/NO, а также способностью стимулировать активность NO-синтазы в эндотелиальных клетках [33].

Тиазидные диуретики приводят к повышению активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках. Индапамид оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет предполагаемых антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение [34].

Антиоксиданты

Учитывая роль оксидативного стресса в патогенезе эндотелиальной дисфункции, ожидается, что назначение антиоксидантной терапии может стать ведущей стратегией в ее лечении. Доказано обратное развитие дисфункции эндотелия в коронарных и периферических артериях на фоне применения глутатиона, N-ацетил цистеина, витамина С [9]. Препараты, обладающие антиоксидантной и антигипоксантной активностью [35], могут улучшать функцию эндотелия [36].

Тиоктовая кислота (ТК, альфа-липоевая кислота)

Предохраняющая роль ТК в отношении эндотелиальных клеток от экстра- и интрацеллюлярного оксидативного стресса показана на культуре клеток. В исследовании ISLAND у больных с метаболическим синдромом ТК способствовала увеличению ЭЗВД плечевой артерии, что сопровождалось уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1 [37]. ТК влияет на энергетический обмен, нормализует синтез NO, снижает окислительный стресс и повышает активность антиоксидантной системы [38], что может объяснять и уменьшение степени поражения мозга при ишемии-реперфузии [39].

Винпоцетин

Многочисленные исследования показали увеличение объемного моз-

гового кровотока при применении этого препарата. Предполагается, что винпоцетин не является классическим вазодилататором, но снимает существующий спазм сосудов [40, 41]. Он усиливает утилизацию кислорода нервными клетками, тормозит поступление и внутриклеточное освобождение ионов кальция [42, 43].

Депротеинизированный гемодериват крови телят (Актовегин)

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодериват крови телят, состоящий из более чем 200 биологически активных компонентов, включая аминокислоты, олигопептиды, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, инозитолфосфолипиды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты. Актовегин увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему активизирует энергетический метаболизм, переводя энергообмен клеток в сторону аэробного гликолиза, тормозя окисление свободных жирных кислот. При этом препарат увеличивает также содержание высокоэнергетичных фосфатов (АТФ и АДФ) в условиях ишемии, восполняется тем самым возникающий энергетический дефицит. Помимо этого, Актовегин также препятствует образованию свободных радикалов и блокирует процессы апоптоза, тем самым защищая клетки, в особенности нейроны, от гибели в условиях гипоксии и ишемии [44–46]. Отмечается также значительное улучшение церебральной и периферической микроциркуляции на фоне улучшения аэробного энергообмена сосудистых стенок и высвобождения простаглицина и оксида азота. Происходящая при этом вазодилатация и снижение периферического сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма сосудистых стенок [47–49].

Результаты, полученные А.А.Федорович, убедительно доказывают, что Актовегин обладает не только ярко выраженным метаболическим действием, повышая функциональную активность микрососудистого эндотелия, но и оказывает влияние на вазомоторную функцию микрососудов. Вазомоторный эффект препарата, вероятнее всего, реализуется через повышение выработки NO микрососудистым эндотелием, следствием чего является существенное улучшение функционального состояния гладкомышечного аппарата микрососудов. Однако нельзя исключать и прямого миотропного положительного эффекта [47].

В недавней работе группы авторов изучена роль Актовегина как эндотелиопротектора у пациентов с ХИМ. При его применении у пациентов зарегистрировано улучшение кровотока в каротидной и вертебрально-базиллярной системах, что коррелировало с улучшением неврологической симптоматики и подтверждалось показателями нормализацией функционального состояния эндотелия [50].

Несмотря на появление отдельных научных исследований, проблема ранней диагностики эндотелиальной дисфункции при ХИМ остается недостаточно изученной. В то же время своевременная диагностика и последующая фармакологическая коррекция ДЭ позволят значительно уменьшить количество пациентов с цереброваскулярными заболеваниями или достичь максимального регресса клинической картины у пациентов с разными стадиями хронической ишемии головного мозга. ■

Литература

1. Федин А. И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М.: ООО «АСТ 345». 2014. 128 с.
2. Суслина З. А., Румянцев С. А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2005. 30 с.
3. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина, 1976. 284 с.
4. Bonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 168–175.
5. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международ. журн.* 2001. № 3. С. 202–208.
6. Сторожак Г. И., Верещагина Г. С., Малышева Н. В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста // *Клиническая геронтология.* 2003. № 1. С. 23–28.
7. Esper R. J., Nordaby R. A., Vilarino J. O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // *Cardiovascular Diabetology.* 2006. Vol. 5 (4). P. 1–18.
8. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc. J. Afr.* 2012. Vol. 23 (4). P. 222–231.
9. Chhabra N. Endothelial dysfunction — a predictor of atherosclerosis // *Internet J. Med. Update.* 2009. Vol. 4 (1). P. 33–41.
10. Бувальцев В. И. Вазодилатирующая функция эндотелия и возможные пути ее коррекции у больных артериальной гипертензией. Дис. ...



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: апрель 2015.

Реклама

- д-ра мед. наук: 14.00.06. М., 2003. 222 с.
11. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия — новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Врач. 2005. № 8. С. 51–53.
12. Verma S., Buchanan M. R., Anderson T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 2054–2059.
13. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. 2004. Vol. 109 (suppl II). P. II27–II33.
14. Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007. 736 с.
15. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Шумилина М.В., Бузиаишвили Ю.И., Карнов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения // Росс. мед. журн. 2001. Т. 9, № 18. С. 754–758.
16. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2010. № 2. С. 84–91.
17. Madhu S. V., Kant S., Srivastava S., Kant R., Sharma S. B., Bhadoria D. P. Postprandial lipaemia in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Practice. 2008. Vol. 80. P. 380–385.
18. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. 181 с.
19. Воронков А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции. Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.03.06. Волгоград, 2011. 237 с.
20. Gibbons G. H., Dzau V. J. The emerging concept of vascular remodeling // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1431–1438.
21. Lind L., Granstam S. O., Millgård J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review // Blood Pressure. 2000. Vol. 9. P. 4–15.
22. Fegan P. G., Tooke J. E., Gooding K. M., Tullett J. M., MacLeod K. M., Shore A. C. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy // Hypertension. 2003. Vol. 41 (5). P. 1111–1117.
23. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // Поликлиника. 2012. № 2 (1). С. 70–74.
24. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. № 1. С. 49–55.
25. Hussein O., Schlezinger S., Rosenblat M., Keidar S., Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL // Atherosclerosis. 1997. Vol. 128 (1). P. 11–18.
26. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Cardiovasc. Res. 1999. Vol. 43. P. 572–579.
27. Ikeda U., Maeda Y., Shimada K. Inducible nitric oxide synthase and atherosclerosis // Clin. Cardiol. 1998. Vol. 21. P. 473–476.
28. Creager M. A., Gallagher S. J., Girerd X. J., Coleman S. M., Dzau V. J., Cooke J. P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. P. 1242–1253.
29. Шулов А. М. Место блокаторов кальциевых каналов третьего поколения в континууме метаболического синдрома // Трудный пациент. 2014. № 12 (4). С. 20–25.
30. Berkels R., Egink G., Marsen T. A., Bartels H., Roosen R., Klaus W. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms // Hypertension. 2001. V. 37. № 2. P. 240–245.
31. Wu C. C., Yen M. H. Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats/C. C. Wu // J. Biomed. Sci. 1997. Vol. 4 (5). P. 249–255.
32. Young R. H., Ding Y. A., Lee Y. M., Yen M. H. Cilazapril reverses endothelium-dependent vasodilator response to acetylcholine in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats // Am. J. Hypertens. 1995. Vol. 8 (9). P. 928–933.
33. Parenti A., Filippi S., Amerini S., Granger H. J., Fazzini A., Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. Vol. 292 (2). P. 698–703.
34. Murphy M. P. Nitric oxide and cell death // Biochim. Biophys. Acta. 1999. Vol. 1411. P. 401–414.
35. Перфилова В. Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Волгоград, 2009. 49 с.
36. Ishide T., Amer A., Maher T. J., Ally A. Nitric oxide within periaqueductal gray modulates glutamatergic neurotransmission and cardiovascular responses during mechanical and thermal stimuli // Neurosci Res. 2005. Vol. 51 (1). P. 93–103.
37. Sabharwal A. K., May J. M. Alpha-Lipoic acid and ascorbate prevent LDL oxidation and oxidant stress in endothelial cells // Mol. Cell. Biochem. 2008. 309 (1–2). P. 125–132.
38. Камчатнов П. П., Абуева Б. А., Казаков А. Ю. Применение альфа-липоевой кислоты при заболеваниях нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 10. С. 131–135.
39. Карнеев А. Н., Соловьева Э. Ю., Федин А. И., Азизова О. А. Использование препаратов α-липоевой кислоты в качестве нейропротективной терапии хронической ишемии мозга // Справочник поликлинического врача. 2006. № 8. С. 76–79.
40. Бурцев Е. М., Савков В. С., Шпрых В. В., Бурцев М. Е. 10-летний опыт применения кавинтона при цереброваскулярных нарушениях // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1992. № 1. С. 56–61.
41. Суслина З. А., Танащян М. М., Ионова В. Г., Кистенев Б. А., Максимова М. Ю., Шарыпова Т. Н. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Русский медицинский журнал. 2002. № 25. С. 1170–1174.
42. Molnár P., Erdő S. L. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na⁺ channels in rat cortical neurons // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 273 (5). P. 303–306.
43. Ваизова О. Е. Фармакологическая и экстракорпоральная коррекция дисфункции сосудистого эндотелия при церебральном атеросклерозе. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25. Томск, 2006. 352 с.
44. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. 2012; 322 (1): 222–227.
45. Emlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro // Neuromolecular Med. 2011; 13 (4): 266–274.
46. Асташкин Е. И., Глейзер М. Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH. Доклады Академии наук. 2013; 448 (2): 232–235.
47. Федорович А. А., Рогоза А. Н., Канищева Е. М., Бойцов С. А. Динамика функциональной активности микрососудистого эндотелия в процессе острого фармакологического теста препаратом Актовегин // Consilium medicum. 2010. Т. 12. № 2. С. 36–45.
48. Учкин И. Г., Зудин А. М., Багдасарян А. Г., Федорович А. А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла // Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. Т. 20, № 2. С. 27–36.
49. Федин А. И., Румянцева С. А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. М.: Интермедика, 2002. 256 с.
50. Федин А. И., Старых Е. П., Парфенов А. С., Миронова О. П., Абдрахманова Е. К., Старых Е. В. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 10. С. 45–48.

Атипичная лицевая боль:

в фокусе болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава

М. Н. Шаров*¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Фищенко*, кандидат медицинских наук

В. А. Куприянова**

Д. И. Нахрапов*

Е. А. Шестель***, кандидат медицинских наук

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

**** ГКБ № 50 ДЗМ, Москва**

***** ГБУ РО ОКДЦ, Ростов-на-Дону**

Резюме. В кратком обзоре анализируется значение болевых синдромов орофациальной области с ноцицептивным компонентом и применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Рассматриваются диагностические аспекты данной нозологической формы, тактика ведения таких пациентов в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность.

Abstract. The brief review analyses meaning of pain syndromes in orofacial region, with nociceptive component and application of non-steroid anti-inflammatory preparations in patients with pain dysfunction of temporo-mandibular joint. Diagnostic aspects of this nosologic form are considered, as well as the strategy of observing such patients in outpatient conditions.

Keywords: pain dysfunction of temporo-mandibular joint, non-steroid anti-inflammatory preparations, efficiency, safety.

Проблема лечения болевого синдрома лица, в частности непароксизмальных его форм, достаточно часто обсуждаемая тема в литературе, посвященной нейростоматологии, что еще раз подчеркивает ее актуальность. Это продиктовано тем, что данный симптом характеризуется порой достаточной стойкостью и длительностью болевого синдрома, что влечет за собой развитие психоэмоциональных расстройств, если учитывать тот факт, что поражается в основном трудоспособная часть населения, и как следствие — снижение качества жизни [1]. Когда возникают проблемы в этой области, пациенты растеряны, поскольку они не уверены, должны ли они обратиться к терапевту, неврологу или стоматологу. С другой стороны, стоматологи также не обладают глубокими знаниями о биопсихосоциальном подходе к лечению боли в шее и головных болей, испытывают сомнения относительно лечения «незубной» боли и ограничены в выписке препаратов. Следовательно, как отмечает Галс с коллегами, такие пациенты оказываются с ярлыком «трудных», потому что есть некоторые специалисты, которые чувствуют в себе уверенность помочь им самостоятельно, тогда как реально такие пациенты нуждаются в мультипрофессиональной команде. Недавнее исследование помощи больным с орофациальными болями в Великобритании показало, что из 101 опрошенного пациента из 7 лечебных учреждений,

которые прошли по три специалиста, лишь 24% считают свое лечение эффективным. Это подтверждается аналогичным исследованием в немецких медицинских стоматологических университетах в 2004 году (слабый ответ на терапию в 34% случаев, исследование с участием 34 242 пациентов), что показывает, что пациенты были не только недостаточно отобраны до направления, но также многие из них до сих пор лечились без учета принятых рекомендаций в стоматологических школах. Большинство лечились лишь одним методом, хотя 30% имели психологические осложнения. Только 11% были направлены к психиатрам или психологам, 9% для терапии боли и 7% для неврологической оценки, в то время как к челюстно-лицевым хирургам направили 30%. Понимание ведущего патофизиологического механизма боли (ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная) очень важно для правильного выбора тактики ее медикаментозного лечения [2]. Абсолютно доказанной является полезность возможно скорейшего обезболивания пациента. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз [3]. Для лечения болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, препараты витаминов группы В. НПВП, миорелаксанты наиболее эффективны при ноцицептивной боли, а антиконвульсанты, антидепрессанты, местные

¹ Контактная информация: 6112286@mail.ru

Обезболивающее действие препаратов по шкале субъективных впечатлений пациентов

Эффект	Доля пациентов, %		
	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 14)	3-я группа (n = 14)
Боли полностью регрессировали	10	85	5
Боли уменьшились в значительной степени	10	15	0
Боли уменьшились незначительно	65	0	65
Боли сохранились	15	0	30
Боли усилились	0	0	0

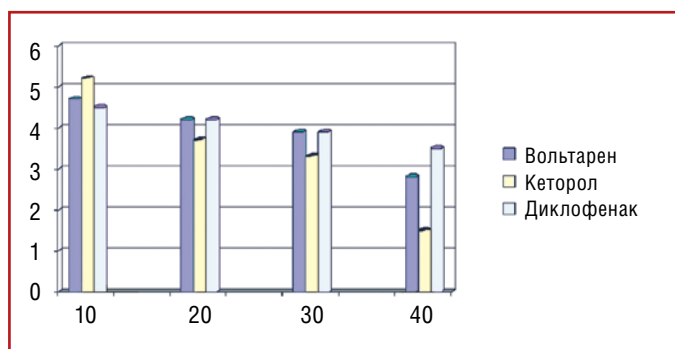


Рис. Динамика болевого синдрома

анестетики, препараты витаминов группы В — при нейропатической. Общеизвестным при ноцицептивных болях является обезболивание с помощью НПВП. Препараты этой группы способны влиять на болевую импульсацию на всех уровнях афферентной передачи — от периферических ноцицепторов до таламических центров мозга [4]. Основной механизм действия НПВП заключается в нарушении продукции простагландинов благодаря ингибированию ключевого фермента их синтеза — циклооксигеназы (ЦОГ). В конце XX в. были открыты различные изоформы ЦОГ, что дало толчок к пониманию механизмов развития лечебного и побочного эффектов НПВП. Стало известно, что в патологических условиях активация ЦОГ второго типа (ЦОГ-2) определяет продукцию провоспалительных и проаллогенных простагландинов. Синтезированные при участии ЦОГ-2 в очаге повреждения тканей простагландины повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, переводя ноцицепторы в состояние, когда они легко возбуждаются при различном воздействии. НПВП, блокируя образование простагландинов в очаге повреждения тканей, прекращают или ослабляют болевую импульсацию из него. Исследования последних лет показали, что в отличие от других органов в центральной нервной системе ЦОГ-2 синтезируется в постоянном режиме. Предполагается, что ЦОГ-2 нервной системы также принимает участие в проведении болевого стимула. Например, наблюдается экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге после развития периферической гипералгезии. НПВП оказывают эффект и на супраспинальном уровне. Они влияют на таламические центры болевой чувствительности, блокируя синтез простагландинов в таламусе. Реализация всех этих механизмов приводит к достаточно высокой эффективности НПВП при ноцицептивной и смешанной боли, но к незначительному уменьшению интенсивности нейропатической боли [5]. ЦОГ-1 в большей степени отвечает за выработку нормального физиологического пула простагландинов, которые осуществляют гастропротекторную и ряд других важных физиологических функций в организме. Понимание различной роли изоформ ЦОГ в воспалении и генезе нежелательных лекарственных

реакций представителей группы НПВП привело к созданию и внедрению в клиническую практику наряду с классическими относительно селективных и высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов. Эти препараты имеют меньшую гастроэнтерологическую токсичность. В связи с этим достаточно интересным и актуальным является применение препарата Кеторол®. Этот НПВП, являясь производным пирролизин-карбоксиловой кислоты, обладает достаточно сбалансированным эффектом в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6]. Кеторол® — один из наиболее мощных анальгетиков в группе НПВП. Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие препарата Кеторол® определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Он мощно ингибирует ЦОГ-2 и ЦОГ-1, тормозит образование интерлейкина-6 и синтез индуцибельного оксида азота [9].

Роль НПВП в терапии острых болевых синдромов в области лица скелетно-мышечного генеза

Эффективное лечение миофасциального болевого синдрома (МФБС) является непростой задачей, стоящей перед врачом, и требует изыскания новых терапевтических возможностей. Нестероидные противовоспалительные препараты являются препаратами «первого ряда» для лечения воспалительных заболеваний костно-мышечной системы и занимают не последнее место в терапии болевых синдромов любой локализации. Благодаря своему механизму действия НПВП лучшим образом зарекомендовали себя при обострении болевых синдромов слабой и умеренной интенсивности. В последние годы арсенал НПВП значительно увеличился, появились новые перспективные лекарства, имеющие широкий фармакологический профиль и удачно сочетающие скорость наступления обезболивающего эффекта и безопасность. Это существенно расширяет терапевтические возможности врача, позволяет подобрать адекватное лечение с оптимальным соотношением пользы и риска и максимально его индивидуализировать на догоспитальном этапе [7].

Одним из наиболее эффективных обезболивающих препаратов является Кеторол®, основным действующим веществом которого является кеторолак. Он неселективно ингибирует ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и частично липооксигеназу [8]. Мощный противовоспалительный и анальгетический эффекты препарата Кеторол® связаны с тем, что он обладает как периферическим, так и центральным механизмом действия, потому применяется даже при выраженном болевом синдроме. В периферических тканях Кеторол® подавляет синтез простагландинов, стабилизирует лизосомальные мембраны, обладает отчетливой антибрадикининовой активностью.

Целью настоящей работы (рандомизированного открытого сравнительного исследования) является сравнительная оценка эффективности и скорости наступления обезболивающего эффекта препаратов Кеторол®, Диклофенак и Вольтарен у больных в период экзacerbации болевого синдрома в области ВНС.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 42 пациента (35 женщин и 6 мужчин), страдающих цервикокраниалгией. Длительность заболевания составила 2,3 года. Средний возраст $35,5 \pm 3,7$ года. Пациенты методом простой рандомизации были разделены на три группы. 1-я группа (14 человек) применяла Вольтарен 75 мг/3 мл 2 раза в день в/м, 2-я группа (14 человек) получала терапию препаратом Кеторол® 60 мг/2 мл 2 раза в день в/м, 3-я группа (14 человек) использовала в терапии Диклофенак 75 мг/3 мл 2 раза в день также в/м. Параллельно с выбранными препаратами применялась врачами седативная терапия, а также антидепрессанты. Гастропротективную функцию выполнял омепразол 20 мг 2 раза в день. Критерием включения были:

- МБСЛ с интенсивностью не менее 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
 - отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста;
 - возраст от 18 лет и старше.
- Критериями исключения были:
- неадекватное поведение пациента;
 - непереносимость НПВП;
 - язвенная болезнь с наличием симптомов диспепсии;
 - наличие у больных вторичной или злокачественной АГ (артериальная гипертония 3-й степени, III стадии);
 - тяжелые нарушения ритма сердца, требующие дополнительной антиаритмической терапии;
 - тяжелые бронхообструктивные заболевания;
 - декомпенсированный сахарный диабет;
 - индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов.

Максимальный срок назначения препаратов — 5 дней. Использовался клиничко-неврологический анализ, ВАШ, где средняя интенсивность боли по ВАШ 5,86, также оценка наступления эффективности препаратов через определенные интервалы времени оценивалась больным лично, параллельно проводился анализ побочных явлений терапии. Также регистрировалась интенсивность болевого синдрома по ВАШ, степень ее уменьшения по 10-балльной шкале.

Результаты

Снижение интенсивности боли в 1-й группе отмечалось к 25-й минуте (ВАШ $4,70 \pm 1,94$) после приема первой дозы препарата, во 2-й группе — к 15-й минуте (ВАШ $5,20 \pm 1,96$), в 3-й группе к 40-й минуте (ВАШ $4,5 \pm 1,90$). Динамика болевого синдрома отражена на рис.

Больным также предлагалось оценить обезболивающее действие препаратов по шкале субъективных впечатлений (табл.).

Выявлено снижение интенсивности болевого синдрома через 5 дней терапии в исследуемых группах ($p < 0,001$). По окончании исследования средние значения оценки боли по ВАШ составили в 1-й группе — $3,7 \pm 0,4$, во 2-й группе — $1,5 \pm 0,2$, в 3-й группе — $4,0 \pm 0,3$ балла. Среди всех участников исследования у 3 (21%) пациентов 1-й, 1 (7%) во 2-й и 5 (35%) пациентов в 3-й группе отмечались нежелательные лекарственные реакции (НЛР) в период лечения, что проявлялось болью в эпигастральной области (2 пациента), изжогой (3 пациента), ощущением горечи во рту (4 пациента). Все нежелательные явления разрешились выздоровлением пациентов в большинстве случаев на момент завершения ими программы исследования. Анализ вышеизложенных НЛР показал, что на догоспитальном этапе больные принимали НПВП по рекомендации фармацевта, опирались на собственный и не только опыт. Применение лекарственных средств для лечения нежелательных явлений не потребовалось.

КЕТОРОЛАК
КЕТОРОЛ®
Купирование боли
любой
интенсивности

- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Быстрое начало действия
- ▶ Высокая безопасность при коротких курсах терапии

Кеторол для в/в и в/м введения. РУ ЛП-001365 от 16.12.2011

Кеторол таблетки. РУ П N015823/02 от 03.06.2009

Кеторол гель для наружного применения, 2%. РУ ЛП-001080 от 02.11.2011

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Подробнее см. инструкцию по медицинскому применению препарата.

Обсуждение и заключение

Таким образом, Кеторол® является препаратом выбора для лечения болевого синдрома в области ВНЧС в период обострения. Он превосходит Диклофенак и Вольтарен по скорости наступления обезболивающего эффекта, что связано с фармакокинетическими особенностями препарата и быстрой всасываемостью [3, 4]. Полученные показатели динамики анальгетической активности согласуются с данными литературы, которые показывают более быстрое наступление обезболивающего действия препарата Кеторол® по сравнению с Диклофенаком при дисфункции ВНЧС. Эффект препарата Кеторол® отмечен даже при небольшой длительности его применения и достоверно не различается в зависимости от доминирования в клинической картине артропатического или миогенного болевого синдрома в орофациальной области и может быть объяснен универсальностью анальгетического действия. Препарат не уступает по анальгетической активности самым эффективным НПВП, позволяет также быстро купировать болевой синдром в области ВНЧС, что является его несомненным преимуществом перед другими препаратами. С учетом полученных экспериментальных данных можно рекомендовать Кеторол® и в качестве монотерапии в виде короткого курса (2–3 дня) на догоспитальном этапе, а также позволит с учетом профиля безопасности продолжить лечение в условиях стационара, что и было продемонстрировано, с параллельным применением комбинированной терапии и физиотерапевтических процедур. Купирование болевого синдрома ведет к улучшению физического, психоэмоционального и социального статуса больных, значительно

повышая их качество жизни. Таким образом, мощное противовоспалительное, обезболивающее действие препарата Кеторол® позволяет рекомендовать препарат как средство первой помощи в период эскалации болевого феномена в области ВНЧС. ■

Литература

1. Данилов А. Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль // Российский журнал боли. 2010. № 1, 926, с. 3–7.
2. Шавловская О. А. Нестероидный противовоспалительный препарат Кеторол в терапии болевых синдромов // РМЖ. 2013. № 21.
3. Вознесенская Т. Г. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медпресс, 1999. С. 217–280.
4. Верткин А. Л., Прохорович Е. А., Горулева Е. А. и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе // Неотложная терапия. 2004. № 1–2, с. 16–17.
5. Ерохин А. И., Воронкова В. В., Кузин А. В. Эффективность Кеторола при болевом синдроме на амбулаторном стоматологическом приеме. URL: <http://www.ketorol.ru>.
6. Joanna M. Zakrzewska. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. Лекция, 2013.
7. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000.
8. Брагина Г. И., Виноградова Л. А. и др. Болевой синдром в поликлинической практике: Кеторол // Вестник семейной медицины. 2006. № 2, с. 44–47.
9. Тамкаева М. А., Коцелова Э. Ю., Сугаинов А. А., Шамуилова М. М. Эффективность Кеторола для купирования острых болевых синдромов. // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2013. № 6, с. 12–16.



XIII Научно-практическая конференция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
ЛЕЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ
Тематическая выставочная экспозиция

27 – 28 МАЯ 2015 г.

Здание
Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!
27-28 мая 2015 года состоится XIII Московская научно-практическая конференция «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии». Конференция будет проводиться в Здании Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, 36/9). Данная конференция организуется в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение г. Москвы и Московского региона».

Научно-практическая конференция проводится под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Кафедры оториноларингологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФармДиалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения заболеваний, ускорение внедрения современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные тематические направления конференции:

На конференции планируется обсуждение следующих актуальных вопросов оториноларингологии:

1. Реализация Концепции развития оториноларингологии в условиях модернизации и оптимизации здравоохранения.
- А. Повышение эффективности, качества и обеспечение большей доступности специализированной оториноларингологической помощи в городе Москве.
- Б. Стандарты и порядок оказания оториноларингологической помощи в условиях оптимизации здравоохранения.
- В. Оказание экстренной специализированной и скорой медицинской помощи пациентам с острой и обострением хронической патологии верхних дыхательных путей и уха
- Д. Непрерывное постдипломное медицинское образование по специальности болезни, уха, горла и носа (14.01.03)
- Е. Рациональное послеоперационное ведение пациентов после оториноларингологических хирургических вмешательств.
3. Алгоритмы оптимального лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и их осложнений.
4. Значение дисбиоза глотки в развитии хронического тонзиллита и фарингита.
5. Особенности диагностики и лечения острой и хронической патологии верхних дыхательных путей и уха в детской практике.
6. Современные реконструктивно-пластические операции на гортанно-трахеальном сегменте верхних дыхательных путей.
7. Современные методы восстановления нарушенной голосовой функции.
8. Синдром обструктивного апноэ сна: варианты комплексного решения проблемы.
9. Комплексная реабилитация пациентов с кондуктивной тугоухостью.
10. Диагностика и лечение невоспалительных заболеваний височной кости с применением инновационных технологий.
11. Неврологические аспекты заболеваний ЛОР-органов.
12. Современные тенденции комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с нарушениями функций внутреннего уха.

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция

Дополнительная информация:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФармДиалог»
127055, г. Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92; 8 (499) 750-07-27; 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru, Сайт: www.imfd.ru



Реклама

Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия

Е. А. Широков, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Статья посвящена первичной профилактике ишемического инсульта. Выделены направления превентивного лечения больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с атеросклерозом, определены критерии индивидуального прогноза и основания для назначения тромбоцитарных антиагрегантов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, тромбоцитарные антиагреганты.

Abstract. The article describes primary prevention of ischemic stroke. The directions of the preventive treatment of the patients suffering from atherosclerosis-associated cardiovascular diseases are highlighted. The criteria for the individual forecast and the reasons for prescribing thrombocyte antiaggregants, were defined.

Keywords: ischemic stroke, primary prevention, acetylsalicylic acid, thrombocyte antiaggregants.

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой. В структуре общей смертности цереброваскулярные заболевания занимают 21,4% [1, 2]. Смертность от инсульта увеличилась более чем на 30% за последние 10 лет [1]. Инсульт во всем мире ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней. Каждые 1,5 мин в России у кого-то впервые развивается инсульт [2]. Помимо высокой летальности, инсульт приводит к стойким нарушениям трудоспособности — от 15 до 30% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), остаются стойкими инвалидами [2].

Повышение эффективности первичной профилактики инсульта является важнейшей проблемой, стоящей перед современной системой здраво-

охранения, поскольку более 77% всех инсультов являются первичными [2]. Современные рекомендации обществ кардиологов и неврологов по предупреждению сердечно-сосудистых событий (СС-событий) — под СС-событиями понимают инсульт, инфаркт или коронарную смерть — основываются на обоснованных предположениях, что снижение заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, ассоциированных с атеросклерозом (ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease), достигается путем решения следующих задач:

- адекватного и своевременно прогнозирования вероятности СС-событий;
- реализации координированного комплекса мер, направленных на коррекцию негативного влияния на здоровье человека факторов риска (ФР);
- применения лекарственных средств, с доказанной превентивной эффективностью [3].

Принято считать, что вероятность СС-событий определяется влияни-

ем на состояние здоровья человека следующих важнейших ФР: возраст, пол, уровень холестерина, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), курение. Основанием для этих предположений стали результаты самого продолжительного научного исследования по определению влияния ФР на течение ASCVD — Framingham Heart Study [4]. В последующем была разработана удобная для практического применения шкала SCORE (System for Cardiac Operative Risk Evaluation), которая применяется для оценки 10-летнего риска смерти или СС-события от болезни системы кровообращения, ассоциированных с атеросклерозом [5]. Оценки популяционных рисков для индивидуального прогнозирования использованы и в последних рекомендациях Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology, ACC)/Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) (2013) [4]. По результатам обширного статистического анализа возрастных, этниче-

ских и других особенностей, наличия или отсутствия ФР, уточнены популяционные риски сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть). Некоторые из этих данных представляют значительный интерес для стратегий первичной профилактики инсульта. Например, установлено, что 10-летний риск СС-событий для белого мужчины 44–79 лет, некурящего, не страдающего АГ, дислипидемией и сахарным диабетом, составляет 5,3% (2,1% для белой женщины). Эта точка может служить основанием для оценки риска (низкий, умеренный, высокий) с применением шкалы SCORE. По этой шкале степень риска может достигать 20% в зависимости от влияния важнейших ФР, таких как курение и АГ в сочетании с высоким уровнем сывороточного холестерина. Новые рекомендации определяют умеренный риск СС-событий как равный или превышающий 7,5% в течение 10 лет. Эта величина (граница низкого и умеренного риска) служит основанием для принятия решения о превентивном лечении (назначение антитромботических средств, статинов и других лекарств). Одновременно рекомендации последних лет обращают внимание врачей на необходимость оценки индивидуального годового риска СС-событий [3]. Это новое положение возникло не случайно: разработка индивидуальных профилактических программ является основой современной системы предупреждения сосудистых катастроф [2, 6, 7]. Необходимость оценки абсолютного годового риска стала очевидной после обобщения результатов многочисленных рандомизированных клинических испытаний (РКИ), которые продемонстрировали существенные отличия риска СС-событий у больных с клиническими проявлениями ASCVD от популяционных рисков [8]. Например, годовой риск кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больного, страдающего фибрилляцией предсердий (ФП), как правило, превышает 5%, а популяционный 10-летний риск в соответствующей возрастной группе не превышает 6–7% [9]. Очевидно, что популяционный риск, рассчитанный с учетом наиболее значимых ФР, оставляет за пределами анализа важнейшие клинические синдромы и патологические процессы, часто определяющие течение заболевания. Как объяснить

такие различия? Популяционные риски не могут учитывать поведение патологического процесса, действие факторов декомпенсации (стресс, интоксикации, инфекции) и других обстоятельств жизни больного. Популяционные исследования не могут учитывать такие клинические детали, как ультразвуковые характеристики атеросклеротических бляшек или суточный профиль артериального давления. Поэтому из популяции необходимо выделять пациентов высокого риска — относительно немногочисленную группу больных с высоким индивидуальным риском СС-событий. В условиях реальной клинической практики оценка состояния больных определяется на основании детального обследования системы кровообращения, которое позволяет выявить важнейшие патологические процессы, оказывающие непосредственное влияние на течение и исход заболевания. Сопоставление клинических признаков ASCVD с результатами РКИ привело к созданию «пятипроцентной» прогностической шкалы, в которой каждый из четырех важнейших репрезентативных синдромов (гиперкоагуляция, артериальная гипертензия, аритмия, стеноз магистральных артерий) увеличивал индивидуальный годовой риск ишемического инсульта на 5% [6, 7]. Идентификация и коррекция этих синдромов определяет индивидуальную тактику ведения больного с высоким риском СС-событий, в том числе для больных, не переносивших ранее инфаркта или инсульта.

Первичная профилактика инсульта — это система мер, направленных на предупреждение первого СС-события. В рамках первичной профилактики целесообразны и оправданы все способы воздействия на сферу жизни человека, снижающие негативное влияние традиционных ФР [3]. Известно, что наиболее эффективным способом коррекции ФР является изменение образа жизни [1, 6, 8, 9]. Формула «снижение массы тела + отказ от курения табака + физическая активность > лекарств» является аксиомой. Но изменения образа жизни + регулярная обоснованная превентивная лекарственная терапия = дополнительные 8–10 лет жизни.

В превентивной кардионеврологии сложились три основных направления

лекарственной терапии: применение антигипертензивных средств, лечение статинами и антитромботическая терапия [6, 7]. Антитромботическая терапия представляется важнейшим из них, поскольку патогенез ишемических инсультов непосредственно связан с внутрисосудистым тромбообразованием. На современном уровне обследования больных вполне реальным стало прогнозирование патогенетического подтипа будущего ишемического инсульта. В настоящее время принято выделять атеротромботический (АТИ), кардиоэмболический (КЭИ), лакунарный (ЛИ) и криптогенный (КИ) ишемический инсульт [10]. Нередко клинические обстоятельства позволяют предполагать возможность развития гемодинамического (ГИ) и микроциркуляторного (МИ) ишемического инсульта. Несмотря на существенные различия в патогенезе ишемических инсультов тромботическая окклюзия крупных, средних или мелких артерий является важным механизмом церебральной ишемии в большинстве случаев острых нарушений мозгового кровообращения (если на начальном этапе, то во время развития патологического процесса). Этот факт во многом объясняет высокий превентивный потенциал антитромботической терапии.

Антитромботическая терапия — это способы и методы применения антикоагулянтов или тромбоцитарных антиагрегантов с целью предупреждения внутрисосудистого тромбообразования и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений в течении ASCVD. К таким осложнениям можно отнести ишемический инсульт, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, тромбозы периферических артерий и вен, системные тромбоэмболии. В клинической практике широкое применение нашли антикоагулянты прямого действия (гепарин и его низкомолекулярные формы), антикоагулянты — антагонисты витамина К (чаще используется варфарин) и новые пероральные антикоагулянты (НПАК) — дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др. Тромбоцитарные антиагреганты: ацетилсалициловая кислота (АСК), дипиридамол, клопидогрел. Существуют и другие антитромботические средства различных фармакологических групп, но наиболее полные сведения об эффектив-

ности и безопасности в программах предупреждения первого инсульта, полученные в рамках РКИ, установлены только для АСК, клопидогрела, дипиридамола и оральных антикоагулянтов.

Как выбрать эффективную и безопасную тактику ведения больного с высоким риском ишемического инсульта? В соответствии с современной тенденцией персонализации лечения для этого недостаточно общих сведений о возрасте больного и неизбежного присутствия атеросклероза. Антитромботическая терапия не может быть частью популяционной стратегии, она всегда индивидуальна и основывается на предположениях о вероятности и характере СС-событий.

