

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2015

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Рожа нижних конечностей
- Рецидивирующий простой герпес
- Лекарственная аллергия
- Уртикарный васкулит
- Демодекоз

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Бактериальные гнойные менингиты
- Бартонеллез у детей
- Ближневосточный респираторный синдром
- Грипп и ОРВИ
- Антибиотикорезистентность в акушерской практике

Страничка педиатра

- Головная боль напряжения • Особенности гематологических показателей при ОРВИ у детей • Гипертрофические кардиомиопатии

Актуальная тема

- Место альгинатов в лечении кислотозависимой ГЭРБ
- Нутритивная поддержка онкологических пациентов • ХОБЛ у коморбидных больных • Комплексная терапия вторичной ишемии при травме мозга

Клинические исследования

- Сенсоневральная тугоухость различного генеза

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ

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/



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 11 (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 31 декабря 2015 г.

16+

Реклама

Medical Journal Лечащий Врач

№11 ноябрь 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

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

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 Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

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

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

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

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»
142400, Московская область, г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 40б,
тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179
Журнал выходит 12 раз в год.
Тираж 50 000 экземпляров.
Цена свободная.

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

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



ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Как часто врачи уделяют внимание своему здоровью? Имеют ли вредные привычки? Как оценивают свое собственное здоровье? На эти вопросы попытались ответить в рамках социальной программы «Пuls жизни», проведя опрос среди врачей-терапевтов и кардиологов об отношении к своему здоровью. Результаты удивительные. Оказывается, что почти половина (52%) опрошенных терапевтов либо никогда не измеряли свое давление, либо делали это крайне редко. А у кардиологов этот процент еще выше (60%). Зато, по данным опроса, врачи уделяют должное внимание своему питанию, да и процент вредных привычек у врачей ниже, чем у населения. Подробнее об этом опросе читайте в рубрике «Новости» и попробуйте провести такой же опрос среди своих коллег. Как знать, может быть, полученные результаты удивят и вас.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Ноябрь 2015, № 11

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Протеин С и хроническая венозная недостаточность при роже нижних конечностей/ Е. Г. Фокина 7

Protein C and chronic venous insufficiency in lower limb erysipelas/ E. G. Fokina 7

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса/ А. А. Халдин, И. В. Полеско, В. В. Малиновская 12

Clinical-pathogenic basis of application of recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (vitamins E and C), suppositories rectal suppositories in the therapy of recurrent herpes simplex/ A. A. Haldin, I. V. Polesko, V. V. Malinovskaya 12

Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика/ Е. В. Файзуллина, Ю. В. Давыдов 16

Drug allergy: classification, treatment and prevention (часть 1)/ E. V. Faizullina, Yu. V. Davydov 16

Уртикарный васкулит: современный подход к диагностике и лечению (part 1)/ П. В. Колхир, О. Ю. Олисова 20

Urticarial vasculitis: the modern approach to the diagnostics and treatment/ P. V. Kolkhir, O. Yu. Olisova 20

Особенности клинической картины течения демодекоза/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Гревцева 24

Characteristics of demodicosis clinical representation/ A. A. Kubanov, Yu. A. Galyamova, A. S. Grevtsova 24

Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах/ М. В. Нагибина, Ю. Я. Венгеров, Д. В. Чернышев, Т. М. Коваленко, Т. Н. Молотилова, Е. П. Михалинова, С. Е. Раздобарина, Т. С. Свистунова, Е. В. Беликова, Л. Б. Байкова, Т. Ю. Смирнова, А. П. Сафонова 29

A comprehensive study of the cerebrospinal fluid in bacterial purulent meningitis/ M. V. Nagibina, Yu. Ya. Vengerov, D. B. Chernyshev, T. M. Kovalenko, T. N. Molotilova, E. P. Mikhalyova, S. E. Razdobarina, T. S. Svistunova, E. V. Belikova, L. B. Bajkova, T. Yu. Smirnova, A. P. Safonova 29

Под стекло 34

Under the glass 34

Бартонеллез у детей (часть 1)/ Ф. С. Харламова, Н. А. Гусева, Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, В. П. Бойцов 36

Severe forms of bartonellosis in children (part 1)/ F. S. Kharlamova, N. A. Guseva, L. N. Guseva, N. Yu. Yegorova, V. P. Boitsov 36

Ближневосточный респираторный синдром/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова, И. В. Куимова 40

Коллоквиум

Colloquium



	Middle east respiratory syndrome/ E. I. Krasnova, V. V. Provorova, N. I. Khokhlova, I. V. Kuimova	40
	Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг./ Г. Н. Кареткина	46
	Influenza and ARVI: treatment and prevention in the current epidemic season of 2015–2016/ G. N. Karetkina	46
	Особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практике. Проблема антибиотикорезистентности/ Л. В. Адамян, В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко, О. Н. Логинова	51
	Characteristics of antibacterial preparations application in obstetrical practice. Problem of antibiotic-resistance/ L. V. Adamyan, V. N. Kuzmin, K. N. Arslanyan, E. I. Kharchenko, O. N. Loginova	51
Страничка педиатра	Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС/ В. М. Студеникин, Ю. С. Акоев	55
Pediatrician's page	Tension type headache in children, adolescents and adults: the role of non-steroid anti-inflammatory drugs/ V. M. Studenikin, Yu. S. Akoev	55
	Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста/ М. Л. Абрамович, А. А. Плоскирева	59
	Characteristics of hematological indices in acute respiratory diseases in children of different age groups/ M. L. Abramovich, A. A. Ploskireva	59
	Молекулярно-генетические аспекты диагностики гипертрофических кардиомиопатий у детей/ Е. Ю. Емельянчик, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Красикова	65
	Molecular-genetic aspects of diagnosis of hypertrophical cardiomyopathies in children/ E. Yu. Emelyanchik, S. Yu. Nikulina, E. Yu. Krasikova	65
Актуальная тема	Место альгинатов в лечении кислотозависимой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ О. Н. Минушкин	73
Topical theme	Role of alginates in treatment of acid-dependent gastroesophageal reflux disease/ O. N. Minushkin	73
	Нутритивная поддержка онкологических пациентов/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева, О. А. Краснов	76
	Nutritive support of oncologic patients/ E. Yu. Plotnikova, T. Yu. Gracheva, O. A. Krasnov	76
	ХОБЛ у коморбидных больных: практический опыт противовоспалительной терапии рофлумиластом/ А. С. Скотников, О. М. Дохова, Е. С. Шульгина	78
	COPD in comorbid patients: practical experience of anti-inflammatory therapy with roflumilast/ A. S. Skotnikov, O. M. Dokhova, E. S. Shulgina	78
	Значение медикаментозной составляющей в комплексной терапии вторичной ишемии при травме мозга/ В. Г. Амчеславский, В. О. Генералов, Е. В. Амчеславская	87
	Role of medication component in complex therapy of secondary ischemia in a brain injury/ V. G. Amcheslavsky, V. O. Generalov, E. V. Amcheslavskaya	87
Клинические исследования	Анализ эффективности комплексной терапии у пациентов с сенсоневральной тугоухостью различного генеза/ Н. Н. Петрова, В. В. Павлов, В. С. Паньшина, Ю. А. Маслова, В. Н. Короткова	92
Clinical trials	The analysis of efficiency of complex therapy in patients with sensorineural hearing loss of various origins/ N. N. Petrova, V. V. Pavlov, V. S. Panshina, Yu. A. Maslova, V. N. Korotkova	92
	Последипломное образование	96
Alma mater	Postgraduate education	96

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)

«Пuls жизни» узнал об отношении врачей к собственному здоровью

В рамках всероссийской социальной программы по профилактике рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний «Пuls жизни», инициатором которой выступает компания Bayer и ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, был проведен социологический опрос «Отношение практикующих врачей к собственному здоровью». В опросе принимали участие терапевты и кардиологи трудоспособного возраста (35% составили мужчины и 65% женщины).

Результаты социологического опроса медицинских работников показали, что почти половина врачей (48%) оценивают свое здоровье удовлетворительно, 3% отрицательно и 49% положительно. Вместе с тем регулярно занимаются спортом лишь 21%, 50% делают это время от времени, а 29% не ведут физическую активность вовсе. При этом 44% признают, что именно активный образ жизни и постоянные занятия спортом в состоянии улучшить их личные показатели здоровья. Чаще всего свое здоровье негативно оценивают врачи, проживающие в городах с населением более 1 млн чел (без учета данных по Москве), — 4%, в Москве — 2% и в городах с населением менее 1 млн чел. — 2%.

Уровень курящих среди врачей составил 17%, что ниже по сравнению с населением в целом, но все еще остается достаточно высоким. В Москве процент курящих врачей выше, чем в других городах, — 29%, в городах с населением более 1 млн чел. — 18% и в городах с населением менее 1 млн чел. — 12%. Неожиданным результатом опроса стали данные по персональному исполнению врачами базовых диагностических процедур. Так, 60% кардиологов и 52% терапевтов либо вообще не измеряют артериальное давление, либо делают это крайне редко. Выяснилось также, что 6% врачей никогда не измеряли свой уровень холестерина и 5% — уровень сахара в крови.

О своем питании заботится порядка 83% участников опроса, а 17% не предпринимают в этом направлении никаких усилий. Примерно половина опрошенных (46%) заявили, что имеют проблемы с лишним весом, и 49% считают свой вес оптимальным. Кроме того, исследование показало, что порядка 12% в случае заболевания не будут обращаться к врачам других специальностей, а предпочтут самолечение.

По мнению экспертов, результаты опроса демонстрируют, что здоровый образ жизни постепенно становится определяющим трендом. В частности, Т.В. Мартынюк, председатель секции «Легочная гипертензия» Российского кардиологического общества и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, отмечает: «Данные исследования и радуют, и настораживают одновременно. Позитивным фактором является то, что врачи ведут более здоровый образ жизни, чем россияне в целом. Они чаще заботятся о своем питании, среди них значительно ниже процент курящих. Однако это же исследование показывает, что порядка 15–17% врачей фактически ведут нездоровый образ жизни и не могут являться примером для подражания для своих пациентов».

«Здоровый образ жизни — это залог активного долголетия. Мы можем влиять не только на продолжительность, но и на качество жизни, таким образом, профилактика является частью успешной стратегии лечения. В этой связи особенно важным становится личная приверженность врача ценностям здорового образа жизни. Медики, выбирая здоровый образ жизни, могут также оказывать существенное влияние на своих пациентов, мотивируя их следить за своим питанием, заниматься спортом и отказываться от вредных привычек», — уверена О.М. Драпкина, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, исполнительный директор Всероссийской образовательной интернет-сессии, лауреат премии Правительства РФ в области образования.

«Миссия врача не только исцелять, но и просвещать своих пациентов. Все признают ценность здоровья, но не все способны само-

стоятельно предпринимать ответственные действия в этом направлении. Задача врача — оказывать правильное воздействие на выбор пациентов, а для этого необходимо доверие. Если врач не только декларирует ценности здоровья, но и сам ведет здоровый образ жизни, то вероятность того, что пациент последует его рекомендациям, существенно возрастает», — утверждает С.В. Бабаева, клинический психолог, научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ.

Снижение сердечно-сосудистого риска — краеугольный камень стратегии профилактики

2015 год объявлен Национальным годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые являются основной причиной смертности в России. Во Всемирный день борьбы с инсультом, который традиционно проводится по всему миру 29 октября, специалисты в очередной раз обращают внимание на уровень распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России, а также отмечают важность проблем, которые были затронуты в рамках прошедшего в Москве Российского национального конгресса кардиологов.

По данным Госкомстата в 2013 году в Российской Федерации заболеваемость населения болезнями системы кровообращения составляла 29,9 случая на 1000 человек. В настоящий момент на долю ССЗ приходится почти 30% всех смертельных исходов в стране среди трудоспособного населения.