Протокол ведения больных «Инсульт» (2010) с целью первичной профилактики кардиоэмболического инсульта предлагает применение антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий. При невозможности использования антикоагулянтов сохраняется возможность назначения АСК. АСК рекомендована больным, страдающим ишемической болезнью сердца, пациентам с клиническими признаками атеросклероза периферических артерий (перемежающаяся хромота). При наличии противопоказаний к АСК допустимо применение клопидогрела (75 мг/сутки) [11]. Таким образом, данный протокол предлагает осторожный, индивидуальный подход к назначению анти тромботических средств, за исключением опасности КЭИ, где антикоагулянты рекомендованы однозначно. Между тем среди врачей и пациентов распространено и другое мнение — назначение АСК в качестве анти тромботического средства поголовно всем пациентам, достигшим пожилого возраста. Не существует никаких доказательств эффективности подобной тактики. Тактика превентивного лечения определяется особенностями гемодинамики больного, состоянием гемостаза, годовым риском инсульта и другими факторами, сопутствующими заболеваниями, возможностью осложнений и т. д. Один из важных аргументов, склоняющих врача к проведению настойчивой или даже агрессивной антитромботической терапии, — реальная возможность развития атеротромботического ишемического инсульта у больных с атеросклеротическим стенозом маги-

стральных артерий головного мозга. Клинические наблюдения последних лет позволяют утверждать, что атеросклеротический стеноз артерий головного мозга является важнейшей, самой частой причиной ишемического инсульта. Годовой риск ишемического инсульта у больных со стенозом одной из магистральных артерий головного мозга более 70% превышает 18%, менее 70% — от 7–8% [12]. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования открыло клиницистам истинную картину распространенности атеросклеротических повреждений магистральных артерий головного мозга. Клинически значимые атеросклеротические сужения сонных артерий иногда обнаруживаются и в относительно молодом возрасте, но чаще после 65 лет. В возрасте 70–75 лет у 5–7% больных стенозы внутренних сонных артерий превышают 60% диаметра сосуда [7]. Само существование в просвете артерии атеросклеротических бляшек, их эволюция, активация и разрушение способствуют локальным тромбозам и опасным артерио-артериальным тромбозам. Эти обстоятельства стимулируют исследователей и практических врачей к поискам новых решений проблемы. Нередко вектор поиска эффективных методов предупреждения тромбоза артерий головного мозга возвращается к опыту прошлых поколений. В других исследованиях для предупреждения первого ишемического инсульта используются новейшие высокотехнологичные методы лечения, в том числе оперативные вмешательства. Варфарин с этой целью применяли еще до эпохи Аспирина — в клинике братьев Мейо в 1955 г. антикоагулянты использовали для предупреждения тромбозов у больных с признаками недостаточности кровообращения в системе позвоночных артерий [13]. В 1990 г. многоцентровое когортное исследование показало эффективность Варфарина у больных с ангиографически подтвержденными грубыми стенозами внутричерепных артерий [12]. Однако в 1995 исследование WASID продемонстрировало одинаковую эффективность Варфарина и АСК в отношении предупреждения инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами внутричерепных артерий [14]. Предпочтения специалистов в определении тактики

ведения больных с экстра- и интракарниальными стенозами окончательно склонились в пользу тромбоцитарных антиагрегантов после внедрения в клиническую практику интервенционных методов лечения (стентирование, ангиопластика). Комбинация статинов с двумя антиагрегантами (клопидогрел и АСК) оказалась эффективной в отношении предупреждения рестенозов и тромбозов. Комбинированная антиагрегантная терапия может быть оправдана не только после реконструктивных вмешательств на сосудах головного мозга. Повторные транзиторные ишемические атаки, перенесенные ранее СС-события, в том числе коронарные, могут стать веским основанием для более активного ведения больного. Но первичная профилактика ишемического инсульта должна быть более осторожной с учетом значительной вероятности кровотечений при применении двух тромбоцитарных антиагрегантов. Несмотря на неоднократные попытки найти замену Аспирину (АСК) в превентивных программах, различные формы АСК сохраняют лидирующее положение в клинической практике. Наиболее убедительные данные о результатах применения АСК у больных, имеющих факторы риска, но не переносивших ранее СС-событий, приводятся в исследовании ESPS Group (1987) [15]. Этим исследованием установлено снижение относительного риска ишемического инсульта на 16% при применении с профилактической целью АСК. Эффективность АСК в отношении всех СС-событий оказалась выше: снижение относительного риска инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти — на 34%.

Соблазн увеличить превентивный потенциал антитромботической терапии за счет комбинации лекарств различных фармакологических групп появился после внедрения в клиническую практику новых активных тромбоцитарных антиагрегантов (клопидогрел). Первое крупное сравнительное исследование (PROGRESS) продемонстрировало не убедительные преимущества комбинаций АСК с клопидогрелем и АСК с дипиридамолом медленного высвобождения в отношении повторного ишемического инсульта. Последняя попытка сравнить АСК с комбинацией «АСК + клопидогрел» была сделана корейскими исследователями в 2013 году — преимуществ

комбинации препаратов установлено не было [16].

Итак, АСК — единственный тромбocитарный антиагрегант, который имеет доказательную базу для применения в программах первичной профилактики ишемического инсульта. Новые рекомендации научного центра неврологии РАМН (2014) закрепляют эту возможность и конкретизируют ее: «Использование АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий рекомендуется для лиц, у которых 10-летний кардиоваскулярный риск, оцененный с помощью шкалы SCORE, составляет $\geq 5\%$. АСК в небольших дозировках (75–150 мг в день) может быть полезна для профилактики первого инсульта у женщин и первого инфаркта миокарда у мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск превышает вероятность кровотечений» [2]. Существуют и некоторые возрастные предпочтения для назначения АСК в профилактических целях: для мужчин это 55 лет, для женщин — 65.

АСК может быть назначена для предупреждения всех патогенетических подтипов ишемического инсульта. Но, при наличии источников кардиогенной эмболии, у больных с ФП эффективнее и безопаснее назначение пероральных антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан и др.) [2, 9].

Очевидные преимущества АСК — простота в использовании, доступность, многолетний опыт изучения. Недостатки — нежелательные лекарственные реакции и увеличение вероятности кровотечений. Возможность кровотечений при назначении адекватных доз антиагрегантов и антикоагулянтов — очевидное свидетельство эффективности лечения. При назначении средств, оказывающих влияние на гемостаз, всегда необходимо учитывать соотношение пользы и вреда. Самые значимые из нежелательных лекарственных реакций АСК связаны с развитием гастропатии. Вызванные приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) гастропатия (НПВС-гастропатия) и энтеропатия (повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанное с применением нестероидных противовоспалительных средств), угрожают примерно 25% больных, имеющих такие ФР, как язвенная болезнь в анамнезе,

возраст более 65 лет [17]. Развитие большинства нежелательных лекарственных реакций связано с раздражающим действием АСК на слизистые оболочки и подавлением синтеза простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами [17]. Однако снижение концентрации эндогенных простагландинов — не единственный механизм формирования желудочных повреждений. У больных, принимающих АСК и другие НПВС, нарушается защитный слизистый барьер, вместе со снижением pH желудочного содержимого.

Итак, антитромботическая терапия играет важную роль в современной системе профилактики инсульта. Организация эффективной первичной профилактики сосудистых катастроф является важнейшей задачей, поскольку более 70% всех инсультов являются первичными. Современные отечественные и зарубежные рекомендации по предупреждению инсульта предлагают научно обоснованные, наиболее безопасные и эффективные методы превентивного лечения. Основой антитромботической терапии у больных, имеющих ФР, не переносивших транзиторных ишемических атак, инфаркта или инсульта, остается АСК. Назначение АСК для длительного приема показано пациентам старше 55 лет, имеющим хотя бы умеренный риск развития ОНМК. Выбор лекарственной формы АСК зависит, прежде всего, от особенностей клинической картины заболевания и целей назначения антитромботической терапии. Прием препаратов АСК препятствует развитию всех патогенетических подтипов ишемического инсульта, но у больных с фибрилляцией предсердий, с опасностью кардиоэмболического инсульта, более высокую эффективность демонстрируют оральные антикоагулянты. ■

Литература

1. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012.
2. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии / Под ред. З. А. Суслиной. М.:

ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.

3. Goff D. C. et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Guideline. <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.aspx?url=/data/Journals/JAC/0>.
4. O'Donnell C. J., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study // *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (3): 299–310.
5. Conroy R. M. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur Heart J*. 2003; 24 (11): 987–10–03.
6. Широков Е. А. Технология предупреждения инсульта. Пять лекций для врачей общей практики. М.: Издательство КВОРУМ, 2011.
7. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008.
8. Прокопенко Ю. И. Анатомия рисков. М.: Издательство КВОРУМ, 2013.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. Выпуск 2.
10. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute stroke: Definition for use in a multicentre clinical trial, TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41.
11. Инсульт. Нормативные документы. Под ред. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2010.
12. Chimowitz M. I. The Feinberg award lecture 2013. Treatment of intracranial atherosclerosis: from the past and planning for the future // *Stroke*. 2013; 44: 9: 2664–2669.
13. Millikan M. H., Siekert R. G. et al. Studies in cerebrovascular disease. III. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system // *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955; 30: 116–126.
14. Chimowitz M. I., Lynn M. J. et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis // *N. Engl J Med*. 2005; 352: 1305–1316.
15. ESPS Group: The European Stroke Prevention Study. Preliminary results // *Lancet*. 1987; 2: 1351–1354.
16. Lee S., Kim H., Bae H. et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for Prevention of Recurrent Ischemic Lesion in Acute Atherothrombotic Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // *Stroke*. 2014; 45: ATP334
17. Верткин А. Л., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В. с соавт. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // *РМЖ*. 2009; 17 (9): 1–6.



Хронотерапия аффективных расстройств

Г. Г. Симуткин, доктор медицинских наук

Н. А. Бохан¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Е. Д. Счастный, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИПЗ СО РАМН, Томск

Резюме. В обзоре рассмотрены исторические, клинические и терапевтические аспекты основных методов хронотерапии при аффективных расстройствах: терапии ярким светом, темновой терапии, депривации сна и смещения фазы сна.

Ключевые слова: аффективные расстройства, сезонная депрессия, хронотерапия, световая и темновая терапия, депривация сна, смещение фазы сна.

Abstract. In this review the historical, clinical and therapeutic aspects of the basic methods of chronotherapy in affective disorders have been considered: bright light therapy, dark therapy, sleep deprivation and sleep phase shift.

Keywords: affective disorder, seasonal depression, chronotherapy, light and dark therapy, sleep deprivation, sleep phase shift.

Современные исследования показывают высокую заинтересованность хронобиологических механизмов как в этиопатогенезе аффективных расстройств (АР), так и в реализации антидепрессивного эффекта различных методов терапии [1–3]. Важность и клиническую ценность хронобиологических подходов к терапии АР отражает создание в 2004 году Комитета по хронотерапии аффективных расстройств (The Committee on Chronotherapeutics in Affective Disorders) и активное внедрение в современ-

ную клиническую практику такого понятия, как психиатрическая хронотерапия, под которой понимается контролируемая экспозиция средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека, с целью достижения терапевтического эффекта при лечении психических расстройств [3]. В арсенал психиатрической хронотерапии в настоящее время входят депривация сна (ДС), или терапия бодрствованием (sleep deprivation, wake therapy), смещение фазы сна (опережающий сдвиг фазы сна — sleep phase advance), световая и темновая терапия (light and dark therapy). К этому можно добавить и методы синхронизации биопсихосоциальной ритмики соответствующего пациента с помощью поведенческой

и интерперсональной ритмотерапии [4]. Оптимальной целью хронотерапии, по мнению экспертов, является депрессивный синдром в широком определении, в то время как темновая терапия может быть успешно использована в случае гипомании/мании. Подтверждением клинической важности хронотерапии в случае АР является выход в свет уже второго издания руководства по хронотерапии АР [3]. Имеющиеся данные в отношении нейробиологических механизмов воздействия хронотерапии позволяют утверждать, что они во многом схожи с механизмами действия антидепрессантов: происходит вмешательство в обмен основных нейромедиаторов; нейробиологическими целями являют-

¹ Контактная информация:
bna909@gmail.com

ся одни и те же мозговые структуры; эффект терапии коррелирует с одними и теми же клиническими факторами. Однако главное отличие хронобиологических методов от лечения антидепрессантами — более быстрый терапевтический эффект и меньшее количество побочных эффектов. Хронотерапия может применяться в определенных случаях как монотерапевтический подход, а также (что чаще всего бывает на практике) использоваться в комбинации с фармакологическими и нефармакологическими/психотерапевтическими методами терапии АР [5].

Световая терапия, или лечение ярким светом (bright light therapy), — метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная экспозиция яркого искусственного света в определенное время суток. Исторически развитие светотерапии как метода лечения депрессии неразрывно связано с возникновением клинического понятия «зимняя депрессия» или сезонное аффективное расстройство (САР). Одни из первых клинических указаний на своеобразие течения и симптоматики САР были приведены в работах известных психиатров Е. Esquirol [6] и Е. Краепелин [7]. Е. Esquirol [6] сообщал о случаях регулярных осенних и зимних депрессий, которые заканчивались полным выздоровлением весной и летом. Таким пациентам он рекомендовал смену климата на тот период времени, когда они чувствовали себя хуже всего, например, путешествие в Италию с сентября по май. Не последнюю роль в появлении такого рода рекомендаций играло предположение о возможном причинном значении дефицита света и тепла при возникновении осенних и зимних депрессий. Э. Крепелин [7] упоминал о небольшой группе больных маниакально-депрессивным помешательством (4–5%), у которых имелась склонность к зимним депрессиям. На факт тесной взаимосвязи АР с сезонным фактором указывает и сезонная закономерность обострения АР и сезонные «пики» (как правило, осенью и весной) поступления аффективных больных в психиатрические стационары [8]. Исследовательская группа из США под руководством D. F. Kripke [9] выдвинула гипотезу о том, что сезонно зависимое течение депрессии с тенденцией к обострению в осенне-весенний период, а также сезонная ритмика в появлении мании могут быть связаны с атактистическими

формами выражения сезонно связанных ритмов поведения, которые объясняются фотопериодическими механизмами. Последующей теоретической базой, позволившей предпринять клиническое исследование эффективности светотерапии при сезонных и несезонных депрессиях, послужили данные, полученные в 1980 г. А. J. Lewy с коллегами [10], которые показали, что яркий свет (> 2000 люкс) может подавлять у человека секрецию мелатонина — важного нейrogормона, играющего одну из ключевых ролей в синхронизации биологических ритмов человека. Тезис о значении света как наиболее важного внешнего «задавателя ритма» был подтвержден в ряде научных исследований [3].

На основании имеющихся теоретических и эмпирических данных сотрудниками Национального института психического здоровья США (National Institute of Mental Health, NIMH) в начале 80-х годов было начато тщательное исследование САР (Seasonal Affective Disorder — SAD), результатом чего явились оценка распространенности и клиническое описание этого расстройства [11], примечательной особенностью которого являлись так называемые атипичные симптомы депрессии: дневная сонливость, увеличение аппетита (особенно по отношению к углеводистой пище) и увеличение веса тела. Следует отметить, что последующие исследования показали, что эти симптомы могут встречаться и при несезонной депрессии [3]. Применение яркого флуоресцентного света (2000 люкс, с 6 до 9 утра и с 16.00 до 19.00 вечера) при терапии зимней депрессии в исследовании N. E. Rosenthal с соавт. [11] основывалось на базисном предположении, что терапевтическую пользу в случае зимней депрессии может принести специально созданное искусственное увеличение продолжительности светового дня в зимнее время до 13 часов (что соответствовало длине светового дня весной), а интенсивность используемого света должна обеспечивать подавление синтеза мелатонина в эпифизе. Дальнейшее изучение проблемы САР показало, что данное АР не является абсолютно самостоятельным, а представляет собой сезонный паттерн течения монополярного или биполярного АР (БАР), и это обстоятельство отражено в новой американской классификации DSM-5 [12]. При этом САР или его субсиндромальные формы не явля-

ются клиническим курьезом, а достаточно часто обнаруживаются как среди пациентов психиатрических стационаров и амбулаторной сети, так и в населении в целом (частота САР оценивается на уровне свыше 10% населения в умеренных широтах), а светотерапия может быть эффективным методом лечения как в случае сезонных, так и несезонных АР, что доказали американские, европейские и российские исследования [3, 5]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [13] показал, что светотерапия на статистически значимом уровне способствует снижению тяжести депрессивной симптоматики как в случае САР, так и при несезонной депрессии. В целом эффективность световой терапии и имитации рассвета в случае САР и яркого света в случае терапии несезонной депрессии может оцениваться как эквивалентная эффективности антидепрессантов. Отечественные исследователи также активно изучают проблему эпидемиологии, клинических особенностей и терапии САР [14–18].

До настоящего времени спорным вопросом является механизм действия светотерапии, который тесно связан с патогенетическими механизмами возникновения сезонной депрессии. Одной из причин сложностей в решении этой проблемы является тот факт, что сезонные депрессии могут встречаться и в летнее время [19], а также широко представлены как в южных, так и в северных широтах, что говорит в пользу более сложного патогенеза сезонных депрессий, чем только дефицит света. Возможные механизмы действия светотерапии при депрессии широко обсуждаются в современной научной литературе [1–3]: влияние на синтез мелатонина (мелатониновая гипотеза) — ключевого звена в синхронизации биоритмов с циклом день-ночь; гипотеза «фазового сдвига» (Phase-Shift) предполагает, что светотерапия способна сдвигать фазы биоритмов у животных и у человека и ресинхронизировать нарушенные биоритмы; согласно фотохимической гипотезе световой импульс, достигая сетчатки глаз и превращаясь в нервный импульс, в итоге вызывает определенные биохимические изменения в гипоталамусе, корректирующие нарушения, возникающие у депрессивных пациентов; нейротрансмиттерная гипотеза отводит наиболее важную роль в механизмах действия светотерапии моду-

ляции, прежде всего серотонинергической системы, а также норадренергической и дофаминергической систем; кроме того, предполагается, что антидепрессивный эффект светотерапии может реализовываться и через регуляцию нейроэндокринной и иммунной систем; гипотеза комплексных эффектов светотерапии предполагает, что светотерапия может вызывать положительные сдвиги сразу в нескольких физиологических системах, в частности, в системах, регулирующих сон, биоритмы, метаболическую и симпатическую активность [20].

В настоящее время световая терапия рекомендована как лечение первой линии при САР, включая его субсиндромальные формы. Накапливающиеся данные подтверждают, что светотерапия может быть эффективна и в случае несезонной депрессии [3]. Для проведения светотерапии применяют так называемые световые коробки (боксы), в которых используются флуоресцентные лампы дневного света с суммарной интенсивностью света до 10000 люкс, что обеспечивает заметное сокращение времени экспозиции яркого света (до 15–60 минут). Недавнее исследование продемонстрировало хорошую эффективность при терапии САР более компактных приборов, принцип действия которых основан на LED-технологии (Light Emission Diode) (5000 люкс, в излучаемом световом спектре преобладает сине-голубой цвет) [21]. Считается, что световые волны этого диапазона наиболее полно подавляют синтез мелатонина, а также оптимальным образом воздействуют на невизуальные фоторецепторы в специализированных ганглиозных клетках сетчатки, содержащие меланопсин, которым отводится важная роль в передаче информации о световом потоке от сетчатки в супрахиазматические ядра гипоталамуса. Однако пока из-за недостаточности данных эти приборы не рекомендованы для широкого клинического применения [3]. В отдельных клиниках и амбулаторных центрах существуют «комнаты светотерапии» для стационарного использования, в которых применяется такое количество флуоресцентных ламп дневного света, которое способно создать суммарную интенсивность света в диапазоне 2500–10000 люкс [5]. В литературе обсуждаются терапевтические возможности светотерапии, проводимой с помощью других све-

товых устройств, например, светового козырька — Light visor, имитатора рассвета и заката — Dawn and dusk simulation. По мнению М. Terman [22], имитация рассвета, моделирующая весенне-летний рассвет в течение «депрессивной» зимы, может стать следующим поколением светотерапии в силу большего удобства в ее использовании и физиологичности.

В литературе до сих пор продолжается полемика по поводу параметров светотерапии, к которым относятся интенсивность света, длина волны, продолжительность ежедневной экспозиции, выбор времени светотерапии в течение дня и общая длительность применения светотерапии. Изучение эффективности светотерапии при САР показало отчетливое преимущество именно яркого света по сравнению с тусклым светом, при этом ультрафиолетовый спектр света не усиливает терапевтическую эффективность светолечения. Наиболее оптимальным протоколом светотерапии является использование холодно-белого/полного спектра флуоресцентного света с интенсивностью 10000 люкс в течение 30 минут в день. При использовании современных световых боксов (10000 люкс) рекомендуется начало светотерапии в утренние часы в течение 30 минут (при биполярной депрессии — в течение 15 минут), при необходимости (например, при отсутствии отклика на проводимую терапию) длительность светотерапии может быть продлена до 60 минут (по 15 минут каждые 4 дня). Большинство исследований подтверждают превосходство именно утренней световой экспозиции по сравнению с другими периодами дня. Однако пациенты с биполярной депрессией могут лучше реагировать на светотерапию в середине дня и на уменьшение «дозы» утреннего света. Появление существенного клинического улучшения от применения светотерапии наступает в пределах уже 1–2 недель. Согласно последним рекомендациям, типичное время для проведения терапии ярким светом в случае зимней депрессии — октябрь–апрель, при этом отмена светотерапии должна проводиться постепенно (например, вместо полной отмены к намеченному сроку ежедневные сеансы светотерапии сокращают до частоты 1 раз в 2 дня; если при этом депрессивная симптоматика не возвращается, то производят полную отмену светотерапии). Имеющиеся на сегодня дан-

ные свидетельства в пользу того, что утренний свет способен перемещать биологические ритмы на более ранний срок, а вечерний свет, наоборот, на более поздний срок, что может быть использовано для подбора индивидуального графика светотерапии с учетом имеющихся у конкретного пациента нарушений биологических ритмов [3]. Учитывая тот факт, что ритмика секреции мелатонина (как маркера имеющихся нарушений циркадианной ритмики) у конкретного пациента может быть весьма искаженной, переменным может быть и время начала светотерапии. Для более точного старта утренней светотерапии предложено использовать «показатель начала сумеречной секреции мелатонина» (Dim light melatonin onset, DLMO), который можно получить путем анализа слюны или используя опросник для определения типа суточного ритма (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ), основанный на опроснике Horne-Östberg [23]. Показатели MEQ, отражающие индивидуальный хронотип человека, хорошо коррелируют с DLMO у пациентов с зимней депрессией. В целом начало световой терапии должно приходиться на окно 7,5–9,5 часов после DLMO, а в среднем через 8,5 часов или через 2,5 часа от середины сна, определяемой как средняя точка между временем засыпания и временем пробуждения [3]. Побочные эффекты светотерапии оцениваются как достаточно редкие, невыраженные и преходящие; весьма редко возможна инверсия депрессивной фазы. Длительное использование светотерапии не приводит к каким-либо заметным офтальмологическим проблемам. Для пациентов с более высоким риском побочных офтальмологических эффектов от применения яркого света (например, патология сетчатки, прием фотосенсибилизирующих препаратов, пожилой возраст) рекомендуются предварительная и последующая регулярная офтальмологическая оценка [3].

Своеобразным антиподом терапии ярким светом является так называемая темновая терапия [3], которая способна оказывать успокаивающий/седативный эффект, схожий с действием нейролептиков, а также участвовать в организации и стабилизации циркадианых ритмов. В основе темновой терапии лежит необходимость обеспечения для соответствующего пациента режима темноты/покоя: например,

пребывание в темноте с 18:00 до 8 часов утра каждую ночь в течение трех последовательных дней. Пока еще не очень многочисленные исследования, выполненные на небольших выборках пациентов с быстроциклическим БАР, подтверждают высокую эффективность темновой терапии в случае гипомании/мании, при этом требовались более низкие дозы антиманиакальных лекарств, чем в случае только фармакологического лечения [24]. Следует отметить, что длительное содержание в темной комнате гипоманиакальных или маниакальных пациентов представляется весьма проблематичным и зачастую малопримемым для самих пациентов. Интересным техническим решением этой проблемы может быть применение специальных очков, позволяющих создать «виртуальную темноту» за счет блокады синей части спектра света [3].

Интерес к клиническому значению манипуляций с ритмом сна (ДС, или терапия бодрствованием, смещение фазы сна) обусловлен тесной взаимосвязью нарушений сна, АР и нарушений биологических ритмов [1–3]. В основе терапевтической ДС лежит принцип отказа пациента от ночного сна. Научные исследования, посвященные ДС, получили свое активное развитие после публикаций немецкого психиатра W. Schulte [25] о казуистических случаях антидепрессивного действия ДС, как, например, о случае с учителем, который однажды «освободился» от своей депрессии, проехав всю ночь на велосипеде. Последующие работы показали, что ДС — довольно эффективный метод лечения депрессивных расстройств, но имеющий свои «узкие места»: после ночи «восстановительного сна» симптомы депрессии почти всегда неизбежно возвращаются назад, хотя одновременное использование ДС и антидепрессантов помогло снизить частоту возвращения депрессивных симптомов [3]. К настоящему времени основные гипотезы о возможных механизмах действия ДС могут быть представлены следующим образом [5]: 1) модуляция несбалансированного функционирования основных нейротрансмиттерных систем мозга (нейротрансмиттерная модель); 2) воздействие на биологические ритмы (хронобиологическая модель): лишение сна может оказывать антидепрессивное действие за счет ресинхронизации нарушенных циркадианных ритмов, нормализации соотношения

REM- и non-REM-фаз сна; 3) регулирование обмена нейrogормонов (нейрогормональная модель): имеющаяся в случае депрессии дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой оси может временно исправляться лишением сна. Согласно отдельным гипотезам, ДС, вероятно, способна уменьшать концентрацию гипотетического депрессогенного вещества, накапливающегося во время сна, или, наоборот, увеличивать содержание гипотетического антидепрессивного вещества во время бодрствования; 4) воздействие на перфузионные и обменные процессы головного мозга, особенно в областях лимбической системы — нейрометаболическая модель; 5) другие гипотезы: предполагается, что антидепрессивный ответ на тотальную ДС (ТДС) следует из процесса расторможения (desinhibition), вызванного увеличением усталости в ходе ТДС; возможно существенное влияние ДС на активность иммунной системы; 6) мультифакторная модель предполагает комплексное нейробиологическое воздействие ДС.

Обобщая теоретические и практические соображения в отношении применения ДС, M. Berger [26] считает оправданным использование ДС в следующих случаях: 1) необходимость дополнительного эффекта к другой антидепрессивной терапии; 2) оптимизация лечения в случае терапевтической резистентности; 3) у пациентов, которые при использовании антидепрессантов достигли только частичной ремиссии; 4) использование в качестве «моста» на период латентного действия антидепрессантов и таким образом сокращение риска суицида; 5) вспомогательное дифференциально-диагностическое средство для разграничения псевдодеменции и начинающейся деменции (в последнем случае улучшение состояния после ДС маловероятно); 6) предикция эффекта при последующем антидепрессивном лечении; 7) исследование патогенетических механизмов депрессии; 8) предпочтение нефармакологическим методам лечения.

В ряде исследований было показано, что более эффективным и лучше переносимым вариантом ДС является не ТДС, а так называемая парциальная ДС (ПДС) во вторую половину ночи, которая обеспечивает воздействие ДС в «критическое время» ночи, позволяющее оптимально ресинхронизировать нарушенные циркадианные

ритмы. Индивидуальный график проведения ДС (обычно 2–3 раза в неделю) может варьироваться в зависимости от клинической ситуации. ДС и ЭСТ считаются в настоящее время единственными нефармакологическими методами лечения депрессии, проявляющими наиболее быстрый антидепрессивный эффект. Именно быстрая скорость наступления антидепрессивного эффекта ДС оправдывает широкое клиническое применение данной методики, несмотря на пока еще не совсем ясные основные механизмы, лежащие в основе антидепрессивного действия ДС [3]. Метаанализ 1700 документированных и опубликованных случаев ДС у депрессивных пациентов показывает, что в зависимости от диагноза в 60–70% случаев пациенты реагируют отчетливым улучшением настроения после одной бессонной ночи [27]. Терапевтическое действие ДС обнаруживается уже в течение ночи, когда пациент не спит, или на следующий день. Около 10–15% пациентов реагируют на терапию только после сна восстановления. Улучшение самочувствия может длиться в течение недели. При проведении ДС побочные эффекты весьма редки и незначительны. Наиболее обсуждаемым вопросом в литературе являются опасения по поводу возможной инверсии депрессивной фазы после ДС, особенно в случае биполярной депрессии. Однако все больше клинических данных говорит в пользу того, что ДС вызывает гипоманиакальные/маниакальные состояния не чаще, чем стандартные антидепрессанты. В случае применения ДС при биполярной депрессии рекомендуется использование нормотимиков. Как уже упоминалось ранее, в целом улучшение депрессивной симптоматики после ДС оценивается многими специалистами как нестабильное, и за это могут быть ответственны ультракороткие стадии сонливости, особенно дремота в ранние утренние часы. В связи с этим ДС, как правило, сочетается с другими фармакологическими и нефармакологическими методами терапии АР. Обобщенно возможности закрепления эффекта ДС можно сгруппировать в несколько основных направлений.

1. Применение антидепрессантов и нормотимиков. Этот подход усиливает эффективность монотерапии антидепрессантами, ускоряет начало действия антидепрессантов, а также является эффективной стратегией лечения терапевтически резистент-

ной депрессии. Сочетание ДС с нормотимической терапией особенно важно в случае биполярной депрессии [2, 3, 5].

2. **Использование смещения времени сна** (shifting of sleep time) — один из основных методов, включенный в арсенал хронотерапии. Поскольку послеобеденный сон и сон в первые часы ночи обладают менее сильным депрессогенным эффектом, сообщается о возможном способе избежать возврата депрессивной симптоматики после проведенной ДС за счет комбинации ДС и последующего переноса времени сна на более ранний срок (sleep phase advance). При этом время пребывания в кровати приходится на период с 17.00 до 24.00 часов с последующим ежедневным в течение недели перемещением этого времени сна на один час позднее до привычного режима сна (23.00—06.00 ч). Этот метод позволяет пациентам более комфортно перенести период после ДС и терапевтически утилизировать присутствующую у них сонливость в дневное время. При этом, как правило, не исключается параллельное использование медикаментозного антидепрессивного лечения [26]. Методика смещения фазы сна может быть построена и по более короткой, например, 3-дневной схеме [3]. Следует подчеркнуть, что организация смещения фазы сна в рутинной клинической практике может быть достаточно сложной из-за несоответствия используемого графика сон/бодрствование у соответствующих пациентов с общеклиническим распорядком дня. В связи с этим чаще всего эта методика используется в амбулаторных условиях.
3. **Утренняя светотерапия** после ДС способна предотвратить возврат депрессивной симптоматики после компенсирующего ночного сна у лиц, ответивших на ДС [3].
4. **Использование ЭСТ и других методов** (например, утренней транскраниальной магнитной стимуляции) [28]. Клиническое значение комбинированного применения самых различных хронотерапевтических методов между собой и в сочетании с антидепрессантами и/или нормотимиками, а также с различными нефармакологическими и психотерапевтическими подходами как в случае сезонных, так и несезонных АР получило свое признание в последнем руководстве по хроноте-

рапии АР, и данный терапевтический подход признается высокоприоритетным направлением [3].

Накопленные данные, касающиеся терапевтических возможностей хронобиологически ориентированных методов терапии, дают основание полагать, что их применение имеет хорошие клинические перспективы. Особенно привлекательным в использовании хронотерапевтических подходов является их воздействие на хронобиологические механизмы, так или иначе связанные с патогенезом АР. ■

Литература

1. Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б. К построению дименсиональной ритмологической модели депрессий // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 1. С. 4—10.
2. Хронобиологическая гипотеза аффективных расстройств / Под ред. С. Н. Мосолова. М.: Аванпорт, 2014. 352 с.
3. Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy/2-nd revised edition. Basel: Karger, 2013. 124 p.
4. Frank E., Soreca I., Swartz H. A. et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder // Am. J. Psychiatr. 2008. Vol. 165. P. 1559—1565.
5. Сумуткин Г. Г. Альтернативные и дополнительные методы терапии депрессии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 370 с.
6. Esquirol E. Mental maladies: a treatise on insanity. Philadelphia, 1845. P. 275—315.
7. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. vollständig umgearbeitete Auflage. — III Band — Klinische Psychiatrie — II Teil. — Leipzig: J. A. Barth, 1913. S. 1183—1395.
8. Корнетов А. Н., Самохвалов В. П., Корнетов Н. А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. Киев: Здоровья, 1988. 208 с.
9. Kripke D. F., Mullaney D. J., Atkinson M., Wolf S. Circadian rhythm disorders in manic-depressives // Biological. Psychiatr. 1978. Vol. 13. P. 335—351.
10. Lewy A. J., Wehr T. A., Goodwin F. K., Newsome D. A., Markey S. P. Light suppresses melatonin secretion in humans // Science. 1980. Vol. 210. P. 1267—1269.
11. Rosenthal N. E., Sack D. A., Gillin J. C. et al. Seasonal affective disorder; a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // Arch. Gen. Psychiatr. 1984. Vol. 41. P. 72—80.
12. American Psychiatric Association/Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
13. Golden R. N., Gaynes B. N., Ekstrom R. D. et al. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 656—662.
14. Даниленко К. В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека: Автореф. дис. ... д.м.н. Новосибирск, 2009. 34 с.
15. Короленко Ц. П., Пасынкова Н. Р., Вольф Н. В. Сезонное аффективное расстройство: Метод. пособие. Новосибирск: изд-во СО РАМН, 2001. 32 с.
16. Медведев В. Э. Депрессивные фазы с осенне-зимним сезонным ритмом (клиника и терапия). Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005.
17. Сумуткин Г. Г. Клинико-конституциональные и хронобиологические закономерности при сезонных аффективных расстройствах. Автореф. дис. ... д.м.н. Томск, 2002. 50 с.
18. Семке В. Я., Счастный Е. Д., Сумуткин Г. Г. Аффективные расстройства. Региональный аспект. Научно-практическое издание. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 234 с.
19. Wehr T. A., Sack D. A., Rosenthal N. E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania // Amer. J. Psychiatr. 1988. Vol. 144. P. 1602—1603.
20. Путимов А. А. Хронофизиологические механизмы, опосредующие действие яркого света на активность и настроение человека. Автореф. дис. ... д.б.н. Томск, 1999. 52 с.
21. Desan P. H., Weinstein A. J., Michalak E. E. et al. A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD) // BMC Psychiatr. 2007. Vol. 7. P. 38 (<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/38>).
22. Terman M. Evolving applications of light therapy // Sleep Med. Rev. 2007. Vol. 11. P. 497—507.
23. Horne J. A., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // Int. J. Chronobiol. 1976. Vol. 4. P. 97—110.
24. Barbini B., Benedetti F., Colombo C. et al. Dark therapy for mania: a pilot study // Bipolar Disord. 2005. Vol. 7 (1). P. 98—101.
25. Schulte W. Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung/Hrsg. Petrilowitsch. Basel: Karger, 1966. S. 150—169.
26. Psychiatrie und Psychotherapie/Hrsg. M. Berger, R.-D. Stieglitz. Jena: Urban & Fischer, 2000. 1089 s.
27. Wu J. C., Bunney W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147 (1). P. 14—21.
28. Eichhammer P. et al. Sleep deprivation in depression stabilizing antidepressant effects by repetitive transcranial magnetic stimulation // Life Sci. 2002. Vol. 70 (15). P. 1741—1749.

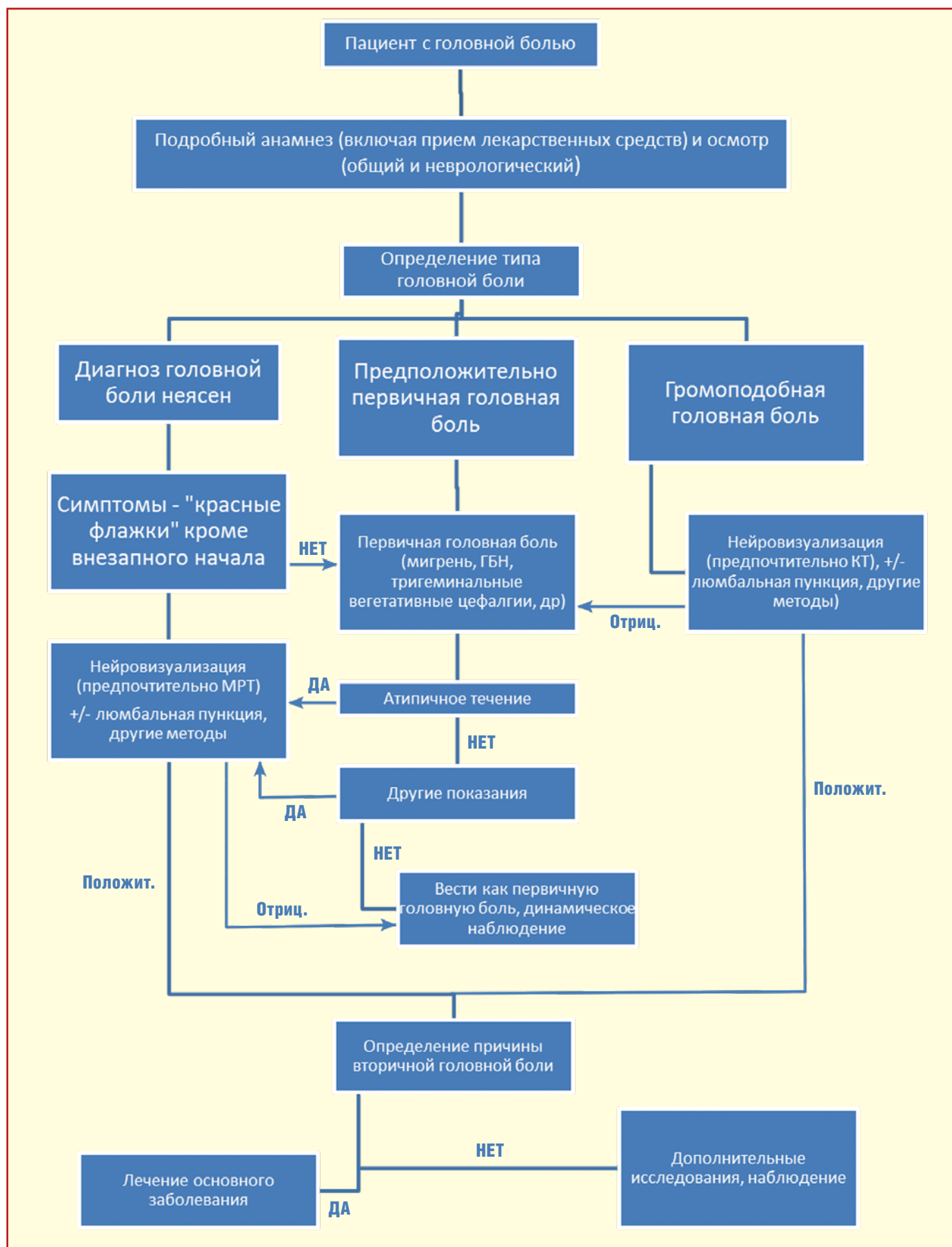


Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики головной боли

(Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5)

Таблица

«Сигналы опасности» при головной боли*

Громоподобная головная боль (интенсивная головная боль с «взрывоподобным» или внезапным началом) характерна для субарахноидального кровоизлияния
Головная боль с атипичной аурой (длительность > 1 часа или с двигательной слабостью) характерна для транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта
Аура без головной боли без указаний на мигрень с аурой в анамнезе может быть симптомом ТИА или инсульта
Аура, впервые возникшая у пациентки, принимающей комбинированные оральные контрацептивы, может указывать на риск возникновения инсульта
Впервые возникшая головная боль у пациента старше 50 лет может быть проявлением височного артериита или внутричерепной опухоли
Нарастающая головная боль, усиливающаяся в течение нескольких недель и более, может быть вызвана интракраниальным объемным образованием
Головная боль, усиливающаяся при изменении позы или нагрузках, повышающих внутричерепное давление (кашель, чихание, натуживание), может быть проявлением внутричерепной опухоли
Вновь возникшая головная боль у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе
Внезапное возникновение новой, необычной для пациента головной боли
Наличие изменений в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения
Присутствие фокальных неврологических знаков или симптомов системного заболевания (лихорадка, артралгии, миалгии)

* Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.

Таблица

Препараты, вызывающие головную боль*

Группа препаратов	Препараты
Сердечно-сосудистые	Дилтиазем, нифедипин, верапамил, флеланид, лорцианид, пропафенон, клонидин, доксазолин, празозин, бисопролол, картеолол, эналаприл, лизиноприл, квинаприл, валсартан, тасосартан, нитроглицерин, изосорбид, амилорид, дипиридамол, пимобендан
Противомикробные	Диритромицин, эритромицин, рокситромицин, пиперацillin, левофлоксацин, офлоксацин, флуконазол, терконазол, ацикловир, амантадин, ганцикловир, ламивудин, ставудин
Иммунологические, противовоспалительные	Циклоспорин, микофенолат, сиролимус, такролимус, интерфероны, будесонид, флутиказон, мометазон, триамцинолон, индометацин, кетаролак, диклофенак, напроксен, паракоксид
Гастроэнтерологические	Циметидин, фамотидин, ранитидин, лансопризол, омепразол, гранисетрон, ондансетрон, цизприд, сульфасалазин, мезаламин
Эндокринологические	Бикалутамид, даназол, дролоксифен, мифепристон, бромкриптин, квинаголид, леупролид, октреотид, прогестерон
Психиатрические	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, клобазам, диазепам, триазолам, бупропион, флуоксетин, флувоксамин, венлафаксин, модафинил
Препараты других групп	Сибутрамин, никотин, ловастатин, эпозтин-альфа, алитретиноин, третионин, тегафур, аллпростадил, динопростон, энпростил, илопрост, силденафил, тадалафил, варденафил

* Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.

Таблица

Показания для дополнительных исследований при первичной головной боли*

1. Сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной формы головной боли (нетипичные жалобы или течение головной боли, выполнение менее двух диагностических критериев мигрени или ГБН)
2. Наличие симптомов опасности – «красных флажков» (табл. 2)
3. Подозрение на симптоматический характер цефалгии: • головная боль непосредственно связана с началом или обострением основного заболевания; • наличие клинических симптомов основного заболевания; • данные лабораторных и инструментальных обследований подтверждают наличие основного заболевания; • головная боль исчезает во время ремиссии или при успешном лечении основного заболевания
4. Требование пациента или его родственников

* Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.

Таблица

Лечение наиболее распространенных первичных головных болей*

Форма первичной головной боли	Препараты для купирования	Препараты для профилактики
Мигрень	• Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства • Комбинированные анальгетики • Препараты эрготамина • Триптаны	• Бета-блокаторы • Антikonвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота) • Антидепрессанты (амитриптилин) • Блокаторы кальциевых каналов (флунаризин) • Ботулинический токсин (при хронической мигрени)
Головная боль напряжения	• Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства • Комбинированные анальгетики	• Антидепрессанты (амитриптилин) • Миорелаксанты (тизанидин, баклофен)
Кластерная головная боль	• Ингаляции кислорода	• Верапамил • Преднизолон

* Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.



Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности и особенности терапии у беременных

Е. И. Юнусова¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

О. В. Данилова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Изучена терапевтическая эффективность комбинированной терапии беременных, страдающих рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза. Терапия способствовала уменьшению частоты и тяжести гестационных осложнений и профилактике внутриутробного инфицирования плода.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, иммуносупрессия, комплексная терапия беременных.

Abstract. The results of the study of the therapeutic efficacy of combination therapy of pregnant women with recurrent vulvovaginal candidiasis, which contributed to a decrease in the frequency and severity of gestational complications and prevention of infection in utero.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis, immunosuppression, complex therapy of pregnant women.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) на протяжении ряда лет продолжает оставаться актуальной проблемой, имеющей не только медицинское,

но и социальное значение, являясь одним из самых распространенных заболеваний в группе воспалительных процессов репродуктивной системы женщин. За последнее десятилетие заболеваемость ВВК не только не снизилась, несмотря на все достижения современной медицины и возможности фармакологического рынка,

но и значительно возросла, составляя по данным ряда авторов от 26% до 45% в структуре инфекционной патологии нижнего отдела мочеполового тракта [1]. Во многом данная ситуация определяется неуклонным ростом количества эндогенных и экзогенных факторов, таких как: эндокринные нарушения; заболевания желудочно-

¹ Контактная информация:
elenaiu@mail.ru

кишечного тракта; бесконтрольное употребление лекарственных препаратов; применение современных средств интимной гигиены; контрацепция; оральные контакты; ношение синтетического белья, плотно облегающего тело; курение и др. Урогенитальный кандидоз формируется чаще всего на фоне иммунодефицитного состояния, когда нарушается динамическое равновесие между грибами рода *Candida*, персистирующими на поверхности слизистой мочеполовых органов, и макроорганизмом. Это подтверждает провоцирование развития ВВК и такими физиологическими состояниями, как менструация и беременность [2, 3].

Микроэкосистема влагалища определяется анатомическим строением, гистологической структурой слизистой оболочки, биологическими свойствами влагалищной жидкости, вагинальной микрофлорой. Ее слаженное взаимодействие обеспечивается деятельностью иммунной, эндокринной систем и зависит от факторов как внутренней, так и внешней среды [3, 4].

Нормальное состояние эпителия прежде всего определяется уровнем эстрогенов, опосредованно через фермент — лактатдегидрогеназу. На протяжении всей жизни женского организма в эпителии происходят изменения, обусловленные колебаниями секреции яичниковых гормонов, фазами менструального цикла, беременностью.

Высокая частота развития ВВК во время беременности (кандидоз мочеполовых органов у беременных встречается в 2–3 раза чаще по сравнению с небеременными, достигая 40%) обусловлена рядом факторов: изменением гормонального баланса во время беременности; отсутствием достаточного количества лактобактерий (менее 10^5 КОЕ); накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища; иммуносупрессивным действием высокого уровня прогестерона; присутствием в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с глобулином [4].

В период беременности изменения микробной среды влагалища направлены на увеличение количества видов и на повышение плотности пред-

ставленных популяций. Это в равной степени касается как облигатных, так и факультативных резидентов. В большинстве случаев достигается динамическое равновесие на новом, более высоком уровне обсемененности, реакция вагинальной жидкости остается кислой. Тенденция к разрастанию характерна и для грибов рода *Candida*.

В большинстве случаев увеличение популяций *C. albicans* до 10^4 – 10^6 МК/мл протекает бессимптомно, сразу после родов количество бактерий и грибов снижается до обычного. Однако в 20% случаев *Candida* обуславливают воспалительные процессы различной степени тяжести, лечение которых затруднено токсическим действием на плод большинства противогрибковых препаратов. Эта проблема усугубляется физиологической иммуносупрессией при беременности, которая необходима для предотвращения иммунологического отторжения эмбриона. Поскольку рецидивирующий характер вульвагинального кандидоза обусловлен иммунодефицитным состоянием беременной, патогенетически обоснованным является введение в схему лечения иммуномодулирующих препаратов.

Проблема ВВК во время беременности приобретает особенное значение не только в связи с выраженной тенденцией к его распространению, но и возможностью развития самых серьезных осложнений течения беременности (угроза прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши). Увеличивается риск ante- или интранатального инфицирования плода, с опасностью нарушения его развития и рождения больного ребенка [5]. У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (с поражением глаз, ротовой полости, гортани, легких, кожи) или диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии. В послеродовом периоде у женщин возможно развитие кандидозного эндометрита, раневой инфекции [5]. В связи с этим лечение ВВК во время беременности приобретает особую актуальность. Оно должно быть комплексным, направленным на профилактику гестационных осложнений и патологии плода и новорожденного. Однако воз-

можности терапии ВВК, как и любого инфекционно-воспалительного заболевания, во время беременности ограничены. При назначении лекарственных средств необходимо учитывать противопоказания к их назначению во время беременности, возможность проникновения через плаценту и неблагоприятного влияния на плод [6]. Поэтому лекарственные средства, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: низкая токсичность для плода и матери, эффективность, переносимость, минимальная частота выработки резистентности у возбудителей и т. д. [4].

Арсенал противогрибковых средств значительно вырос в последние годы. Появились различные формы препаратов (таблетки, свечи, крема и др.) с улучшенными фармакокинетическими свойствами, меньшей токсичностью и высокой антимикотической активностью. В выборе формы лекарственного средства, тем более если речь идет о беременной, предпочтение следует отдавать местным антимикотическим препаратам, не только из-за роста устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотикам, но и в связи с резким снижением системной абсорбции топических препаратов, что сводит к минимуму потенциальную возможность развития нежелательных лекарственных реакций. Также при местной аппликации препарат вводится непосредственно в нишу, колонизированную возбудителем заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз препарата, быстрее наступает редукция клинической симптоматики и выздоровление и исключается системное воздействие его на здоровые ткани [7].

Лечение ВВК необходимо уже с ранних сроков беременности, что позволяет существенно улучшить течение и исходы беременности, а также уменьшить частоту инфекционно-воспалительных осложнений после родов [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности применения комбинированной терапии, включающей антимикотический препарат натамицин

и интерферон альфа-2, у беременных, страдающих рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 37 беременных от 18 до 37 лет с рецидивирующим ВВК на сроках от 14 до 26 недель беременности. Всем проведено клинико-лабораторное обследование. Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми обследуемыми, были: дискомфорт во влагалище, выделения из половых путей, диспареуния, дизурические расстройства. Диагноз ВВК выставлялся на основании общеклинических и лабораторных данных, включающих исследования вагинального отделяемого в мазках и культуральным методом. Отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, подтверждалось серологическими методами, полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и ПЦР в реальном времени.

Манифестация заболевания у 26 (70,3%) женщин наступила во время беременности впервые, однако в течение беременности регистрировалась 2 и более раз, у остальных 11 (29,7%) случаи ВВК наблюдались и до наступления беременности. Все пациентки по поводу ВВК ранее уже получали терапию в варианте вагинальных таблеток или крема клотримазол. В исследование не включали беременных с тяжелой экстрагенитальной патологией и наличием симптомов угрозы прерывания беременности на момент исследования.

В качестве местно-действующего антимикотического средства назначался натамицин. Применение препарата натамицин в виде вагинальных суппозиториях возможно на всех сроках беременности, что обусловлено отсутствием его системной абсорбции при интравагинальном применении. Имея широкий спектр фунгицидного действия, он приводит к гибели большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *Candida albicans*. При этом резистентность к натамицину в клинической практике не встречается.

При длительно текущих, рецидивирующих формах заболевания

у беременных со II триместра возможно применение интерферона альфа-2, который выпускается в виде суппозитория для вагинального или ректального введения. Все пациентки для лечения ВВК были разделены на две группы. Пациентки 1-й группы (n = 17) применяли вагинальные суппозитории натамицин 100 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 6 дней. Пациентки 2-й группы (n = 20) применяли вагинальные суппозитории натамицин 100 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 6 дней и суппозитории по 250 МЕ вагинально утром и ректально на ночь, в течение 10 дней. Клинический мониторинг беременных осуществлялся через 10 дней от момента начала лечения, через 4 недели и 3 месяца после его завершения. Все лабораторные исследования проводились перед началом лечения, через 10 дней от момента начала лечения и через 4 недели и 3 месяца после его завершения. Таким образом, первое исследование служило базовым значением, а результат второго и третьего исследования характеризовал клиническую эффективность применявшегося препарата.

Результаты исследования

При опросе пациенток через 10 дней от начала лечения все беременные отмечали исчезновение жалоб и указывали на значительное улучшение самочувствия, однако отдаленные результаты клинико-микробиологического выздоровления показали значительное преимущество комбинированной терапии, в 64,7% в 1-й и 90,0% во 2-й группах соответственно, то есть выявлялись достоверные различия между видами терапии по частоте возникновения рецидивов с преимуществом комплексной терапии с добавлением иммуномодулирующего препарата.

Терапия переносилась беременными хорошо. За время исследования не было отмечено ни одного случая проявления нежелательных лекарственных реакций и аллергических реакций от проводимого лечения не было зарегистрировано ни у одной женщины. Все беременные были родоразрешены в срок со средней оценкой новорожденных по шкале Апгар $8,0 \pm 0,1$ балла. Осложнения

у новорожденных (поражение глаз, ротовой полости, гортани, кожи) от матерей с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом после комплексного лечения встречались в 3 раза реже (10,0%), чем у новорожденных от женщин 1-й группы. Также при комплексной терапии установлено снижение обсемененности ротовой полости новорожденных грибами рода *Candida* в 4 раза по сравнению с монотерапией натамицином (10,0% и 41,2% соответственно).

Выводы

Применение комплексной терапии с включением натамицина и интерферона альфа-2 у беременных, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, способствует значительному повышению эффективности лечения и благоприятно сказывается на течении беременности, так как способствует уменьшению частоты и тяжести гестационных осложнений и профилактики внутриутробного инфицирования плода. ■

Литература

1. Махновец Е. Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 1. С. 9–14.
2. Блинов Д. В. Вагинальные инфекции — от диагностики к рациональной комплексной терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. № 4. С. 44–47.
3. Меджидова М. К., Донников А. Е., Балушкина А. А., Тютюнник В. Л. Микробиоценоз влагалища и его особенности у беременных перед родами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. 11 (2). С. 38–46.
4. Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А., Милованов А. П. и др. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). 2009. С. 262–266.
5. Глазкова Л. К., Ютеева Е. В. Учебное пособие для постдипломной подготовки. Кандидозный вульвовагинит. 2010. 79 с.
6. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. Руководство для врачей. СПб: Элби СПб, 2002. 348 с.
7. Богданова Г. С., Зайдиева З. С., Заякин В. А. Вагинальный кандидоз: место бутконазола в фармакотерапии // Гинекология. 2013. № 1 (15). С. 32–34.

Современные клинико-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии

Е. И. Стукова¹

Ю. В. Кениксфест, доктор медицинских наук

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Юровских

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Приведены краткие сведения о роли бактериальных агентов в поддержании и развитии обострений атопического дерматита и экземы. Представлены данные собственных исследований микробиологического профиля очагов вторичной пиодермии, здоровой кожи у больных аллергодерматозами.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, золотистый стафилококк, микрофлора кожи, инфекционные осложнения, антибиотикорезистентность, комбинированная терапия, наружная терапия, взрослые.

Abstract. In the article presents a brief overview of the role of bacterial agents in the maintenance and development of exacerbations of atopic dermatitis and eczema, results of the study of microbiological profile of the sites of secondary pyoderma, healthy skin in patients with allergic dermatoses.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, Staphylococcus aureus, skin microflora, infectious complications, antibiotic resistance, combination therapy, topical therapy, adults.

Атопический дерматит (АтД) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, с гиперреактивностью клеточного и гуморального иммунитета [1–2]. Одной из особенностей клинического течения АтД является развитие инфекционных осложнений, которые развиваются у 25–30% больных АтД. Главным микробным агентом, участвующим не только в возникновении вторичных пиогенных осложнений, а также обуславливающим развитие и поддержание обострений АтД, является *S. aureus* [3–5].

Другим заболеванием кожи, относящимся к группе аллергодерматозов, является экзема (истинная, микробная), также часто имеющая хроническое рецидивирующее течение и развивающаяся в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных факторов, в том числе бактериальных агентов. Наиболее частым микроорганизмом (до 50%), выделяемым с кожи и полости носа больных экземой (Эк), также является *S. aureus*, плотность колонизации которого коррелирует с тяжестью течения дерматоза [6–7].

Антибактериальная топическая терапия эффективна в снижении колонизации *S. aureus* на коже больных, однако монотерапия антибактериальными препаратами не в состоянии снизить активность аллергического воспаления в коже, тогда как наружная терапия, сочетающая в себе антибактериальное средство и топический глюкокортикостероид, является эффективной и предпочтительной у пациентов с различными формами АтД и Эк [8–10].

В свою очередь, знание характера устойчивости *S. aureus* к антимикробным препаратам (АМП) имеет важное значение при выборе наиболее подходящей эмпирической антибактериальной терапии при лечении дерматоза, осложненного пиогенной инфекцией [10–12].

Резистентность к противомикробным препаратам возрастает почти так же быстро, как разработка новых средств для борьбы с инфекцией. Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) становятся все более распространенными у пациентов с АтД и Эк [13–14]. В исследованиях по изучению резистентности/чувствительности *S. aureus* к широко применяемым АМП у больных АтД выявлено, что наибольшую устойчивость

штаммы данного возбудителя проявляют к препаратам группы пенициллина, тетрациклина, макролидам и гентамицину, при этом сохраняется чувствительность к амиксину, тобрамицину, ванкомицину, ципрофлоксацину, фузидиевой кислоте и мупироцину [1, 8, 11, 13, 14].

Учитывая этиологическую роль пиогенных кокков в развитии вторичных пиодермитов у больных аллергодерматозами, аггравацию аллергического воспаления кожи в присутствии *S. aureus*, рациональным является использование в клинической практике комбинированных топических препаратов, содержащих антибиотик (чувствительность пиококков к которому находится на высоком уровне) и глюкокортикостероидный (ГКС) компонент, оказывающий противовоспалительное, противоаллергическое действие. Одним из таких современных комбинированных наружных средств лечения является препарат, содержащий топический ГКС — бетаметазона дипропионат 0,05% и антибиотик мупироцин 2% (Супироцин-Б).

Целью настоящего открытого, проспективного исследования являлось изучение видового состава микрофлоры из очагов вторичной пиодермии у больных АтД и Эк, спектра чувствительности

¹ Контактная информация: evstukova@mail.ru

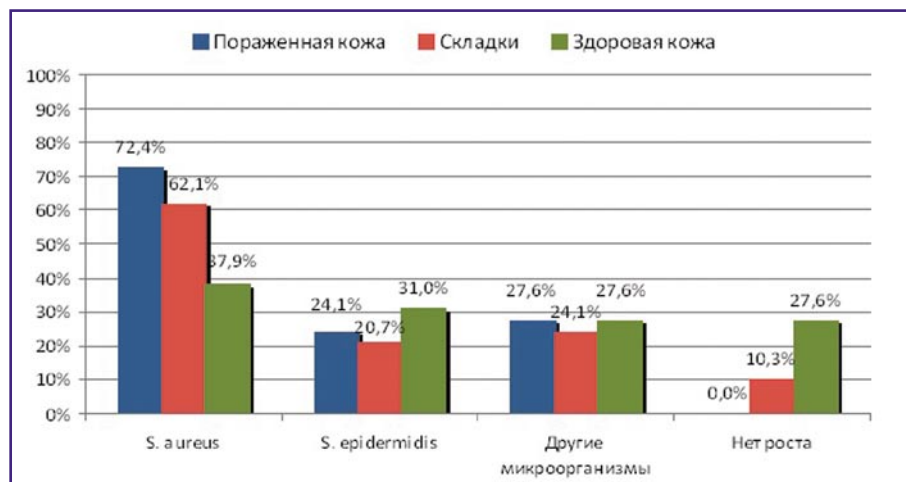


Рис. 1. Микрофлора кожи у пациентов со среднетяжелым течением АтД

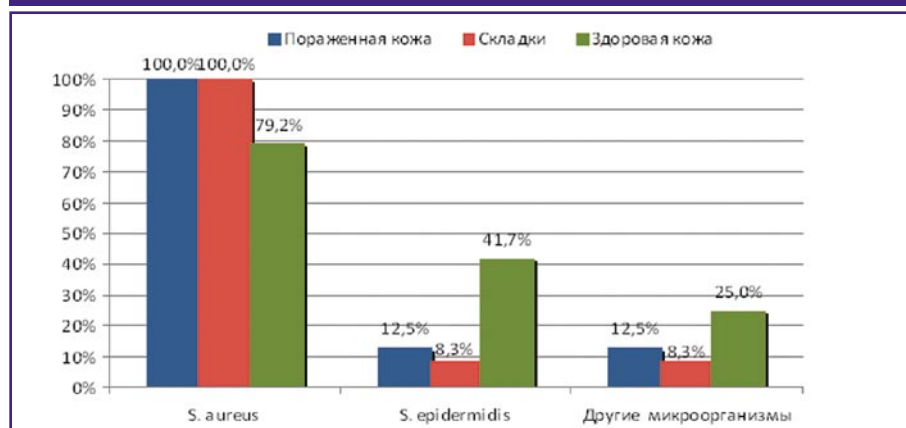


Рис. 2. Микрофлора кожи у пациентов с тяжелым АтД

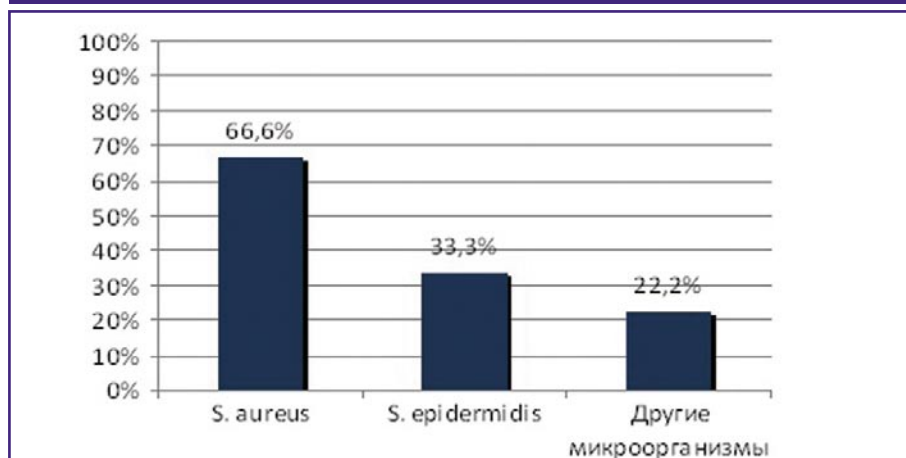


Рис. 3. Микрофлора кожи у пациентов с экземой

выделенных микроорганизмов к широко применяемому АМП; определение клинической эффективности терапии больных АтД и Эк, осложненных вторичной пиококковой инфекцией, с использованием в качестве наружного средства препарата, содержащего бетаметазона дипропионат 0,05% и антибиотик мупироцин 2% (Супироцин-Б).

Материалы и методы исследования

Всего под наблюдением находилось 33 взрослых больных, из числа которых с АтД — 24 пациента в возрасте от 18 до 34 лет и 9 больных Эк в возрасте 28–66 лет (всего 18 женщин и 15 мужчин), имевших обострение хронического рецидивирующего течения основно-

го заболевания и вторичные пиогенные осложнения кожного процесса.

Тяжесть клинических проявлений АтД определялась с помощью стандартизованного индекса SCORAD, учитывающего балльную оценку выраженности субъективных, объективных симптомов и площадь поражения [15]. Для пациентов с экземой исчислялся суммарный показатель общей тяжести экземы (ОТЭ), включающий балльную, от 0 до 10, оценку симптомов заболевания, таких как гиперемия, отечность, мокнутие, эксфолиация, зуд и др. Дополнительно у больных АтД и Эк проводилась оценка выраженности симптомов вторичной пиодермии (пустулизация, эрозии с гнойным налетом, гнойные корки, жжение, боль и др.) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Для определения видового состава микрофлоры больных АтД и Эк, до начала терапии, производился забор материала стерильным ватным тампоном с пораженной кожей, кожных складок и непораженной кожи. У больных с Эк забор производился с пораженных участков кожи с клиническими признаками вторичной инфекции. Посев полученного биоматериала производился на питательные среды с последующим его инкубированием в течение 24 часов при температуре 37 °С. Биотипирование суточной культуры проводили с использованием время-пролетной масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF (BioMerieux, VITEK MS). Метод позволяет быстро получить информацию, основан на анализе белковых молекул микроорганизмов и использовании больших баз данных для их видовой и количественной идентификации [16]. Подготовку материала перед идентификацией микроорганизмов проводили согласно инструкции производителя.

Определение чувствительности к антибиотикам патогенных микроорганизмов проводили при помощи стандартного диско-диффузионного метода [17]. Результат учитывался путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах, определялись штаммы чувствительные, резистентные, с промежуточной чувствительностью к исследуемым АМП.

Во время наблюдательного исследования пациенты получали комплексную стандартную терапию за исключением системных ГКС и антибактериальных средств. Наружно использовали мазь, содержащую бетаметазона дипропионат 0,05% и мупироцин 2% (Супироцин-Б) дважды в течение суток.

Результаты исследования

Анализ данных бактериологических исследований показал, что часто-

та обнаружения *S. aureus* на пораженной коже (в очаге пиодермии) у пациентов со средней степенью тяжести АтД ($30 < \text{SCORAD} < 60$) составила 72,4%, из них как монокультура *S. aureus* был выделен у 65,5% пациентов. На коже крупных складок золотистый стафилококк был выявлен у 62,1% обследованных больных АтД, причем в виде монокультуры у 86,2% пациентов. С участков клинически здоровой кожи у больных АтД *S. aureus* был выделен у 37,9% обследованных, при этом данный возбудитель в качестве монокультуры регистрировался у 58,6% пациентов. Вторым по частоте обнаружения из очагов поражения у 24,1%, больных АтД был выделен *S. epidermidis*; с непораженной кожи данный микроорганизм определялся у 31,0% пациентов, а с кожи крупных складок — у 20,7% больных. Другие виды микроорганизмов, такие как *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius*, бактерии рода *Enterobacter*, грибы рода *Malassezia* были обнаружены у 27,6% с пораженной кожи, у 24,1% с кожи складок и у 27,6% с непораженной кожи. В то же время у 10,3% и у 27,6% не отмечалось роста культуры в области складок и с видимо здоровой кожи соответственно (рис. 1).

Наиболее частыми ассоциациями *S. aureus* у пациентов со среднетяжелым АтД было его сочетание с другими видами *Staphylococcus* (у 48,3% больных с пораженной кожей, у 27,6% с непораженной кожей), причем половина из них приходилось на сочетание *S. aureus* с *S. epidermidis*. С кожи складок сочетаний *S. aureus* с другими видами бактерий обнаружено не было.

Выделение *S. aureus* с очага пиодермии, складок у пациентов с тяжелым АтД ($\text{SCORAD} > 60$) составило 100,0%, а с непораженной кожи — 79,2%, при этом *S. epidermidis* с пораженной кожи определялся у 12,5% пациентов, со складок у 8,3%, с непораженной кожи — у 41,7% больных. Другие виды микроорганизмов (*Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hyicus*, *Streptococcus pyogenes*, бактерии рода *Corynebacterium*) были обнаружены у 12,5% на пораженной коже, у 8,3% в области складок и у 25,0% больных на непораженной коже (рис. 2).

У пациентов с тяжелым АтД отмечено сочетание *S. aureus* с другими видами бактерий, в том числе бактериями рода *Staphylococcus* (у 17,2% больных с пораженной кожей, у 8,3% с области крупных складок, у 41,7% с непораженной кожей), причем больше половины из них также приходилось на сочетание *S. aureus* с *S. epidermidis*.

При анализе данных микробиологических исследований, полученных

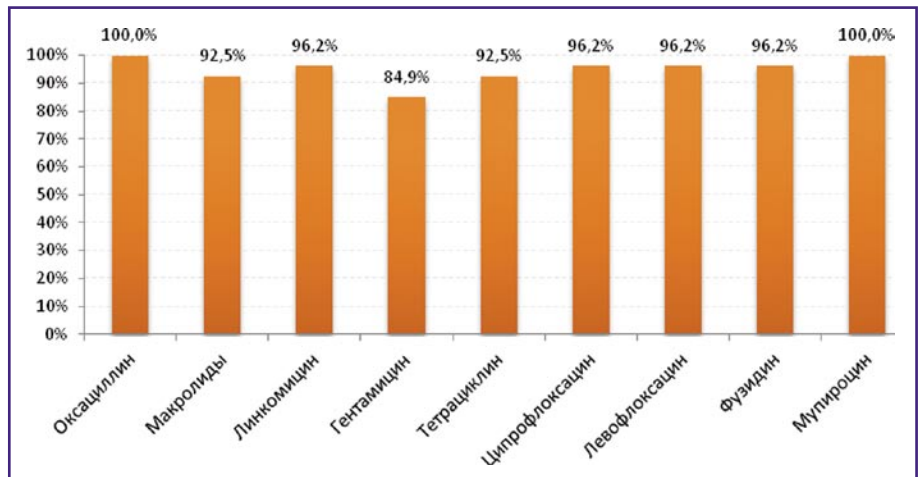


Рис. 4. Чувствительность к антимикробным препаратам изолятов *S. aureus*, культивированных с кожи больных АтД и экземой

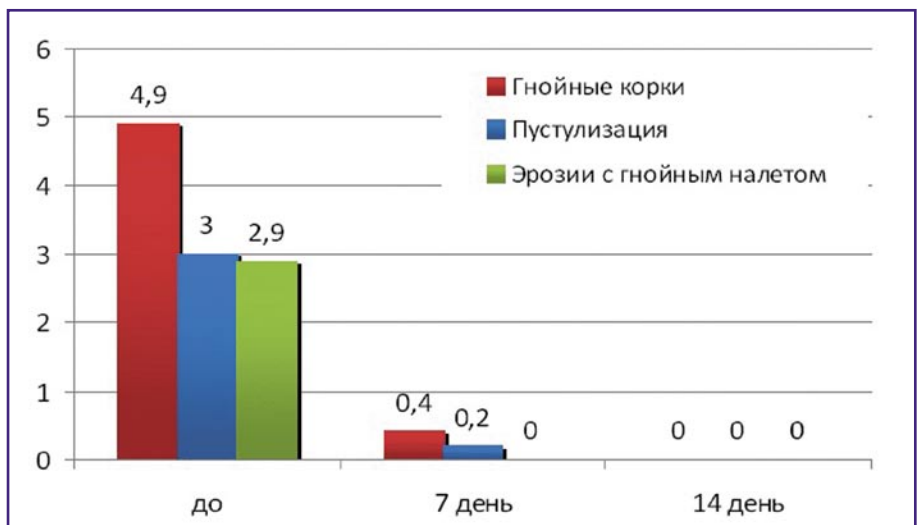


Рис. 5. Регресс проявлений вторичной пиодермии у больных АтД

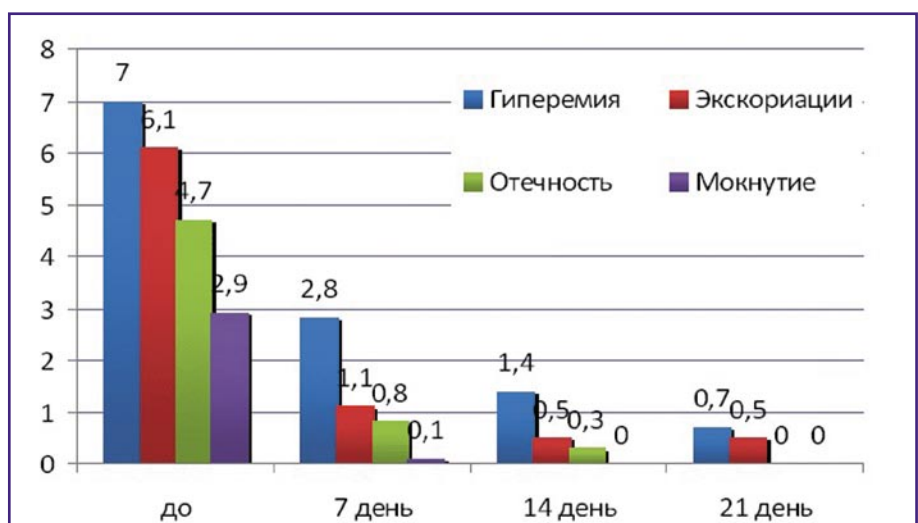


Рис. 6. Регресс объективных проявлений обострения АтД

от пациентов с Эк (истинной, микробной), было отмечено преобладание роста культур *S. aureus* (66,6% всех обследо-

ванных больных), из них монокультура была выделена у преобладающего числа пациентов (88,8%). У 33,3% больных высевался

Таблица

Характеристика клинической результативности терапии больных АтД и экземой

Показатель	SCORAD (M ± m)	ОТЭ (M ± m)
До лечения (баллы)	59,9 ± 5,1	57,2 ± 4,6
3-й день	52,5 ± 5,0	41,9 ± 4,6
7-й день	33,5 ± 5,2	12,5 ± 2,2
% регресса выраженности симптомов после 7 дней лечения	56,0 ± 7,4%	79,2 ± 9,0%
14-й день	26,9 ± 4,8	—
21-й день	11,1 ± 1,9	—
Общая длительность наружного лечения (дни)	14,3 ± 1,3	6,8 ± 1,7
% регресса выраженности симптомов после лечения	81,5 ± 8,9%	79,2 ± 9,0%

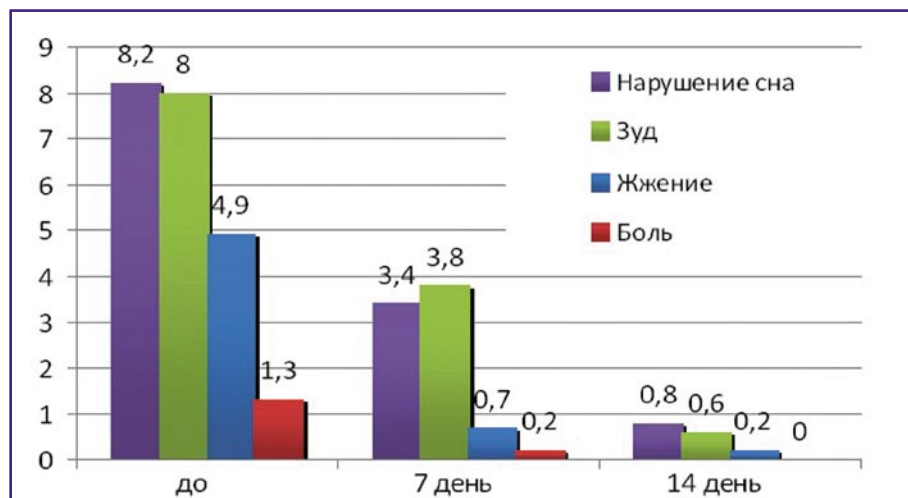


Рис. 7. Регресс субъективных симптомов АтД

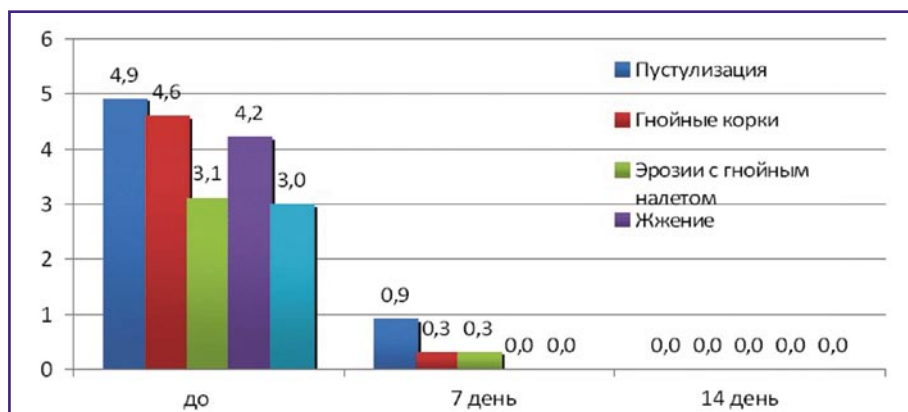


Рис. 8. Регресс проявлений вторичной пиодермии у больных экземой

S. epidermidis, причем также преобладали монокультуры — у 77,8%. У 22,2% больных Эк с пораженной кожи были выделены другие микроорганизмы (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Acinetobacter iwoffii*, *Escherichia coli*, грибы рода *Candida*), которые создавали микробные ассоциации с *S. aureus* и *S. epidermidis* (рис. 3).