В рамках Российского национального конгресса кардиологов прошло два сателлитных симпозиума, посвященных вопросам контроля холестерина, снижению риска инсульта с помощью антигипертензивной терапии и снижению сердечно-сосудистого риска на фоне применения статинов.

Под председательством д.м.н., профессора С.А. Бойцова, директора Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, состоялся симпозиум «Контроль холестерина или модификация сердечно-сосудистого риска». В своем докладе профессор С.А. Бойцов отметил, что болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. И, несмотря на наметившуюся тенденцию к ее снижению, смертность от ССЗ по-прежнему остается очень высокой и превышает аналогичные показатели в странах Европы, США и многих бывших республик СССР. Среди факторов риска ССЗ наибольший вклад в смертность остается за артериальной гипертензией, избыточной массой тела, курением, особенно у мужчин, и, конечно же, повышенным уровнем холестерина. Связь дислипидемии и ССЗ и смертности прозвучала и в докладе профессора Джона Динфилда (Великобритания). Он отметил важность применения адекватных доз статинов для максимального снижения СС-риска. Однако, по данным российских исследований, у большинства пациентов применяются неадекватные (низкие) дозы статинов.

На сателлитном симпозиуме «Кардиологический биатлон» заместитель директора по научной и лечебной работе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор О.М. Драпкина и Д.А. Напалков, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, обсудили практические вопросы терапии пациентов с дислипидемией, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Согласно современным рекомендациям, основная цель лечения больных с АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Для достижения этой цели необходимо снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение или замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней, а так-

же лечение имеющихся сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Таким образом, основным критерием при выборе конкретного гипотензивного препарата должно быть доказанное влияние на прогноз пациента.

Другой важный момент, который специалисты не смогли обойти вниманием, — терапия больных с сердечной недостаточностью. Данный вопрос особенно актуален в связи с тем, что на сегодняшний день среди больных с сердечной недостаточностью, которых в России насчитывается более 8 млн, далеко не все пациенты получают своевременную, адекватную терапию. Профессор Д. А. Напалков обратил внимание коллег на то, что для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пациентов после перенесенного инфаркта миокарда доступны инновационные препараты. Например, эплеренон достоверно снижает риск госпитализации в связи с ХСН на 42% и общую смертность на 24% у пациентов с ХСН II ФК NYHA.

Докладчики подчеркнули, что важная задача каждого врача — подобрать для пациента полноценную терапию, которая окажется эффективной, поможет не только устранить клинические симптомы болезни и повысить качество жизни пациента, но и значительно замедлит развитие заболевания, будет достаточно безопасной для пациента, а главное — продлит ему жизнь.

Совмещение преподавания и медрботы

23 октября Госдума рассмотрела в первом чтении проект федерального закона правительства РФ, регламентирующего возможность совмещения преподавательской и практической медицинской деятельности преподавателями и научными работниками медицинских и научных организаций при наличии у них необходимой квалификации.

«Вопрос о необходимости разработки данного законопроекта партия неоднократно поднимала в ходе рабочих совещаний с Министерством здравоохранения, поэтому мы поддерживаем инициативу о внесении изменений в Федеральные законы № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и № 273-ФЗ «Об образовании в РФ», — заявила в комментарии ЕР.RU соруководитель федерального проекта «Качество жизни (здоровье)», член думского комитета по охране здоровья Салия Мурзабаева.

До настоящего времени преподаватели медицинских ВУЗов практически были отстранены от лечебного процесса, пояснила депутат.

Причина — недостаточность правового регулирования деятельности сотрудников клинических кафедр и научных организаций. Без оформления в штат медучреждения их к практической медицинской деятельности не допускают. При этом собственной клинической базой, где такая работа возможна, обладают менее половины действующих в стране медицинских ВУЗов. В результате страдает как качество подготовки врачебных кадров по клиническим специальностям, так и качество медицинской помощи.

Не случайно эта проблема в последние годы широко обсуждается медицинской общественностью.

«Допуск на законных основаниях преподавателей клинических кафедр к лечебной работе, распространение на них прав, обязанностей и ответственности медицинских работников послужит одним из механизмов решения проблемы дефицита врачебных кадров», — уверена соруководитель проекта.

При этом исключается необходимость обязательного принятия преподавателей на работу по совместительству в базовые для их кафедр лечебно-профилактические учреждения. Сегодня в стране действуют 46 медицинских ВУЗов, шесть образовательных организаций дополнительного образования, 32 медицинских факультета в образовательных организациях вне системы Минздрава России. Около 60% их профессорско-преподавательского состава —

сотрудники клинических кафедр, работающие непосредственно у постели больного.

«Привлечение в практическое здравоохранение таких высококвалифицированных, опытных специалистов, несомненно, улучшит качество оказания медицинской помощи, в первую очередь специализированной», — отметила депутат.

Кроме того, стимулирование преподавателей за осуществление медицинской деятельности должно способствовать повышению их заработной платы и закреплению преподавательских кадров в медицинских ВУЗах.

«Вносимые законопроектом изменения позволят также увеличить время на практическую подготовку студентов в структуре образовательного процесса, обеспечат более высокое качество подготовки молодых специалистов в интересах обеспечения качества оказания медицинской помощи гражданам нашей страны», — отметила Мурзабаева.

По ее словам, в ближайшее время на площадке партпроекта «Качество жизни (здоровье)» будет организовано широкое экспертное обсуждение законопроекта, чтобы ко второму чтению учесть все предлагаемые медицинским сообществом поправки и дополнения.

В российском календаре появился день идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

В Москве в ходе I Всероссийского форума по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре был учрежден Всероссийский день идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП).

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — болезнь, при которой в крови содержится недостаточное количество тромбоцитов (клеток, участвующих в процессах свертываемости крови). ИТП относится к редким (орфанным) заболеваниям, которые приводят к сокращению продолжительности жизни граждан и их инвалидности.

По данным Министерства здравоохранения РФ, на начало 2014 года в Федеральном регистре пациентов с редкими заболеваниями насчитывалось 2732 пациента с ИТП, из них 761 — дети до 18 лет.

Одним из наиболее острых вопросов, которые обсуждались собравшимися на форуме специалистами и активистами из числа пациентов, стал вопрос об источниках финансирования лекарственного обеспечения граждан, страдающих ИТП. Как известно, оно осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации. При этом зачастую регионы не выделяют необходимые ресурсы. Так, в докладе, подготовленном Центром изучения и анализа проблем народонаселения, демографии и здравоохранения Института ЕвразЭС, говорится, что ИТП является одним из шести самых недофинансированных в 2014 году редких заболеваний (42,1% от потребности в 2014 г.) и входит в четверку заболеваний, на которые приходится более 50% расходов (55,9% в 2013 г. и 61,9% в 2014 г.). Поэтому целесообразно передать полномочия по лекарственному обеспечению больных на федеральный уровень с осуществлением централизованных закупок.

Кроме того, на мероприятии были представлены результаты информационной работы федеральных и региональных центров по лечению пациентов с нарушениями гемостаза и Всероссийского общества гемофилии. Ими были и будут организованы семинары для врачей-гематологов и школы ИТП для больных и членов их семей. В Интернете открыт специальный сайт пурпура.рф, где выложена литература для пациентов и информация о школах ИТП. Также в ближайшем будущем будут созданы странички, посвященные ИТП, в социальных сетях.

На данный момент интересы больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой защищает и представляет Всероссийское общество гемофилии.

Протеин С и хроническая венозная недостаточность при роже нижних конечностей

Е. Г. Фокина, кандидат медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки сопровождается затягиванием периода реконвалесценции и удлинением сроков стационарного лечения больных рожей нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью. В таких случаях может быть оправдана заместительная терапия препаратами протеина С.

Ключевые слова: рожа лица, рожа нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, протеин С, антикоагулянты.

Abstract. Reduction of athrombogenic properties of vascular walls is accompanied by delay in the recovery period and prolongation of outpatient treatment for patients with lower-limb erysipelas and chronic venous insufficiency. In such cases, substitutive therapy with protein C preparations can be approved.

Keywords: facial erysipelas, lower-limb erysipelas, venous insufficiency, protein C, anticoagulants.

Рожа лица и рожа нижних конечностей как острое стрептококковое заболевание встречается повсеместно, без тенденции к снижению в обозримом будущем. Чаще всего воспалительный процесс развивается на нижних конечностях (67%), реже — на лице (24%). Многие авторы указывают на связь рожи нижних конечностей с наличием соматических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и фоновая грибковая инфекция стоп и ногтей. Не менее часто фактором, predisposing к развитию рожи, являются хроническая венозная недостаточность (ХВН) и хроническая лимфовенозная недостаточность (ХЛВН) [1–6].

В последние годы частота выявления геморрагических форм рожи заметно нарастает, что заставляет исследователей особое внимание уделять состоянию сосудистой стенки и системы свертывания крови в целом [7–10].

Протеин С, витамин К-зависимая протеаза, синтезируется в печени, откуда поступает в кровоток. В норме он находится в неактивном состоянии. При инфекционно-воспалительных процессах в крови наблюдается связывание протеина С с кофактором (протеином С) и дальнейшее его взаимодействие с тромбомодулином и эндотелиальным рецеп-

тором протеина С. Активированный протеин С (АПС) ингибирует каскадный механизм свертывания на ранней стадии тромбинообразования (за счет инактивации Va и VIIIa факторов свертывания). Другой важной его функцией является способность ускорять плазминоген-зависимый лизис тромба, что является прямым проявлением его ангиопротекторных свойств. Снижение протеина С коррелирует с уровнем плазминогена в крови при инфекционно-септических состояниях [11–19].

Различные исследования показали, что подавление реакций активации протеина С вызывает резкое увеличение продукции интерлейкина-6 и интерлейкина-8, фактора некроза опухоли и других цитокинов и снижает толерантность организма к различным эндотоксинам. Получены доказательства того, что протеин С не только блокирует активацию лейкоцитов, но и регулирует активность матричных металлопротеиназ, вызывающих деградацию экстрацеллюлярного матрикса и локальное изъязвление [18, 19, 22–26].

Предотвращение эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла эффективно используется для профилактики и лечения многих заболеваний [18, 19]. На этом фоне роль протеина С (одного из ключевых эндотелий-зависимых антикоагулянтов) в формировании дисфункции сосудистой стенки при роже изучена слабо.

Мы попытались восполнить имеющийся пробел, изучив динамику проте-

ина С у больных рожей нижних конечностей (с наличием и без наличия хронической венозной недостаточности) в сравнении с больными рожей лица и здоровыми добровольцами для уточнения патогенеза и определения целесообразности проведения заместительной (антитромботической) терапии.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 60 человек в возрасте от 25 до 71 года с диагнозом «рожа нижних конечностей II степени тяжести» (36) и «рожа лица II степени тяжести» (24). Эритематозная форма рожи была установлена в 33% всех наблюдений (в 52% при роже лица), эритематозно-буллезная в 15%, эритематозно-геморрагическая в 22% и буллезно-геморрагическая в 30% случаев. Эритематозно-геморрагическая (11 случаев) и буллезно-геморрагическая (15 случаев) рожа развивались на нижних конечностях чаще, чем на лице (2 и 3 случая соответственно). Частота геморрагических нарушений была достоверно выше при местном воспалительном процессе (78%) на нижних конечностях по сравнению с лицом (20%); отношение шансов (ОШ) = 9,9 [2,8; 34,7].