При оценке антибактериальной чувствительности изолятов *S. aureus*, полученных с кожи пациентов с АтД (как с пораженных, так и с видимо не пораженных ее участков), из очагов вторич-

ной пиодермии у больных Эк не было выявлено высокой резистентности пиококков к широко применяемым антибактериальным препаратам (рис. 4).

Все изоляты *S. aureus* были чувствительны к оксациллину и мупироцину, 96,2% из них были чувствительны к фузидиевой кислоте, фторхинолонам, линкомицину, макролидам; 92,5% — к тетрациклину и 84,9% чувствительны к гентамицину. В то же время устойчивость к двум или более антибиотикам, преимущественно к гентамицину и тетрациклину, наблюдалась у 11,3% штаммов

S. aureus, изолированных от пациентов с тяжелым АтД (SCORAD > 60) и наличием вторичной инфекции. Метициллин-резистентных штаммов стафилококков выявлено не было.

Больные (24 пациента) с осложненным течением АтД в составе комплексной стандартной терапии получали наружную терапию мазью Супироцин-Б, содержащую антимикробный препарат — мупироцин 2% и топический глюкокортикостероид бетаметазона дипропионат 0,05% в течение 7–14 дней. Из числа больных АтД 15 пациентов (62,5%) были с тяжелым течением заболевания (SCORAD 63,5–87,5, среднее значение 73,2 ± 7,4), а 9 больных (37,5%) — со среднетяжелым течением (SCORAD 38–59,5, среднее значение 32,8 ± 5,6). Все больные Эк имели среднетяжелое течение процесса с локализацией очагов в области конечностей и туловища, среднее значение ОТЭ до начала лечения составило 57,2 ± 4,6 балла. Пациентам с Эк мазь Супироцин-В применялась на очаги поражения 2 раза в сутки в течение 7–10 дней согласно инструкции производителя.

В таблице представлены данные динамического клинического мониторинга за пациентами с АтД и Эк в процессе терапии, регистрируемые по среднегрупповым показателям индексов тяжести заболевания (SCORAD и ОТЭ).

У пациентов с АтД позитивная динамика кожного процесса наблюдалась уже на 3-й день лечения, а после 7 дней терапии индекс SCORAD снижался на 56,0 ± 7,4% от исходного. Средняя длительность использования мази Супироцин-Б у больных АтД составила 14,3 ± 1,3 дня (от 5 до 16 дней). К 14-му дню лечения индекс SCORAD, фиксирующий выраженность симптомов, уменьшился в среднем до 26,9 ± 4,8 балла, а после окончания терапии к 21-му дню снизился до 11,1 ± 1,9 балла, то есть на 81,5 ± 8,9% от исходного значения.

Анализ динамики регресса симптомов вторичной пиодермии у больных АтД показал, что выраженность пустулизации, гнойных корок, количества эрозий с гнойным налетом снижалась до минимальных балльных значений уже к 7-му дню лечения, к 14-му дню наблюдения — полностью исчезали (рис. 5).

Объективные симптомы АтД, характеризующие степень остроты процесса, — гиперемия, эксфолиация, отечность — значительно уменьшались к 7-му дню терапии, через 14 дней лечения были минимальными, к 21-му дню — практически регрессировали (рис. 6).

Динамика изменения субъективных ощущений у больных АтД в процессе

терапии носила аналогичный характер. До лечения пациентов наиболее сильно беспокоили зуд, нарушение сна и жжение кожи пораженных участков. На 7-е сутки лечения отмечалось выраженное уменьшение зуда, жжения, наблюдалось восстановление сна, исчезновение болезненности в местах высыпаний (рис. 7).

Анализ степени выраженности симптомов вторичной пиодермии у больных Эк выявил, что после 7 дней лечения степень пустулизации, количество гнойных корок, эрозий с гнойным налетом снизилась до минимальных балльных значений, субъективные симптомы жжения и болезненности кожи — полностью регрессировали (рис. 8).

Симптомы, характеризующие выраженность остроты экзематозного процесса, такие как гиперемия, отечность, мокнутие и эксфолиации, до начала лечения были значимо выражены (более 5–7 баллов из 10 возможных), после проведения лечения в течение первых 7 суток воспалительный процесс на коже был минимальным, а отдельные симптомы регрессировали на 77,4–80,8% от исходного значения (рис. 9).

Все наблюдаемые пациенты отмечали хорошую переносимость наружной терапии. Нежелательных лекарственных реакций на фоне применения комбинированного топического средства зафиксировано не было. После окончания лечения пациенты находились под наблюдением лечащих врачей в течение 3 месяцев. За данный период обострений кожного процесса у этих больных не отмечалось.

На рис. 10–12 представлены данные динамических клинических наблюдений за больными АтД и Эк в процессе терапии с топическим использованием препарата Супироцин-Б.

Выводы

1. Вторичные пиогенные инфекции кожи, как правило, формируются у пациентов с нарушенной иммунологической реактивностью, в том числе при хронических аллергодерматозах, таких как АтД и Эк, при этом наличие *S. aureus* в очагах и на клинически здоровой коже способствует поддержанию активности воспаления.
2. Наружная терапия дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, является неотъемлемой частью лечебного комплекса и должна проводиться с использованием современных комбинированных топических средств, содержащих АМП и топические ГКС.
3. Исследования показали, что наиболее тяжелые формы АтД сопровождаются

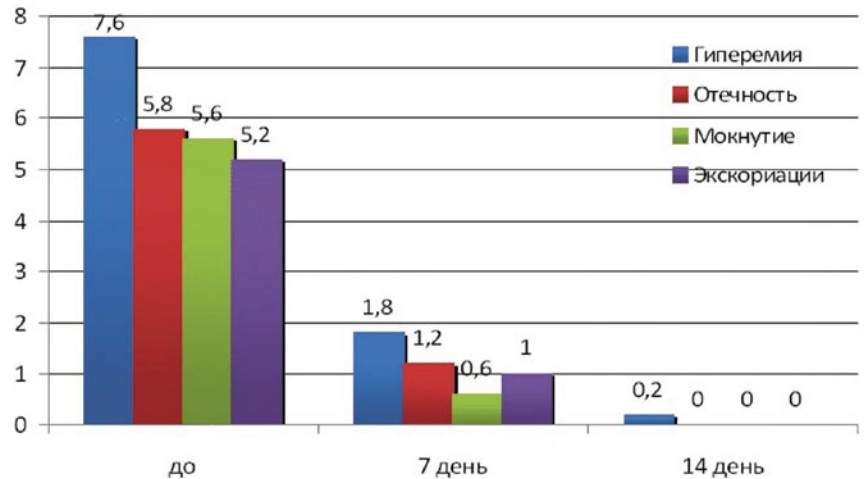
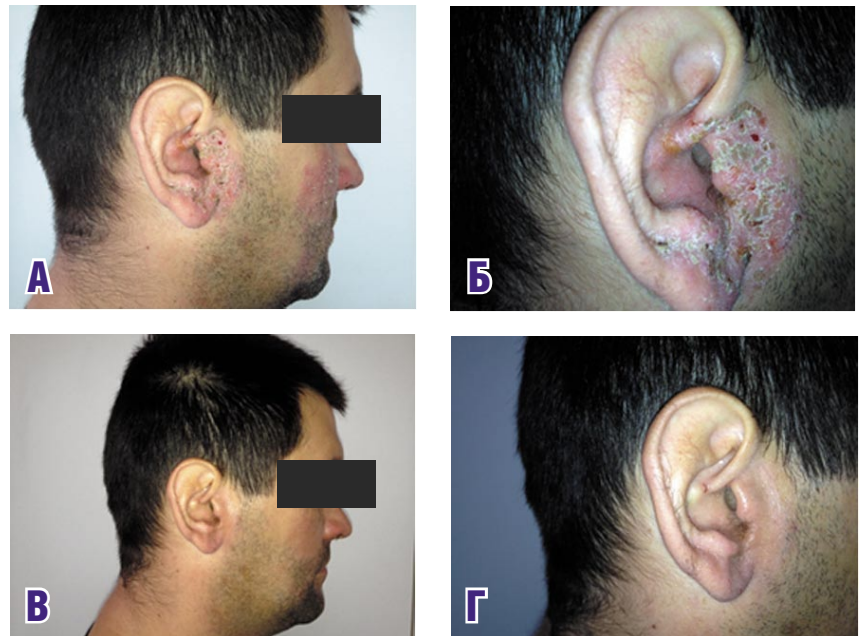


Рис. 9. Регресс объективных проявлений обострения экземы



А, Б — до лечения. Индекс SCORAD до начала лечения — 63,5 балла. В составе комплексной терапии получал наружное лечение с использованием мази Супироцин-Б в течение 7 дней (SCORAD — 30). В, Г — после окончания лечения. Индекс SCORAD 13,1 балла.

Рис. 10. Больной С., 37 лет, диагноз: АтД диссеминированный, взрослая фаза, вторичная пиодермия

- более массивным (79,2–100%) обсеменением *S. aureus* поврежденной кожи, клинически здоровой кожи, крупных складок. Наиболее часто у больных АтД фиксируется сочетанное присутствие на коже *S. aureus* в сочетании с другими видами *Staphylococcus*, причем половина из них приходится на *S. epidermidis*.
4. У пациентов с экземой (истинной, микробной) также отмечается преобладание роста культур *S. aureus* (66,6% всех обследованных больных), из них монокультура была выделена у преобладающего числа пациентов (88,8%).

5. По данным бактериологических исследований, проведенных в ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, чувствительность *S. aureus* к широко используемым антибактериальным препаратам, таким как мупироцин, фузидин, оксациллин, тетрацилин, линкомицин, макролиды и гентамицин, остается высокой.
6. В терапии вторичных пиодермитов, осложняющих течение аллергодерматозов, рационально применение комбинированных наружных средств, содержащих сильный топический глюкокортикостероидный и актуальный



А — до лечения; Б, В — после 14 дней топического применения мази Супироцин-Б.

Рис. 11. Больной О., 20 лет, диагноз: АТД распространенный, взрослая фаза (экзема кистей), вторичная пиодермия



А — до лечения; Б — после 7 дней топического применения мази Супироцин-Б.

Рис. 12. Больной М., 18 лет, диагноз: хроническая экзема, вторичная пиодермия

антимикробный компоненты, обеспечивающих этиологическое и патогенетическое санирующее воздействие.

7. Использование препарата Супироцин-Б (мазь) в составе комплексной терапии у больных АТД и экземой, осложненных пиококковой инфекцией, позволяет достигнуть регресса проявлений вторич-

ной пиодермии в сроки до 7 дней; способствуют регрессу симптомов основного заболевания на 81,5–79,2% от исходного в течение 14–21 дня терапии. ■

Литература

1. Niebuhr M., Mai U., Kapp A. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial

resistances and susceptibilities // *Exp Dermatol*. 2008; 17 (11): 953–957.

2. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кохан М. М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2000; 266.
3. Кунгуров Н. В., Торопова Н. П., Кениксфест Ю. В. и др. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больных хроническими дерматозами. Курган: Изд-во Зауралье, 2009; 212.
4. Ong P. Y., Leung D. Y. The Infectious Aspects of Atopic Dermatitis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30 (3): 309–321.
5. Pastuska M., Matych M., Kaszuba A. et al. Microorganisms in the etiopathogenesis of Atopic Dermatitis // *Postep Derm Alergol*. 2012; 19 (3): 215–221.
6. Gong J. Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // *Br J Dermatol*. 2006; 155 (4): 680–687.
7. Haslund P., Bangsgaard N. et al. *Staphylococcus aureus* and hand eczema severity // *Br J Dermatol*. 2009; 161 (4): 772–777.
8. Kedzierska A., Kapinska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization // *Br J Dermatol*. 2008; 159 (6): 1290–1299.
9. Boguniewicz M., Leung D. Y. Recent Insights into Atopic Dermatitis and Implications for Management of Infectious Complications // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (1): 4.
10. Breuer K., Haussler S., Kapp A., Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2002; 147: 55–61.
11. Farajzadeh S., Rahnema Z., Kamyabi Z., Ghavidel B. Bacterial colonization and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis // *Dermatology Online Journal*. 2008; 14 (7): 21.
12. Corrigan D. K., Schulze H., Henihan G. et al. Development of a PCR-free electrochemical point of care test for clinical detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // *Analyst*. 2013; 138 (22): 6997–7005.
13. Chung H. J., Jeon H. S., Sung H. et al. Epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions // *Journal of clinical microbiology*. 2008; 46 (3): 991–995.
14. Huang J. T., Abrams M., Tlougan B. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* Colonization in Atopic Dermatitis Decreases Disease Severity // *Pediatrics*. 2009; 123 (5): 808–814.
15. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. 1993; 186 (1): 23–31.
16. Wieser A. W., Schneider L., Jung J., Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review) // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; 93 (3): 965–974.
17. Bauer A. W., Kirby W. M., Sherris J. C., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method // *Am J Clin Pathol*. 1966; 45 (4): 493–496.

Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы — путь к персонифицированной терапии

П. В. Колхир¹, кандидат медицинских наук

О. Ю. Олисова, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Разработана классификация, позволяющая предсказывать наличие или отсутствие ответа на терапию стандартными дневными дозами антигистаминных препаратов II поколения, а также тяжесть заболевания и качество жизни больных хронической спонтанной крапивницей (ХСК). Такой подход позволяет персонифицировать лечение больных ХСК.

Ключевые слова: хроническая крапивница, эндотипическая классификация, индивидуальная эффективность, антигистаминные препараты, биомаркеры, общий IgE, СРБ, СОЭ, D-димер, фибриноген.

Abstract. They developed classification which allows to forecast presence or absence of response to the therapy of standard daily dosage of II generation antihistamine preparations, as well as the disease severity and life quality for the patients with chronic spontaneous nettle-rash (CSN). This approach allows to personify the treatment for CSN patients.

Keywords: chronic disease, endotypical classification, efficiency, antihistamine preparations, biomarkers, general IgE, CRP, ESR, D-dimmer, fibrinogen.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — заболевание кожи, механизм развития которой связан с деградацией тучных клеток и появлением волдырей, зуда и/или ангиоотеков в течение > 6 недель при отсутствии диагностируемых специфических причин. Проблема ХСК остается одной из наиболее актуальных как в дерматологии, так и в аллергологии в связи с широким распространением, высокой частотой госпитализаций, значительным снижением качества жизни пациентов и недостаточной эффективностью и безопасностью существующих методов лечения. Антигистаминные препараты (АГП) II поколения в стандартных дневных дозах являются средствами выбора для лечения ХСК, но эффективны лишь у ~50% больных. Последнее может объясняться различиями в индивидуальных патофизиологических механизмах у разных больных с крапивницей.

Согласно современным представлениям ХСК рассматривается как аутоиммунное заболевание как минимум у части больных. На это указы-

вает Т-лимфоцитарная инфильтрация в области высыпаний, характерный для аутоиммунитета цитокиновый профиль, положительный ответ на внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (ТАС) и иммуносупрессивную терапию, например циклоспорин, и высокая частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний, например аутоиммунный тиреоидит.

Считается, что у 25–60% больных ХСК патогенез опосредован присутствием функциональных IgG-аутоантител к молекулам IgE или к α -субъединицам рецепторов Fc ϵ R1 на тучных клетках и базофилах. Недавно была описана IgE-аутореактивность, возникающая из-за синтеза ауто-IgE-антител против двухспиральной ДНК, тиреоглобулина, тиреопероксидазы и других аутоантигенов. У таких больных отмечается повышение уровня общего IgE, возможно связанное с наличием ауто-IgE-антител, но не со специфическими антителами IgE к аллергенам. Похожие аутоантитела IgE были выявлены при других аутоиммунных болезнях, в частности при системной красной волчанке (СКВ), что может указывать на общность патогенеза при обеих болезнях и объяснять развитие ХСК у больных СКВ.

Известно, что ХСК, опосредованная IgG-аутореактивностью, протекает

более тяжело и длительно и устойчива к терапии АГП. При этом у многих больных наблюдается не только положительный ТАС, но также повышение уровня маркеров воспаления, например С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов. С другой стороны, маркеры IgE-аутореактивности и ее ассоциация с тяжестью ХСК и ответом на АГП II поколения пока не описана. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) изучение и характеристика таких диагностических биомаркеров ХСК, определяющих патофизиологические подгруппы (эндоотипы) заболевания и прогнозирующих ответ на лечение, является перспективным направлением научных исследований в отношении крапивниц вообще.

Таким образом, целью нашего исследования явилась разработка эндотипической классификации ХСК на основе изучения комплекса диагностических биомаркеров «аллергии» (общий IgE), аутоиммунитета (ответ на ТАС), воспаления (СОЭ, СРБ) и коагуляции (D-димер, фибриноген) для дифференцированного и персонифицированного подхода к диагностике и терапии заболевания.

¹ Контактная информация:
arthate@yandex.ru

Таблица 1

Корреляции между переменными					
Коэффициент корреляции Пирсона	Общий IgE	СОЭ	СРБ	D-димер	Фибриноген
Качество жизни (CU-Q2oL*)					
r	0,338	–0,309	–0,400	–0,478	–0,312
p	0,002	0,004	< 0,001	< 0,001	0,004
Тяжесть болезни (UAS**)					
r	–0,350	0,271	0,237	0,323	0,174
p	0,001	0,013	0,03	0,003	0,114
Примечание. * Более высокие значения опросника указывали на более высокое качество жизни; ** более высокие значения опросника указывали на более тяжелое течение.					

Таблица 2

Результаты дискриминантного анализа: статистика по группам					
Ответ на АГП	Переменные	Среднее значение	Стандартные отклонения	N валидных (по списку)	
				невзвешенных	взвешенных
Есть эффект	СОЭ	0,7151	0,39204	42	42,000
	D-димер	2,1248	0,38680	42	42,000
	СРБ	0,2859	0,67520	42	42,000
	UAS	3,3810	1,48081	42	42,000
	CU-Q2oL	63,8143	13,22093	42	42,000
	Фибриноген	0,4647	0,09294	42	42,000
	IgE	1,9068	0,75460	42	42,000
Нет эффекта	СОЭ	1,0797	0,35109	42	42,000
	D-димер	2,6728	0,47994	42	42,000
	СРБ	0,7965	0,58296	42	42,000
	UAS	4,3095	1,48961	42	42,000
	CU-Q2oL	49,8214	15,44157	42	42,000
	Фибриноген	0,5384	0,13369	42	42,000
	IgE	1,5266	0,78568	42	42,000
Всего	СОЭ	0,8974	0,41285	84	84,000
	D-димер	2,3988	0,51347	84	84,000
	СРБ	0,5412	0,67751	84	84,000
	UAS	3,8452	1,54837	84	84,000
	CU-Q2oL	56,8179	15,92696	84	84,000
	Фибриноген	0,5016	0,12029	84	84,000
	IgE	1,7167	0,78918	84	84,000

Таблица 3

Критерии равенства групповых средних			
	Лямбда Уилкса	F	Значимость
СОЭ	0,803	20,157	0,000
D-димер	0,712	33,190	0,000
СРБ	0,856	13,756	0,000
UAS	0,909	8,209	0,005
CU-Q2oL	0,805	19,901	0,000
Фибриноген	0,905	8,598	0,004
Общий IgE	0,941	5,118	0,026

Материалы и методы исследования

В ходе работы мы обследовали 84 больных мужчин и женщин в возрас-

те от 16 до 80 лет с ХСК различной тяжести. Набор пациентов проводили с сентября 2012 г. по январь 2015 г. во время амбулаторных приемов и консультаций

в стационаре в клинике кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. Перед проведением обследования у пациентов получено информированное согласие. Больных ХСК включали в исследование в соответствии с критериями включения: возраст старше 16 лет и персистирующее течение крапивницы с рецидивированием не менее 2 раз в неделю в течение > 6 недель. Диагноз ХСК выставляли на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины и физикального осмотра. Крапивницу определяли как спонтанную с известной или неизвестной причиной (идиопатическая) в случае длительности заболевания > 6 недель и исключения других возможных форм хронической крапивницы и уртикарного васкулита. Протокол обследования больных ХСК, включенных в исследование, состоял из оценки жалоб, анамнеза, физикального осмотра и результатов лабораторных исследований. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью русской версии стандартизированного специфического для ХСК опросника CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, опросник по оценке качества жизни пациентов с хронической крапивницей; Baiardini I. и соавт., 2005; Некрасова Е.Е. и соавт., 2010). Тяжесть заболевания устанавливали по шкале оценки тяжести/активности течения ХСК (UAS, urticaria activity score) согласно критериям европейского согласительного документа. Определение СОЭ проводили методом Вестергрена, уровня общего IgE, D-димера и фибриногена в сыворотке крови — с помощью иммуноферментного анализа, СРБ — с помощью высокочувствительного нефелометрического метода. Для оценки кожной аутореактивности применяли внутрикожный тест с аутологичной сывороткой согласно рекомендациям международного консенсуса.

Оценку КЖ, активности болезни и забор крови на биомаркеры осуществляли через 3–5 дней после отмены первоначального лечения. После этого больным назначали АГП II поколения в стандартных дневных дозах на срок 5–7 дней. Лечение проводили левомецетиризином или фексофенадином в дозе 1 таблетка 1 раз в день, при неэффективности терапии в первые 2–3 дня пациент мог самостоятельно заменить препарат на другой АГП II поколения в тех же дозах по собственному выбору. Эффект от терапии оценивали на 5–7 день при опросе и осмотре больного. АГП были

эффективны у 42 (50%) и неэффективны у других 42 (50%) больных.

Для построения базы данных и обработки информации использовали программу Microsoft Excel 2010, SPSS версии 22. Для оценки различий между выборками применяли U-критерий Манна–Уитни, для оценки корреляций между значениями биомаркеров по номинальным переменным — χ^2 -критерий Пирсона и интервальным — коэффициент корреляции Пирсона®. Для определения силы связи между переменными применяли коэффициент Крамера V ($V \geq 0 \leq 0,3$ — сила связи слабая; $V > 0,3 \leq 0,69$ — сила связи умеренная; $V > 0,7$ — сильная связь). Связь считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$.

Классифицирование ХСК на 2 подгруппы по ответу на терапию стандартными дневными дозами АГП II поколения (наличие/отсутствие ответа) в зависимости от набора биомаркеров проводили с помощью дискриминантного анализа — статистической процедуры классифицирования, позволяющей предсказать принадлежность индивидуумов к двум или более непересекающимся группам. Индивидуум причислялся к одной из двух групп на основании признаков (независимых переменных-предикторов), к которым относили СОЭ, СРБ, D-димер, фибриноген, общий IgE, значения CU-Q2oL и UAS. Перед началом анализа данные переменных (СОЭ, D-димер, фибриноген, СРБ, общий IgE) были трансформированы к нормальному распределению, что является одним из условий проведения дискриминантного анализа. На начальном этапе анализа для предполагаемых предикторов формировалась корреляционная матрица (общая внутригрупповая корреляционная матрица).

Результаты

В исследование было включено 25 (29,8%) пациентов мужского пола и 59 (70,2%) — женского (соотношение 1 : 2,4). Возраст пациентов варьировал от 16 до 77 лет, среднее значение было равно $36,9 \pm 13,2$ г, медиана — 33. Минимальная длительность ХСК составила 0,2 г, максимальная — 43 г, среднее значение $4,5 \pm 7,4$ г, медиана — 1,0.

Эффект от приема АГП чаще отмечался в группе больных крапивницей средней и легкой тяжести, чем тяжелой (77,1 против 22,9%, $\chi^2_1 = 5,323$; $p = 0,021$; $V = 0,268$), а также — у больных легкой крапивницей, чем тяжелой (66,7 против 42,6%, $\chi^2_1 = 3,696$; $p = 0,05$; $V = 0,228$).

Таблица 4
Объединенные внутригрупповые матрицы

Корреляция	СОЭ	D-димер	СРБ	UAS	CU-Q2oL	Фибриноген	IgE
СОЭ	1,000	0,289	0,410	0,161	-0,140	0,431	-0,034
D-димер	0,289	1,000	0,440	0,200	-0,318	0,479	-0,153
СРБ	0,410	0,440	1,000	0,139	-0,280	0,357	-0,132
UAS	0,161	0,200	0,139	1,000	-0,512	0,089	-0,300
CU-Q2oL	-0,140	-0,318	-0,280	-0,512	1,000	-0,206	0,265
Фибриноген	0,431	0,479	0,357	0,089	-0,206	1,000	0,120
IgE	-0,034	-0,153	-0,132	-0,300	0,265	0,120	1,000

Таблица 5
Результаты классификации (79,8% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно)

Исходный	Ответ на АГП	Предсказанная принадлежность к группе		Всего
		Есть эффект	Нет эффекта	
Количество	Есть эффект	33	9	42
	Нет эффекта	8	34	42
%	Есть эффект	78,6	21,4	100,0
	Нет эффекта	19,0	81,0	100,0

У больных с положительным ТАС чаще наблюдали более тяжелое заболевание (средний ранг: 42,84 против 31,13; $U = 895$; $p = 0,019$), повышение уровней СРБ (средний ранг: 43,02 против 31,94; $U = 901$; $p = 0,031$) и D-димера (средний ранг: 42,97 против 30,95; $U = 900,5$; $p = 0,019$), чем в группе пациентов с отрицательным ТАС. Кроме того, у больных с ТАС+ имелась тенденция к более выраженному снижению КЖ ($p = 0,08$), хотя статистически значимой разницы в ответе на АГП у больных с ТАС+ и ТАС- выявлено не было ($p = 0,656$).

Была обнаружена статистически значимая корреляция между уровнями общего IgE, СОЭ, СРБ и D-димера с тяжестью болезни. Из табл. 1 видно, что только уровень общего IgE положительно коррелирует с КЖ и отрицательно — с тяжестью болезни.

В табл. 2 приведены результаты дискриминантного анализа: средние значения, стандартные отклонения и количество наблюдений для всех переменных из обеих групп и для каждой группы в отдельности. По средним значениям уже заметно, что для больных с хорошим эффектом от АГП характерны: более высокий уровень общего IgE (1,9 против 1,5) и более низкие уровни D-димера (2,1 против 2,6), фибриногена (0,46 против 0,53), СРБ (0,28 против 0,79) и СОЭ (8,2 против 16), а также более высокое КЖ (63,8 против 49,8) и более легкое течение ХСК (3,38 против 4,3).

В табл. 3 показано, насколько значительно различаются между собой обе

группы больных по средним значениям используемых переменных. Обнаружено значимое различие между обеими группами по всем переменным ($p < 0,05$), что указывает на то, что эти переменные обладают разделяющими (дискриминирующими) особенностями, позволяющими судить об отношении к одной из двух групп (хороший/плохой эффект от АГП).

В табл. 4 приводится корреляционная матрица для всех переменных, причем коэффициенты были рассчитаны для обеих групп, а потом усреднены. Наблюдается положительная корреляция между уровнями D-димера, фибриногена, СРБ и СОЭ: при высоком уровне маркеров коагуляции отмечается высокий уровень маркеров воспаления, и эти показатели чаще наблюдаются у больных с отсутствием эффекта от АГП. Кроме этого присутствует отрицательная корреляция между значениями КЖ и уровнями D-димера и СРБ, между уровнем общего IgE и тяжестью болезни, КЖ и тяжестью болезни и положительная — между IgE и КЖ.

Таким образом, предиктором группы больных с хорошим терапевтическим ответом от АГП II поколения служит высокий уровень общего IgE, а предикторами больных ХСК с отсутствием/слабым ответом на АГП — высокий уровень маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и коагуляции (D-димер, фибриноген). Чтобы отчетливее разделить обе группы, применяли расчет и анализ коэффициентов дискриминантной функции. Мерой удачности раз-

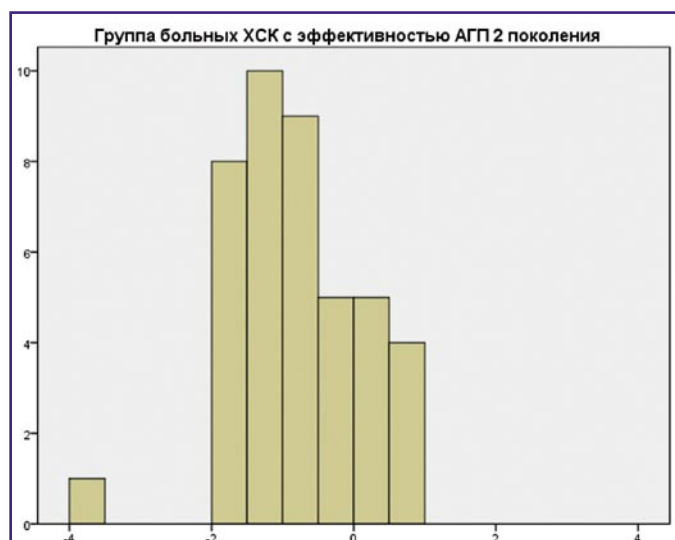


Рис. 1. Значения канонической дискриминантной функции для группы больных с хорошим эффектом от приема АГП II поколения в стандартных дневных дозах (среднее = $-0,77 \pm 0,913$)

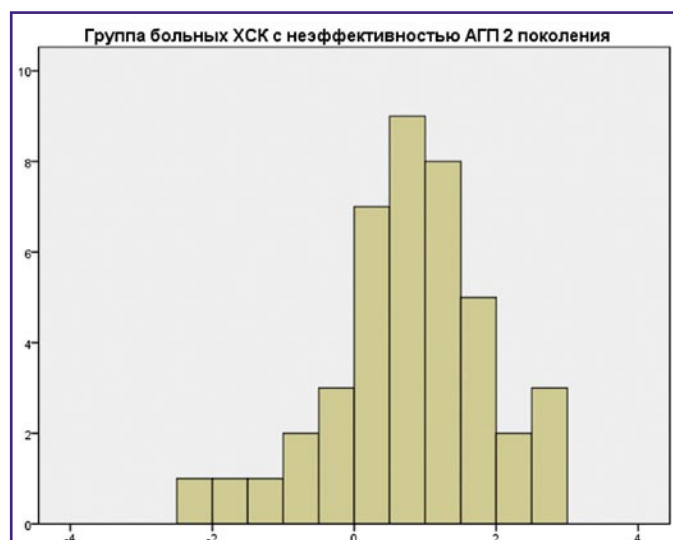


Рис. 2. Значения канонической дискриминантной функции для группы больных с отсутствием эффекта от приема АГП II поколения в стандартных дневных дозах (среднее = $0,77 \pm 1,08$)

деления служит корреляционный коэффициент между рассчитанными значениями дискриминантной функции и показателем принадлежности к группе. В нашем случае он равен 0,616, что является удовлетворительным. На «качество» дискриминантной функции указывает собственное значение, которое в нашем случае равно 0,612 и указывает на вполне удачно подобранные дискриминантные функции.

Тест Лямбда Уилкса позволяет выяснить, насколько значимо отличаются друг от друга средние значения

дискриминантной функции в обеих группах. В нашем случае значение Лямбда Уилкса равно 0,620, $\chi^2 = 37,471$, а $p < 0,001$, что указывает на очень значимое различие.

Результаты классификации с указанием точности попадания прогнозов представлены в табл. 5. Общее количество наблюдений по каждой из групп оказалось равно 42. В группе с положительным эффектом от приема АГП корректно спрогнозировано было 33 наблюдения (78,6%), а 9 наблюдений (21,4%) было по ошибке отнесено ко второй группе. К группе больных без ответа

на АГП было корректно спрогнозировано 34 наблюдения (81%), а по ошибке отнесено — 8 (19%). Итоговый результат: 79,8% наблюдений было классифицировано правильно, что может расцениваться как очень хороший результат. Значения канонической дискриминантной функции представлены на рис. 1 и 2. Отмечается незначительное перекрытие распределений между обеими группами, что указывает на хорошую дискриминантную функцию.

Обсуждение

АГП II поколения — препараты выбора для лечения ХСК. Их эффективность и безопасность доказана во многих научных исследованиях. В стандартных дневных дозах (как правило, 1 т/сутки) они эффективны лишь у 40–50% больных, а у остальных требуется повышение их суточной дозы до 2–4 раз («off-label») или добавление препаратов 2–3 линии (циклоспорин, монтелукаст, омализумаб).

Полученные нами результаты дискриминантного анализа показали, что больные ХСК могут быть отнесены к одной из двух групп (эндотипов) по терапевтическому ответу на АГП II поколения в стандартных дневных дозах в зависимости от уровня прогностических биомаркеров. Для больных с хорошим эффектом от АГП характерны более высокий уровень общего IgE и более низкие уровни D-димера, фибриногена, СРБ и СОЭ. Кроме того, мы обнаружили, что высокий уровень общего IgE указывает на незначительное снижение качества жизни ($r = 0,338$,

Таблица 6

Характеристика выделенных эндотипов			
Критерии		Эндотип 1: аутореактивность IgE?	Эндотип 2: активное воспаление и активация коагуляции (аутореактивность IgG?)
Биомаркеры с доказанной принадлежностью к одной из групп*			
Ответ на терапию стандартными дневными дозами АГП II поколения		Хороший	Плохой/отсутствует
Тяжесть крапивницы		Легкая/средняя	Тяжелая
Качество жизни		Нормальное/снижено незначительно	Низкое
Уровень биомаркеров «аллергии»	Общий IgE	Высокий	Нормальный
Уровень биомаркеров коагуляции	D-димер	Нормальный	Повышен
	Фибриноген	Нормальный	Повышен
Уровень биомаркеров воспаления	СОЭ	Нормальный	Повышен
	СРБ	Нормальный	Повышен
Биомаркеры с возможной принадлежностью к одной из групп**			
Ответ на ТАС		Отрицательный	Положительный

Примечание. * По результатам дискриминантного анализа в зависимости от ответа на терапию АГП II поколения в стандартных дневных дозах; ** по результатам выявленных корреляций.

$p = 0,002$) и ХСК легкой или средней тяжести ($r = -0,350$, $p = 0,001$), в отличие от данных других исследований, где он предлагался как маркер тяжелой ХСК. Можно предположить, что увеличение общего IgE в сыворотке крови может быть отражением IgE-аутореактивности и позволяет дифференцировать IgG- и IgE-аутореактивность в подгруппах больных аутоиммунной ХСК. Это, а также другие возможные причины повышения общего IgE, например, из-за сопутствующих аллергических заболеваний требуют дальнейшего изучения.

С одной стороны, измерение уровня общего IgE перед началом лечения позволит спрогнозировать ответ на стандартные дозы АГП II поколения и тем самым оптимизировать терапию у больных ХСК. С другой стороны, высокий уровень маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и активации коагуляции (D-димера, фибриногена) характерен для больных с отсутствием ответа на стандартные дозы АГП II поколения, тяжелым заболеванием ($r = 0,271$, $p = 0,013$; $r = 0,237$, $p = 0,03$ и $r = 0,323$, $p = 0,003$ соответственно, кроме фибриногена) и значительно сниженным качеством жизни ($r = -0,309$, $p = 0,004$; $r = -0,400$, $p < 0,001$; $r = -0,478$, $p < 0,001$ и $r = -0,312$, $p = 0,004$ соответственно). Это предполагает переход на вторую ступень лечения и увеличение дозы препаратов согласно рекомендациям.

Таким образом, второй эндотип опосредован выраженным воспалением, активацией каскада коагуляции и, возможно, аутореактивностью IgG, определяемой в виде положительного теста с аутосывороткой у многих больных. Тем не менее, мы не выявили статистически значимых различий в ответе на АГП среди больных с ТАС+ и ТАС-, что отличается от результатов одних исследований и подтверждается данными других. Таким образом, вопрос, является ли ответ на ТАС значимым маркером эффективности АГП, требует дальнейшего изучения в большей когорте больных.

Повышение уровня D-димера указывает на активацию коагуляционного каскада в результате экспрессии тканевого фактора эозинофилами и образования тромбина. Действие тромбина на рецепторы, активируемые протеазами (PAR) 1 и 2 на ТК, приводит к дегрануляции ТК, увеличению сосудистой проницаемости с последующим развитием симптомов ХСК. Предполагается, что активация коагуляции может возникать в результате активации эозинофилов цитокинами или аутоантителами к низкоаффинным рецепторам FcεRII.

Результаты как нашего, так и более ранних исследований показали, что повышение уровня D-димера связано с более тяжелым и активным заболеванием. Мы также обнаружили, что концентрация D-димера чаще увеличивается у больных с положительным ТАС ($p = 0,019$), также как и уровень СРБ ($p = 0,031$), что может указывать на тесную взаимосвязь коагуляции, воспаления и IgG-аутореактивности у части больных ХСК.

Обобщенная характеристика выделенных эндотипов представлена в табл. 6.

Таким образом, разработанная нами классификация позволяет предсказывать вероятность наличия или отсутствия ответа на терапию стандартными дневными дозами АГП II поколения, а также тяжесть заболевания и КЖ больных путем определения уровней комплекса биомаркеров в сыворотке крови: аллергии (общий IgE), воспаления (СОЭ, СРБ) и коагуляции (D-димер, фибриноген). Согласно приведенным данным, эти анализы обладают достаточной степенью достоверности для отнесения больных к тому или иному эндотипу и при этом являются экономичными и простыми в исполнении в повседневной клинической практике. Такой подход позволяет в значительной степени персонифицировать лечение больных ХСК и открывает перспективы для дальнейшего исследования механизмов IgG- и IgE-аутореактивности, лежащих в основе развития болезни в подгруппах пациентов с ХСК. ■

Литература

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G.W., Church M.K., Ersina L.F., Gimenez-Arnau A., Godse K., Goncalo M., Grattan C., Hebert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Abdul Latiff A.H., Mathelier-Fusade P., Metz M., Nast A., Saini S.S., Sanchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Simons F.E., Staubach P., Sussman G., Toubi E., Vena G.A., Wedi B., Zhu X.J., Maurer M. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Т. 69. № 7. С. 868–887.
2. Развалова А. В. Комплексная клинико-экономическая и фармакоэпидемиологическая оценка противоаллергических препаратов — путь оптимизации лечения и профилактики аллергодерматозов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2010.
3. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M.W. The impact of chronic urticaria on the quality of life // *Br J Dermatol*. 1997. Т. 136. № 2. С. 197–201.
4. Bernstein J.A., Lang D.M., Khan D.A., Craig T., Dreyfus D., Hsieh F., Sheikh J., Weldon D., Zuraw B., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C.R., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S.A., Wallace D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Т. 133. № 5. С. 1270–1277.
5. Humphreys F., Hunter J.A. The characteristics of urticaria in 390 patients // *Br J Dermatol*. 1998. Т. 138. № 4. С. 635–638.
6. Stitt J.M., Dreskin S.C. Urticaria and autoimmunity: where are we now? // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Т. 13. № 5. С. 555–562.
7. Bagnasco M., Minciullo P.L., Saraceno G.S., Gangemi S., Benvenuto S. Urticaria and thyroid autoimmunity // *Thyroid*. 2011. Т. 21. № 4. С. 401–410.
8. Napoli D.C., Freeman T.M. Autoimmunity in chronic urticaria and urticarial vasculitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001. Т. 1. № 4. С. 329–336.
9. Grattan C.E., Boon A.P., Eady R.A., Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990. Т. 93. № 2–3. С. 198–204.
10. Lopes A., Machado D., Pedreiro S., Henriques A., Silva I., Tavares B., Inacio M.J., Chieira C., Martinho A., Pais M.L., Pereira C., Paiva A. Different frequencies of Tc17/Tc1 and Th17/Th1 cells in chronic spontaneous urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. Т. 161. № 2. С. 155–162.
11. Atwa M.A., Emara A.S., Youssef N., Bayoumy N.M. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-alpha among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014. Т. 28. № 4. С. 469–474.
12. Chang T.W., Chen C., Lin C.J., Metz M., Church M.K., Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2014.
13. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., Knol E.F., Maurer M., Raap U., Schmid-Grendelmeier P., Skov P.S., Grattan C.E. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria // *Allergy*. 2013. Т. 68. № 1. С. 27–36.
14. Neverman L., Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Т. 2. № 4. С. 434–438.
15. O'Donnell B.F., O'Neill C.M., Francis D.M., Niimi N., Barr R.M., Barlow R.J., Kobza Black A., Welsh K.I., Greaves M.W. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria // *Br J Dermatol*. 1999. Т. 140. № 5. С. 853–858.
16. Cebeci F., Tanrikut A., Topcu E., Onsun N., Kurtulmus N., Uras A.R. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity // *Eur J Dermatol*. 2006. Т. 16. № 4. С. 402–405.
17. Kaplan A.P. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Т. 114. № 3. С. 465–474; quiz 475.
18. Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P., Kinet J.P., Kaplan A.P. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1997. Т. 99. № 4. С. 461–465.

19. Gruber B. L., Baeza M. L., Marchese M. J., Agnello V., Kaplan A. P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes // *J Invest Dermatol*. 1988. T. 90. № 2. C. 213–217.
20. Hide M., Francis D. M., Grattan C. E., Hakimi J., Kochan J. P., Greaves M. W. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria // *N Engl J Med*. 1993. T. 328. № 22. C. 1599–1604.
21. Fiebiger E., Maurer D., Holub H., Reininger B., Hartmann G., Woisetschlager M., Kinet J. P., Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? // *J Clin Invest*. 1995. T. 96. № 6. C. 2606–2612.
22. Ferrer M., Kinet J. P., Kaplan A. P. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc (epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. T. 101. № 5. C. 672–676.
23. Hataeda Y., Kashiwakura J., Hayama K., Fujisawa D., Sasaki-Sakamoto T., Terui T., Ra C., Okayama Y. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. T. 161 Suppl 2. C. 154–158.
24. Kashiwakura J., Okayama Y., Furue M., Kabashima K., Shimada S., Ra C., Siraganian R. P., Kawakami Y., Kawakami T. Most Highly Cytokinegenic IgEs Have Polyreactivity to Autoantigens // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012. T. 4. № 6. C. 332–340.
25. Atta A. M., Sousa C. P., Carvalho E. M., Sousa-Atta M. L. Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus // *Braz J Med Biol Res*. 2004. T. 37. № 10. C. 1497–1501.
26. Atta A. M., Santiago M. B., Guerra F. G., Pereira M. M., Sousa Atta M. L. Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in systemic Lupus Erythematosus // *Int Arch Allergy Immunol*. 2010. T. 152. № 4. C. 401–406.
27. Konstantinou G. N., Asero R., Maurer M., Sabroe R. A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C. E. EAACI/GA (2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria // *Allergy*. 2009. T. 64. № 9. C. 1256–1268.
28. Ucmak D., Akkurt M., Toprak G., Yesilova Y., Turan E., Yildiz I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria // *Postepy Dermatol Alergol*. 2013. T. 30. № 3. C. 146–151.
29. Takahagi S., Mihara S., Iwamoto K., Morioka S., Okabe T., Kameyoshi Y., Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria // *Allergy*. 2010. T. 65. № 5. C. 649–656.
30. Piconi S., Trabattini D., Iemoli E., Fusi M. L., Villa M. L., Milazzo F., Clerici M. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2002. T. 128. № 1. C. 59–66.
31. Papadopoulos N. G., Agache I., Bavbek S., Bilo B. M., Braidó F., Cardona V., Custovic A., Demonchy J., Demoly P., Eigenmann P., Gayraud J., Grattan C., Heffler E., Hellings P. W., Jutel M., Knol E., Lotvall J., Muraro A., Poulsen L. K., Roberts G., Schmid-Grendelmeier P., Skevaki C., Triggiani M., Vanree R., Werfel T., Flood B., Palkonen S., Savli R., Allegri P., Annesi-Maesano I., Annunziato F., Antolin-Amerigo D., Apfelbacher C., Blanca M., Bogacka E., Bonadonna P., Bonini M., Boyman O., Brockow K., Burney P., Buters J., Butiene I., Calderon M., Cardell L. O., Caubet J. C., Celenk S., Cichocka-Jaros E., Cingi C., Couto M., Dejong N., Del Giacco S., Douladiris N., Fassio F., Fauquert J. L., Fernandez J., Rivas M. F., Ferrer M., Flohr C., Gardner J., Genuneit J., Gevaert P., Groblewska A., Hamelmann E., Hoffmann H. J., Hoffmann-Sommergruber K., Hovhannissyan L., Hox V., Jahnsen F. L., Kalayci O., Kalpaklioglu A. F., Kleine-Tebbe J., Konstantinou G., Kurowski M., Lau S., Lauener R., Lauerma A., Logan K., Magnan A., Makowska J., Makrinioti H., Mangina P., Manole F., Mari A., Mazon A., Mills C., Mingomataj E., Niggemann B., Nilsson G., Ollert M., O'Mahony L., O'Neil S., Pala G., Papi A., Passalacqua G., Perkin M., Pfaar O., Pitsios C., Quirce S., Raap U., Raulf-Heimsoth M., Rhyner C., Robson-Ansley P., Alves R. R., Roje Z., Rondon C., Rudzeviciene O., Rueff F., Rukhadze M., Rumi G., Sackesen C., Santos A. F., Santucci A., Scharf C., Schmidt-Weber C., Schwyder B., Schwarze J., Senna G., Sergejeva S., Seys S., Siracusa A., Skypala I., Sokolowska M., Spertini F., Spiwak R., Sprickelman A., Sturm G., Swoboda I., Terreehorst I., Toskala E., Traidl-Hoffmann C., Venter C., Vlieg-Boerstra B., Whitacker P., Worm M., Xepapadaki P., Akdis C. A. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA // *Clin Transl Allergy*. 2012. T. 2. № 1. C. 21.
32. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M. K., Gimenez-Arnau A., Grattan C. E., Kapp A., Merk H. F., Rogala B., Saini S., Sanchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Schunemann H., Staubach P., Vena G. A., Wedi B., Maurer M. EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. 2009. T. 64. № 10. C. 1417–1426.
33. Некрасова Е. Е., Развалова А. В., Малюжинская Н. В. Разработка русской версии опросника CU-Q2oL для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. T. 4. C. 282–285.
34. Baiardini I., Pasquali M., Braidó F., Fumagalli F., Guerra L., Compalati E., Braga M., Lombardi C., Fassio O., Canonica G. W. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL) // *Allergy*. 2005. T. 60. № 8. C. 1073–1078.
35. Zuberbier T., Grattan C., Maurer M. Urticaria and angioedema. Berlin: Springer, 2010.
36. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? // *Allergy*. 2008. T. 63. № 6. C. 777–780.
37. Оносов А. А. Многомерный статистический анализ в прикладных социологических исследованиях. Учебное пособие курса подготовки по специальности «Социология». М.: РУДН, факультет гуманитарных и социальных наук, кафедра социологии, 2012.
38. Charles N., Hardwick D., Daugas E., Illei G. G., Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis // *Nat Med*. 2010. T. 16. № 6. C. 701–707.
39. Sabroe R. A., Seed P. T., Francis D. M., Barr R. M., Black A. K., Greaves M. W. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilon RI or anti-IgE autoantibodies // *J Am Acad Dermatol*. 1999. T. 40. № 3. C. 443–450.
40. Caproni M., Volpi W., Gioni B., Cardinali C., Antiga E., Melani L., Dagata A., Fabbri P. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects // *Acta Derm Venereol*. 2004. T. 84. № 4. C. 288–290.
41. Staubach P., Onnen K., Vonend A., Metz M., Siebenhaar F., Tschentscher I., Oppel B., Magerl M., Ludtke R., Kromminga A., Maurer M. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial // *Dermatology*. 2006. T. 212. № 2. C. 150–159.
42. Kulthanan K., Jiamton S., Gorvanich T., Pinkaew S. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006. T. 24. № 4. C. 201–206.
43. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M., Vonend A., Metz M., Magerl M., Breuer P., Maurer M. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br J Dermatol*. 2006. T. 154. № 2. C. 294–298.
44. Tedeschi A., Kolkhir P., Asero R., Pogorelov D., Olsiva O., Kochergin N., Cugno M. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects // *Allergy*. 2014. T. 69. № 6. C. 683–691.
45. Asero R., Tedeschi A., Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study // *Int Arch Allergy Immunol*. 2010. T. 152. № 4. C. 384–389.
46. Ver Elst K., Jochmans K., De Pauw A., De Waele M. Plasma D-dimer concentrations in different clinical conditions // *Acta Clin Belg*. 2002. T. 57. № 6. C. 325–330.
47. Criado P. R., Antinori L. C., Maruta C. W., Reis V. M. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis // *An Bras Dermatol*. 2013. T. 88. № 3. C. 355–360.
48. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Griffini S., Bonanni E., Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer // *Allergy*. 2008. T. 63. № 2. C. 176–180.
49. Magen E., Mishal J., Zeldin Y., Feldman V., Kidon M., Schlesinger M., Sthoeger Z. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test // *Am J Med Sci*. 2010. T. 339. № 6. C. 504–508.

Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2 в комбинации с антиоксидантами при упорно-рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации

И. В. Нестерова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Ковалева**, кандидат медицинских наук

Г. А. Чудилова**, кандидат биологических наук

Л. В. Ломтатидзе**, кандидат биологических наук

* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

** ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Резюме. Первичные, генетически обусловленные, нарушения в системе интерферона требуют проведения базисной интерферонотерапии с последующим назначением заместительной терапии. Продемонстрирована эффективность разработанных подходов интерфероно- и иммунотерапии при хроническом упорно-рецидивирующем орофациальном герпесе.

Ключевые слова: интерферонкорректирующая терапия, герпес, заместительная терапия, противовирусный иммунитет.

Abstract. Primary innate defects of IFN system were needed in replacement basic prolonged IFN therapy and then in support therapy. It was demonstrated efficiencies of the developed program of interferon- and immunotherapy in chronic recurrent orofacial herpes.

Keywords: interferon, antiviral immunity, herpes, interferon therapy, immunotherapy, replacement therapy.

Интерферон альфа (ИНФ-α) представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 20–30 кД. ИНФ-α иногда называют вирусным ИНФ, подчеркивая его выраженную противовирусную активность. В основном ИНФ-α продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматоидными дендритными клетками (пДК) и т. д. ИНФ-γ — иммунный, регуляторный ИНФ, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками (ЕКК). ИНФ-α относится к 1-му типу, а ИНФ-γ отнесен ко 2-му типу интерферонов [1]. При первом контакте с вирусами происходит немедленная активация врожденного иммунитета, в частности, продукция интерферонов 1-го типа и провоспалительных цитокинов, которые иницируют последующее более позднее включение в активную работу механизмов противовирусного адаптивного иммунитета. Сенсорами врожденной иммунной системы являются три класса рецепторов, распознающих одно- и двухцепочечную РНК и ДНК вирусов: локализованные на плазматической мембране Toll-подобные рецепторы (TLRs), цитоплазматические рецепторы RLR, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой (retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors (RLRs)), и NOD-подобные рецепторы цитозоля (NLRs; от nucleotide-binding oligomerisation domain — нуклеотидсвязывающий олигомеризующийся

домен). NLRs играют важную роль в продукции интерлейкина 1β (ИЛ-1β) в ответ на стимуляцию РНК вирусов. Роль RLRs и TLRs важна для запуска продукции ИНФ 1-го типа и провоспалительных цитокинов в различных типах клеток. RLRs необходимы для распознавания РНК-вирусов в разных клетках, в то время как пДК используют TLRs для детекции вирусной инвазии [2]. За распознавание вирусных антигенов на поверхностной мембране клеток отвечают TLR4, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают вирусные нуклеиновые кислоты на эндосомальной мембране пДК. После активации TLRs взаимодействуют с цитозольными адапторными молекулами и активируют внутриклеточный сигнальный каскад, транскрипционные факторы — NF-κB и семейство ИНФ-регулируемых факторов, что ведет к повышению экспрессии нескольких сотен генов провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИНФ-α/β-отвечающих генов, многие из которых обладают прямым или непрямым противовирусным действием. В то же время показано, что существуют и TLR-независимые пути активации синтеза и продукции ИНФ. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток, ИНФ 1-го типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них, таким образом, состояние, которое называют «противовирусным статусом». Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, неэффективно реплицируются в клетках, которые стали находиться в состоянии «противовирусного статуса» [3, 4].

Секретированные ИНФ 1-го типа связываются и активируют рецепторы ИНФ 1-го типа — гетеродимеры IFNAR1

¹ Контактная информация: inesteral@yandex.ru

и IFNAR2 — аутокринным, паракринным и эндокринным путем. Это связывание ведет к активации ИФН-стимулируемого транскрипционного фактора ISGF3 [5]. Сигнал, индуцированный через ИФН-рецептор, запускает активацию латентных сигнальных цитоплазматических факторов — белков семейства STAT. В активацию белков STAT-семейства (STAT1, STAT2) вовлечены члены семейства тирозинкиназы Янус (JAK). STAT действуют совместно с семейством ИФН-зависимых транскрипционных факторов IFR3, IFR7, IFR9, которые транслируются в ядро и индуцируют транскрипцию сотен эффекторных молекул, кодируемых ИФН-индуцибельными генами. Именно эти изменения в транскрипционном профиле клеток, т.е. изменения в генной экспрессии, отвечают за биологические активности ИФН, включая и индуцирование противовирусного статуса. По мнению L. Malmgaard [6], ИФН являются краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и играют центральную роль в исходе вирусных инфекций. Система ИФН обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение и элиминацию любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т.д.). Кроме выраженного противовирусного действия, система ИФН обладает также иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами. S. Levin и T. Hahn [7] продемонстрировали, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии антивирусного статуса, т.е. защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН дефектна, т.е. находится в состоянии функционального дефицита. Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН-транзиторной иммуносупрессии, что может, в свою очередь, приводить к присоединению вторичной инфекции [8]. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR-2 и IFNGR, которые сопровождались клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности [6, 9].

В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов [10, 21]. Продemonстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, способные ингибировать синтез и продукцию ИФН- α и ИФН- γ [11]. Герпесвирусы используют контрмеры для борьбы с системой ИФН, блокируя активацию TLR3, ингибируя систему 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT-сигнального пути, что приводит к нарушению продукции ИФН- α и ИФН- β [12, 13, 14]. Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными острыми респираторными вирусными инфекциями и различными герпесвирусными инфекциями; при этом в ряде случаев частота рецидивов хронической герпетической (HSV1) инфекции может достигать 16–24 эпизодов в год [15, 16]. В то же время малоизученным, но чрезвычайно актуальным остается вопрос об особенностях состояния ИФН-статуса и других базисных механизмов противовирусного иммунитета у лиц, страдающих хронической герпетической (HSV1) инфекцией с частыми рецидивами. Не менее актуальным, с нашей точки зрения, является определение значимости роли терапевтического использования ИФН- α и поиск адекватных методов и схем интерферонотерапии при указанной патологии.

Целью данного исследования было изучение состояния системы интерферонов и основных механизмов противовирусного иммунитета при хроническом простом герпесе, характеризующемся упорно-рецидивирующим течением, с дальнейшей разработкой схем и методов интерферонотерапии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 108 пациентов обоего пола (35 мужчин и 73 женщины), в возрасте от 20 до 55 лет, страдающих хроническим простым герпесом упорно-рецидивирующего течения. Во всех случаях локализация процесса была орофациальной. Частота рецидивов составила от 16 до 24 и более эпизодов в год. Давность заболевания колебалась от 1,5 до 10 и более лет. Ранее все пациенты получали лечение синтетическими противовирусными препаратами (Ацикловир, Валацикловир). Однако проводимое лечение не предупреждало рецидива заболевания. Разработаны клинические критерии, характеризующие клинические особенности проявлений болезни, оценивающие тяжесть болезни, наличие и длительность продромального периода, лихорадку, длительность острого периода, болевой синдром, лимфаденопатию, количество очагов и общую площадь кожно-слизистых поражений, быстроту выхода в ремиссию и длительность ремиссии. Наличие HSV1 в 100% случаев подтверждено методами полимеразной цепной реакции и серодиагностики в периоде обострения заболевания. Оценка состояния пациентов с использованием клинических критериев проводилась трижды: до лечения, сразу же после лечения и через год после окончания курса интерферонотерапии.

Для оценки интерферонового статуса использовали метод С.С. Григорян и Ф. И. Ершова [17] с определением в том числе индуцированной продукции ИФН- α (индуктор — вирус болезни Нью-Кастла) и ИФН- γ (индуктор — стафилококковый энтеротоксин) в культуре мононуклеаров. Тестирование состояния основных клеточных механизмов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета проводили методом проточной цитометрии, используя проточный цитометр FACScan (Becton Dickinson, USA), после пробоподготовки цельной крови. Использовали панели специфических моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (Immunotech, Beckman Coulter). Определяли количество CD3⁺, CD3⁺ CD4⁺, CD3⁺ CD8⁺, CD3⁺ CD56⁺, CD4⁺ CD25⁺ CD4⁺ HLA-DR⁺, CD8⁺ HLA-DR⁺, CD8⁺ CD25⁺, CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺, CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺, CD56⁺ HLA-DR⁺, CD19⁺. Определение концентрации сывороточных IgG, IgM, IgA проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, активность оксидазных микробицидных систем НГ — методом хемилюминесценции. Исследования ИФН-статуса и состояния иммунной системы проводили дважды: до и после лечения. Весь материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с расчетом средних величин (M), ошибок средних величин ($\pm m$), средних квадратичных отклонений ($\pm s$). Достоверность различия между отдельными средними величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Наблюдаемые различия считали не случайными, когда вероятность «р» ошибочного принятия нулевой гипотезы не превышала 0,05. Вычисления проводили с использованием компьютерной программы Biostat 4.0 для Windows и DOS IBM-PC.

Результаты и обсуждение

Проведено клинико-анамнестическое исследование, в котором были оценены особенности клинической картины

хронического орофациального герпеса, имевшего упорно-рецидивирующее течение. Оценку проводили в соответствии с разработанными нами клиническими критериями. Так, частота обострений хронического орофациального герпеса составила в среднем $19,6 \pm 0,5$ эпизода в год, при этом длительность продормального периода от 6 до 24 часов имела место у 67,6% пациентов, в то время как более длительный продормальный период, от 25 до 48 часов, был отмечен у 32,4% пациентов. Тяжесть проявлений болезни в остром периоде была различной, однако следует отметить преобладание легкого течения болезни — более чем в 70% случаев. Длительность острого периода колебалась, на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами, от 7 до 14 дней и составила $10,9 \pm 0,3$ дня. Повышение температуры, познабливание, головная боль, изменение настроения в продормальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни отмечены у 39,8%, выраженный болевой синдром — у 66,6%, лимфоаденопатия — у 52,8% пациентов. Как правило, кожно-слизистые очаги инфекции локализовались в типичных для пациента местах (верхняя и нижняя губы, крылья носа, носовые ходы, подбородок, щеки, ротовая полость). Количество очагов колебалось от 1 до 3. Общая площадь кожно-слизистых поражений составляла от 2,0 до 6 см², в среднем — $4,9 \pm 0,1$ см². Длительность ремиссии колебалась от 11 до 25 дней и составляла в среднем $18,9 \pm 0,4$ дня. Дефекты ИФН-статуса были выявлены в 100,0% случаев, при этом у всех пациентов имело место значительное нарушение индуцированной продукции ИФН- α , а у 73,1% — ИФН- γ . Различные нарушения Т-клеточного звена иммунной системы (дефицит CD3⁺ и/или CD3⁺ CD4⁺, и/или CD3⁺ CD8⁺, и/или CD3⁺ CD56⁺, повышение количества CD4⁺ CD25⁺ лимфоцитов) обнаружены у 76,9% пациентов, дефицит ЕКК (CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺, CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺) — у 47,2%, гуморального звена (дефицит IgG и/или IgM) — у 29,6%, нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения и/или дефект оксидазных систем) — у 66,7% пациентов. Таким образом, у всех пациентов имели место комбинированные нарушения ИФН-статуса и иммунной системы в тех или иных комбинациях. Обращает внимание, что нарушения индуцированной продукции ИФН- α *in vitro* были выявлены во всех наблюдаемых случаях хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса, вызванного HSV1. Как правило, уровни индуцированного ИФН- α были значительно ниже нижней границы референсных значений. Эта находка свидетельствует о невозможности системы ИФН больных с хронической HSV1 инфекцией при контакте с вирусной нагрузкой *in vivo* отвечать адекватным синтезом и секрецией ИФН- α , т. е. фактически о блокаде синтеза и секреции ИФН- α . Из этого следует, что система ИФН таких больных не способна адекватно отвечать на индукторы. При этом можно предположить, что даже если в первый момент их использования возможен минимальный ответ, то в дальнейшем система ИФН может быть надолго выведена из строя. Именно поэтому, с нашей точки зрения, просматривается отчетливая необходимость проведения на первых этапах лечения хронической упорно-рецидивирующей герпетической инфекции заместительной интерферонкорректирующей терапии, направленной на восстановление циркулирующего в крови ИФН и ИФН- α до уровня, который был бы достаточен для осуществления полноценной противовирусной защиты и, по возможности, максимальной элиминации вируса. Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь, речь идет об их использовании при большинстве различных вирус-ассоциированных болезней [18]. Следует

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 000117/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории


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

отметить, что из всех известных ИФН- α в терапевтических целях преимущественно используется ИФН- $\alpha 2$ [19]. При выраженном дефекте в системе ИФН — сниженных или низких уровнях продукции ИФН- α и/или ИФН- γ в ответ на индукцию в системе *in vitro* при вирусных инфекциях — показана заместительная и иммуномодулирующая ИФН-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному отечественному препарату Виферон® [20] для системного и локального использования: рекомбинантному ИФН- $\alpha 2$ в комплексе с антиоксидантами (витаминами Е и С).

Виферон® (человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2$) в сочетании с антиоксидантным комплексом — витамином Е (α -токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах выпускается в форме мази (в 1 г мази содержится 40 тыс. МЕ ИФН- $\alpha 2$), геля (в 1 г геля — 36 тыс. МЕ ИФН- $\alpha 2$) и ректальных суппозиторий в 4 дозировках (150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн МЕ ИФН- $\alpha 2$). Разработанная нами программа включала проведение базисной интерферонотерапии с последующей реставрацией Т-клеточного звена иммунной системы и восстановления количества ЕКК, НГ и их фагоцитарной активности. В качестве корректоров различных звеньев иммунитета эпизодически применялись иммунные препараты соответствующей направленности.

Проведение базисной интерферонотерапии препаратом Виферон® предусматривало непрерывную системную виферонотерапию (ректальные суппозитории), состоящую из двух этапов с использованием дифференцированных доз. Первый этап терапии (заместительная интерферонкорректирующая терапия) начинался с максимальных доз препарата, далее проводили постепенное снижение дозы препарата каждые 3 недели с последующим переходом на интерферонкорректирующую, а далее интерферонмодулирующую терапию.

Схема применения препарата Виферон® при упорно рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации:

Виферон® 3 млн МЕ по 1 суп. $\times$ 2 раза в день — 3 нед, далее Виферон® 3 млн МЕ по 1 суп. $\times$ 1 раз в день — 3 нед, далее Виферон® 1 млн МЕ по 1 суп. $\times$ 2 раза в день — 3 нед, далее Виферон® 1 млн МЕ по 1 суп. $\times$ 1 раз в день — 3 нед, далее Виферон® 500 тыс. МЕ по 1 суп. $\times$ 1 раз в день — 3 нед, далее

Виферон® 150 тыс. МЕ по 1 суп. $\times$ 2 раза в день — 3 нед, далее

Виферон® 150 тыс. МЕ по 1 суп. $\times$ 1 раз в день — 3 нед.

При необходимости — возобновление рецидивирования герпетической инфекции — дозу препарата увеличивали в 2 раза на 2–3 нед, а далее вновь продолжали снижение дозы препарата по схеме. Общий курс интерферонотерапии составил 5 месяцев.

С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, т. е. в период обострения, выстраивалась и тактика лечения. В остром периоде в начале проводимой терапии или в периоде обострения герпетической инфекции на первых этапах лечения доза препарата Виферон® удваивалась и подключался дополнительно синтетический противовирусный препарат фамцикловир (750 мг/сутки) на 5–7–10 дней. Параллельно проводилась локальная терапия гелем Виферон® с частотой обработки зоны слизисто-кожных поражений до 5–7 раз в сутки в течение 5–7–10 дней. Длительность терапии, проводимой в остром периоде, зависела от скорости регрессии клинических проявлений.

На фоне проводимой терапии имела место позитивная клиничко-иммунологическая динамика. Так, через год после

окончания курса заместительной интерфероно- и иммунотерапии количество рецидивов хронического орофациального герпеса уменьшилось в 6,3 раза: с $19,6 \pm 0,5$ до $3,4 \pm 0,08$ ($p \leq 0,001$). При этом более чем у 50% пациентов частота обострений составила не более 1–2 раз за год. Длительность продромального периода уменьшилась в 3,5 раза, а в ряде случаев (47,2%) он не имел какой-либо выраженности вообще. Отмечено, что повышение температуры, познабливание, головная боль, изменение настроения в продромальном периоде и в первые 2–3 суток обострения болезни, выраженный болевой синдром, лимфаденопатия, наблюдаемые ранее, регрессировали полностью. Значительно уменьшилась выраженность клинических проявлений в остром периоде и его длительность. Так, если ранее длительность острого периода колебалась на фоне лечения синтетическими противовирусными препаратами от 7 до 14 дней и составляла в среднем $10,9 \pm 0,3$ дня, то через год после лечения она уменьшилась до $4,2 \pm 0,3$ дня ($p \leq 0,05$). Площадь кожно-слизистых очагов поражений уменьшилась в 2–2,5 раза. Значительно увеличилась длительность ремиссии с $18,9 \pm 0,4$ до $113,9 \pm 3,7$ дня ($p \leq 0,001$).

Полное восстановление индуцированной продукции ИФН- α имело место у 66,7% пациентов, выраженная тенденция к восстановлению — у 24,1%, а сохраняющееся нарушение ответа на индукцию в системе *in vitro* — у 9,2% пациентов. По всей видимости, в последних случаях наблюдались врожденные дефекты синтеза ИФН- α , что коррелировало с клиническими проявлениями болезни: эти пациенты болели с детства, хуже всех ответили на лечение и нуждались в проведении дальнейшей заместительной интерферонотерапии. Восстановление уровней индуцированной продукции ИФН- γ продемонстрировали 81,5% больных. Позитивная динамика восстановления Т-клеточного звена иммунной системы отмечена в 84,3% случаев, ЕКК — в 81,5%, гуморального звена — в 76,9%, количества и фагоцитарной активности НГ — в 86,1 и 91,6% случаев соответственно. С нашей точки зрения, базисная пролонгированная терапия препаратом Виферон® является патогенетически обоснованным методом лечения хронического орофациального герпеса, имеющего упорно-рецидивирующее течение, поскольку хронизация и упорное рецидивирование инфекционного процесса связаны, в первую очередь, с дефектами функционирования системы ИФН и сочетающимися с ними различными повреждениями Т-клеточного звена иммунитета, ЕКК, гуморального звена, системы НГ, что можно трактовать как первичный или вторичный иммунодефицит (ИД) с вирусным инфекционным синдромом.

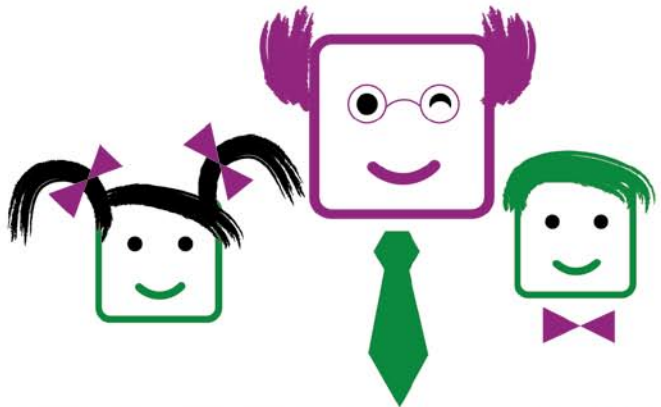
В случаях приобретенного иммунодефицита, базисная интерферонотерапия — дифференцированная виферонотерапия высокими, средними и низкими дозами при комбинированных ИД — должна сочетаться с направленной иммуномодулирующей терапией, способствующей оптимизации восстановления дефектных звеньев противовирусного иммунитета. При этом, с нашей точки зрения, необходимо учитывать и различную степень выраженности вирусного инфекционного синдрома, и особенности нарушений иммунной системы при ИД. Заместительная интерферонотерапия показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препаратом Виферон®.

Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика должна проводиться более низкими дозами препарата.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение препарата Виферон® у пациентов с упорно-рецидивирующими инфекциями, вызванными HSV1, имеет серьезное этио- и иммунопатогенетическое обоснование. Именно эти пациенты имеют глубокие нарушения в системе ИФН, выражающиеся, в первую очередь, в дефектах индуцированного синтеза ИФН-α и ИФН-γ, что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами, с последующим переходом на поддерживающие дозы препарата Виферон®, оказывающие интерферонкорректирующий, а впоследствии интерферомодулирующий эффект. Использование у таких пациентов индукторов ИФН, по нашим наблюдениям, как правило, не оказывает должного долгосрочного позитивного клинического эффекта и зачастую не восстанавливает на длительный период нарушенный индуцированный синтез ИФН-α и ИФН-γ. ■

Литература

1. Samuel C. E. Antiviral Actions of Interferons // Clin. Microbiol. Rev. 2001. Vol. 14. P. 778–809.
2. Takeuchi O., Akira S. Innate immunity to virus infection // Immunol. Rev. 2009. Vol. 227, № 1. P. 75–78.
3. Galiana-Arnoux D., Imler J. L. Toll-like receptors and innate antiviral immunity // Tissue Antigens. 2006. Vol. 67, № 4. P. 267–276.
4. Randall R. E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. 2008. Vol. 89. P. 1–47.
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. Vol. 124, № 4. P. 783–801.
6. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. 2004. Vol. 24, № 8. P. 439–454.
7. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. P. 475–483.
8. Alsharif M., Alsharif M., Lobigs M. et al. Interferon following an acute viral infection // The Journal of Immunology. 2006. Vol. 177. P. 3235–3241.
9. Zhang S. Y., Boisson-Dupuis S., Chappier A. et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-α/β, IFN-γ, and IFN-λ in host defense // Immunol. Rev. 2008. Vol. 226. P. 29–40.
10. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004. Vol. 17, № 4. P. 498–515.
11. Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response // Annu. Rev. Immunol. 2001. Vol. 19. P. 65–91.
12. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S. R. Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus // Viruses. 2009. Vol. 1. P. 737–759.
13. Mossman K. L., Ashkar A. A. Herpesviruses and the innate immune response // Viral Immunol. 2005. Vol. 18, № 2. P. 267–281.
14. Paladino P., Mossman K. L. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response // Journal of Interferon & Cytokine Research. 2009. Vol. 29, № 9. P. 599–608.
15. Нестерова И. В., Малиновская А. 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.
16. Nesterova I. Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma // J. Asthma. 2009. Vol. 10, № 1. P. 37–38.
17. Григорян С. С., Еришов Ф. И. Методические принципы определения интерферонов статуса. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996. С. 147–155.
18. Le Page C., Genin P., Baines M. G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // Rev. Immunogenet. 2000. Vol. 2, № 3. P. 374–386.
19. Pestka S. The Interferons: 50 years after their discovery there is much more to learn // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282, № 28. P. 20047–20051.
20. Нестерова И. В. Препараты Интерферона альфа в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2010. № 2. С. 43–52.
21. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference I. The interferon. // Proc. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci. 1957. Vol. 147. P. 258–267.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1800 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы «Краткий словарь-справочник» Под редакцией профессора А.Н. Савельева

Детская дерматология Д.П. Кроучук, А.Дж. Манн перевод с английского под редакцией Н.Т. Короткого

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

Цена действительна до 30 июня 2015 г.