Первичная рожа лица (16 женщин, 8 мужчин) диагностирована в 92% случаев и преобладала у женщин. При роже нижних конечностей случаи первичной рожи регистрировались в 50%, повторной в 31% и рецидивирующей

Таблица 1

Динамика протеина С у больных рожей лица и нижних конечностей (%; Ме ± s)

Динамика по дням	Рожа лица (n = 24)	Рожа нижних конечностей (n = 36)
1-я точка (1–3 день болезни)	94,1 ± 6,0*	81,9 ± 4,9*
2-я точка (4–6 день болезни)	119,6 ± 3,1	103 ± 3,2*
3-я точка (7–10 день болезни)	129 ± 6,4*	134,5 ± 4,7*
4-я точка (11–15 день болезни)	153 ± 4,4*	139 ± 6,7*
Катамнез (5 мес)	–	106,4 ± 10,2
Здоровые лица (контроль, n = 32)	100,0 ± 5,0	100,0 ± 5,0

Примечание. * Достоверность различий между группами и с показателями здоровых лиц.

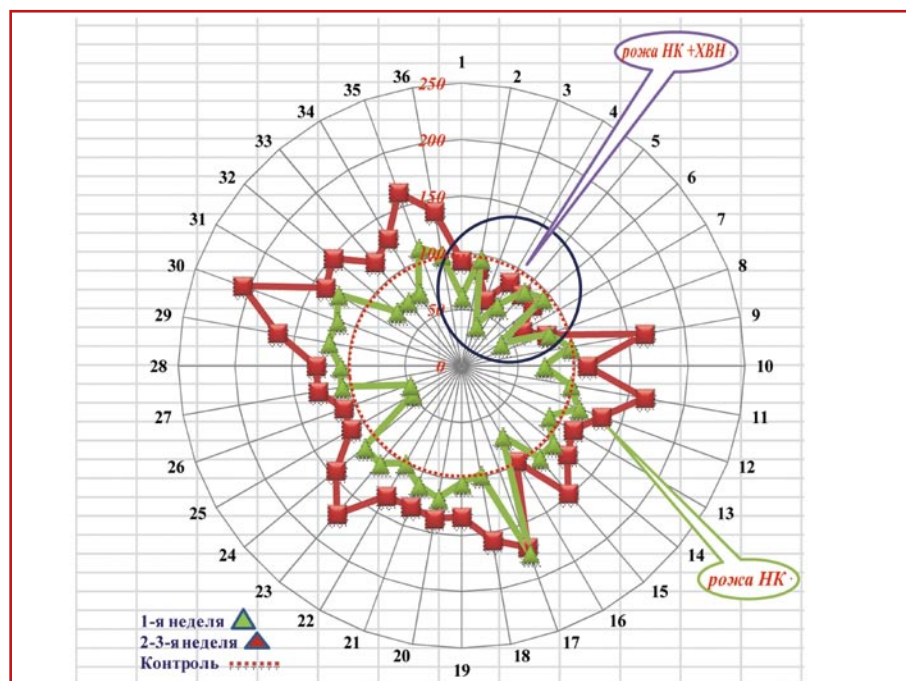


Рис. 1. Динамика уровня протеина С у больных рожей нижних конечностей. 1–8 — с ХВН, 9–36 — без ХВН. НК — нижние конечности

Таблица 2

Уровень протеина С у обследованных больных рожей нижних конечностей без признаков ХВН в динамике — на 1–2 и 3–4 неделях заболевания, %

Пациенты без ХВН (1–14)	Протейн С (1–2 неделя)	Протейн С (3–4 неделя)	Пациенты без ХВН (15–28)	Протейн С (1–2 неделя)	Протейн С (3–4 неделя)
1	97,1	164,1	15	112,2	170,9
2	72,3	111,4	16	112,2	144,5
3	97,1	164,1	17	49,7	112,9
4	109,9	131,7	18	48,9	110,7
5	88,8	113,7	19	107,7	128,7
6	106,2	122,2	20	107,7	128
7	106,2	146,8	21	119,7	164,9
8	71,5	97,1	22	117,4	205,5
9	176,2	170,9	23	126,5	138,5
10	97,9	157,3	24	75,3	147,6
11	103,9	134	25	74,5	119,7
12	118,9	137,8	26	74,5	130,2
13	112,2	132,5	27	111,4	163,4
14	99,4	133,3	28	99,7	139

в 19%; в отличие рожи лица: первичной (92%), повторной (4%) и рецидивирующей (4%). Риск рецидива рожи был статистически достоверно выше при локализации воспалительного очага на ногах по сравнению с лицом (ОШ) = 5,55 [1; 51,2], $p = 0,009$.

При роже нижних конечностей гендерное соотношение было сопоставимым (мужчин — 17, женщин — 19). Среди сопутствующих заболеваний обращала на себя внимание высокая (88%) частота микозов стоп и онихомикозов. У 11 больных было ожирение от 2-й до 4-й степени, у 5 больных субкомпенсированный сахарный диабет 2-го типа.

У больных рожей лица фоновая патология в 37,5% была представлена кожными заболеваниями (заушный дерматит, стрептодермия, псориаз) и в 29% — хронической ЛОР-патологией (отит, тонзиллит, ринит). Сахарный диабет 2-го типа — у четырех человек.

Пациенты находились на стационарном лечении в отделении рожи ИКБ № 2 г. Москвы. 32 больным назначена антибактериальная монотерапия: бензилпенициллина новокаиновая соль внутримышечно по 0,6 млн МЕ два раза в сутки (7–10 дней) и еще двум больным — цефалоспорины (цефазолин) внутримышечно по 1 г 3 раза в сутки (5 дней). Комбинированная терапия из двух антибиотиков (бензилпенициллина новокаиновая соль внутримышечно по 0,6 млн МЕ два раза в сутки (7–10 дней) и Ципролет рег ос по 0,5 г два раза в сутки (10 дней)) проведена 14 больным. 12 человек пролечены комбинацией из трех антибиотиков (бензилпенициллина новокаиновая соль внутримышечно по 0,6 млн МЕ два раза в сутки (7 дней) + ципрофлоксацин внутривенно по 800 мг в сутки (3 дня) с последующим переводом на 1 г в сутки рег ос (10 дней) + цефазолин внутримышечно по 1 г 3 раза в сутки (5 дней)). Дополнительно пациенты получали: антигистаминные препараты (Зодак, диазолин), местную физиотерапию и регулярную обработку рожистого очага нижних конечностях дубящим раствором перманганата калия. Пациенты, участвующие в исследовании, не получали лекарственных средства с направленным действием на состояние системы гемостаза. Средний срок пребывания больных в стационаре с рожей нижних конечностей составил $11,9 \pm 4,1$ дня; с рожей лица — $8,4 \pm 1,6$ дня.

Исследование ключевых показателей системы гемостаза проводили в начале заболевания (1–3 день — 1-я точка), в динамике (4–6 и 7–10 день — соответ-

ственно точки 2, 3) и в периоде реконвалесценции (11–15 дни болезни — 4-я точка исследования). Каждому третьему больному рожей нижних конечностей проводилось катamnестическое исследование (через 5 месяцев после выписки из стационара), позволяющее разграничить изменения, вызванные рожей, от фона сопутствующих заболеваний.

Контрольная группа состояла из 32 здоровых лиц в возрасте от 24 до 50 лет в равном соотношении мужчин и женщин.

Содержание протеина С в плазме крови определяли на автоматическом коагулометре SYSMEX CA-500 (Siemens Healthcare, США, реагенты Siemens AG, Германия) в экспресс-лаборатории детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы совместно с врачом клинической лабораторной диагностики Н.К. Лагутиной. Всего обработано 90 образцов плазмы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0 for Windows 7.0. Критический уровень значимости (достоверности) был принят как $p < 0,05$. В таблице результаты приведены как $Me + s$ (медиана и стандартное отклонение). В случае статистически значимых различий между группами вычислялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) (ОШ [-95%ДИ; +95%ДИ]).

Полученные результаты

Исходные значения протеина С на 1–3 дни болезни (при поступлении) в группе больных рожей нижних конечностей были ниже ($81,9 \pm 4,9\%$), чем у больных рожей лица ($94,1 \pm 6,0\%$) и достоверно ниже контрольных значений ($100 \pm 5\%$, $p < 0,05$) (табл. 1).

По мере угасания рожистого очага уровень протеина С постепенно восстанавливался в обеих группах: $119,6 \pm 3,1$ на 4–6 день болезни, $129 \pm 6,4\%$ на 7–10 день болезни, $153 \pm 4,4\%$ на 11–15 день болезни — при роже лица ($p < 0,05$ между 1/4, 2/4 и 3/4 точками исследования) и $103 \pm 3,2\%$, $134,5 \pm 4,7\%$, $139 \pm 6,7\%$ при роже нижних конечностей ($p < 0,05$ между 1/4, 2/4 точками исследования).

Полученные значения протеина С логично укладывались в общую картину эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла, ранее описанную нами у больных рожей [20, 21]. В то же время динамика протеина С у отдельных больных: с 49,7% (1-я точка исследования) до 112% (4-я точка) — прирост 125%; с 48,9% (1-я точка) до 110,7% (4-я

Таблица 3
Уровень протеина С у обследованных больных рожей нижних конечностей с признаками ХВН в динамике — на 1–2 и 3–4 неделях заболевания, %

Пациенты с ХВН (1-8)	Протейн С (1–2 неделя)	Протейн С (3–4 неделя)
1	61,7	93,4
2	96,4	86,6
3	37,6	61,7
4	61,7	85,8
5	85,8	82,1
6	93,4	82,1
7	39,9	61,7
8	82,1	79,8



Рис. 2. Status localis при поступлении, 3-й день болезни: на правой голени яркий горячий очаг эритемы с четкими, неровными контурами, слившиеся буллы с серозным содержимым, геморрагии. Лимфангоит. Периаденит



Рис. 3. Status localis в динамике выздоровления на 14-й день болезни: на голени очаг рожистого воспаления угас. Сохраняется отек, обширная эрозивная поверхность с формирующимися сухими корками, трещины с наложением фибрина

точка) — прирост 126%; с 65,5% (1-я точка) до 119,7% (4-я точка) — прирост 86%, заслуживает внимания как эффективный механизм работы факторов сано-

генеза в кровеносном русле в периоде реконвалесценции (рис. 2, табл. 2).

У больных рожей нижних конечностей с сопутствующей хронической веноз-

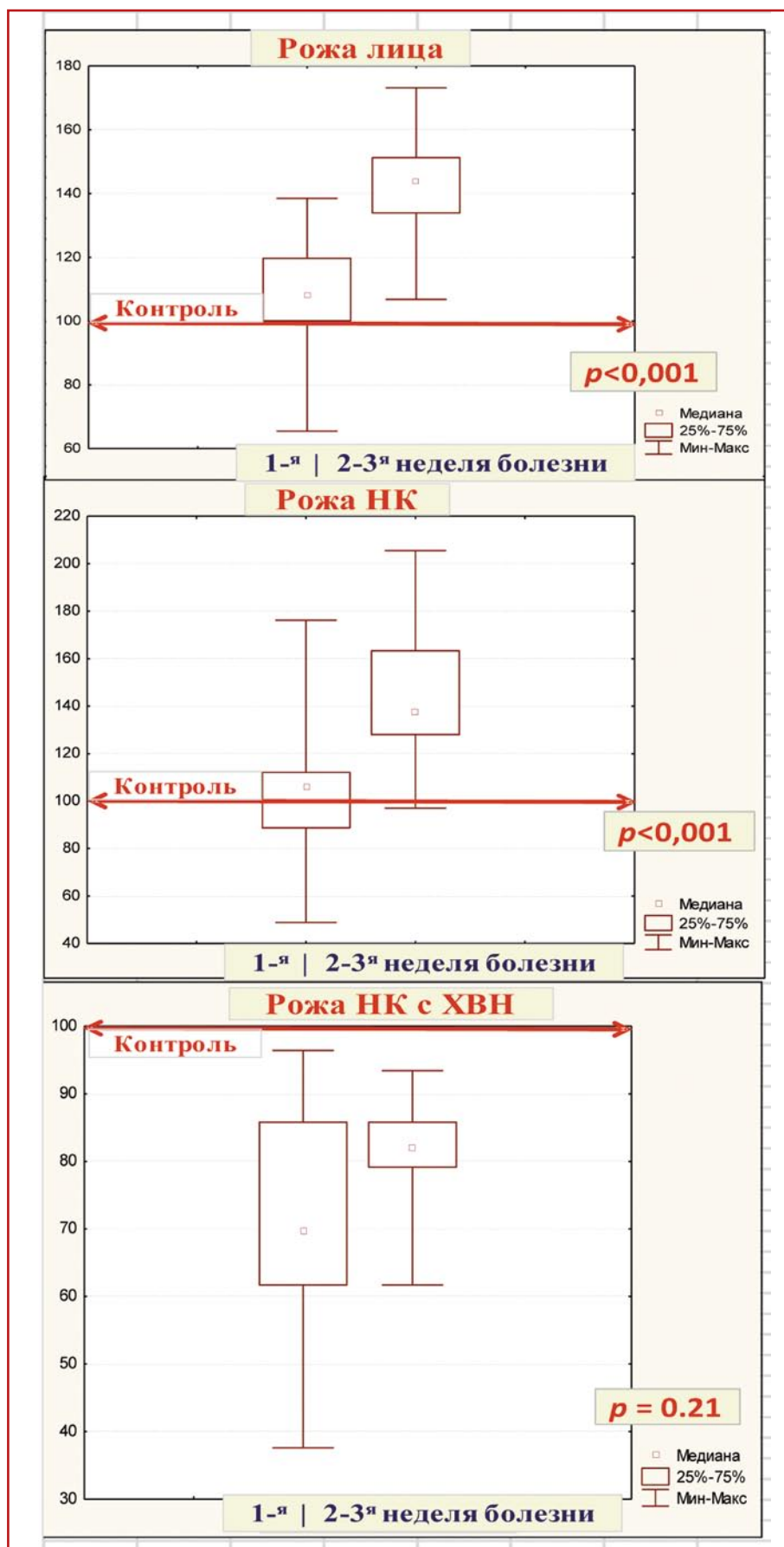


Рис. 6. Уровень протеина С у больных рожей лица, рожей нижних конечностей без ХВН и с ХВН. Столбцы слева — при поступлении (1-я неделя болезни, справа — 2–3 недели болезни, период реконвалесценции (метод Вилкоксона))

ной недостаточностью активность протеина С оставалась ниже нормы в течение всего периода наблюдений (рис. 1).

Так, у больных рожей нижних конечностей без ХВН ($n = 28$) уровень протеина С был $99,8 \pm 4,7\%$ в остром периоде болезни и увеличился до $140 \pm 4,5\%$ в стадии реконвалесценции ($p < 0,001$) (табл. 2). При рожке нижних конечностей с ХВН исходно низкий уровень протеина С — $69,8 \pm 8,1\%$ статистически значимо не менялся в периоде реконвалесценции — $79,15 \pm 4,0\%$, $p = 0,21$ (табл. 3). Различия были настолько выразительными, что в публикацию включены все абсолютные значения протеина С, полученные у больных рожей нижних конечностей с наличием (табл. 2) и без наличия признаков ХВН (табл. 3).

Кроме того, период реконвалесценции у больных рожей нижних конечностей без признаков ХВН (и положительной динамикой протеина С) протекал более благоприятно, чем у больных рожей нижних конечностей с сопутствующей ХВН, что демонстрируют два клинических наблюдения.

Пациент К. (71 год), диагноз «буллезно-геморрагическая рожа правой нижней конечности, II степени тяжести, 2-й поздний рецидив, сопутствующая хроническая лимфопатическая недостаточность». Уровень протеина С при исследовании: 37,6% на 3-й, 39,9% на 4-й, 61,7% на 9-й, 85,8% на 15-й, 93,4% на 19-й день болезни. Даже после выписки, в катamnезе через 5 месяцев, уровень С-протеина оставался ниже уровня здоровых лиц — 82,1%. Status localis при поступлении представлен на рис. 2, status localis в динамике выздоровления — на рис. 3.

Аналогичный по тяжести клинический случай рожи (но без признаков ХВН) демонстрирует более благоприятное течение болезни в сочетании с восстановлением уровня протеина С на 11-й день болезни.

Пациент К. (40 лет), диагноз «эритематозно-геморрагическая рожа левой нижней конечности, II степени тяжести, повторная». Уровень протеина С: 74,5% на 2-й, 74,5% на 3-й, 119,7% на 11-й, 130,2% на 12-й день болезни. Клинические признаки лимфопатической недостаточности отсутствуют (рис. 4–5).

Восстановление протеина С до нормы наблюдалось на третьей неделе болезни при рожке лица ($108,2 \pm 5,1\%$ при поступлении и $144 \pm 4,6\%$ при выписке; 1/4 точка — $p < 0,001$); на 4-й неделе болезни — при рожке нижних конечностей без ХВН ($99,8 \pm 4,7\%$ при поступлении и $140 \pm 4,4\%$ при выписке,

1/4 точка — $p < 0,001$) и отсутствовало у пациентов с рожей нижних конечностей и ХВН ($69,8 \pm 8,1\%$ при поступлении, $79,15 \pm 4,07\%$ при выписке; 1/4 точка — $p = 0,21$) (рис. 6).

Проведенное исследование позволило доказать, что при нормальных значениях протеина С ($100,0 \pm 5,0\%$) шансы благоприятного течения рожи нижних конечностей достоверно выше (ОШ = 2,89, [0,15; 55]), чем при роже нижних конечностей с хронической венозной недостаточностью и низким уровнем протеина С.

Обсуждение и заключение

Как показали проведенные нами ранее исследования [20, 21], рожа сопровождается развитием скрытого внутрисосудистого гемолиза и ДВС-подобного синдрома. Исследование протеина С дополнило общую картину изменений системы гемостаза при роже, выявив дефицит одного из важнейших естественных антикоагулянтов.

Уровень протеина С при поступлении в группу больных рожей нижних конечностей был ниже, чем в группе больных рожей лица, и ниже значений, полученных в группе здоровых лиц. В периоде реконвалесценции активность эндотелий-зависимого антикоагулянта восстанавливалась у больных рожей лица и рожей нижних конечностей, за исключением пациентов с наличием хронической венозной недостаточности.

Было установлено, что уровень протеина С отличается рефрактерностью к стандартной терапии рожи у таких больных, а документально подтвержденный дефицит протеина С сопровождается затягиванием периода реконвалесценции и удлинением сроков стационарного лечения больных рожей нижних конечностей с признаками ХВН. Значения протеина С только у 7 из 8 больных с ХВН возвращались к норме через 5 месяцев после перенесенной рожи.

Отсутствие положительной динамики протеина С в процессе лечения рожи и затяжной период реконвалесценции у больных рожей нижних конечностей с сопутствующей ХВН требуют пересмотра существующей тактики лечебных мероприятий. Документально подтвержденный дефицит протеина С может служить показанием для проведения заместительной терапии, начинать которую целесообразно в остром периоде болезни [12, 13]. Согласно литературным данным эффективность заместительной терапии зависит от уровня снижения протеина С (не ниже 50–60% от нормы) [18, 19, 26].

Возмещение документированного дефицита протеина С при роже может быть перспективным направлением терапии, направленной на лечение хронической венозной недостаточности и уменьшение системного воспалительного ответа. ■

Литература

1. Фазылов В. Х. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и коррекция его нарушений при роже. Автореф. дис. ... к.м.н. Л., 1990.
2. Фролов В. М. Клиника и патогенетические механизмы рецидивирующей рожи. Автореф. дис. ... к.м.н. Киев, 1986.
3. Храмов М. М. Патогенетическая и прогностическая роль факторов межклеточных взаимоотношений при роже. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2000.
4. Еровиценок А. А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожой. Автореф. дис. д.м.н. М., 2003.
5. Черкасов В. Л. Патогенез и лечение различных клинических форм рожи и бициллинопрофилактика ее рецидивов. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 1977.
6. Denis F, Martin C., Ploy M. C. Erysipelas: microbiological and pathogenic data // *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2001, v. 128; № 3, C2; 317–326.
7. Фазылов В. Х. Нарушение гемостаза и иммунитета при формировании рецидивов рожи, их терапевтическая коррекция. Автореф. дис. ... д.м.н. СПб, 1996.
8. Митрофанова М. Ю. Нарушения гемостаза и функции эндотелия сосудов у больных рожой. Автореф. дис. к.м.н. М., 2010.
9. Дубовикова Т. А. Нитроксидергический профиль и состояние свертывающей системы крови при геморрагических формах рожи. Автореф. дис. к.м.н. М., 2012.
10. Ратникова Л. И., Дубовикова Т. А. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи // *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4, № 1, 53–57.
11. Егорова В. В., Титова М. И., Демидова В. С. Современные методологические аспекты лабораторной диагностики системы протеина С и значение ее исследования в хирургии // *Медицинский алфавит*. Современная лаборатория. 2013. № 3, 12–17.
12. Liaw P. C. Y., Neuenschwander P. F., Smirnov M. D. Mechanisms by which soluble endothelial cell protein C receptor modulates protein C and activated protein C function // *J. Biol. Chem.* 2000, vol. 275, № 8; 5447–5452.
13. Dahlback B. Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanism, laboratory investigation and clinical managements // *Semin in hematology*. 1997, 34 (№ 3); 217–234.

14. Суханов В. А. Воспалительный коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) // *Интенсивная терапия*. 2006, № 1; 21–23.
15. Светухин А. М., Амирасланов Ю. А., Земляной А. Б. и др. Особенности нарушений системы гемокоагуляции и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // *Хирургия*. 2006. № 10; 30–34.
16. Ерин Д. Н. Роль снижения уровня протеинов С, S и антитромбина III при инфекционно-септическом ДВС-синдроме и коррекция их дефицита криосупернатантом. Автореф. дис. к.м.н. Барнаул, 1999.
17. Ена Я. М., Платонова Т. Н., Сушко Е. А. и др. Биологическая роль и клиническое значение протеина С // *Врачебное дело*. 1992. № 6; 20–25.
18. Климович Л. Г., Козар Е. Ф., Крайнюченко Т. В. и др. Противовоспалительные и антикоагулянтные эффекты рекомбинантного активированного протеина С в комплексной интенсивной терапии сепсиса у новорожденных и грудных детей после операции на сердце / 3-я Всероссийская конференция Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы конференции. 2007. С. 101.
19. Бокерия Л. А., Лобачева Г. В., Харькин А. В., Очаковская Е. Ю., Самсонова Н. Н., Климович Л. Г. Первый опыт применения рекомбинантного активированного протеина С в комплексной интенсивной терапии сепсиса у новорожденных и грудных детей после кардиохирургических вмешательств // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006. № 35. С. 60–64.
20. Фокина Е. Г., Рослый И. М. Лабораторная оценка рожистого воспаления // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 1; 28–32.
21. Фокина Е. Г. Некоторые особенности первичной рожи лица в современных условиях // *Терапевтический архив*. 2014. № 11; 70–77.
22. White B., Schmidt M. // Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of NFkB and TNF-alpha production in THP-1 monocytic cell line // *Br J Haematol*. 2000. V. 110. P. 130–134.
23. Esmon C. T., Taylor F. B. Inflammation and coagulation: Linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C // *Thromb Haemost.* 1991. V. 66. P. 160–165.
24. Esmon C. T. Role of coagulation inhibitors in inflammation // *Thromb.* 2001. V. 86. P. 51–56.
25. Coughlin S. R. Protease-activated receptors in vascular biology // *Thromb Haemost.* 2001. V. 86. P. 298–307.
26. Bernard G. R., Vincent J. L. Efficacy and safety of recombinant human activated pritein C for severe sepsis // *N Engl J Med*. 2001. V. 344. P. 699–709.