16+

ООО «Ферон» — производитель препаратов тм Виферон® подтвердил соответствие производимой продукции международным стандартам

Компания «Ферон» в числе первых в стране получила заключение о соответствии производства стандартам GMP по всем формам выпуска препарата: суппозитории, гель, мазь (Заключение Минпромторга России GMP-0017).

С 1 января 2014 г. в России начали действовать Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP/Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика), которые были разработаны для российской фармацевтической отрасли в соответствии с международными требованиями. Соответствие системе международных стандартов GMP является гарантией качества лекарственного средства для пациента и врача. Для того чтобы получить заключение о соответствии, фармпроизводители должны подтвердить, что контроль за соблюдением всех норм, технологий и стандартов ведется на каждом из этапов производственного процесса. Только в этом случае, согласно международным требованиям, можно гарантировать качество продукции.

ООО «Ферон» было основано в 1998 г. ведущими отечественными специалистами в области биологии и фармацевтической технологии. Виферон® — противовирусный иммуномодулирующий препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа-2b и комплекс антиоксидантов. Выпускается в форме суппозиториях различной дозировки, мази и геля. Препарат широко применяется в педиатрической практике, в неонатологии, гинекологии, в том числе для лечения беременных женщин с 14-й недели гестации, а также в дерматологии, урологии, терапии и инфектологии.

За более чем 17-летний опыт работы компанией накоплен огромный опыт применения препаратов Виферон® при лечении широкого спектра заболеваний (лечение ОРВИ и гриппа, герпесвирусной и уrogenитальной инфекции, вирусных гепатитов В, С и D), подтвержденный многочисленными исследованиями, проведенными в ведущих клиниках России. ■

ОДИН НОМЕР бесплатно











На правах рекламы

Эпилепсия в детском возрасте

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Резюме. Эпилепсия — общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Приведена классификация эпилепсии, рассмотрены этиология и патогенез заболевания в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, хронические пароксизмальные церебральные нарушения, эпилепсия, классификация, этиология, патогенез.

Abstract. Epilepsy is the common name for the group of chronic paroxysmal cerebrum diseases that are manifested by repeated convulsive or other (non-convulsive) stereotyped attacks followed by diverse (pathologic) personality changes and reduction of cognitive functions. Epilepsy classification is provided, aetiology and pathogenesis of the disease in childhood are reviewed.

Keywords: children, chronic paroxysmal cerebral disturbances, epilepsy, classification, aetiology, pathogenesis.

Часть 5. Начало статьи читайте в № 6, 8 и 10, 2014 год и 1, 2015 год

Клиническая диагностика эпилепсии основывается на сборе анамнеза, осмотре пациента (неврологическом и общесоматическом), проведении рутинных параклинических исследований (лабораторных и инструментальных) [1].

Диагностика эпилепсии у детей

Предлагается рассматривать следующие этапы установления диагноза при эпилепсии у детей: 1) описание пароксизмального события (возможно по данным анамнеза); 2) классификация приступа (анамнез, визуальное наблюдение, электроэнцефалография (ЭЭГ)); 3) диагностика формы эпилепсии (клинические данные + ЭЭГ + методы нейровизуализации); 4) установление точного диагноза (магнитно-резонансная томография (МРТ), кариотип); 5) диагностика сопутствующих заболеваний и установление степени инвалидизации [1–3].

Сбор анамнеза осуществляется как у родителей больного, так и у самого пациента (при наличии у ребенка способности к адекватному вербальному общению). Особое внимание при сборе анамнеза уделяется следующим моментам: возраст больного к моменту первого приступа (ранняя манифестация болезни обычно характеризуется ее более тяжелым течением); наследственность (наличие эпилепсии у родителей, прадедушек, сибсов, ближайших родственников; наличие у них же иных пароксизмальных расстройств церебральных функций); наличие в анамнезе неонатальных приступов (судорог) как факторов риска по развитию эпилепсии; течение беременности данным ребенком (осложнения гестационного и родового периодов); наличие в анамнезе фебрильных судорог (фактор риска); перинатальная патология (поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического, ишемического, травматического и инфекционного генеза, токсические воздействия); гипоксические, ишемические, токсические, травматические или инфекционные поражения ЦНС, отмечавшиеся по завершении неонатального периода; наличие сопутствующих соматических или психоневрологических заболеваний; прием лекарственных средств, обладающих спо-

собностью индуцировать судороги или эпилептические приступы (в прошлом или в настоящее время); для подростков — вредные привычки (табакокурение, употребление алкоголя), токсикомания, прием психоактивных веществ; при приеме антиэпилептических препаратов — их переносимость; у девочек, достигших периода пубертата, — наличие/отсутствие связи приступов с менструальным циклом. Для пациентов, достигших определенного возраста (пубертат), необходима характеристика течения заболевания с учетом его возрастной эволюции (периоды гормональной перестройки); такой подход позволяет выявить влияние гормонального фона на течение эпилепсии [1, 4].

При этом следует собрать детальную информацию относительно самих приступов, в частности, значение придается следующим основным факторам: частота приступов (за сутки, неделю, месяц, год); продолжительность приступов (в минутах); наличие/отсутствие у пациента постиктального паралича/пареза. Тогда и его продолжительность; время типичного возникновения приступов (утро, день, вечер, ночь); связь приступов с засыпанием и/или сном; наличие/отсутствие ауры; факторы, предрасполагающие к эпилептическим приступам (недосыпание, психоэмоциональный стресс, избыточные физические и интеллектуальные нагрузки, употребление конкретных фармакопрепаратов или интоксикантов и т. д.); психоневрологическая симптоматика во время приступа; индивидуальные особенности приступов, типичные для конкретного пациента [1, 5].

Оценка неврологического статуса у детей с установленной или предполагаемой эпилепсией проводится в полном объеме. Неврологический осмотр нацелен на выявление возможных очаговых (фокальных) нарушений функций головного мозга, а также выраженности психоневрологического дефицита [1].

Общий анализ крови и мочи обязателен при обследовании детей с эпилепсией (до начала лечения и после его инициации). Содержание гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови определяют в целях исключения фолиеводефицитной анемии, а также ассоциированных с этой патологией вторичных изменений со стороны костного мозга, могущих проявляться в виде снижения уровня лейкоцитов (лейкопения) и тромбоцитов (тромбоцитопения). Определение относительной плотности мочи производится для оценки почечных функций и исключения сопутствующей ренальной патологии (почечная недостаточность

и т.д.), требующей последующей коррекции дозировки используемых антиэпилептических препаратов [1, 6].

Электроэнцефалографическое исследование — основной электрофизиологический метод, используемый в диагностике эпилепсии. Целью ЭЭГ-исследования при эпилепсии является выявление типичных (специфических) электрофизиологических признаков, соответствующих той или иной форме болезни [1, 7]. При некоторых формах эпилепсии у детей, когда данные обычного ЭЭГ-исследования оказываются недостаточно информативными, показано проведение видео-ЭЭГ-мониторинга в период бодрствования и сна (продолжительная регистрация ЭЭГ с одновременной видеозаписью — в течение 1,5–24 часов). Вероятность регистрации у ребенка патологической (эпилептиформной) электрической активности при засыпании или во время сна существенно возрастает [2, 7]. Видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет получить не только паттерны биоэлектрической активности мозга, но и обеспечивает значительный объем дополнительной информации (мимика, состояние тонкой и грубой моторики во время приступа и вне его). Синхронизация ЭЭГ-исследования и видеозаписи дает возможность объективизировать имеющиеся у пациента пароксизмальные нарушения различного генеза (эпилептического и неэпилептического). Для видео-ЭЭГ-мониторинга требуется специальная аппаратура. Отсутствие у пациента эпилептической активности при ЭЭГ-исследовании не является основанием для отрицания наличия у него эпилепсии [8].

Методы нейровизуализации предусматривают не только компьютерную томографию (КТ) и МРТ головного мозга, но и проведение эхоэнцефалографическое исследование (Эхо-ЭГ) головного мозга (двухмерное) — в периоде новорожденности и на протяжении первого года жизни (через большой родничок, в двух основных плоскостях — коронарной/фронтальной и сагиттальной/парасагиттальной). Одномерная Эхо-ЭГ применяется у детей любого возраста для оценки состояния мозга при подозрении на наличие объемного образования, гидроцефалии, кровоизлияния и т. д. (условность эхо-сигналов и одномерность эхограммы резко ограничивают диагностическую ценность последнего исследования) [1].

Диффузионное МРТ-исследование — один из новых видов МРТ-определения «каналов» белого вещества в глубоких слоях мозга (их обнаружение позволяет предотвратить развитие неврологического дефицита при нейрохирургическом вмешательстве). Функциональное МРТ-исследование (фМРТ) — прогрессивный метод нейровизуализации, определяющий функционально значимые участки мозга (речевые центры и моторные зоны), являющиеся индивидуальными для каждого пациента. Даже при идиопатических генерализованных эпилепсиях, обычно не сопровождающихся патологическими изменениями при МРТ-исследовании, фМРТ позволяет в ряде случаев обнаружить структурные и/или функциональные аномалии. При детской абсансной эпилепсии одновременная регистрация данных фМРТ и ЭЭГ обнаруживает у пациентов электрографические всплески пик-волновой активности, ассоциированные с интенсивной билатеральной активацией таламуса, зависящей от уровня оксигенации крови. При доброкачественной эпилепсии с центротемпоральными пиками одновременное применение фМРТ/ЭЭГ выявляет очаговую активацию в роландической области (с высокой степенью специфической локализации — при помощи этих исследований) [1, 4].

Содержание в крови аспартат-трансаминазы и аланин-трансаминазы определяют для выявления гепатотоксического эффекта, свойственного некоторым антиэпилептическим препаратам; активность щелочной фосфатазы и γ -глутаминтрансферазы в крови считается в отношении гепатотоксичности более чув-

ствительными показателями. Исследование уровня креатинина в крови и изучение клубочковой фильтрации производится при подозрении на наличие у пациента почечной недостаточности. Другие биохимические показатели, исследуемые в крови у детей и подростков с эпилепсией в различных клинических ситуациях, довольно многочисленны: глюкоза, мочевины, креатинфосфокиназа, содержание кальция (общего и ионизированного), фосфаты неорганические, калий, натрий, магний, хлор, железо, лактатдегидрогеназа, аммиак, общее содержание белка и протеинограмма, альбумин, амилаза, молочная кислота, азот мочевины и др. [1, 6].

Оценка уровня стероидных половых гормонов (пролактин, эстрогены) у детей с эпилепсией производится редко (преимущественно у девочек-подростков, достигших пубертата). В ряде случаев указанное исследование позволяет оптимизировать проводимое антиэпилептическое лечение (определенные гормоны могут обладать проконвульсивным или антиконвульсивным действием) [1, 5].

При необходимости выполняются иммунологические исследования (изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета), нейрехимические исследования (тест пароксизмальной активности, тест ишемии и др.), психологические исследования (батарея психологических тестов: MMSE, MSQ, OMC test, 7MSI, CD test, Mattis DRS, DAS, WPPSI-III и многие другие) [9].

Так называемый Wada-тест (селективный интракаротидный амobarбиталовый тест) применяется для выявления у пациента доминантного полушария (латерализации функций речи и памяти с целью избежания когнитивного дефицита, например, при нейрохирургическом вмешательстве на структурах височной доли) [10].

Для объективизации когнитивных функций у детей с эпилепсией используются тестовые компьютерные системы (Психомат и др.) [1, 11].

В детской эпилептологии все активнее применяются методы молекулярной, биохимической и клинической генетики (газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия, цитогенетический и молекулярно-генетический анализ и т. д.). Среди нейрогенетических методов исследований следует отметить составление родословных (определение типа наследования, риска рождения больного ребенка, пенетрантность и экспрессивность того или иного гена); цитогенетические методы (определение числа и строения хромосом); картирование патологических генов и митохондриальных генов и т. д. [1, 5].

Фармакомониторинг содержания антиэпилептических препаратов в крови нацелен на поддержание оптимальной концентрации в организме пациентов этих лекарственных средств, обладающих сравнительно узким спектром фармакологической направленности. Оптимальному терапевтическому эффекту обычно соответствует определенная средняя концентрация (или диапазон концентраций) антиэпилептических препаратов в крови («терапевтический коридор»). Чаще всего при проведении фармакомониторинга антиэпилептических препаратов используется плазма крови, хотя возможно определение их концентрации и в других физиологических жидкостях (спинномозговая жидкость, моча, слюна и др.). Исследование фармакокинетики антиэпилептических препаратов позволяет максимально индивидуализировать и оптимизировать проводимую терапию у детей (дозировка, кратность приема, профилактика нежелательных лекарственных реакций (НЛР)). Для фармакомониторинга применяются специальные автоматические анализаторы [1, 5, 12].

Среди других лабораторных методов исследований, применяемых при обследовании пациентов с эпилепсией, следует

перечислить следующие: исследование спинномозговой жидкости (полученной в результате спинальной пункции), кальций-креатининовый коэффициент в моче, дополнительные иммунологические показатели (циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарная активность нейтрофилов, комплемент и его фрагменты, функциональные показатели компонентов комплемента в плазме крови — общая гемолизирующая активность и уровень общего распада, компоненты классического и альтернативного пути активации комплемента в сыворотке крови — C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7 и C4-связывающий белок, фактор В, нефелометрия, пропердин, β 1Н-глобулин, ингибитор С1, инактиватор С3b, белок S; реакция бластной трансформации лимфоцитов, фитогемагглютинин, конканавалин-А, митоген лаконоса, спонтанный и индуцированный индекс супрессии, иммунорегуляторный индекс, цитокиновый статус — цитокины и фактор некроза опухоли (ФНО), НСТ-тест, содержание антител в спинномозговой жидкости и др.); определение интерферонов статуса; исследование нейрон-специфической енолазы; количественный анализ содержания в плазме крови оксида азота (NO) и его стойких метаболитов (ионы NO_2^- и NO_3^-); анализ содержания в моче и/или крови аминокислот и органических кислот; определение содержания кетоновых тел в моче (при использовании кетогенных диет) и др. [1, 6, 13].

Инструментальные методы диагностики, требующие применения в тех или иных клинических ситуациях, включают исследование зрительных вызванных потенциалов (на вспышку и «шахматный» паттерн) — у пациентов с парциальной (фокальной) эпилепсией; магнитно-резонансную спектроскопию; околоинфракрасную спектроскопию; спонтанную протонно-эмиссионную томографию и протонно-эмиссионную томографию; однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию; транскраниальную доплерографию; ультразвуковую доплерографию; транскраниальную магнитную стимуляцию; электрокардиографию; холтеровский ЭКГ-мониторинг; Эхо-кардиографию; сцинтиграфию (перфузионную, динамическую, статическую) головного мозга; церебральную ангиографию; иридографию (иридокопию и иридографию); аурикулодиагностику; сомнологические (полисомнографические) исследования и др. [5, 12].

Лечение эпилепсии у детей — сложная и комплексная задача. Основой терапии эпилепсии является назначение антиэпилептических препаратов, а целью лечения — предотвращение развития судорожных и бессудорожных припадков и ассоциированных с ними когнитивных нарушений [1].

Особенностью эпилепсии можно считать то обстоятельство, что при лечении этого заболевания необходим длительный (многолетний) прием препаратов, препятствующих развитию припадков (не менее двух лет после полного прекращения эпилептических приступов).

Антиэпилептические препараты, используемые в неврологии детского возраста, в основном соответствуют средствам, применяемым при лечении эпилепсии у взрослых, хотя имеется ряд ограничений и противопоказаний к активному назначению отдельных препаратов.

Принципы лечения эпилепсии у детей

Наличие у ребенка более одного клинически и/или инструментально подтвержденного эпилептического приступа (нефебрильного) является прямым показанием для инициации соответствующего лечения. Сложнее дело обстоит с ситуациями, когда у ребенка отмечался первый приступ, что по определению еще не может расцениваться как эпилепсия, или приступов вообще не было, но имеются специфические изменения на электроэнцефалограмме [1].

Существует определенная дискуссионность в подходах к лечению пациентов, у которых отмечался всего один (первый) приступ. Основным моментом в принятии решения о начале антиэпилептической терапии является объективная оценка риска повторных приступов. Для такой оценки необходимы неврологический осмотр пациента, тщательный сбор анамнеза (наличие указаний на эпилепсию у ближайших родственников, перенесение черепно-мозговой травмы или нейроинфекций, описание имевшегося у пациента приступа и постприступного периода и т. д.) в совокупности с инструментально-лабораторными методами исследований (данные ЭЭГ, МРТ, биохимического анализа крови и др.). Вполне естественно, что в подавляющем большинстве случаев дебют болезни в виде эпилептического статуса является показанием к началу антиэпилептической терапии, как и непровоцированное развитие первого приступа [1].

В систематическом обзоре J. J. Shih и J. G. Ochoa (2009) указывается, что «назначение антиэпилептических препаратов после первого приступа снижает риск повторного рецидива болезни в ближайшем периоде, но не оказывает благоприятного влияния на отдаленный прогноз развития эпилепсии» [14]. W. F. Arts и A. T. Geerts (2009) считают возможным воздержаться от немедленного проведения детям антиэпилептического лечения после первого приступа, при непровоцированном эпилептическом статусе, а также при неоднократных, но нечастых эпилептических приступах [15].

Современная концепция эпилептологии, поддерживаемая положениями доказательной медицины, подразумевает, что принятие решения об инициации антиэпилептической терапии должно быть строго индивидуализированным и основанным на адекватной оценке риска возникновения у конкретного пациента повторных приступов (с последующей инвалидизацией); при этом также обязательно следует учитывать риск физических, когнитивных и психологических нежелательных лекарственных реакций (НЛР), ассоциированных с применением противоэпилептических средств (баланс терапевтического и антитерапевтического эффектов) [1, 5, 12].

Что касается возможности инициации противоэпилептического лечения на основании данных одних лишь нейроинструментальных методов исследований (ЭЭГ, МРТ) — при отсутствии приступов у пациента, то подобный подход следует признать неоправданным и чрезвычайно рискованным в связи с высокой вероятностью формирования у ребенка соматоневрологической патологии, ассоциированной с нежелательными лекарственными реакциями антиэпилептических препаратов [1].

Для подбора адекватного противоэпилептического средства (или их сочетания) требуются сведения не только о клинических особенностях приступа, которые могут выражаться в сложной (клинической) симптоматологии, но и о динамике течения заболевания.

Имеет значение механизм действия антиэпилептического препарата и место его приложения, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами. К сожалению, механизмы действия подавляющего большинства антиэпилептических препаратов, несмотря на многочисленные исследования, не могут считаться окончательно изученными [5].

Среди антиэпилептических препаратов I поколения только вальпроаты обладают доказанной эффективностью при всех типах эпилептических приступов, не вызывая отрицательного эффекта в виде аггравации приступов у пациентов. Из новых антиэпилептических препаратов (II поколения) мало какое средство может претендовать на роль заменителя вальпроатов.

При проведении фармакологического лечения эпилепсии у пациентов детского возраста рекомендуется назначение адек-

ватной для данных типов припадков и эпилептических синдромов терапии одним из препаратов первого ряда. Лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. Примерно у 70% пациентов правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков [1, 5].

Фармакорезистентность — серьезная проблема в эпилептологии (около 30–40% случаев эпилепсии в детском возрасте рефрактерны к лечению, а некоторые виды эпилепсии у детей фармакорезистентны по определению). К случаям рефрактерной эпилепсии в детском возрасте следует относить те ситуации, когда болезнь не поддается медикаментозному контролю, несмотря на адекватную попытку применения трех антиэпилептических препаратов первой линии выбора, а также сопровождается нарушениями нормального развития и/или препятствует нормальной жизни ребенка [1, 16].

По предложению M. J. Brodie и S. C. Schachter (2005) выделяют ряд комбинаций, которые считаются эффективными и рекомендуются при фармакорезистентных эпилепсиях: вальпроаты + этосуксимид, карбамазепин + вальпроаты, вальпроаты + ламотриджин, вигабатрин* + ламотриджин, вигабатрин + тиагабин*, топирамат + ламотриджин [17].

Препаратами выбора при фокальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) считаются вальпроаты или карбамазепин. При отдельных формах эпилепсии к препаратам первого выбора относятся новые антиэпилептические средства (топирамат, ламотриджин).

При генерализованных приступах (первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах, миоклонических) препаратами выбора являются вальпроаты и топирамат; карбамазепин и фенитоин противопоказаны при абсансах и миоклонических припадках. При простых абсансах препаратами выбора являются вальпроаты или этосуксимид [1, 16].

Атипичные абсансы, атонические и тонические припадки зачастую оказываются резистентными к лечению. В индивидуальных случаях могут быть эффективны фенитоин, вальпроаты, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, ацетазоламид и глюкокортикоиды или их сочетание [1, 16].

При миоклонических припадках препаратом выбора является вальпроат натрия, применяют также клоназепам, ламотриджин. При недостаточной эффективности или плохой переносимости традиционных антиэпилептических препаратов применяют новые антиконвульсанты (например, ламотриджин или топирамат) [1, 16, 18].

При недифференцированных припадках следует применять препараты широкого спектра действия (вальпроаты, топирамат и др.). Только в случаях неэффективности правильно подобранной монотерапии (после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии) возможно использование политерапии (речь идет о препаратах первого выбора, считающихся адекватными для конкретного типа эпилептических припадков). Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности проведения адекватной монотерапии. Возможна постепенная замена первого дополнительного препарата (в случае его неэффективности) другим дополнительным препаратом. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами [1, 15].

Практически все НЛР, возникающие у детей и подростков на фоне лечения антиэпилептическими препаратами,

можно классифицировать по трем основным категориями: 1) дозозависимые эффекты; 2) реакции гиперчувствительности и идиосинкратические (крайне редкие). Кроме того, выделяют ранние (возникающие в течение первых недель терапии) и поздние (проявляющиеся через несколько месяцев-лет) НЛР. В целях профилактики и коррекции основных НЛР большинства антиэпилептических препаратов рекомендуется использование режима монотерапии; регулярный фармакомониторинг содержания препаратов в крови; применение пролонгированных лекарственных форм; временное снижение дозы используемого антиэпилептического препарата; альтернативные немедикаментозные методы антиэпилептического лечения; симптоматическая терапия проявлений со стороны различных систем и органов организма, возникающих вследствие НЛР антиэпилептических препаратов [1, 18].

Отмена антиэпилептической терапии всегда должна быть постепенной, с обязательным учетом формы эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных и возрастных особенностей ребенка. Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем через 2–3 года после полного прекращения припадков (рекомендуют также и срок до 5 лет), под контролем данных ЭЭГ-исследования [1, 5, 18].

Частота приема антиэпилептических препаратов определяется их временем полувыведения. Во всех случаях следует стремиться к минимально допустимой кратности приема конкретных препаратов (не более 2 раз в день). По современным представлениям, весьма целесообразным выглядит использование пролонгированных форм антиэпилептических препаратов. Количество НЛР при назначении детям пролонгированных форм препаратов существенно уменьшается по сравнению с использованием их обычных (традиционных) форм, отмечается их лучшая переносимость и более высокая клиническая эффективность — преимущественно за счет достижения стабильной концентрации препаратов в плазме крови [1, 5].

Фармакомониторинг необходим при использовании фенитоина, карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты, фенобарбитала, этосуксимида, примидона. Для большинства вышеупомянутых антиэпилептических препаратов выявлены статистически значимые корреляции между терапевтической эффективностью этих лекарственных средств и их концентрацией в крови больных [5, 12].

Необходимо учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики различных антиэпилептических препаратов у пациентов в возрасте 0–18 лет. Трудности фармакотерапии эпилептических синдромов у детей первых лет жизни сопряжены с этиологией эпилепсии, наличием сопутствующей патологии, возможностью взаимодействия антиэпилептических препаратов с другими средствами, принимаемыми пациентами для лечения соматических состояний, а также с возрастными особенностями абсорбции и метаболизма лекарственных средств. Особенностью использования антиэпилептических препаратов в детской неврологии является необходимость рутинного проведения профилактических и корригирующих мероприятий, позволяющих избежать НЛР при применении антиконвульсантов в составе моно- и политерапии [1, 5].

Когнитивные дисфункции связаны как с течением эпилептического процесса, так и с реализацией НЛР антиэпилептических препаратов. Поскольку нарушения когнитивных функций отмечаются у 25–30% пациентов с эпилепсией, необходима их коррекция [1, 11]. Современная концепция комплексного подхода к терапии эпилепсии, поддерживаемая A. P. Aldenkamp (2001), гласит, что лечение эпилепсии не может

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

считаться адекватным, если нацелено исключительно на элиминацию или уменьшение числа эпилептических приступов и игнорирует когнитивные аспекты болезни [19].

В этой связи в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией используют ноотропы, нейрометаболиты, сосудистые средства, аминокислотные препараты; по показаниям используются комплекс психотерапевтических мероприятий, метод биологической обратной связи и др. [1, 11].

Т.А. Ketter и соавт. (1999), анализируя позитивные и негативные эффекты антиэпилептических препаратов, высказали гипотезу, которой в настоящее время придерживаются многие исследователи [20]. В соответствии с гипотезой Кеттера, антиэпилептические препараты обладают различными механизмами действия, поэтому у них отмечаются разнообразные эффекты (противосудорожные, психотропные и побочные). На основании их психотропных профилей были выделены две основные категории препаратов: 1) с так называемым «седативным» спектром (с которым ассоциируются утомляемость, угнетение когнитивных функций, а также анксиолитическое и антиманиакальное действие); 2) со «стимулирующим» спектром действия (стимуляция, улучшение настроения, антидепрессивный эффект) [20].

Эффекты препаратов седативного спектра могут быть связаны с потенцированием ГАМК-тормозящих нейротрансмиттерных систем и вызываются барбитуратами, бензодиазепинами, вальпроатами, габапентином, тиагабином и вигабатрином. Действие антиэпилептических препаратов стимулирующего спектра ассоциировано с подавлением глутаматергических возбуждающих нейротрансмиттерных систем; к ним относятся фелбамат* и ламотриджин. Топирамат, обладающий ГАМКергическим и антиглутаматергическим механизмами действия, может иметь «смешанные» профили [1, 16].

Гипотеза Кеттера предполагает, что более благоприятный психиатрический исход у пациентов с эпилепсией может быть достигнут при назначении «седативных» ГАМКергических препаратов больным с нарушениями возбуждающего спектра (бессонница, agitation, выраженное беспокойство, потеря веса и др.) и, наоборот, стимулирующих антиглутаматергических препаратов — пациентам с выраженной заторможенностью или явлениями астенизации (с гиперсомнией, апатией, депрессией, замедлением мышления и др.) [20].

В свою очередь, нарушения поведения у пациентов с эпилепсией также могут индуцироваться как течением самой болезни, так и быть следствием ятрогенных воздействий (антиэпилептический эффект противоэпилептических средств и др.) [11]. При лечении нарушений поведения (тревожность, депрессия, невротические реакции и т. д.) детским неврологам важно четко определить момент, когда для выработки и осуществления адекватных терапевтических мероприятий ребенку требуется помощь со стороны психиатра (при возникновении синдромов изменения сознания, синдромов дереализации, психической расторможенности, суицидальных мыслей или поведения и т. д.) [1, 5].

Лечение эпилептических приступов и коррекция когнитивных нарушений не исчерпывают терапевтических возможностей при эпилепсии. При этой группе болезней предусмотрена (по показаниям) симптоматическая терапия нарушений мышечного тонуса, тазовых расстройств, координаторных нарушений, повышенной утомляемости и т. д. Значительная часть патологических состояний, сопутствующих эпилепсии, является прямым следствием антиэпилептического эффекта используемых противоэпилептических средств (остеопенические состояния,

поражение печени, почек и желудочно-кишечного тракта, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, эндокринных органов и т. д.). Описываемые состояния требуют проведения соответствующей симптоматической терапии, возможности которой не следует игнорировать [1, 5, 12].

Метаболическая терапия используется при эпилепсиях, являющихся следствием врожденных нарушений обмена. N.I. Wolf и соавт. (2005) указывают на эффективность метаболической терапии при эпилепсии вследствие недостаточности GLUT1 (транспортера глюкозы 1) (кетогенные диеты); эпилепсии вследствие дефектов биосинтеза серина (дотация серина); кофактор-зависимой эпилепсии (пиридоксин, пиридоксальфосфат, фолиевая кислота, биотин); эпилепсии вследствие дефицита GAMT (гуанидиноацетат метилтрансферазы) (дотация креатина, диета с ограничением аргинина и обогащением орнитинном); эпилепсии при фенилкетонурии (ФКУ) (низкофенилаланиновая диета) [21]. При атипичных формах ФКУ используется заместительная терапия (L-допа, 5ОН-триптофан, фолиевая кислота). Перечисленные разновидности метаболической терапии могут использоваться по строгим медицинским показаниям при условии точного установления диагноза эпилепсии, обусловленной теми или иными врожденными нарушениями метаболизма [21, 22]. ■

Литература

1. Эпилепсия в нейрорепедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2011. 440 с.
2. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Глухова Л. Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг. 2004. 440 с.
3. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia-Tokyo. Wolters Kluwer. 2004. 516 p.
4. Chapman K., Rho J. M. Pediatric epilepsy case studies. From infancy and childhood through infancy. CRC Press/Taylor&Francis Group. Boca Raton—London. 2009. 294 p.
5. Engel J., Pedley T. A. eds. Epilepsy: A comprehensive textbook 2nd ed. Vol. 1—3. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Business. 2008. 2986 p.
6. Gilbert-Barnes E., Barnes L. A. (eds). Clinical use of pediatric diagnostic tests. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2003. 924 p.
7. Зенков Л. П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: Медицинское информационное агентство. 2002. 416 с.
8. Айвазян С. О., Ширяев Ю. С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике эпилепсии у детей // Ж. неврол. психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 6. С. 70—76.
9. Strauss E., Sherman E. M. S., Spreen O. (eds). A Compendium of neuropsychological tests (Administration, norms, and commentary) 3rd ed. 2006. Oxford University Press. Oxford-New York. 1216 p.
10. Wada J., Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960 // J. Neurosurg. 2007. Vol. 106. P. 1117—1133.
11. Дзюба С. В. Состояние когнитивных функций при эпилепсии у детей. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1998. 26 с.
12. Encyclopedia of basic epilepsy research/Three-volume set (Schwartzkroin P., ed.). Vol. 1—3. Philadelphia. Elsevier/Academic Press. 2009. 2496 p.
13. Студеникин В. М., Балканская С. В., Звонкова Н. Г., Высоцкая Л. М. и др. Маркеры иммунных процессов при эпилепсии у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 550—551.
14. Shih J. J., Ochoa J. G. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal // Neurologist. 2009. Vol. 15. P. 122—131.
15. Arts W. F., Geerts A. T. When to start drug treatment for childhood epilepsy: the clinical-epidemiological evidence // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2009. Vol. 13. P. 93—101.
16. Shorvon S., Perucca E., Engel J. Jr. (eds). The treatment of epilepsy. 3rd ed. Chichester (UK). Wiley-Blackwell/A John Wiley & Sons, Ltd. 2009. 1076 p.
17. Brodie M. J., Schachter S. C. Epilepsy: fast facts. 3rd ed. Oxford. Health Press Limited. 2005. 127 p.
18. Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P. et al., eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 4th ed. (with video). Montrouge (France). John Libbey Eurotext. 2005. 604 p.
19. Aldenkamp A. P. Effects of antiepileptic drugs on cognition // Epilepsia. 2001. Vol. 42. Suppl. 1. S. 46—49.
20. Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // Neurology. 1999. Vol. 53. S. 53—67.
21. Wolf N. I., Bast T., Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism // Epileptic Disord. 2005. Vol. 7. P. 67—81.
22. Walsh L. E., McCandless D. Inherited epilepsies // Sem. Pediatr. Neurol. 2001. Vol. 8. P. 165—176.

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Острые респираторные вирусные инфекции у детей: современные возможности терапии

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В статье рассматриваются некоторые аспекты этиопатогенеза острых респираторных вирусных заболеваний у детей, современные подходы к лекарственной терапии.

Ключевые слова: грипп, респираторные инфекции, вирусные заболевания, дети, полипрагмазия.

Abstract. The article discusses some aspects of the pathogenesis of acute respiratory viral infections in children, current approaches to drug therapy.

Keywords: influenza, respiratory infections, viral diseases, children, polypragmasy.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых и занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения.

ОРВИ — это группа острых вирусных инфекционных заболеваний респираторного тракта различной этиологической природы, но со сходными эпидемиологическими, патогенетическими и клиническими характеристиками. Основными возбудителями являются вирусы гриппа (типов А, В, С), парагриппа (четырёх типов), аденовирусы (> 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), энтеро- и риновирусы (> 110 серотипов), реже — коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус. Актуальность ОРВИ обусловлена не только широкой распространённостью в популяции, но и высоким риском развития серьёзных осложнений. Они наносят огромный материальный ущерб как в рамках семейного бюджета, так и государства в целом. Так, в 2013 г. в Российской Федерации зарегистрировано более 33 млн 225 тыс. инфекционных заболеваний (в 2012 г. — 31 млн 477 тыс.), доля ОРВИ составила более 90% [1]. При этом экономический ущерб, наносимый этими заболеваниями, составляет около 77% от всего ущерба, приходяще-

гося на долю инфекционных болезней. Значительные экономические затраты обусловлены как расходами на лечение и реабилитацию, так и снижением производительности труда и потерей прибыли предприятиями. Из общего числа случаев временной нетрудоспособности на ОРВИ приходится до 12–14%.

Биологические свойства вирусов определяют поражение слизистой оболочки респираторного тракта, а значит и клинические проявления заболевания. ОРВИ у детей может протекать в виде ринита, риноконъюнктивита, отита, назофарингита, ларингита, трахеита. Выраженность общих (вялость, недомогание, лихорадка, головная боль и др.) и местных (гиперемия слизистой носоглотки, боль в горле, кашель, чихание, насморк и др.) симптомов может быть различной и зависит от вида возбудителя (определённые вирусы имеют тропность к определённым отделам респираторного тракта), а также от индивидуальных и возрастных особенностей детского организма. Нередко ОРВИ осложняются присоединением бактериальной инфекции и обострением хронических заболеваний сердца, почек, суставов, нервной системы. Частые инфекции способствуют алергизации, снижению защитных сил организма, отрицательно влияют на физическое и психомоторное развитие ребенка, способствуют хронизации воспалительного процесса со стороны ЛОР-органов, бронхолегочной

системы, формированию бронхиальной астмы [2].

Все возбудители ОРВИ у детей обладают высокой контагиозностью, передаются от больного человека воздушно-капельным, реже — контактно-бытовым путем. Характерна сезонность заболеваний. После перенесенной ОРВИ у детей не формируется стойкого иммунитета и перекрестной защитной реакции к другим типам респираторных вирусов.

Современные достижения медицинской науки позволили разработать эффективные методы специфической профилактики — вакцинацию, однако на сегодняшний день в отношении огромного числа респираторных возбудителей она ограничена, а изменчивость вирусных антигенов не позволяет обеспечить стойкий иммунитет даже при гриппе.

Лечение детей с ОРВИ в большинстве случаев проводится амбулаторно. Длительность и интенсивность терапии определяются возрастом больного, клинической формой заболевания, тяжестью его течения, а также наличием осложнений и сопутствующих заболеваний [3]. Показаниями к госпитализации являются: тяжелое и осложненное течение ОРВИ (грипп, аденовирусная, РС-инфекция), ранний возраст детей, острый стеноз гортани, сопутствующая хроническая бронхолегочная, почечная и сердечно-сосудистая патология. Лечебно-профилактические мероприятия следует разделять на несколько этапов:

Ну почему?

Почему я отпустила
ее без куртки?

И вот заболела – опять ОРВИ
и куча лекарств?..



Таблица

Средства лечения и профилактики респираторных вирусных инфекций

Препараты с противовирусным действием (избирательно подавляют репродукцию вирусов на различных этапах их жизненного цикла)	Изопринозин, Римантадин, Тамифлю, Рибавирин, Арбидол, Оксолин, Бонафтон, Флореналь, Теброфен
Препараты интерферонов (обладают противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевым действием) и их индукторы	Человеческий лейкоцитарный интерферон, Гриппферон, Амиксин, Виферон, Кипферон, Кагоцел, Тилорон, Лейкинферон, Анаферон, Циклоферон, Реаферон, Аллоферон, Реальдирон, Аллокин-альфа
Специфические гамма- и иммуноглобулины	Человеческий иммуноглобулин, Интраглобин, Пентаглобин, Иммуновенин, Габриглобин
Иммуностимулирующие препараты растительного и бактериального происхождения	Имунофан, Полиоксидоний, Липоид, Ридостин, Дезоксирибонуклеаза, Оциллококцинум, ИРС 19
Вакцины	Инфлювак, Агриппал, Гриппол, Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс

1. Острый период болезни (рецидив) — охранительный режим, лечебное питание, питьевой режим, противовирусные препараты, интерфероны и их индукторы. По показаниям назначаются иммуноглобулины, антибактериальные препараты местного и системного действия. Симптоматическая терапия может включать жаропонижающие, отхаркивающие и муколитические препараты.
2. Ремиссия, стихание основных клинических проявлений (иммуномодуляторы, адаптогены растительного происхождения, пре- и пробиотики, витаминно-минеральные комплексы).
3. Профилактика (восстановление иммунного статуса, вакцинация, санация хронических очагов инфекции, коррекция микробиоценоза кишечника и пр.).

В настоящее время для лечения и профилактики ОРВИ используют следующие группы препаратов (табл.).

Несмотря на то, что современные противовирусные химиопрепараты способны подавлять вирусную репликацию, они обладают токсичностью при действии на клетки организма, а к некоторым возникает устойчивость. Кроме того, они эффективны лишь в первые 24–48 часов от начала заболевания. Чтобы добиться максимальной эффективности от проводимой терапии, приходится сочетать прием противовирусных препаратов с иммуномодулирующими средствами. Во-первых, комплексная терапия обеспечивает синергический эффект, а во-вторых, позволяет снизить дозу противовирусного химиопрепарата, уменьшая вероятность развития нежелательных лекарственных реакций, сокращая его токсическое воздействие на организм и снижая вероятность возникновения устойчивых штаммов.

Кроме того, это значительно сокращает продолжительность острого периода болезни и сроки лечения.

Одним из препаратов, позволяющих избежать полипрагмазии при лечении ОРВИ у детей, является инозин пранобекс (Изопринозин). По международной классификации лекарственных средств он относится к группе противомикробных противовирусных препаратов для системного использования и к группе иммуномодуляторов (код АТС J05AX05). Инозин пранобекс (Изопринозин) — это синтетическое комплексное производное пурина, обладающее неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферонов, интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), снижает образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации, усилении подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается угнетением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков [4–6]. Изопринозин малотоксичен, хорошо переносится, в России рекомендован в виде таблеток детям с 3-летнего возраста (масса тела

более 15 кг). За рубежом он доступен и в форме сиропа и не имеет возрастных ограничений. Препарат назначается по 50–100 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (5–10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). В качестве поддерживающей терапии для восстановления иммунологических показателей возможно назначение препарата по иммуномодулирующей схеме (50 мг 2 раза в день в течение 14–28 дней). Эффективность Изопринозина продемонстрирована в многоцентровом постмаркетинговом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в 13 городах РФ (2007) с участием более 2,5 тыс. детей с ОРВИ в возрасте 12 мес и старше [6]. Согласно результатам исследования, его применение у детей, включая лиц с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющих детей, пациентов с аллергиями, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта), способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений. ■

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. 191 с.
2. Коровина Н. А., Заплатникова Л. В. Принципы профилактики и лечения ОРВИ у детей. http://www.rmj.ru/articles_6377.htm.
3. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Минасян В. С., Тюркина С. И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 83–88.
4. Земсков В. М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии, 1989. Т. 107. Вып. 1. С. 69–78.
5. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А., Ломтадзе Л. В., Клещенко Е. И., Шинкарева О. Н. Динамика изменений фенотипа и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, на фоне комбинированной интерферон- и иммунотерапии // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1, с. 113.
6. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. № 4. С. 35–41.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
без лишней медикаментозной нагрузки



TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE+ISOped-AD-110215-MEDIA-1184-100216 Реклама

Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией

С. Н. Мехтиев¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Наличие у больного артериальной гипертензией поражения печени по типу неалкогольной жировой болезни печени является существенным ассоциированным клиническим состоянием, которое должно учитываться при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, повышая его до очень высокого.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые осложнения, риск.

Abstract. Presence of hepatic affection by the type of non-alcohol fat hepatic disease in patients suffering from arterial hypertension is a significant associated clinical state which should be taken to account in in risk assessment of cardiovascular complications, and which increases it to the highest level.

Keywords: arterial hypertension, non-alcohol fat hepatic disease, cardiovascular complications, risk.

Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием, которым страдают до 40% населения России [1]. При этом в последнее время значительно увеличилась частота диагностики сопутствующей АГ неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) — 23–58%, а у лиц с избыточной массой тела эта патология наблюдается в 74–100% [2, 3]. Основными факторами риска НЖБП, помимо ожирения, являются сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия (гипертриглицеридемия), возраст старше 40 лет, женский пол, прием некоторых лекарственных средств (эстрогенов, глюкокортикоидов, антагонистов кальция, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, амиодарона, тетрациклина и др.), низкобелковая диета, быстрое снижение массы тела, заболевания кишечника [4–7].

У пациентов, страдающих АГ и НЖБП, часто наблюдается неста-

бильное течение АГ с эпизодами гипотензии, отмечается недостаточная эффективность проводимой гипотензивной терапии [8, 9]. В итоге наличие НЖБП у больного с АГ, как известно, увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 3–5 раз [8, 10, 11].

В 2013 г. в стратификацию риска АГ, согласно мнению ведущих экспертов Европейского общества кардиологов и общества по изучению АГ, вошла, кроме ведущих факторов риска (пол и возраст, отягощенная наследственность, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, стрессы, курение, алкоголь) и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек (ХБП) выше 3-й стадии. Однако про сочетание АГ с НЖБП в указанном документе упоминаний не было.

Одним из ключевых факторов, лежащих в основе патогенетического механизма взаимосвязи этих нозологий, является развитие системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) [12–15].

Известно, что эндотелий сосудов представляет гормонально активную ткань, играющую ведущую роль

в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, свертываемости крови, адгезии лейкоцитов и ремоделировании сосудов [14, 16]. При этом строение эндотелия печеночных синусоидов уникально. В отличие от других сосудов, синусоидальные эндотелиоциты не имеют базальной мембраны, а фиксируются боковыми контактами, образуя своеобразное «сито», через которое проходят определенные вещества [5].

В настоящее время активно обсуждаются две гипотезы развития эндотелиопатии при НЖБП, связанные с инсулинорезистентностью (ИР) тканей [4, 16–18].

Одной из основных гипотез является положение о том, что первичным дефектом, лежащим в основе ИР, является дисфункция эндотелиальных клеток сосудов [12]. Это обусловлено тем фактом, что процесс соединения с инсулиновыми рецепторами требует прохождения инсулина через эндотелиальную выстилку в межклеточный матрикс, следовательно, при ее повреждении транспорт инсулина нарушается, усугубляя проявления ИР.

Второе предположение состоит в том, что ЭД является следствием ИР и вторична по отношению к послед-

¹ Контактная информация:
clini-expert@mail.ru

ней. Гипотеза находит подтверждение в эффектах гипергликемии, результатом которой является: стимуляция протеинкиназы C в эндотелиоцитах, что повышает проницаемость сосудистой стенки для белков и блокирует нормальную эндотелий-зависимую дилатацию сосудов, активируя перекисное окисление липидов (ПОЛ), продукты которого в свою очередь угнетают вазодилатирующую способность эндотелиальной выстилки [16].

При этом функциональная перестройка эндотелия под воздействием патогенетических факторов развивается стадийно [19, 20].

- I стадия ЭД — повышение синтетической активности эндотелиоцитов.
- II стадия ЭД — развитие дисбаланса секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перичеселлюлярного взаимодействия, реализующегося в сбое естественной барьерной функции эндотелиальной выстилки с формированием повышенной ее проницаемости для различных компонентов плазмы. В печени это реализуется повышением воздействия агрессивных факторов на синусоидальную мембрану гепатоцитов.
- III стадия — дистрофия и истощение эндотелиальных клеток с ускоренным развитием апоптоза и слущиванием их в просвет синусоида, с последующим прогрессированием синусоидального фиброгенеза и формированием базальной мембраны. Появление базальной мембраны первоначально является своеобразной компенсацией разрушенной эндотелиальной сети, что, однако, ухудшает контакт синусоидального полюса гепатоцита с кровью из синусоидов с последующей утратой возможности детоксикации. Ряд авторов связывает с повреждением эндотелиальной сети печени выработку факторов, стимулирующих неоангиогенез, альтернативный синусоидальному руслу, что дополнительно активизирует фиброгенез в зоне портальных трактов.
- IV стадия — развитие системной ЭД, вследствие разобщения печеночного и общего кровотока. Это связано с появлением базальной мембраны у синусоидальных эндотелиоцитов, что приводит впоследствии к развитию синусоидальной портальной гипертензии, нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток. При

этом в печеночной ткани преобладают вазоконстрикторы (эндотелины ET_1 , ET_2 , адреналин, ангиотензин II, вазопрессин и пр.), а на периферии — вазодилататоры (NO, оксид углерода, простагландин, глюкагон, простагландин E_2 , предсердный натрий-уретический гормон), что проявляется дестабилизацией артериального давления (АД) у больных АГ и НЖБП с развитием эпизодов гипотензии.

По результатам предварительных исследований обнаружена достоверная патогенетическая связь ЭД с развитием фиброза печени (ФП) у больных НЖБП [21–23]. В основе этой взаимосвязи лежит несколько механизмов. Так, разобщение печеночного и системного кровотока сопровождается параллельной стимуляцией симпатoadреналовой системы и изменением соотношения гуморально-метаболических факторов с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), роль которой в процессе фиброгенеза является доказанной [24].

Определенную роль в развитии фиброзных процессов в печени играет также оксид азота (NO). Наиболее подверженной воздействию патогенных факторов является именно NO-продуцирующая функция эндотелия. NO является функционально нестабильной молекулой, по сути, представляющей собой свободный радикал [20]. Он играет триггерную роль в регуляции активности вырабатываемых эндотелием других биологически активных веществ, обладает вазодилатирующим эффектом и является блокатором пролиферации гладкомышечных клеток, предотвращая адгезию клеток крови, осуществляя антиагрегантное действие. Однако NO вызывает не только релаксацию сосудистой стенки, но и подавляет макрофагальную активность, нарушая выработку протеаз и металлопротеиназ, тормозя обратное развитие фиброза в пространстве Диссе, существенно влияя на процессы фиброгенеза при патологии печени [12, 18, 20].

Непосредственными факторами управления фиброгенезом являются специфические цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), трансформирующий фактор роста $\beta 1$), хемокины, интегрины, вырабатываемые клетками синусоидального компартмента (гепатоцитами, макрофагами, клетками Ито, эндотелиоцитами) и регулирующие воспалительный ответ

на повреждение гепатоцитов. Они способствуют трансформации клеток Ито в миофибробласты и стимулируют синтез ими экстрацеллюлярного коллагенового матрикса, ингибируя его деградацию [18, 25, 26].

Таким образом, патогенез ФП на сегодняшний день рассматривается как эволюционный процесс, включающий не только внутриспеченочные, но системные механизмы, и отражающий развитие ЭД у больных НЖБП. Именно возникновение фиброзных изменений печени является маркером прогрессирования ЭД у больных АГ и предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выявление данного факта делает актуальным поиск новых путей в направлении своевременной диагностики и коррекции эндотелиальных нарушений у больных АГ и НЖБП. При этом представляется важным включение в план обследования и лечения больного АГ с факторами риска развития НЖБП обязательной оценки состояния печени и стадии фиброзных изменений в органе.

Клинический пример

Пациент Д., 45 лет, начальник строительного управления, обратился к терапевту с жалобами на периодические головокружения и головные боли в затылочной области, сопровождающиеся тошнотой, что связывает с повышением АД, повышенную утомляемость.

Анамнез болезни: болен 5 лет, когда стал отмечать появление головных болей в затылочной области на фоне повышения АД, максимально до 170/100 мм рт. ст., рабочее АД — 145/85 мм рт. ст. Врачом поликлиники был назначен амлодипин 10 мг/сут, на фоне его приема отмечал появление отеков ног, в связи с чем к терапии был добавлен гипотиазид 25 мг/сут. На фоне данной терапии сохранялись головные боли, наблюдалось периодическое повышение АД до 160/90 мм рт. ст. с последующим снижением до 90/60 мм рт. ст. При профосмотре было выявлено в биохимическом анализе крови повышение АЛТ 210 ЕД. Инфекционистом наличие вирусного гепатита было исключено. Обратился для подбора терапии.

Анамнез жизни:

- перенесенные заболевания — отрицает;
- вредные привычки: алкоголь употребляет с 15 лет, не чаще 2 раз в неделю, до 200,0 виски, курит пачку сигарет в день.

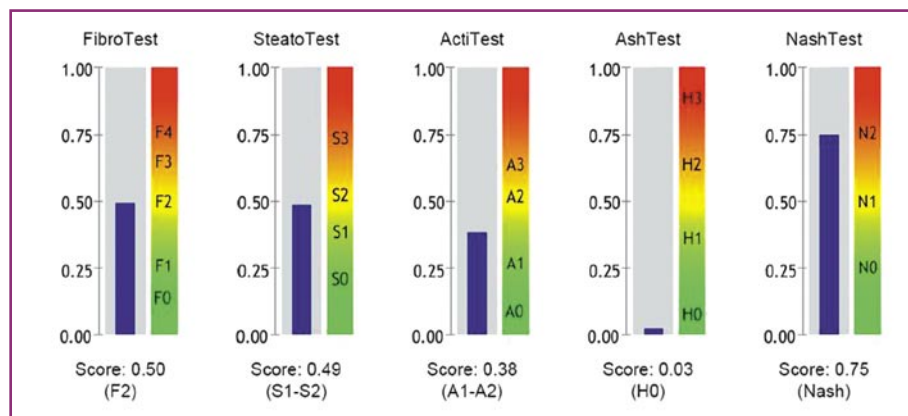


Рис. 1. Результаты Fibro-MAX-теста пациента Д.

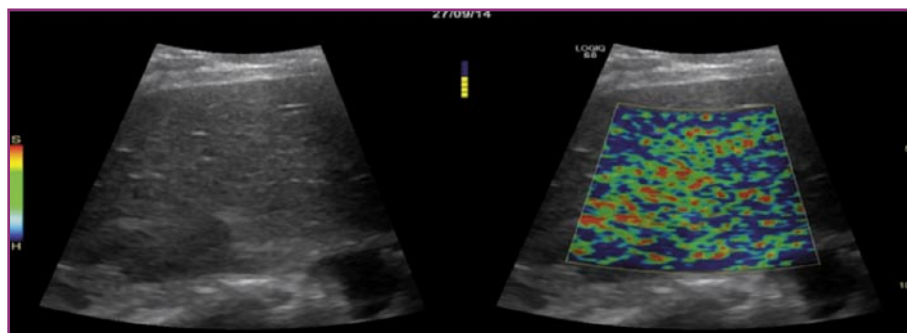


Рис. 2. УЗИ-ЭГ пациента Д.

• наследственность: у матери АГ с 44 лет, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное. Рост — 172 см, вес — 92 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 31,2, окружность талии 105 см. Телосложение гиперстеничное. Кожные покровы без особенностей.

Сердечно-сосудистая система: левая граница относительной тупости сердца расширена на 2,0 см кнаружи от срединно-ключичной линии, тоны ритмичные, пульс 82 в мин, удовлетворительных характеристик. Акцент 2-го тона над аортой. АД — 160/85 мм рт. ст.

Пищеварительная система: язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень +2,5 см из под реберной дуги, край ровный, эластичный.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- Общий анализ крови и мочи — без патологии.
- Биохимический анализ крови: АЛТ — 170 ЕД/л, АСТ — 118 ЕД/л, общий белок — 70 г/л, ЩФ — 220 ЕД/л, ГГТП — 78 (60) ЕД/л, амилаза — 90 (100) ЕД/л, билиру-

бин общий — 11,7 мкмоль/л, глюкоза венозной плазмы — 6,0 ммоль/л, повторно 5,8 ммоль/л; суточные колебания 5,9 и 8,7; Нв — 6,1, креатинин — 104 мкмоль/л, мочевины — 7,3 ммоль/л, мочевого кислота — 280 мкмоль/л.

- Липидограмма: ОХС — 7,3 ммоль/л, ТГ — 2,8 ммоль/л, ЛПНП — 4,3 ммоль/л, ЛПВП — 0,97 ммоль/л.
- Микроальбуминурия — отсутствует.
- HCV, HBsAg, aHBsAg, антитела антигладкомышечные, нуклеарные, митохондриальные — отрицательны. Церулоплазмин, медь, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — в норме.
- Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, 75 в мин, признаки гипертрофии левого желудочка.
- Эхокардиография (Эхо-КГ): размеры полостей сердца не увеличены. Сократительная способность сохранена. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 130 г/м² (в N до 125).
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень +2,5 см, гиперэхогенная, контуры ровные, выражен симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, холедох не расширен. Желчный

пузырь размеры 6,3 × 1,9 см, стенки 2 мм, конкрементов не выявлено. S1 = 10,1 см² через 30 мин после пробного завтрака. Желчный пузырь размеры 5,7 × 1,5 см, S2 = 6,0 см². Поджелудочная железа 33 × 22 × 38 мм, контуры ровные, четкие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками. Почки, надпочечники — без особенностей.

- Фиброгастроуденоскопия (ФГДС): эритематозная гастропатия, недостаточность кардии. Нр — 0.

Учитывая актуальность определения выраженности фиброзных изменений в печени у больного Д., необходимо проводить исследования в соответствующем направлении. В настоящее время наиболее доступны непрямыми лабораторные маркеры ФП, объединенные в комплексные тесты методом дискриминантного анализа (Фибро/Акти тест, Фибромакс тест, стеатоСкрин и др.) [27, 28]. Также используются визуализирующие методы обследования (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография), однако их диагностическая информативность на ранних стадиях фиброза низкая. Применяемая методика фиброэластографии печени аппаратом «ФиброСкан» в ряде работ показала свою сопоставимость с результатами биопсии печени, но является дорогостоящей и поэтому малодоступной. В этой связи довольно перспективным неинвазивным методом диагностики ФП является ультразвуковая эластография (УЗИ-ЭГ), которая дает информацию о жесткости тканей печени [29].

- Результаты Fibro-MAX-теста у пациента Д.: фиброз 2-й стадии, стеатоз печени 2-й степени, активность воспаления 2-й степени, с преобладанием неалкогольного поражения печени (рис. 1).
- УЗИ-ЭГ (рис. 2, 3): эластографическая неоднородность зон интереса без четких признаков наличия очаговой патологии. При сравнительной мультифокусной компрессионной эластографии печени получен смешанный тип тканевого окрашивания с преобладанием зеленого/синего спектра, что соответствует F-3. Расчетный коэффициент упругости от 3,12 до 3,94 у.е. Среднее значение 3,56 у.е., соответствует F-3.

Окончательный диагноз:

Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 3.

Неалкогольный стеатогепатит, высокой активности, стеатоз III степени, фиброз 2-й стадии (по Фибромакс/УЗИ-ЭГ).

Ожирение I степени. Нарушение гликемии натощак. Дислипидемия.

При разборе данного клинического случая были поставлены вопросы:

- Влияет ли состояние печени на течение АГ и стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений?
- Почему неэффективна гипотензивная терапия?
- Есть ли ошибки гипотензивной терапии?
- Каковы принципы терапии пациента с сочетанием АГ, ожирения и НЖБП?

В ходе наблюдения за больным была отчетливо выявлена тенденция к нестабильному течению АГ, с эпизодами повышения и понижения АД, что происходило на фоне течения НЖБП с развитием ФП, который приводил к формированию портальной гипертензии и ЭД на уровне синусов. Возникающий при этом дисбаланс выработки вазоконстрикторов и вазодилататоров, с последующим разобщением печеночного и системного кровотока и выбросом NO на периферию вызывал эпизоды дестабилизации АД. То есть развитие НАСГ с ФП влияет на течение АГ и способствует возрастанию сердечно-сосудистого риска. Авторская точка зрения предполагает рассмотреть возможность введения этого состояния в стратификацию риска кардиоваскулярных осложнений. Соответственно, при оценке угрозы осложнений АГ у данного пациента возможно расценивать его состояние как очень высокий риск (рис. 4).

Отсутствие эффективности проводимой гипотензивной терапии у больного Д. вероятно было связано с недооценкой влияния гипотензивных препаратов на состояние печени, а также с отсутствием гепатотропной терапии, направленной на улучшение состояния печени.

Кроме того, важно отметить, что при выборе антигипертензивной терапии у пациентов с НЖБП необходимо учитывать влияние препаратов на липидный и углеводный метаболизм, состояние инсулинорезистентности (табл.), а также их гепатотоксичность. Следует заметить, что антагонисты кальция обладают потенциальной гепатотоксичностью, вызывая развитие синдрома холестаза. При этом пациент Д.

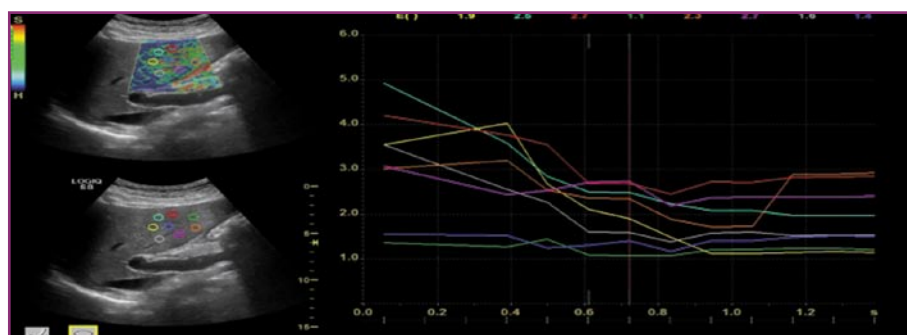


Рис. 3. Параметры УЗИ-ЭГ пациента Д. F1 — 2,21 (1,92–2,70); F2 — 2,69 (2,29–2,97); F3 — 3,42 (3,07–3,65); F4 — 4,66 (4,40–4,93)

Величина АД (мм Hg)				
	↑ нормальное САД 130-139 ДАД 85-89	АГ I стадии САД 140-159 ДАД 90-99	АГ II стадии САД 160-189 ДАД 100-109	АГ III стадии САД ≥ 180 ДАД ≥ 110
	Нет других ФР	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 ФР	Низкий риск	Средний риск	Средне- высокий риск	Высокий риск
≥ 3 ФР	Низко- Средний риск	Средне- высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
СД, ХБП > 3 ст, ПОМ	Средне- высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий - Очень высокий риск
ССЗ, ХБП > 4 ст, СД+ПОМ/ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
НЖБП и ФП				

ФР — факторы риска; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ПОМ — поражение органов-мишеней.

Рис. 4. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (новый подход)

получал амлодипин (потенциально гепатотоксичный препарат) и гипотиазид (препарат, ухудшающий липидный и углеводный обмен).

В качестве средств гипотензивной терапии при сочетании АГ с НЖБП следует выбирать препараты, способные уменьшать ИР, не ухудшающие углеводный и липидный обмены, с минимальной гепатотоксичностью. Это, прежде всего, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с внепеченочными путями метаболизма (лизиноприл), агонисты имидазолиновых рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина II (телмисартан).

В настоящее время проведено достаточное количество научных исследований, в которых подтверждена важность ингибирования РААС, как фактора, влияющего на портальную гипертен-

зию (ПГ) и уменьшающего темпы прогрессирования ФП, что может стать многообещающей стратегией в лечении этого состояния. Этот факт подтверждается тем, что данная группа препаратов, в качестве антифибротических агентов, вошла в стандарты лечения и широко используются у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и почек.

В лечении НЖБП наиболее эффективными средствами являются снижение массы тела (безопасно снижение до 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых) и аэробные физические нагрузки.

Несмотря на то, что в проспективных исследованиях было продемонстрировано отсутствие эффекта от применения гепатопротекторов при НЖБП, лечение данными препаратами следует считать целесообразным в отно-

Таблица

Влияние гипотензивных препаратов на состояние углеводного и липидного обмена

Препарат	Инсулинорезистентность	Функция β -клеток	Липидный спектр крови
Ингибиторы АПФ	↓	+	Нейтральное
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	↓	+	Нейтральное
Блокаторы кальциевых каналов	Существенно не влияют	+/-	Нейтральное
Тиазидные диуретики	↑	Ухудшают	Ухудшают
β -блокаторы	↑	Ухудшают	Ухудшают

шении воздействия на оксидативный стресс и ассоциированные состояния. Наиболее часто назначаемыми препаратами при этом заболевании являются S-аденозил-L-метионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) и глицерризиновая кислота (ГК).

S-аденозил-L-метионин — природное вещество, синтезируемое в организме из метионина и аденозина. Гепатопротективное действие S-аденозил-L-метионина при НЖБП заключается в его влиянии на такие биохимические реакции, как трансметилирование, транссульфирование и синтез полиаминов.

Так, S-аденозил-L-метионин, являясь донором сульфгидрильной группы, восстанавливает реакцию транссульфирования, что приводит к нормализации синтеза основного естественного клеточного антиоксиданта — глутатиона. Данный факт повышает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов и блокаде оксидативного стресса.

Обоснованием для применения УДХК при НЖБП является наличие ассоциированного клинического состояния в виде дислипидемии. Так, УДХК за счет активации фарнезоид X-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5 снижает секрецию холестерина в желчь, образует жидкие кристаллы с молекулами холестерина, уменьшая содержание холестерина в крови и синтез холестерина в печени.

Урдокса представляет качественный препарат УДХК с биэквивалентностью, адекватной оригинальному препарату. Урдокса может применяться в качестве аддитивной гипоплипидемической терапии у пациентов с НЖБП.

Многочисленные механизмы УДХК включают эффективное воздействие на коррекцию липидного обмена, а также прямое и опосредованное гепатопротективное, холере-

тическое, холереологическое и иммунокорректирующее действие. Высокая полярность УДХК способствует образованию нетоксичных смешанных мицелл с аполирными, токсичными желчными кислотами, что снижает возможность их повреждающего воздействия на клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Уменьшая насыщенность желчи холестерином, за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно устраняет как внутрипеченочный, так и внепеченочный холестаза. Многокомпонентность действия УДХК реализуется в антифибротическом и антиапоптотическом эффектах.

Таким образом, использование Урдоксы, являющейся одним из патогенетических средств терапии НЖБП, совместно со статинами при наличии ДЛП, снижает частоту развития лекарственного (статинового) гепатита, способствует более выраженному сочетанному гипоплипидемическому эффекту. Указанное воздействие препарата улучшает не только метаболические процессы в ткани печени, но и организма в целом, снижая частоту сердечно-сосудистых рисков у пациентов этой категории.

Фосфатидилхолин, как составляющая часть ЭФЛ, обладает антифибротическим действием, способствуя регрессии фиброгенеза путем подавления активности коллагеназы и трансформации печеночных звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие клетки, что дополняется противовоспалительным действием за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1b). Однако доказательств их антифибротического эффекта представлены только на человекообразных обезьянах. Аналогичные исследования на людях такого эффекта не продемонстрировали.

ГК как препарат, действующий на конкретные механизмы фиброгенеза, изучалась еще в начале 20 века японскими учеными в качестве антифибротического препарата.

Долгосрочная антифибротическая и противоопухолевая активность ГК была продемонстрирована у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию.

Дополнительно к противовоспалительному действию ГК обладает антиоксидантной активностью, которую связывают с торможением ПОЛ через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, ГК способна связываться с прооксидантом простагландином E2.

В настоящее время установлено, что в комбинации с ЭФЛ ГК дополняет их гепатопротекторное действие, обладая высокой биологической и детергентной активностью. Данный синергический эффект был положен в основу разработки отечественного препарата ГК — фосфоглива, который представляет комбинацию высокобиодоступных ЭФЛ и ГК. На сегодняшний день фосфоглив является одним из стандартных и универсальных средств для лечения ФП любой этиологии.

Рабочая схема терапии больного Д.

- Диета: белковая, полное исключение алкоголя.
- Режим аэробных физических нагрузок 40 минут не менее 3 раз в неделю.
- Гипотензивная терапия: лизиноприл 10 мг утром, моксонидин 2 мг.
- Гепатопротекторная и антитромботическая терапия:
 - S-аденозил-L-метионин 800 мг в/в № 10, далее по 200 мг × 2 раза в день, до 3 месяцев;
 - Урдокса, 15 мг/кг/сут, 12–24 месяца;
 - Фосфоглив по 5,0/сутки в/в струйно 2 раза в неделю, в остальные дни по 2 капс. форте × 3 р.д., 12 месяцев.

- Отсроченное лечение, через 4–12 недель:
- Коррекция углеводного обмена: метформин с 500 мг, титрованием до 20 мг/кг (при уровне трансаминаз не выше 2 норм);
- коррекция липидного обмена: розувастатин 5–10 мг на ночь, постоянно (при уровне трансаминаз не более 3 норм).

Таким образом, по мнению авторов, наличие у больного АГ поражения печени по типу НЖБП, с развитием фиброзных изменений органа является, наряду с ХБП, еще одним существенным ассоциированным клиническим состоянием, которое способствует нестабильному течению АГ, снижению эффективности гипотензивной терапии и должно учитываться при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, повышая его до очень высокого.

Кроме того, в алгоритмы ведения больных АГ должна входить диагностика НЖБП и стадии фиброза печени. Одним из наиболее доступных неинвазивных методов диагностики ФП можно предложить УЗИ-ЭГ печени.

Сочетание АГ с НАСГ требует специальных правил выбора гипотензивной терапии и включение в комплексное лечение гепатопротекторов с антиоксидантным и антифибротическим действием, а также исключение препаратов с потенциальным гепатотоксическим эффектом [30–33]. ■

Литература

1. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями (под ред. И. Е. Чазова) // Кардиологический вестник. 2014. Т. 20. № 1. С. 1–58.
2. Буверов А. О. Жирная печень: причины и последствия // Практикующий врач. 2002. № 1. С. 36–38.
3. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. № 34. Р. 274–285.
4. Голощапов А. В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфофункциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004. 22 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 864 с.
6. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. 2010. № 28. Р. 155–161.
7. Frith J., Day C. P., Henderson E., Burt A. D., Newton J. L. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // Gerontology. 2009. № 55 (6). Р. 607–613.
8. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. 2010. № 15. С. 1–5.
9. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol. 2007; 13 (10): 1579–1584.
10. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. 2006. № 4 (30). С. 8–12.
11. Буверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002. Т. 12. № 4. С. 21–25.
12. Casino P., Kilcoyne C. M., Quyyumi A. A., Hoeg J. M., Panza J. A. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients // Circulation. 1993; 88: 2541–2547.
13. Celermajer D. S., Sorensen K. S., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. Р. 1111–1115.
14. Sethi A. S., Lees D. M., Douthwaite J. A., Dawney A. B., Corder R. Homocysteine-induced endothelin-1 release is dependent on hyperglycaemia and reactive oxygen species production in bovine aortic endothelial cells // J. Vasc. Res. 2006; 43 (2): 175–183. [PubMed: 16410680].
15. Vane J., Anngard E. E., Botting R. M. Regulatory function of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. 1990; 323: 27–36.
16. Powers R. W., Gandle R. E., Lykins D. L., Roberts J. M. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice // Hypertension. 2004; 44 (3): 327–333. [PubMed: 15249551].
17. Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Кондратова Н. В., Ушакова Т. И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. 2005. № 5. С. 30–36.
18. Diehl A. M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV: nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. 2002; 282: G1–G5.
19. Aird W. C. Endothelium as an organ system // Crit Care Med. 2004; 32 (5 Suppl): S271–279. [PubMed: 15118530].
20. Heil S. G., De Vriese A. S., Kluijtmans L. A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H. J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2004; 50 (8): 911–916. [PubMed: 15704255].
21. Мехтиев С. Н., Зиновьева Е. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 36–44.
22. Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О., Золотаревский В. Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. 15. № 2. С. 13–20.
23. Сторожаков Г. И., Ивкова А. Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 2. С. 3–10.
24. Мехтиев С. Н., Ганчо В. Ю., Гриневич В. Б., Ченур С. В. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. СПб: Береста, 2004. 320 с.
25. Friedman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 1: 98–105.
26. Parsons C. J., Takashima M., Rippe R. A. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22 (1): 79–84.
27. Павлов Ч. С., Глушков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и актиеста в диагностике фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2008. № 4. С. 43–52.
28. Poyndard T., Zoulim F., Ratzju V. et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest–ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // Am. J. Gastroenterol. 200; 100: 1970–1980.
29. Ogawa E., Furusyo N., Toyoda K. et al. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2 d and ribavirin // Antiviral Res. 2009; 83 (2): 127–134.
30. Мехтиев С. Н., Степаненко В. В., Зиновьева Е. Н. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции // Фарматека. 2014. № 6. С. 80–87.
31. Rockey D. C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3: 95–107.
32. Zois C., Baltayiannis G., Karayiannis P., Tsianos E. Systematic review: hepatic fibrosis — regression with therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 28: 1175–1187.
33. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. 2005; 115 (2): 209–218.

Проблемы пренатальной диагностики генетической патологии плода на уровне женской консультации

Л. В. Акуленко*,¹, доктор медицинских наук, профессор
И. Б. Манухин*, доктор медицинских наук, профессор
Т. К. Мачарашвили*
Э. О. Ибрагимова**

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

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

Резюме. Для оценки потребности в совершенствовании деятельности амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы как первого уровня пренатальной диагностики генетической патологии плода предпринят ретроспективный анализ архивного материала одной из женских консультаций г. Москвы за период с 2007 по 2011 год.

Ключевые слова: пренатальная диагностика генетической патологии плода, пренатальный скрининг, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии.

Abstract. To assess the necessity of improving the outpatient chain of obstetric service as the first level of antenatal diagnostics of fetus genetic pathology, retrospective analysis from archives of a Moscow antenatal clinic, for the period from 2007 to 2011, was undertaken.

Keywords: antenatal diagnostics of fetus genetic pathology, antenatal screening, congenital malformations, chromosome anomalies.

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), у 2,5–3% новорожденных уже при появлении на свет обнаруживаются различные врожденные пороки развития (ВПР). Около 1% из них являются проявлением моногенных болезней, около 0,5% — хромосомных болезней и 1,5–2% приходится на долю ВПР, обусловленных действием экзогенных и эндогенных факторов. Частота ВПР к концу первого года жизни ребенка достигает 7% за счет проявления невыявленных при рождении пороков развития органов зрения, слуха, нервной и эндокринной систем. В Российской Федерации ежегодно на каждую тысячу новорожденных рождается 40–50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено этими формами патологии, что свидетельствует о чрезвычайной значимости их профилактики не только для семьи, но и для общества в целом [1–3].

Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике наследственных и врожденных заболеваний принадлежит пренатальной диагностике (ПД) — разделу медицинской генетики, возникшему в 80-х годах XX века на стыке клинических дисциплин (акушерства, гинекологии, неонатологии) и фундаментальных наук (патофизиологии, биохимии, цитогенетики, молекулярной биологии, генетики человека) [1, 2].