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса

А. А. Халдин*, доктор медицинских наук, профессор

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

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

* ГБУ МНПЦДК ДЗМ, Москва

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

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

Резюме. Оценена эффективность рекомбинантного интерферона с антиоксидантами (витаминами Е и С) у больных рецидивирующим простым герпесом. Показана клиническая и профилактическая эффективность препарата, коррелирующая с дозировкой интерферона альфа-2b и длительностью лечения.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон, рецидивирующий простой герпес, фагоцитарная система, клеточный иммунитет.

Abstract. The efficiency of recombinant interferon with antioxidants (vitamins E and C) in patients with recurrent herpes simplex was evaluated. Clinical and prophylactic efficiency of the preparation which correlates with dosage of Alpha-2b-interferon and duration of the treatment, was shown.

Keywords: recombinant interferon, recurrent herpes simplex, phagocytic system, cellular immunity.

Повсеместное распространение герпетической инфекции, пожизненная персистенция вируса простого герпеса (ВПГ) и возможность активации инфекции с многообразием клинических проявлений заболевания определяют актуальность настоящей проблемы [1]. Помимо типичной клинической картины рецидивирующей простой герпес может приводить к тяжелым нарушениям репродуктивного здоровья населения, являться причиной выкидышей, преждевременных родов у женщин или мертворождения [2]. Исследования последних лет показали, что герпетическая инфекция, вызывающая эрозирование и изъязвления в области гениталий, не только способствует инфицированию ВИЧ-инфекции, но также являет-

ся кофактором при прогрессировании иммунодефицита [3]. Установлено, что ВПГ играет определенную роль в развитии онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки и карцинома предстательной железы [4, 5]. Большое значение имеют также психологические расстройства и психоэмоциональные стрессы, вызванные хроническим характером течения инфекции и частыми рецидивами [6]. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers of Disease Control and Prevention, CDC, 2010) уровень заболеваемости ВПГ-2 в США составил 16,2%. ВПГ-2 занимает второе место среди инфекций, передающихся половым путем, уступая лишь вирусу папилломы человека. По прогностическим данным (М. Гомберг, 2007) через 10 лет количество пациентов в возрасте от 15 до 38 лет с клиническими проявлениями герпетической инфекции увеличится и составит у мужчин

и женщин 30% и 50% соответственно. Оценить истинную картину заболеваемости герпетической инфекцией довольно сложно, так как в 81,1% случаев ВПГ-2 протекает в виде асимптомной и недиагностируемой формы [7, 8].

Исследования патогенеза простого герпеса (ПГ) в основном направлены на выяснение конкретных нарушений иммунитета, ведущих к развитию клинических проявлений заболевания и степени их влияния на течение вирусного процесса. В 1974 г. L. Rasmussen отметил тот факт, что частые рецидивы заболевания развиваются у людей с низкой интерферонсинтезирующей способностью лейкоцитов. Р.А. Fitzgerald (1976) выявил феномен стимуляции цитотоксической активности естественных киллеров под влиянием интерферона-α (ИФН-α). Это явилось важным моментом, так как основная функция этих клеток направлена на подавление активации вируса за счет лизиса инфицированных кле-

¹ Контактная информация:
polesko@list.ru

ток. Исследования К. Н. Кудратулаева (1991) показали, что дефекты в системе интерферона у больных рецидивирующим герпесом имеют более широкий спектр. В частности, наряду с нарушением синтеза ИФН- α , им было установлено снижение продукции ИФН- γ лимфоцитами. Также автор отметил взаимосвязь между состоянием интерфероновой системы и клиническим течением заболевания, которая заключалась в нарастании частоты обострений в зависимости от степени выраженности снижения синтеза ИФН- α и γ , а также цитотоксичности естественных киллеров. Полученные данные исследования согласуются с данными других авторов, указывающих на ведущую роль интерферонов в естественном иммунитете при купировании клинических проявлений вирусных заболеваний (Ф. И. Ершов, 1984; Т. Chard, Р. Н. Craig, 1986).

Таким образом, одним из перспективных подходов к комплексной терапии герпесвирусной инфекции является использование интерферонов.

Наиболее изученным к настоящему времени является вопрос о его противовирусной активности. Общие закономерности антивирусного иммунитета заключаются в распознавании и нейтрализации чужеродных организмов антигенов, а также подавлении внутриклеточной репликации вируса. Интерферонообразование начинается сразу после проникновения вируса в организм, но конечный результат воздействия на антиген будет определяться интерферогенной активностью возбудителя и его чувствительностью к интерферону, а также типом инфицированных клеток и скоростью репликации вируса [9]. Впервые человеческий ИФН в терапии простого герпеса использовал офтальмолог V. Tommila в 1963 г. При инстилляциях ИФН в конъюнктивальный мешок он наблюдал сокращение в 2 раза сроков лечения герпетического древоидного кератита у 17 больных. В 1965 г. Н. С. Потекаев и соавт. [10] сообщили об эффективности интерферонотерапии у больных с герпетическим поражением кожи и слизистых. Было отмечено значительное уменьшение рецидива заболевания и быстрое стихание субъективной симптоматики при его местном применении. Позже препараты человеческого ИФН при ПГ стали применять системно в виде внутримышечных инъекций. Показано, что при этом значительно быстрее наступает регресс

высыпаний, а курс из 5 инъекций обеспечивал длительное отсутствие клинических манифестаций заболеваний.

Существенным прогрессом в дальнейшей разработке лечения ПГ явилось создание путем генной инженерии рекомбинантного α -2 ИФН, эффективность которого оказалась практически идентичной естественному α -2 ИФН.

Одним из ярких представителей рекомбинантных интерферонов альфа-2b является препарат Виферон® суппозитории ректальные, выпускаемый в четырех дозировках: 150 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ. Его преимуществом бесспорно является наличие в составе высокоактивных антиоксидантов, витаминов Е и С. Благодаря наличию этих потенцирующих действие интерферона антиоксидантов Виферон®, помимо прямого противовирусного, иммуномодулирующего и опосредованного антибактериального действия, способствует восстановлению продукции собственного интерферона организма.

Особенностью препарата Виферон® является основа в виде масла какао, которое обладает рядом следующих преимуществ:

- благодаря наличию в составе стеариновой кислоты, обладает превосходными скользкими свойствами, обеспечивая безболезненное и атравматичное введение;
- за счет наличия линолевой и олеиновой кислот обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действиями, активизирует липидный обмен;
- полифенолы, в составе масла какао, обладают противоаллергическим действием, при этом, в отличие от порошка какао, масло не содержит естественных аллергенов;
- быстро плавится, обуславливая отсутствие дискомфорта от наличия инородного тела в прямой кишке;
- обеспечивает быстрое всасывание всех компонентов суппозитория и, в отличие от различных синтетических жиров, обладающих дегидратирующими свойствами и высокой температурой плавления, не оказывает раздражающего действия.

В качестве примера клинико-иммунологической эффективности препарата Виферон® приводим результаты нашего исследования.

Под нашим наблюдением находились 24 пациента с рецидивирующим простым герпесом, от 18 до 65 лет.

Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 7 лет. Степень тяжести заболевания определялась частотой рецидивов и длительностью обострений (В. Н. Гребенюк, 1983). С учетом этих данных у всех пациентов была диагностирована тяжелая форма заболевания с обострениями 6 и более раз в год. Пациенты получали Виферон® суппозитории ректальные в суточной дозе 3 000 000 МЕ через день, в течение 3 месяцев.

Обследование пациентов включало: 1) определение миграционной активности макрофагов в модифицированном тесте «Кожное окно» по J. Rebuck, J. Growley; 2) определение активности количественных и качественных показателей клеточного иммунитета с использованием проточной цитометрии и метода Y. Hashimoto; 3) содержание интерферонов методом индукции фитогемагглютинаина по В. Д. Соловьеву и Т. А. Бектимирову; 4) иммуоферментный метод (ИФА) определения спонтанной продукции интерлейкинов.

Исследование активности мононуклеарных фагоцитов и продукции интерферонов проводили в активную фазу заболевания и после окончания терапии. Первичное тестирование Т-клеточного звена иммунитета и интерлейкинового статуса оценивали в период ремиссии, не менее чем через 10 дней после купирования рецидива. Вторичное — после окончания курса терапии.

Результаты терапии оценивались по влиянию ее на динамику показателей системы мононуклеарных фагоцитов, иммунного, интерфероновой статусов и показателей интерлейкинового профиля; клинической эффективности, критериями которой были:

- клиническое излечение — отсутствие рецидивов в течение всего срока наблюдения;
- значительное улучшение — сокращение частоты рецидивов в 2 и более раза;
- улучшение — уменьшение числа обострений менее чем в 2 раза;
- отсутствие эффекта.

Результаты исследований, проведенных у больных с тяжелой формой заболевания, свидетельствовали о глубокой депрессии фагоцитарной системы: показатели хемотаксиса макрофагальных клеток снижались в среднем до $27,5 \pm 4,3\%$ (здоровые $75 \pm 1,1$). В зоне асептической воспалительной реакции (ABP) накапливалось большое

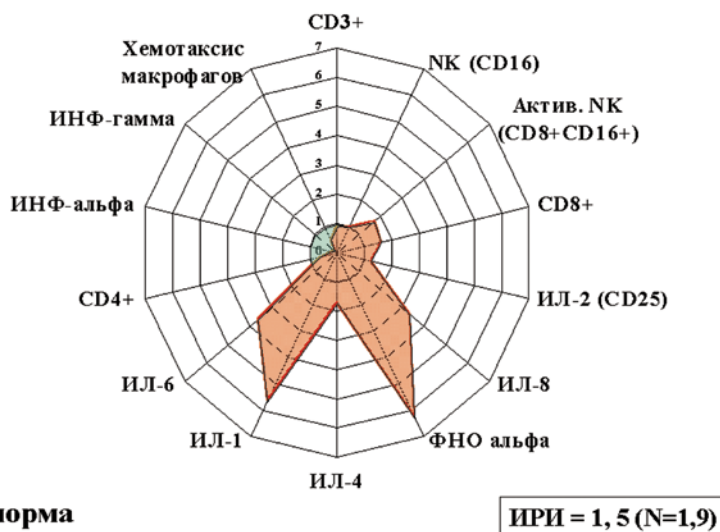


Рис. 1. Результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим герпесом до лечения препаратом Виферон®

количество экссудата и грубых волокнистых структур на фоне структурной деградации клеток, что свидетельствовало о выраженном фибробластическом процессе в зоне воспаления.

Указанным нарушениям фагоцитарной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) соответствовали нарушения в Т-клеточном звене иммунитета, в системе интерферонов и интерлейкиновом статусе (рис. 1).

Эти изменения характеризовались в основном тенденцией к снижению субпопуляции Т-хелперов и повышению Т-супрессоров и активированных киллеров. В то же время отмечалось значительное снижение продукции ИФН- α и γ и регистрировалась отчетливая тенденция к активации спонтанной продукции интерлейкинов. Наблюдалась тенденция к снижению уровня NK-клеток и повышению их активности. Отмечались выраженные изменения в функционировании цитокиновой сети, проявляющиеся в подавлении продукции ИФН- α и γ в 4,5 и 11,7 раза соответственно и гиперпродукции исследуемых интерлейкинов.

Нарушения фагоцитарной активности клеток СМФ при рецидивирующем простом герпесе способствуют развитию иммунокомплексного процесса. Надо полагать, что по причине подавленности макрофагального звена иммунитета не происходит полноценной презентации информации о вирусе простого герпеса на Т-систему иммунитета, что характеризует иммунологический статус больных рецидивирующим герпесом как состоя-

ние иммунологической депрессии. На фоне дисбаланса Т-клеточной иммунорегуляции наблюдается повышение провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови, что является отражением адаптивных реакций организма на вирусную персистенцию и характеризуется как острофазный ответ. Но несмотря на высокие концентрации не происходит адекватной активации эффекторных клеток и, следовательно, не реализуется полноценный клеточный цитолиз.