В России ПД регламентирована Приказом Министерства здравоохранения № 457 от 28 ноября 2000 года «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», который до настоящего времени является основополагающим и предусматривает двухуровневый порядок обследования беременных женщин. Первый уровень заключается в проведении массового

скрининга беременных акушерско-гинекологическими учреждениями (женскими консультациями, кабинетами и другими родовспомогательными учреждениями) в I и II триместрах беременности на основе использования фетальных биохимических и ультразвуковых маркеров. Второй уровень включает мероприятия по диагностике конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка, а также решение вопросов о прерывании беременности в случаях тяжелого, не поддающегося лечению заболевания плода, которые осуществляются в региональных (межрегиональных) медико-генетических консультациях [4].

С генетической точки зрения проблемы, связанные с ПД, в настоящее время уже принципиально решены. Однако эффективность дородовых профилактических мероприятий все еще остается крайне низкой, несмотря на попытки кардинальных преобразований в организационной системе ПД, предпринятых в последние годы [3, 5–8].

Учитывая то обстоятельство, что главная роль в системе мероприятий по профилактике генетической патологии плода принадлежит врачам первого контакта с беременной женщиной — акушерам-гинекологам, нами было предпринято исследование, направленное на изучение потребности в совершенствовании деятельности амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы как первого уровня ПД генетической патологии плода.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на ретроспективном материале одной из женских консультаций г. Москвы. Материал исследования представили амбулаторные карты 290 женщин, состоявших на учете по беременности с 2007 г. по 2011 г. Согласно приказам, регламентирующим ПД в эти годы [4, 8], обследование беременных на I уровне включало:

1. Трехкратное ультразвуковое исследование:

¹ Контактная информация: Akular@list.ru

- 1) на 10–13 неделе (оценка копчико-теменного расстояния и толщины воротникового пространства плода);
 - 2) 20–23 недели (выявление пороков развития и эхографических маркеров хромосомных болезней плода);
 - 3) 30–33 недели (выявление пороков развития с поздним проявлением, функциональная оценка состояния плода).
2. Обязательное двукратное исследование уровня не менее двух биохимических маркеров врожденной патологии плода:
- 1) плазменного протеина-А, связанного с беременностью (РАРР-А) и β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) на сроке 10–13 недель;
 - 2) α -фетопротеина (АФП) и β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) в сроке 16–20 недель (оптимально 16–18 недель).

Концентрацию β -ХГЧ и РАРР-А в материнской сыворотке в I триместре и АФП, свободного β -ХГЧ и ЕЗ во II триместре беременности определяли на анализаторе 6000 Delfia Xpress (Perkin Elmer, Wallac) иммунофлюоресцентным методом с разрешением по времени. Значения сывороточных маркеров считали нормальными, если они находились в пределах от 0,5 до 2,0 МоМ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на аппарате Sonix RP, оснащенный всеми типами датчиков, используемых в акушерских исследованиях. Во всех случаях измеряли копчико-теменное расстояние (КТР) и толщину воротникового пространства (ТВП). Все измерения проводились согласно существующим рекомендациям.

Окончательный расчет риска рождения ребенка с хромосомной патологией производили в лаборатории Московского городского центра неонатального скрининга на базе детской психиатрической больницы № 6 с помощью аппаратно-программного комплекса Life Cycle, основной функциональной задачей которого является пренатальный скрининг (ПС) плода на наличие синдрома Дауна (СД) и синдрома Эдвардса (СЭ). База данных программы формировалась из листов опроса, содержащего информацию о беременной женщине, включая возраст, вес, срок беременности, курение, этническую принадлежность, количество плодов, применение экстракорпорального оплодотворения, наличие/отсутствие сахарного диабета, данные УЗИ и показатели биохимических маркеров. На основании всего массива данных программа автоматически рассчитывает риск рождения ребенка с СД и СЭ, который указывается в цифрах. Пороговое значение риска составляет 1:250. Степень риска хромосомной патологии оценивали как высокую при соотношении 1:250 и ниже.

Для сбора материала исследования была разработана специальная анкета, которая содержала полную информацию о пациентке и плоде, включая репродуктивный и семейный анамнез, подробные сведения о проведении ультразвукового и биохимического скрининга в I и II триместрах беременности, данные об исходе беременности и состоянии новорожденного. Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Для сравнения непрерывных данных использовали t-критерий Стьюдента, статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты исследования

Первоочередной задачей настоящего исследования явился ретроспективный анализ точности исполнения женской консультации приказов, регламентирующих проведение ПС

Таблица 1
Срок беременности ко времени постановки на учет по дате последней менструации

Срок беременности (по дате последней менструации)	Количество беременных	
	Абс.	%
До 12 недель	201	69,3
13–27 недель	79	27,2
28–40 недель	10	3,5
Всего	290	100,0

Таблица 2
Проведение УЗИ в I триместре беременности

Срок беременности (норма 9–14 недель)	Количество беременных (n = 290)	
	Абс.	%
Своевременно	192	66,2
Не проводили	96	33,8

Таблица 3
Проведение биохимического скрининга в I триместре беременности

Фетальные маркеры	Информация о проведении исследования	Количество беременных (n = 290)	
		Абс.	%
F β -ХГЧ + РАРР-А	Определяли	176	60,7
	Не определяли	114	39,3

Таблица 4
Сроки проведения УЗИ во II триместре беременности

Срок беременности (норма 20–24 недели)	Количество беременных (n = 290)	
	Абс.	%
В положенные сроки	184	63,4
Сроки нарушены	77	26,6
Не выполнялось	29	10,0

беременных с 2007 по 2011 год. Как можно видеть в табл. 1, из 290 женщин, состоявших на учете по беременности с 2007 года по 2011 год, в I триместре встали на учет 201 (69,3%) женщина, во II триместре — 79 (27,1%) женщин, в III триместре — 10 (3,4%) женщин.

Ультразвуковому скринингу в I триместре беременности в положенные сроки были подвергнуты 192 (66,2%) женщины, 96 (33,8%) женщинам УЗИ не проводилось (табл. 2).

Биохимическому скринингу в II триместре беременности были подвергнуты 176 (60,7%) женщин, 114 (39,3%) женщин не были обследованы (табл. 3).

Заключения об индивидуальном риске хромосомных аномалий (ХА) у плода, автоматически рассчитанные по данным биохимического и ультразвукового скрининга в I триместре беременности, имелись в амбулаторных картах только у 172 (59,3%) беременных женщин.

Во II триместре у 77 (26,6%) беременных сроки выполнения ультразвукового скрининга были нарушены, у 29 (10%) беременных УЗИ не проводилось вовсе, только у 184 (63,4%) женщин ультразвуковой скрининг был проведен в положенные сроки (табл. 4).

Что же касается биохимического скрининга, то образцы сыворотки крови были взяты своевременно только у 52 (18,0%)

Таблица 5

Результаты определения УЗИ-маркеров хромосомной патологии и пороков развития в I триместре беременности

УЗИ-маркеры	Результат	Количество беременных (n = 172)	
		Абс.	%
КТР (норма 45–84 мм)	< 45 мм	47	27,3
	45–49 мм	47	27,3
	50–59 мм	42	24,4
	60–69 мм	23	13,4
	70–79 мм	2	1,2
	Нет информации	11	6,4
ТВП (норма до 3 мм)	> 1 мм	24	14,0
	1,5 мм	97	56,4
	2 мм	40	23,3
	3 мм	2	1,2
	5 мм	1	0,6
	Нет информации	8	4,7
Пороки развития плода	Анэнцефалия	1	0,6

Таблица 6

Результаты комбинированного скрининга во II триместре беременности

Наименование показателя	Градации показателя	Количество беременных (n = 177)	
		Абс.	%
Значение риска развития дефектов нервной трубки	Низкий	175	98,9
	Высокий	2	1,1
Значение риска синдрома Эдвардса	Низкий	177	100,0
Значение риска синдрома Дауна	Низкий	157	88,7
	Средний	6	3,4
	Высокий	14	7,9
Отнесена к группе риска	Да	22	12,4
	Нет	155	87,6
Амниоцентез и цитогенетический анализ околоплодных вод	Нет хромосомной патологии	6	3,4
Исход беременности	Внутриутробная гибель плода	1	0,6
	Пролонгирование	175	98,9
	Прерывание по поводу МПР	1	0,6

беременных, у 209 (72%) женщин сроки были нарушены, а у 29 (10,0%) не получены вовсе. Заключение лаборатории об индивидуальном риске ХА у плода имелись в амбулаторных картах только у 178 (61,4%) беременных, у 112 (38,6%) беременных заключение отсутствовало.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что регламент проведения ПС систематически нарушался и, поскольку им были охвачены только 59,3% и 61,4% беременных женщин в I и II триместрах беременности соответственно, его нельзя считать массовым.

Для оценки результатов ПС были использованы данные о 172 беременных женщинах, в чьих амбулаторных картах имелись заключения лаборатории об индивидуальном риске

хромосомных аномалий у плода в I и II триместрах беременности. В табл. 5 представлены результаты УЗ-скрининга в I триместре беременности, из которой явствует, что КТР плода определен у 161 (93,6%) беременной (у всех в пределах нормальных значений), у 11 (6,4%) беременных достоверная информация в амбулаторных картах отсутствовала; толщина воротникового пространства ТВП плода определена у 164 (95,3%) беременных (у 3 (1,8%) женщин ТВП составляла 3 мм и более, что является маркером хромосомной патологии, у 1 (0,6%) беременной определен порок развития плода — анэнцефалия). У 8 (4,7%) женщин достоверная информация в амбулаторных картах отсутствовала.

Практически у всех женщин были получены образцы крови и своевременно определены уровни β-ХГЧ и РАРР-А. В результате комбинированного скрининга в I триместре беременности из 172 беременных 18 (10,4%) женщин были отнесены к группе риска: 9 (5,2%) с высоким риском ХА у плода и 9 (5,2%) — с пороговым риском (рис.).

Все 18 (100,0%) беременных женщин, отнесенные к группе риска, были направлены в медико-генетическую консультацию, однако в амбулаторных картах имелась информация только о 2 (11,1%) из них — тех, кому проводилась биопсия хориона (хромосомная патология ни у кого выявлена не была, обе беременности были пролонгированы). Одна беременность с пороком развития плода (анэнцефалией) в I триместре была обоснованно прервана. Что же касается других 16 (88,9%) женщин из группы риска, то сведения о посещении и результатах медико-генетического консультирования в их амбулаторных картах отсутствовали. Это обстоятельство свидетельствует о недостаточной взаимосвязи между первым и вторым уровнем ПД.

Во II триместре беременности ПС подвергались 177 беременных женщин, при этом УЗИ в положенные сроки было выполнено только 99 (55,9%) из них, у 71 (40,1%) женщины сроки проведения УЗИ были нарушены. В результате УЗИ у 31 (17,5%) беременной была выявлена патология плода: внутриутробная задержка развития — у 3 (1,7%) женщин, многоводие — у 3 (1,7%) женщин, патология плаценты — у 24 (13,6%) женщин и множественные пороки развития у 1 (0,6%) женщины.

Биохимический скрининг во втором триместре беременности был проведен 172 (97,2%) беременным в надлежащие сроки, у 5 (2,8%) женщин срок взятия образцов крови был нарушен. Фетальные маркеры АФП и β-ХГЧ были определены у всех беременных.

В табл. 6 представлены результаты комбинированного скрининга 177 беременных, выраженные в значениях индивидуального риска развития дефектов нервной трубки (ДНТ) и ХА (синдромов Эдвардса и Дауна) у плода, рассчитанных с помощью программы Life Cycle.

Как можно видеть в табл. 6, из 177 беременных, подвергавшихся комбинированному скринингу во II триместре, к группе риска были отнесены 22 (12,4%) женщины: 2 (1,1%) с высоким риском развития ДНТ, 6 (3,4%) со средним и 14 (7,9%) с высоким риском развития синдрома Дауна. При этом если общее количество женщин, отнесенных к группе риска (22 женщины), принять за 100%, то в амбулаторных картах имелась информация только о 6 (27,8%) из них — тех, кто подвергался инвазивной процедуре (амниоцентезу) с целью взятия околоплодных вод для цитогенетического исследования (ни у кого хромосомная патология плода выявлена не была). Информация о других 16 (72,7%) женщинах в амбулаторных картах отсутствовала. Во II триместре у 1 (0,6%)

женщины беременность была обоснованно прервана, в связи с выявленными множественными пороками развития (МПР) у плода, у 1 (0,6%) произошла внутриутробная гибель плода по причине фетофетального синдрома 3-й степени, гестоза легкой степени и выраженного многоводия, 175 (98,9%) беременностей были пролонгированы.

Данные об исходах беременностей у женщин, подвергавшихся пренатальной диагностике, представлены в табл. 7, из которой явствует, что подавляющее большинство новорожденных 173 (98,9%) были оценены по шкале Апгар на 7–10 баллов, 2 (1,1%) новорожденных — на 5–6 баллов, из 175 новорожденных 1 (0,6%) ребенок родился с гипотрофией и еще 1 (0,6%) ребенок родился с пропущенным синдромом Дауна.

С целью оценки эффективности ПД проведен сравнительный анализ исходов беременностей в двух группах женщин: 1) первая группа — беременные, подвергавшиеся ПД; 2) вторая группа — беременные, не подвергавшиеся ПД (табл. 8). Из табл. 8 явствует, что в обеих группах все показатели не имеют статистически значимых различий. Так, состояние подавляющего количества новорожденных (около 99,0%) в той и другой группе было оценено по шкале Апгар на 7–10 баллов. В той и другой группе родилось по одному ребенку с синдромом Дауна. Полученные результаты свидетельствуют о низкой эффективности проводимой ПД.

Учитывая то обстоятельство, что ПД врожденных и наследственных болезней является областью медицинской генетики, реализация которой на первом уровне находится в компетенции акушеров-гинекологов, была предпринята попытка выяснить степень осознанности врачами акушерами-гинекологами сущности и принципов организации этого вида деятельности. С этой целью были использованы тестовые задания (31 вопрос) по основным разделам ПД, позаимствованные из сборника тестовых заданий по специальности «Генетика» [9]. В инкогнито-тестировании участвовали 7 врачей-гинекологов. В среднем количество правильных ответов составило 17,7 (56,2%), что свидетельствует о недостатке знаний у врачей акушеров-гинекологов, касающихся медико-генетических аспектов ПД.

Обсуждение полученных результатов

Во всех странах мира каждый 20-й ребенок рождается с врожденной патологией генетической природы. При этом 2–3 из 100 новорожденных, появляются на свет с несовместимыми с жизнью или тяжелыми пороками развития, которые можно было бы выявить в период беременности. Поскольку 95% ВПР, включая ХА, как правило, являются спорадическими, то в группе риска находится каждая беременная женщина. Поэтому ПД носит массовый характер [1, 2, 3, 6, 10]. Все большее распространение в практике работы медико-генетических учреждений в мире находит обследование беременных в I триместре. Выявление патологии во II триместре беременности сопряжено с моральными проблемами и рядом акушерских осложнений, связанных с прерыванием беременности в поздние сроки [7, 11–16].

Ретроспективный анализ нашего исследования показал, что как раз массовый характер скрининга беременных в I триместре женская консультация не обеспечивает. Из общего количества женщин, состоявших на учете по беременности с 2007 по 2011 год, в I триместре встали на учет 69,3%, а ПС подверглись 59,3% беременных женщин. Эти данные свидетельствуют, что организация исполнения приказа МЗ РФ № 457 и других приказов, регламентирующих ПД с 2007 по 2011 год, является неудовлетворительной и свидетельствуют о недостаточной

Таблица 6

Результаты комбинированного скрининга во II триместре беременности

Наименование показателя	Градация показателя	Количество беременных (n = 177)	
		Абс.	%
Значение риска развития дефектов нервной трубки	Низкий	175	98,9
	Высокий	2	1,1
Значение риска синдрома Эдвардса	Низкий	177	100,0
Значение риска синдрома Дауна	Низкий	157	88,7
	Средний	6	3,4
	Высокий	14	7,9
Отнесена к группе риска	Да	22	12,4
	Нет	155	87,6
Амниоцентез и цитогенетический анализ околоплодных вод	Нет хромосомной патологии	6	3,4
Исход беременности	Внутриутробная гибель плода	1	0,6
	Пролонгирование	175	98,9
	Прерывание по поводу МПР	1	0,6

Таблица 7

Исходы беременностей у женщин, подвергавшихся пренатальной диагностике

Наименование признака	Градация признака	Количество беременных (n = 175)	
		Абс.	%
Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар	5–6 баллов	2	1,1
	7–10 баллов	173	98,9
Гипотрофия плода	Да	1	0,6
	Нет	174	99,4
Синдром Дауна	Да	1	0,6
	Нет	174	99,4

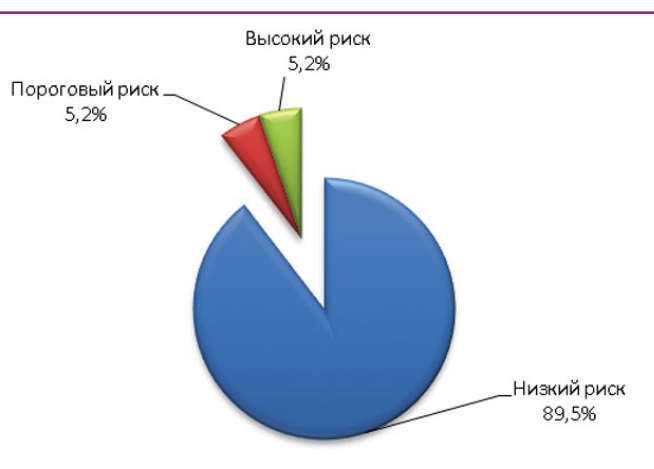


Рис. Риск хромосомных аномалий у плода по заключению лаборатории

готовности амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы к переходу на ПС только в I триместре.

Таблица 8

Результаты сравнительного анализа исходов беременности в группах женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся пренатальной диагностике

Наименование параметра	Градации параметра	Количество беременных				
		Было заключение о риске ХА, n = 175		Не было заключения о риске ХА, n = 112		Критерий Стьюдента
		Абс.	%	Абс.	%	
Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар	5–6 баллов	1	0,6	2	1,8	t < 3,84*
	7–10 баллов	174	99,4	110	98,2	t < 3,84*
Патология новорожденного	Гипотрофия	1	0,6	–	–	t < 3,84*
	Синдром Дауна	1	0,6	1	0,9	t < 3,84*
Примечание. *p > 0,05.						

Примечание. $*p > 0,05$.

Практическая эффективность и целесообразность трехкратного ультразвукового скринингового обследования беременных на сроках 11–14, 20–22, 32–34 недели беременности научно доказана [1, 11, 13]. Судя по данным нашего исследования и, несмотря на то, что во II триместре беременности сроки проведения УЗИ у 47,5% женщин были нарушены, этот вид скрининга позволил выявить патологию плода у 17,5% беременных. Полученные данные подтверждают актуальность УЗ-скрининга во II триместре беременности, особенно для тех женщин, кто не проходили обследование в I триместре.

Однако сравнительный анализ исходов беременности у женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся ПД, не выявил никаких достоверных различий по всем тестируемым параметрам. В той и другой группе родилось по одному ребенку с пропущенным синдромом Дауна, что свидетельствует о низкой эффективности ПД.

Проведенное тестирование врачей акушеров-гинекологов на знания основ ПД свидетельствует о недостатке их знаний. По-видимому, было бы целесообразно ввести в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии специальный курс ПД врожденных и наследственных болезней с основами медицинской генетики.

Выводы

1. Главной причиной низкой эффективности ПД врожденных и наследственных заболеваний является систематическое несоблюдение регламента проведения пренатального скрининга на уровне амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы, нарушающее его основные принципы — массовость, своевременность и полноценность.
2. Для повышения эффективности ПД врожденных и наследственных болезней требуются меры по совершенствованию деятельности амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы, направленные на: 1) повышение компетентности акушеров-гинекологов в проведении ПД согласно регламенту; 2) обеспечение информационной и мотивационной готовности беременных женщин к пренатальной профилактике; 3) оптимизацию взаимодействия между врачами акушерами-гинекологами и генетиками. ■

Литература

1. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. С. Баранова. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 415 с.
2. Акуленко Л. В., Золотухина Т. В., Манухин И. Б. Дородовая профилактика генетической патологии плода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 292 с.
3. Жученко Л. А., Андреева Е. Н., Калашникова Е. А., Лагуева Ф. К., Огарь К. К., Одегова Н. О., Степнова С. В., Юдина Е. В. Основные итоги и современное

состояние программы комбинированного пренатального скрининга I триместра в Российской Федерации // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXI. Вып. 3. С. 20–25.

4. Приказ Минздрава РФ от 28.12.2000 N 457 о совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей. <http://www.bestpravo.ru/fed2000/data01/tex10191.htm>.
5. Жученко Л. А., Андреева Е. Н., Одегова Н. О., Степнова С. В., Лагуева Ф. К., Леонова В. Ю. Современная концепция и инновационные алгоритмы пренатальной диагностики в рамках нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка» // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011, 1, с. 8–12.
6. Жученко Л. А., Склякина И. В., Мельникова Е. Н. Эффективность пренатальной диагностики в выявлении хромосомной патологии у плодов беременных — жительниц Московской области // Рос. вестн. акуш. гин. 2006; 6: 2: 31–34.
7. Кащеева Т. К., Николаева Ю. А., Карпов К. П., Вохмянина Н. В., Романенко О. П., Баранов В. С. Ранний пренатальный скрининг — состояние, трудности, новые возможности // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. 61. С. 69–74.
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 02.10.2009 г. № 808 н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», зарегистрировано в Минюсте РФ 31.11.2009 г., <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12072455/#ixzz3GMRqj1J7>.
9. Гинтер Е. К., Козлова С. И., Прытков А. Н., Немцова М. В., Ермакова М. А., Жулева Л. Ю. Тестовые задания по специальности «Генетика». М., 2013.
10. Манухин И. Б., Акуленко Л. В., Кузнецов М. И. Пропедевтика пренатальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 319 с.
11. Каретникова Н. А., Гончарова Е. А., Стыгар А. М., Гурьев С. О., Турсунова Д. Т., Бахарев В. А., Колыдько В. Г. Современные возможности пренатальной диагностики генетической патологии в ранние сроки беременности // Проблемы репродукции. 2010. Т. 16. № 2. С. 82–86.
12. Некрасова Е. С., Николаева Ю. А., Кащеева Т. К. и др. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года // Журн. акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, вып. 1. С. 28–34.
13. Турсунова Д. Т. Сравнительный анализ скринирующих программ в I и II триместре беременности // Проблемы репродукции. 2011. № 2. С. 76–80.
14. Evans M. I., Van Decruyck H., Nikolaides K. H. Nuchal translucency measurements for first trimester screening: the «price» of inaccuracy // Fetal Diag. Ther. 2007. Vol. 22. P. 401–404.
15. Hernandez-Andrade E., Guzman Huerta N., Garcia Cavazos R., Ahued-Ahued J. R. Prenatal diagnosis in the first trimester, whom and how? // Gynecology Obstetric Mex. 2002. Vol. 70. P. 607–612.
16. Nicolaides K. H., Spencer K., Avgidou K. et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening // Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25: 221–226.

Метод наружной терапии больных зооантропонозной трихофитией

З. Р. Хисматуллина¹, доктор медицинских наук, профессор

Р. У. Даниленко

Ю. А. Медведев, доктор медицинских наук, профессор

ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. Применение комплексного метода лечения у детей с инфильтративно-нагноительными формами зооантропонозной трихофитии способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса по сравнению с пациентами, получавшие только традиционную терапию.

Ключевые слова: зооантропонозная трихофития, нагноительная форма, комплексное лечение.

Abstract. The study has proven that the use of a complex method in the therapy of trichophytosis infiltrativa suppurativa in children contributed to more rapid relief of the inflammatory process compared to patients who received only standard treatment.

Keywords: trichophytosis infiltrativa suppurativa, complex treatment.

Метное лечение всегда являлось важной частью комплексной терапии всех клинических вариантов зооантропонозной трихофитии. Однако при инфильтративно-нагноительных формах трихофитии выбор наружного средства предоставляет определенные трудности, поскольку эти формы микоза сопровождаются присоединением бактериальной инфекции с острым воспалением и суппуративными явлениями.

При бактериологическом исследовании гноя и волос из очагов поражения нагноительной трихофитии с целью изучения спектра пиогенной микрофлоры наиболее часто выделяемыми возбудителями нагноительного процесса являются пиогенные грамположительные кокки из родов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а также грамотрицательные условно-патогенные представители кишечной группы микроорганизмов. Так, согласно литературным источникам из очагов нагноительной трихофитии *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* выделялся у 35,5% больных, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris* — у 19,4% больных [3].

Вторичное инфицирование трихофитии часто сопровождается утяжелением течения микоза (повышение температуры, болезненность в очагах поражения, увеличение регионарных лимфоузлов, слабость), что порой обуславливает назначение системных антибактериальных препаратов. Однако учитывая то, что основным контингентом больных зооантропонозной трихофитией являются дети [3], назначение системной антибактериальной терапии в комплексе с системной антифунгальной терапией является, на наш взгляд, не совсем рациональным (наличие побочных эффектов, противопоказания по возрастным критериям и др.). Более того, общеизвестным является факт повышенного риска возникновения тяжелых аллергических реакций у больных с микозами при назначении системных антибиотиков ввиду определенной антигенной общности грибов-продуцентов антибиотиков

и возбудителей дерматофитий, например, препаратов пенициллинового ряда [4].

Вышесказанное обуславливает поиск высокоэффективных наружных средств при лечении нагноительных форм зооантропонозной трихофитии, арсенал которых не столь велик. В частности, в литературных источниках указаны наружные кортикостероидные препараты и антисептики, применявшиеся ранее в качестве этапного местного противовоспалительного средства [2, 7, 8]. Однако наличие серьезных нежелательных лекарственных реакций местных стероидов (атрофия кожи, снижение местного иммунитета и др.), возможность ожогов (при применении антисептиков высокой концентрации) не оправдали применение этих препаратов у детей при инфильтративно-нагноительных формах трихофитии [7].

Таким образом, выбор метода наружной терапии при лечении инфильтративно-нагноительных форм трихофитии достаточно ограничен. Актуальность проблемы выбора эффективных местных антибактериальных препаратов при лечении инфильтративно-нагноительных форм микоза также обусловлена необходимостью быстрой ликвидации вторичной инфекции, ускорения обратного развития нагноительного процесса в очагах и формирования рубцовой атрофии как исхода при данных формах трихофитии.

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Банеоцин® в лекарственной форме «мазь» при лечении инфильтративно-нагноительных форм зооантропонозной трихофитии.

Материалы и методы исследования

Было пролечено 67 детей, больных зооантропонозной трихофитией, в возрасте от 6 до 18 лет. Среди них 38 мальчиков и 29 девочек. Обследование детей включало в себя общий анализ крови, мочи, а также микроскопические, культуральные и иммунологические методы исследования. Для выявления иммунного ответа у больных в реакциях использовали цитоплазматические антигенные комплексы

¹ Контактная информация: hzr07@mail.ru

Таблица

Клеточно-опосредованный и гуморальный иммунный ответ на цитоплазматические антигены трихофитонов (ЦАТ) в реакциях торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) ($M \pm m$) у больных с нагноительными формами трихофитии при традиционном лечении (ТЛ) и с использованием мази Банеоцин® (Б)

Показатели специфической иммунной реактивности			Больные с инфильтративно-нагноительными формами трихофитии
Клеточный иммунитет — РТМЛ с ЦАТ (угнетение миграции в %)	До лечения		83,72 ± 10,24
	На 10-й день лечения	ТЛ	70,38 ± 9,82
		Б	86,64 ± 6,52*
Уровень антител против ЦАТ (log 2 титров РПГА)	До лечения		4,14 ± 2,52
	На 10-й день лечения	ТЛ	2,54 ± 1,12
		Б	4,64 ± 0,64*

Примечание. * Различие достоверно при $p < 0,05$ с показателями в группах ТЛ и Б.

Trichophyton mentagrophytes var. *gypseum* [1]. Антитела сыворотки крови выявляли в реакциях связывания комплемента и пассивной гемагглютинации с эритроцитами, сенсibilизированными антигенами гриба с помощью обработки хлористым хромом [6]. Реакцию бласттрансформации проводили с цельной кровью больных в ее макроварианте [6] с добавлением в среду реакции антигена гриба в концентрации 500–1000 мкг/мл. Результаты реакций учитывали после трех суток инкубации морфологически в фиксированных окрашенных мазках исчислением индекса пролиферации по формуле $0 - K/K$ (K — % лимфобластов в контроле, без антигена; 0 — % лимфобластов в опыте, в присутствии антигена).

Все образцы при клинико-лабораторных исследованиях проверялись в не менее чем трех параллельных повторях реакций (тестов), результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

При лечении больных с зооантропонозной трихофитией использовалась схема терапии, включавшая обязательные компоненты лечения дерматофитий — системный антимикотик, витаминотерапия, местное лечение (серная мазь 20%, 33%). В качестве системного антимикотика использовали гризеофульвин из расчета 18 мг на кг веса больного в день до исчезновения клинических признаков трихофитии и негативации результатов микологического обследования. Для наружного лечения инфильтративно-нагноительных форм трихофитии волосистой части головы у 35 больных (опытная группа) применяли мазь Банеоцин®, содержащую два высокоэффективных (бактерицидных) антибактериальных компонента цинк-бацитрацин 250 МЕ и неомицин сульфат 5000 МЕ. В инструкции по применению препарата указано, что комбинированное воздействие двух препаратов обеспечивает широкий антимикробный спектр с синергичным действием. Мазь Банеоцин® накладывали на инфильтративно-нагноительный очаг 2 раза в день в течение двух дней на фоне традиционной системной антимикотической терапии с последующим применением наружных противогрибковых мазей (20%, 33% серная мазь). В качестве контроля использовали результаты обследования 32 больных, леченных по вышеуказанной схеме, но без использования мази Банеоцин®.

Результаты исследования

Применение комплексного метода лечения (с использованием мази Банеоцин®) у детей с инфильтративно-

нагноительными формами зооантропонозной трихофитии способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в опытной группе. Уже через 48 часов лечения очаги инфильтрации значительно уплощались, очищались от серозно-гнойных корок и гноя, что способствовало облегчению доступа к волосным фолликулам фунгицидных средств (серная 20%, серная 33%), применяемых при дальнейшем наружном лечении. В группе больных с вторичным бактериальным инфицированием очагов трихофитии, получавших Банеоцин® в комплексном лечении, уже к 7-му дню начала формироваться рубцовая атрофия с периферических отделов очага микоза (в контрольной группе на 12-е сутки), а полностью рубцовая ткань сформировалась к 11-му дню (в контрольной группе на 16-е сутки).

Предлагаемый метод наружного лечения инфильтративно-нагноительных форм трихофитии волосистой части головы иллюстрируется следующим примером.

Больной Н., 12 лет. Поступил в РКВД с жалобами на болезненность в очаге поражения волосистой части головы. Status localis: опухолевидный очаг поражения располагался в правой височной области волосистой части головы, размером 5,0 × 5,5 см в диаметре с четкими ровными контурами. В очаге волосы частично выпали, устья волосных фолликулов были расширены, из них выделялся гной, оставшиеся волосы легко удалялись (*kerion celsi*). При микроскопическом исследовании волос с очага поражения были обнаружены споры гриба по типу *T. ectothrix*. При культуральном исследовании выделен *T. verrucosum*. Ребенку был выставлен диагноз: инфильтративно-нагноительная форма трихофитии волосистой части головы (1 очаг), обусловленная *T. verrucosum*, и назначено лечение: гризеофульвин 0,125 по 3,5 таблетки в день (17 мг на кг массы тела), аскорбиновая кислота 0,05 по 1 таблетке 3 раза в день. Наружная терапия: наложение мази Банеоцин® 2 раза в день в течение двух дней. Через 48 часов воспалительный инфильтрат в очаге резко уплощился, гнойные корки размягчились и отторглись, волосные фолликулы освободились от гноя. На 3-е сутки после очищения очага от гноя и корок были применены фунгицидные мази (серная 20%, серная 33%). К 7-му дню воспалительные явления в очаге полностью исчезли, с периферических отделов начала формироваться рубцовая атрофия. Выздоровление наступило к 11-му дню.

Таким образом, применение мази Банеоцин® в период нагноительного процесса в тканях волосистой части головы способствовало быстрому купированию воспалительных явлений и рассасыванию инфильтрации в очаге в более короткие сроки, чем при обычно применяемых наружных методах лечения (патент на изобретение № 2467753 от 27.10.12). Применение предлагаемого средства легко осуществимо и позволяет получить указанный результат.

При исследовании иммунного статуса больных, получавших комплексную наружную терапию, в сравнении с пациентами, получавшими только гризеофульвин и фунгицидные мази, существенных различий обнаружено не было. В то же время при оценке иммунной реактивности пациентов в отношении грибов-возбудителей было установлено, что применение мази Банеоцин® в определенной степени стимулирует влияние на иммунный ответ антигены трихофитонов (табл.).

У больных трихофитией, в лечении которых применяли мазь Банеоцин®, в сравнении с пациентами, имевшими аналогичные поражения, но леченных без последней, на 10-е сутки терапии отмечены значительно более высокие показатели гуморальных (РПГА) и клеточно-опосредованных (РТМЛ) реакций на ЦАТ, которые нивелировались к окончанию лечения. Данные изменения протекали в отсутствии усиления фунгицидной активности фагоцитов крови лечившихся больных. Можно предполагать, что наличие в нагноительных очагах микоза сопутствующих бактериальных инфектантов обеспечивает неспецифическую стимуляцию клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены трихофитона.

Наружный метод лечения нагноительных форм трихофитии, включающий Банеоцин®, все пациенты перенесли хорошо, нежелательных лекарственных реакций отмечено не было.

Таким образом, назначение мази Банеоцин® в комплексном лечении инфильтративно-нагноительных форм зооантропонозной трихофитии обеспечивает быструю ликвидацию в очагах вторичной инфекции, оказывая неспецифическое активизирующее влияние на антигены возбудителей трихофитии. ■

Литература

1. Медведев Ю. А. Молекулярно-клеточные механизмы иммуногенеза при зоонозной трихофитии.: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988. С. 240.
2. Медведева Е. А., Кадышева Е. А. Препараты, содержащие стероидные гормоны, в терапии нагноительной трихофитии / Материалы 8-й Ленинградской микологической конференции. Л., 1971. С. 154–155.
3. Медведева Е. А. Грибковые заболевания человека, вызванные зоофильными дерматофитами. Дис. ... д-ра мед. наук. Уфа, 1967. 467 с.
4. Методические рекомендации по микробиологической диагностике инфекций в ЛПУ. СПб, 1999. 24 с.
5. Сергеев Ю. В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: изд-во «Медицина для всех», 2003. С. 132.
6. Фримель Х. Иммунологические методы. М.: Мир, 1979. С. 173.
7. Gunther S. Systemische Nebenwirkungen durch Externkortikoide Ergebnisse dermatologischer Untersuchungen an Kindern. Mit Neurodermitis // Z. Hautkrankh. 1976. Vol. 51, № 19. P. 838–844.
8. Pereiro Miguens M., Pereiro M., Pereiro M. Jr. Review of dermatophytoses in Galicia from 1951 to 1987, and comparison with other areas of Spain // Mycopathologia. 1991. Vol. 113, № 2. P. 65–78.

RU1504320677

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ МЕЖДУНАРОДНОМУ ДНЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА - СЕГОДНЯ И ЗАВТРА
12 мая, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9 (Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ
27–28 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

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.05–08.06	1 мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.06–29.06	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	11.05–23.06	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	25.05–23.06	1 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	18.05–15.06	1 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	01.06–03.07	1 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	11.05–06.06	1 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	08.06–04.07	1 мес
Методы функциональной диагностики в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.06–27.06	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	01.06–26.06	1 мес
Гастроэнтерология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	12.05–19.06	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	18.05–26.06	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	12.05–08.06	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	10.04–08.05	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Преподаватели медВУЗов и ДПО	08.06–22.06	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи	21.05–18.06	1 мес

В № 4 — 2015 на стр. 28 вместо «Абсолютные показания для назначения иммуномодуляторов» следует читать «Абсолютные показания для назначения иммуностропных препаратов».



14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW Crocus Expo 2015

14–16 October

14-ый Европейский конгресс по внутренней медицине

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



Календарь мероприятий РНМОТ

- 26-27 февраля, Рязань
XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ryzan2015.rnmot.ru
- 2-3 апреля, Пермь
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо
14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

2015

Подробнее на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



С Фитолизином ЦИСТИТ под контролем!



www.cistitanet.ru

- 9 активных растительных компонентов
- Комплексное действие
- Уникальная форма выпуска — паста*

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