В связи с тем, что нарушения функционального состояния иммунной системы при рецидивирующей герпетической инфекции носят комплексный

характер, затрагивая все звенья иммунного ответа, очевидно, что и методы коррекции должны быть направлены, с одной стороны, на подавление реакций иммунного воспаления, а с другой стороны, на восстановление реакций иммунологического реагирования.

Проведенный анализ динамики клинических параметров после терапии сопровождался быстрым купированием клинических проявлений обострения. Сроки регресса высыпаний в среднем сократились на 5–7 дней. Клиническое излечение диагностировалось у 4% больных, значительное улучшение и улучшение у 58% и 38% соответственно.

При клиническом наблюдении больных в течение года после окончания терапии отмечено, что Виферон® при длительном применении оказывает и профилактическое действие. В случае развития очередного рецидива они не сопровождались общими продромальными явлениями, высыпания обычно занимали меньшую площадь, а продолжительность обострения значительно сокращалась.

Полученные данные подтверждают, что Виферон® наиболее эффективен в период обострения ПГ благодаря способности быстро купировать клинические проявления. Быстрота действия свечей определяется способом введения препарата. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных сосудов, через которую лекарственное вещество незамедлительно всасывается в кровь. Профилактическое же действие препарата достигается лишь при его длительном применении.

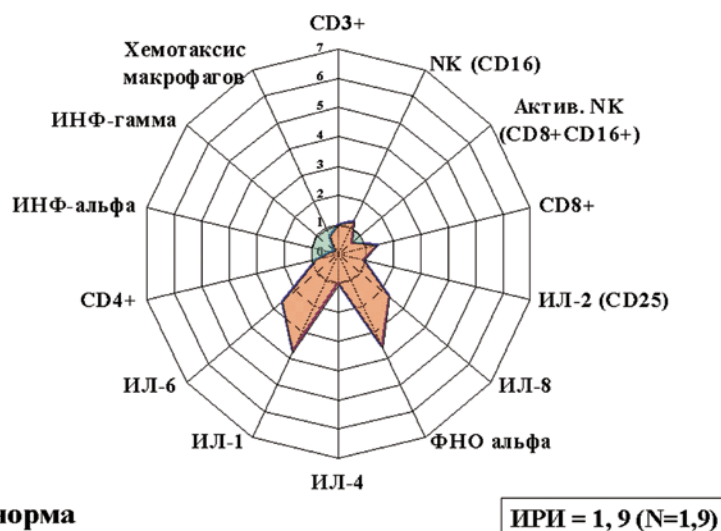


Рис. 2. Результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим ПГ после лечения препаратом Виферон®

Результаты иммунологического обследования больных на фоне применения препарата Виферон® показали, что после окончания курса терапии наблюдались положительные лабораторные сдвиги, характеризующиеся улучшением показателей функционального состояния макрофагов, нарастанием общего уровня Т-клеток с тенденцией к повышению уровней Т-хелперов и понижению Т-супрессоров и, следовательно, выравниванию их соотношений, а также регистрировалась тенденция к положительной динамике показателей цитокинового профиля.

На рис. 2. приведены результаты иммунологических исследований у больных рецидивирующим ПГ с частотой обострения 6 и более раз в год после лечения препаратом Виферон®.

Таким образом, проведенное исследование позволило резюмировать, что выраженные клинические результаты купирования рецидивов простого герпеса у пациентов с тяжелым течением заболевания были достигнуты благодаря применению препарата Виферон® суппозитории ректальные с высокой дозой альфа-2b-интерферона (3 млн ЕД). При этом профиль безопасности препарата сохранялся, что подтверждалось отсутствием нежелательных лекарственных реакций. Также было отмечено, что длительное назначение препарата Виферон® в суточной дозе 3000000 МЕ в течение 3 месяцев позволило достичь профилактического эффекта различной степени выраженности у 62% пациентов, что проявлялось в удлинении периодов ремиссии между обострениями простого герпеса. Полученные данные свидетельствуют о высоком профилактическом потенциале препарата Виферон® в суточной дозе 3000000 МЕ, но, по-видимому, требуется более длительный его прием и увеличение суточной дозы до 6000000 МЕ. Для выбора оптимальных сроков терапии и суточной дозы препарата Виферон®, с целью достижения более выраженного и стойкого профилактического результата, требуется проведение дополнительных клинических исследований. ■

Литература

1. Xu F., Sternberg M. R., Kottiri B. J. et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States // JAMA. 2006; 296: 964–973.
2. Behar E., Carp H., Livneh A., Gazit E. Anti-idiotypic Ig antibodies to anti-HLA class 1 antibodies in habitual abortion // Am J Rep Immunol. 1991, 26 (4): 143–146.
3. Freeman E. E., Weiss H. A., Glynn J. R., Cross P. L., Whitworth J. A., Hayes R. J. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // AIDS. 2006; 20: 73–83.
4. Shuka A., Das K., Mathur A. Herpes simplex virus 2 in carcinoma cervix: a controlled serological study // J Obstet and Gynecology. 1984, vol. 34, № 2, p. 315–318.
5. Koffa M., Koumantakis E., Ergazaki M. Association of herpesvirus infection with the development of genital cancer // Int J Cancer. 1995; 63 (1): 58–62.
6. Marchant J., Roe A. Herpes. 1997, vol. 4, p. 36–41.
7. CDC. Sexually transmitted disease treatment guidelines // MMWR. 2006; 55 (№ RR-11).
8. Corey L., Wald A., Patel R. et al. Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes // N Engl J Med. 2004; 350: 11–20.
9. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-медиа, 2005. 368 с.
10. Потекаев Н. С., Константинов А. В., Вильнер Л. М. Актуальные вопросы вирусных инфекций. Материалы XII научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН. М., 1965. С. 390–391.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов




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



виферон | (495) 193 30 80 | viferon.ru

Лекарственная аллергия:

классификация, лечение, профилактика

Е. В. Файзуллина¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Давыдов

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье конкретизированы вопросы, связанные с особенностями клинической картины аллергии к лекарственным средствам, рассмотрены принципы терапии, представлен вариант формы статистического учета «Журнал регистрации больных с аллергией на лекарственные средства».

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственные средства, аллергическая реакция.

Abstract. The issues of the clinical symptoms of drug allergy were concretized in the article and, moreover, the method of statistical calculation with the help of «Registration log for the patients with drug allergy» was provided.

Keywords: drug allergy, medications, allergic reactions.

Часть 1

Систематизация вопросов, связанных с клинической симптоматикой, лечением и профилактикой лекарственной аллергии, представляет в настоящее время существенное значение для практической медицины. Знание клинических проявлений аллергической реакции на лекарственные средства, лечебной тактики при купировании ее острой фазы, организационно-профилактические мероприятия позволяют во многом уменьшить вероятность неблагоприятных исходов болезни. Согласно данным Бостонской программы контроля над лекарственными средствами (Boston Collaborative Drug Surveillance Program), распространенность кожных нежелательных лекарственных реакций у госпитализированных пациентов составила 2,2%, причем антибиотики явились причиной подобных реакций в 7% случаев [27–29].

Клинические проявления аллергии к лекарственным средствам различны по локализации, тяжести и течению [13].

Клинические формы

I. По распространенности:

1. Генерализованные:

- анафилактический шок;
- сывороточная болезнь и сывороточноподобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии);
- лихорадка;

Структура клинических проявлений МА		Таблица 1
Проявления, которые преобладают	Частота в %	
Кожные	50–70	
Гематологические	20–35	
Респираторные	10–15	
Висцеральные	7–10	

- генерализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями.

2. Локализованные (органные и системные):

- поражения кожи;
- токсикодермии с поражением внутренних органов (синдром Лайелла, Стивенса–Джонсона);
- гематологические поражения;
- васкулиты;
- висцеральные (внутренних органов);
- слизистых оболочек и дыхательной системы;
- нервной системы.

II. По тяжести:

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая.

III. По течению:

- острая;
- подострая;
- хроническая.

IV. По наличию осложнений:

- неосложненная;
- осложненная.

Хотя клинические проявления лекарственной аллергии разнообраз-

ны, насчитывается около 40 вариантов их течения, у взрослых чаще всего они протекают в виде кожных, гематологических, респираторных и висцеральных проявлений [15]. Данные представлены в табл. 1.

Медикаментозный анафилактический шок (МАШ) — наиболее тяжелое генерализованное проявление медикаментозной аллергии, обусловленное протеканием иммунологической реакции I-го типа и выделением большого количества цитокинов, что сопровождается выраженным нарушением деятельности разных органов и систем [15]. Характеризуется начальным угнетением центральной нервной системы, бронхоспазмом и резким снижением артериального давления [6].

В зависимости от течения выделяют следующие варианты анафилактического шока: острое, злокачественное, доброкачественное, затяжное, рецидивирующее, abortивное [12, 17].

Основные клинические проявления анафилактического шока:

¹ Контактная информация:
elenafs@mail.ru

- нарушения гемодинамики;
- нарушение дыхания (одышка, бронхоспазм, удушье);
- нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос);
- кожные высыпания (крапивница и отек Квинке).

Анафилактические реакции обусловлены выделением медиаторов аллергии без предварительной иммунной реакции [15]. Они могут развиваться следующими основными механизмами: непосредственная активация веществом системы комплемента (чаще всего альтернативным, пропердиновым механизмом, т. е. в обход начальных компонентов системы за счет активации компонента C3); гистаминолибераторный эффект препарата; непосредственная активация систем гуморального усиления [11, 19].

Сывороточная болезнь представляет собой системную генерализованную аллергическую реакцию с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем [6], которая возникает в ответ на введение чужеродной сыворотки или ее белковых фракций, а также некоторых лекарств (например, пенициллина). Примерно на 5–6 день после введения аллергена в крови больного появляются антитела к этим антигенам, вступающие с ними во взаимодействие и формирующие иммунные комплексы, выпадающие затем в мелких сосудах и вызывающие воспалительные реакции в коже, почках, суставах, мышце сердца. Одновременно активируется система комплемента, также включающаяся в процесс и усиливающая воспалительные явления. Ранним признаком сывороточной болезни служат краснота, припухлость и зуд на месте инъекции, иногда на 1–2 дня предшествующие общим проявлениям. На 7–12 (6–21) день после введения разворачивается и общая реакция — увеличение лимфатических узлов, кожные высыпания, боли в суставах, лихорадка. Параллельно имеют место умеренные изменения функции сердца и почек, со стороны белой крови — увеличение числа лимфоцитов. Реакция, как правило, протекает легко и проходит через несколько дней даже без лечения. Смертельные исходы бывают редко.

Бронхиальная астма является хроническим рецидивирующим заболеванием, которое характеризуется приступами удушья вследствие гиперреактивности бронхов, обусловленной различными причинами [6]. В основе

патогенеза бронхиальной астмы лежит иммунологический механизм, пусковым звеном которого является соединение реагенов с соответствующим антигеном на поверхности клеточных мембран базофилов и тучных клеток, находящихся в слизистой дыхательных путей. Результатом является повреждение клеточной мембраны, высвобождение медиаторов аллергии — прежде всего гистамина, а также медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А), ацетилхолина, брадикинина, серотонина, простагландинов, лейкотриенов и, как следствие, резкий спазм гладких мышц бронхов, сопровождающийся выделением бронхиальными железами вязкой слизи и закупоркой ею бронхов. Это приводит к развитию приступа удушья, во время которого больной принимает вынужденное положение, напрягая грудные мышцы, чтобы преодолеть затруднение на выходе. В эти минуты больного охватывает страх, ему кажется, что приступ непременно закончится смертью, хотя, как правило, трагический финал не наступает: затруднение дыхания постепенно ослабевает, мокрота отходит, и восстанавливается нормальное дыхание. У некоторых больных приступы бывают продолжительными и часто повторяются [2].

Аллергический насморк представляет собой симптом лекарственной аллергии, сочетающийся нередко с бронхиальной астмой, а иногда и выступающий в качестве самостоятельного заболевания. Аллергическая реакция разворачивается при этом в слизистой носа.

Аллергический ринит характеризуется обильными жидкими слизистыми выделениями из носа. Слизистая при этом набухает, отекает, приобретает бледно-серую окраску. Часто отмечаются зуд в носу, чихание и головная боль. Иногда отек слизистой настолько выражен, что происходит ее выпячивание и образуются так называемые аллергические полипы.

Аллергический конъюнктивит может протекать как самостоятельное заболевание или сочетаться с другими аллергиями — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Ведущий признак болезни — развитие резкого зудящего воспаления слизистой глаз с последующим возникновением органических изменений тканей. Иногда причиной развития аллергического конъюнктивита служит применение используемых в офтальмологической практике растворов для промывания глаз. Эти

лекарственные средства содержат иногда химические соединения, обладающие алергизирующим действием [2].

В основе четырех типов аллергических реакций (классификация Gell-Coombs) [27] лежит вовлечение в процесс сосудов и соединительной ткани, что приводит к поражению нервной системы, в которой соединительная ткань находится в сосудах и оболочках мозга. В основе поражения нервной системы лежит аллергический васкулит.

Лекарственный васкулит — это системное заболевание, в основе которого лежит генерализованное поражение артерий и вен различного калибра с вторичным вовлечением в патологический процесс внутренних органов и тканей [3]. В основе неврологической симптоматики лежит острая или хроническая сосудистая мозговая и периферическая недостаточность в результате иммунного воспаления сосудов за счет пролонгированного действия аллергенов [4, 21].

Кожный зуд может возникать при приеме любого лекарственного средства, но чаще его вызывают снотворные, сульфаниламиды, пенициллин, новокаин, инсулин и др. При объективном исследовании у больных находятся следы расчесов. Зуд может быть распространенным и ограниченным, умеренным и нестерпимым, постоянным или пароксизмальным. Его необходимо дифференцировать с кожным зудом при сахарном диабете, почечной недостаточности, лимфопролиферативных заболеваниях, онкопатологиях и др.

Лекарственная системная красная волчанка — генерализованное синдромное заболевание, вызванное лекарствами, клинически и иммунологически сходное с системной красной волчанкой (СКВ).

Она может быть индуцирована производными гидралазина, апрессинном, адефланом, производными фенотиазина, метилдофа, новокаиномидом, индералом, сульфаниламидами, пенициллином, изониазидом, оральными контрацептивами, β-адреноблокаторами, препаратами лития, антибиотиками, нейролептиками и др. Клиника характеризуется лихорадкой, болями в суставах, мышцах, плевритом, аллергическими высыпаниями, связанными с приемом препаратов.

Дифференциальная диагностика основывается на следующих критериях: назначение препаратов до появления клинических и параклинических при-

знаков; обратное развитие осложнений после отмены препарата (клинические проявления синдрома исчезают, как правило, раньше, чем иммунологические); развитие аналогической симптоматики после повторного назначения препарата.

Кожные сыпи при лекарственной аллергии разнообразны. Мелкопятнистые сыпи появляются при расширении поверхностных кровеносных сосудов кожи. Розеолезная сыпь начинается обычно с зуда, иногда мелких красных пятен и локализуется чаще на лице и туловище. Вскоре она начинает шелушиться (3–4 день). Иногда появляются новые высыпания, которые сливаются и сочетаются с другими элементами (уртикарными, пузырьными и др.). Эту розеолезную сыпь необходимо отличать от сифилитических розеол, розового лишая, кори, скарлатины.

Пятнисто-папулезная сыпь наиболее часто проявляется при лечении антибиотиками, сульфаниламидами, барбитуратами, витаминами, ртутными диуретиками, нитрофурановыми и другими препаратами и имеет скарлатино- или кореподобный вид. Сопровождается выраженным кожным зудом. Постепенно цвет ее меняется на синюшно-розовый, иногда с мраморным оттенком. Продолжительность высыпаний 1–2 недели. Один из отличительных признаков аллергического поражения кожи — эозинофилия крови в области поражения [14].

Распространенные кожные проявления лекарственной аллергии обычно относятся либо к группе токсикодермий, либо к группе аллергических дерматитов [9, 13].

Токсикодермия — это воспалительное поражение кожи (сыпь), представляющее собой реакцию на циркуляцию в крови веществ, обладающих сенсibilизирующим, токсическим, дисметаболическим и другими механизмами действия и введенных в организм пероральным, парентеральным, ингаляционным, трансэпидермальным способом.

Медикаментозная токсикодермия — это токсикодермия, вызванная медикаментами, введенными с лечебной (лекарства) или диагностической (например, контрастные вещества) целью [14].

Острые токсико-аллергические реакции (ОТАР) на медикаменты — это острая системная иммунологическая реакция организма, возникшая в ответ на терапевтическую дозу медикамента, чаще на фоне вирусной или бактериальной инфекции, характеризующаяся

острым началом, быстрым прогрессированием, выраженными явлениями токсемии и высокой летальностью [10].

Основные механизмы развития ОТАР на медикаменты:

- 1) взаимодействие медикамента с вирусно-бактериальными агентами или с белками организма обеспечивает развитие иммунных механизмов аллергического повреждения тканей, преимущественно 2-го, 3-го и 4-го типов [27];
- 2) высвобождение гуморальных медиаторов аллергической реакции;
- 3) повреждающее воздействие лимфоцитов и макрофагов;
- 4) токсическое воздействие продуктов разрушенных тканей и микробных тел на организм.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) — острое, редко рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек, возникающее от разных причин и отличающееся характерным сочетанием многих первичных элементов сыпи (пятна, папулы, волдыри, пузырьки, пузыри).

Может быть вызвана как инфекцией, так и лекарственными препаратами. Наиболее часто индукторы МЭЭ — это сульфаниламиды, производные пиразолонового ряда, тетрациклины, барбитураты, ацетилсалициловая кислота, диуретики, прогестерон, стрептомицин и др.

Первичным элементом является пятно эритемы, которое в течение двух суток увеличивается до 1–2 см в диаметре, превращается в папулу. Сформированный элемент имеет резкие границы, более темные цианотичные края и центр с более светлой розовой полоской между ними, что придает вид бычьего глаза, ириса или мишени. В центре пятна может располагаться папула или пузырек.

Наиболее частая локализация — тыльная и ладонная поверхность кистей и подошвенная поверхность стоп, разгибательные поверхности предплечий и голеней, наружные гениталии. Сыпь располагается симметрично. При распространенной МЭЭ поражаются практически все участки кожи, за исключением волосистой части головы.

Тяжелые буллезные формы МЭЭ характеризуются тенденцией к слиянию элементов и общими явлениями (лихорадка, недомогание).

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) — тяжелая злокачественная экссудативная эритема (острый слизисто-кожно-глазной синдром) [9]. Поражение кожи

(от 10% до 30% поверхности тела) возникает при лекарственной терапии, провоцируется переохлаждением и очаговой инфекцией. Сульфаниламиды, жаропонижающие, пенициллин, тетрациклин и другие лекарственные средства могут быть причиной этого заболевания. В этиопатогенезе участвуют вирус простого герпеса и терапия в ранний период ацикловиром и преднизолоном. В сосудах дермы найдены отложения IgM и C3-комплемента и фибрина, инфильтрация базофилами, монофагами и лимфоцитами, что указывает на участие аллергических реакций II–IV типов [16].

Начало бурное с обязательным поражением слизистых оболочек. Температура 39–40 °С. Боли в горле, суставах, резко выраженная саливация, герпетические высыпания на губах, слизистой рта, гениталиях, в периаанальной области. На коже появляются обильные высыпания, как при многоформной экссудативной эритеме (эритематозные, папулезные и везикулобуллезные элементы, могут быть одиночные высыпания). Пузыри сгруппированные, багрово-синюшные, с мелкими везикуляциями, фиксированные на кистях и стопах, в межпальцевых промежутках, часто с геморрагическим содержимым. На слизистых оболочках быстро образуются эрозии, которые изъязвляются и покрываются налетами грязно-серого цвета. Развиваются тяжелые конъюнктивиты, носовые кровотечения, поражения внутренних органов. Общее состояние больных тяжелое, в крови появляется лейкоцитоз, высокая СОЭ, тромбоцитопения, эозинофилия. При прогрессировании заболевания высока вероятность летального исхода. Температура может быть повышенной в течение 1–2 недель, затем снижаться. На 4–6 неделе после высыпаний остается умеренная пигментация. Длительность заболевания 4–6 недель.

Синдром Лайелла, или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), некроэпидермолиз буллезный, синдром «обожженной кожи», буллезная эритродермия — описан в 1956 г. [10]. Летальность от 30–50% [15]. Болеют в любом возрасте. Процесс полиэтиологичен. Иногда его трудно дифференцировать от других тяжелых токсикодермий, и он начинается как МЭЭ или ССД, между которыми много общего. Различия между ними определяется по форме и распространенности поражения: при поражении менее 30%

Таблица 2

Основные препараты, вызывающие фотозависимые медикаментозные токсикодермии

Форма	Препараты
Аллергические	НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) Сульфаниламиды, антибактериальные, сахароснижающие средства и тиазидные диуретики Хинидин Гризеофульвин
Токсические	Амиодарон Фторхинолоны Фенотиазины Тетрациклины НПВС (пироксикам)
Фотозависимые контактные дерматиты	ПАСК (парааминосалициловая кислота) Галогенизированные фенолы (содержатся в мылах, косметических средствах) Парафенилендиамин

поверхности тела и слизистых оболочек и преобладании пузырей — это ССД, более 30% с некролизом и отслойкой эпидермиса — синдром Лайелла. Уже в 1970–1980 гг. некоторые советские и зарубежные исследователи отмечали связь между развитием МЭЭ, ССД и синдрома Лайелла. Иногда трудно провести грань между МЭЭ и ССД, ССД и ТЭН [7, 8].

Выделяют четыре варианта поражения. При первом аллергическая реакция развивается на инфекцию, преимущественно на стафилококк, и чаще встречается в детском возрасте, характеризуясь особой тяжестью с поражением слизистых оболочек. Второй вариант — аллергическая реакция на лекарства. К третьему варианту относят случаи синдрома Лайелла, когда не установлена причина развития заболевания. Четвертый вариант — смешанный, возникающий при комбинации инфекции и лекарств как токсико-аллергический процесс. В его основе лежат аллергические реакции I–IV типов и псевдоаллергические [14]. Иммунофлюоресцентным методом выявляются в местах поражения кожи IgM и C3-комplementом в мелких сосудах сосочкового слоя дермы, а периваскулярно — IgM, IgA, C3-комplementом [10].

Непосредственной причиной развития синдрома Лайелла являются антибиотики, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, пиразолоновые производные и другие препараты.

Заболевание развивается через 10 ч — 21 день с момента приема лекарства. Процесс нередко начинается как обычная крапивница, не поддающаяся терапии антигистаминными средствами и препаратами кальция. Начало острое, внезапное. Появляются озноб, рвота, понос, головная боль, боль в горле, суставах, мышцах. В течение несколь-

ких часов температура повышается до 39–40 °С. Возникает болезненность и жжение кожи, затем появляется сыпь в виде эритематозных болезненных и слегка отечных пятен различной величины, часто сливающихся между собой и локализирующихся на коже лица, туловища, конечностей и слизистых. Часто пятна приобретают синюшно-пепельную окраску. На фоне распространяющейся эритемы образуются дряблые тонкостенные неправильной формы пузыри, размером от ореха до ладони и больше, местами сливающиеся между собой. Содержимое пузырей серозное или серозно-кровянистое. На месте вскрывшихся пузырей кожи и слизистых образуются обширные эрозии. Они отделяют обильный серозный или серозно-кровянистый экссудат, что приводит к быстрому обезвоживанию организма. Наблюдается резко положительный синдром Никольского — при надавливании пальцем на кожу эпидермис отслаивается, обнажая эрозивную поверхность. Участки, лишенные эпидермиса, напоминают ожог II–III степени. Неотторгшийся эпидермис выглядит как гофрированная бумага. Очень выражена гиперестезия — даже прикосновение простыни причиняет боль. Кожа кистей снимается, как перчатка. Язык обложен грязно-желтым налетом, отечен, рот открывается с трудом, в зеве множество эрозий. На губах засохшие корочки. Полость рта и язык представляют сплошную раневую поверхность. Конъюнктивы гиперемированы, нарастают головные боли, поражения внутренних органов, отмечается потеря сознания [9].

Могут быть три типа течения синдрома Лайелла: сверхострое с летальным исходом; острое с присоединением токсико-инфекционного процесса и вследствие этого с возможным летальным исходом;

благоприятное, когда процесс разрешается на 6–10 сутки. При тяжелой форме в течение первых 2–6 суток прогрессивно увеличивается площадь поражения кожи и слизистых оболочек, появляются симптомы тяжелой патологии почек, легких, сердца. Смерть может наступить в связи с развивающимися токсическими поражениями, обезвоживанием, анурией, комой [14].

Медикаментозные фотозависимые токсикодермии и дерматиты. Фотозависимые медикаментозные токсикодермии — это группа сыпей, представляющих воспалительную реакцию на введенные системно медикаменты, развившуюся под действием ультрафиолетового излучения (УФ).

Фотозависимые токсикодермии делят на токсические и аллергические. Токсические зависят от дозы препарата и облучения, развиваются через 4–8 ч после введения препарата под действием УФ-лучей длиной 280–340 нм (А). Токсические и аллергические токсикодермии вызываются рядом препаратов (табл. 2).

Фотозависимые аллергические токсикодермии развиваются независимо от дозы препарата после латентного периода сенсибилизации на метаболиты препарата, образующиеся при облучении от нескольких дней до месяцев. Реакция развивается через 1–2 суток под действием УФ-лучей с длиной 290–320 нм (В) и является Т-клеточной, замедленной реакцией. Клиническая особенность фотозависимых токсикодермий — локализация сыпи на открытых для инсоляции участках кожного покрова (лицо, руки), что характерно и для других фотодерматозов, а также для аэрогенного контактного дерматита. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Уртикарный васкулит:

современный подход к диагностике и лечению

П. В. Колхир¹, кандидат медицинских наук

О. Ю. Олисова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Приводятся современные сведения по диагностике и терапии уртикарного васкулита. В настоящее время отсутствует единый стандартизированный подход к лечению уртикарного васкулита. Обобщены научные данные мирового опыта по лечению заболевания и предложен единый алгоритм для практического применения.

Ключевые слова: уртикарный васкулит, обзор литературы, диагностика, лечение.

Abstract. The modern data on diagnostics and therapy of urticarial vasculitis were presented. Currently, there is no unified standardized approach to the treatment of urticarial vasculitis. The scientific data of the global experience of the disease treatment were generalized, and the unified algorithm for practical use was suggested.

Keywords: urticarial vasculitis, literature review, diagnostics, treatment.

Уртикарный васкулит/ангиит (УВ) — заболевание кожи, характеризующееся появлением волдырей с гистологическими особенностями лейкоцитокластического васкулита, сохраняющихся более 24 ч и часто разрешающихся с сохранением остаточных явлений [1]. Точная распространенность заболевания в России и в мире неизвестна [2]. Среди больных хронической крапивницей частота встречаемости УВ составляет 5–20% [3–6]. Патогенез заболевания опосредован формированием и отложением иммунных комплексов в стенках сосудов, активацией системы комплемента и дегрануляцией тучных клеток из-за действия анафилотоксинов С3а и С5а. Встречается нормокплементарная и гипокплементарная формы УВ, а также редкий синдром гипокплементарного УВ, который расценивается как вариант системной красной волчанки [2, 7]. У пациентов с гипокплементарией заболевание обычно протекает более тяжело [8]. Все формы УВ, особенно гипокплементарные, могут сопровождаться системными симптомами (например, ангиоотеками, болью в животе, суставах и груди, увеитом, феноменом Рейно, симптомами, возникающими в результате поражения легких и почек, и др.) [7, 9].

Клинические проявления

К классическим проявлениям УВ относятся волдыри (рис. 1), которые сопровождаются жжением, болью, напряжением и, реже, зудом и сохраняются более 24 ч (как правило, 3–5 дней, что можно подтвердить, обведя высыпания ручкой или маркером и последующим наблюдением). Ангиоотек (соответствует вовлечению глубоких сосудов кожи) возникает примерно у 42% пациентов [10], чаще — у больных синдромом гипокплементарного УВ [11]. Гигантские уртикарии (> 10 см) появляются реже, чем при крапивнице.

Высыпания локализуются на любых областях тела, но чаще на подверженных сдавлению участках кожи. Разрешаясь, они оставляют после себя остаточную гиперпигментацию, которая лучше определяется с помощью диаскопии или дерматоскопии.

К системным симптомам относятся лихорадка, недомогание и миалгия. Возможно вовлечение определенных органов: лимфоузлов, печени, селезенки, почек, желудочно-кишечного и дыхательного трактов, глаз, центральной нервной системы, периферических нервов и сердца (табл.).

Поражение суставов при УВ встречается чаще, чем поражение других органов; появляется у половины пациентов с УВ [10] преимущественно в виде мигрирующей и преходящей периферической артралгии в области любых суставов, у 50% пациентов с синдромом гипокплементарного УВ [15] — в виде выраженного артрита, который нехарактерен для



Рис. 1. Больная уртикарным васкулитом, 59 лет

нормокплементарного УВ. Вовлечение почек обычно проявляется в виде протеинурии и микроскопической гематурии, определяется как гломерулонефрит и интерстициальный нефрит, возникает у 20–30% пациентов с гипокплементарией [10]. Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма возникают у 17–20% пациентов с синдромом гипокплементарного УВ и у 5% — с нормокплементарным УВ [10]. К возможным желудочно-кишечным симптомам относятся тошнота, абдоминальная боль, рвота и диарея, которые наблюдаются у 17–30% паци-

¹ Контактная информация:
arthate@yandex.ru

Таблица

Внекожные проявления и осложнения уртикарного васкулита [9, 10, 12–14]

Общие
Лихорадка, недомогание, миалгия
Почки
Гломерулонефрит, гломерулонефрит с мезангиопролиферативными и мембранопротролиферативными изменениями, нефротический синдром и др.
Желудочно-кишечный тракт
Тошнота, рвота, боль, диарея
Дыхательный тракт
Отек гортани, диспноэ, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальная болезнь легких, эмфизема, плевральный выпот, стеноз трахеи, легочные геморрагии, легочный гемосидероз
Глаза
Конъюнктивит, эписклерит, иридоциклит, увеит, васкулит оптического нерва и сетчатки, слепота
ЦНС
Головная боль, доброкачественная интракраниальная гипертензия
Периферические нервы
Нейропатия, паралич краниального нерва
Сердце
Аритмии, клапанная болезнь сердца, перикардиальный выпот, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность
Другие
Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, артралгии, артрит

ентов с УВ [15]. Офтальмологические осложнения бывают у 10% пациентов с УВ и у 30% пациентов с синдромом гипокомплемментарного УВ. Как правило, это конъюнктивит, эписклерит, ирит или увеит [16].

Диагностика

Обследование пациентов с УВ состоит из сбора анамнеза, физического осмотра, лабораторных исследований и дополнительных консультаций специалистов при необходимости (ревматолога, нефролога, пульмонолога, кардиолога, офтальмолога и невролога). Важно выявить системные симптомы. Для этого, например, при подозрении на поражение дыхательного тракта, проводят рентгенографию грудной клетки, функциональные легочные тесты и/или бронхоальвеолярный лаваж.

Лабораторные исследования могут включать измерение уровня антинуклеарных антител, компонентов комплемента и криоглобулинов в крови, а также общий анализ крови и определение функции почек. СОЭ часто повышена, но не служит специфическим показателем и не связана с тяжестью УВ или наличием системного вовлечения. Гипокомплементемия, как уже было сказано ранее, — важный маркер системного заболевания и высокой вероятности осложнений.

Для оптимального подтверждения УВ на основе измерения в сыворотке уровня компонентов комплемента требуется определение уровня C1q, C3, C4 и CH₅₀ 2 или 3 раза в течение нескольких месяцев наблюдения [17]. Выявление анти-

C1q может помочь в диагностическом поиске и подтверждении диагноза гипокомплемментарного УВ.

Криоглобулинемия — это наиболее известный и изученный синдром у некоторых пациентов с гепатитом С и УВ [18]. Криоглобулины относятся к иммуноглобулинам, преципитирующим при температуре ниже 37 °С, и обуславливают развитие системного васкулита, характеризующегося отложением иммунных комплексов в кровеносных сосудах малого и среднего размера [18]. Эти белки выявляются у 50% HCV-инфицированных, хотя симптомы, связанные с криоглобулинемией, определяются менее чем у 15% пациентов [19] и включают УВ, а также периферическую нейропатию [20]. Лечение направлено на лежащую в основе заболевания HCV-инфекцию.

В большинстве случаев УВ причина заболевания не определяется. Нормокомплемментарный УВ у многих пациентов выступает как идиопатическое заболевание, у остальных — связан с моноклональной гаммапатией, неоплазией и чувствительностью к ультрафиолетовому облучению или холоду [17].

При сборе анамнеза необходимо уточнить длительность сохранения отдельных элементов, присутствие болезненности или жжения в области сыпи (зуд при УВ встречается реже, чем при хронической крапивнице), наличие остаточных явлений (например, гиперпигментации) и сопутствующих симптомов. Для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза может потре-

боваться биопсия кожи [1] и направление больного на консультации смежных специалистов.

Биопсия кожи — «золотой стандарт» диагностики УВ. В биоптатах кожи, окрашенных гематоксилином и эозином, обычно отмечаются характерные гистопатологические особенности УВ, к которым относится большинство признаков лейкоцитокластического васкулита:

- повреждение и набухание эндотелиальных клеток, разрушение или окклюзия сосудистой стенки;
- выход эритроцитов из сосудистого русла в окружающие ткани (экстравазация), лейкоклазия или кариорексис (дезинтеграция ядер зернистых лейкоцитов, приводящая к образованию ядерной «пыли»), отложение фибрина в и вокруг сосудов, фибриноидный некроз венул;
- периваскулярная инфильтрация, состоящая в основном из нейтрофилов, хотя в «старых» высыпаниях могут доминировать лейкоциты и эозинофилы. Иногда наблюдается увеличение количества ТК.

Лечение

Лечение УВ подбирается в зависимости от наличия/отсутствия системных симптомов, распространенности и тяжести течения кожного процесса и предшествующего ответа на терапию. Целью терапии является достижение длительного контроля с применением минимально токсичных доз препаратов. Единый стандартизированный подход к лечению заболевания пока отсутствует. Мы попытались систематизировать данные по терапии, приведенные далее, в единый алгоритм для практического применения (рис. 2).

Симптоматическая терапия

У больных УВ с изолированным кожным поражением могут быть эффективны антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколений (особенно при выраженном зуде) [13, 15] и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Основное назначение последних — купирование болей в суставах (эффективны не более чем в 50% случаев). У отдельных больных НПВС приводят к обострению УВ [10]. Возможно применение ибупрофена до 800 мг 3 или 4 раза в день, напроксена 500 мг 2 раза в день или индометацина 25 мг 3 раза в день с увеличением дозы по потребности до максимальной — 50 мг 4 раза в день. Прием НПВС может вызывать появление эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и головные боли.

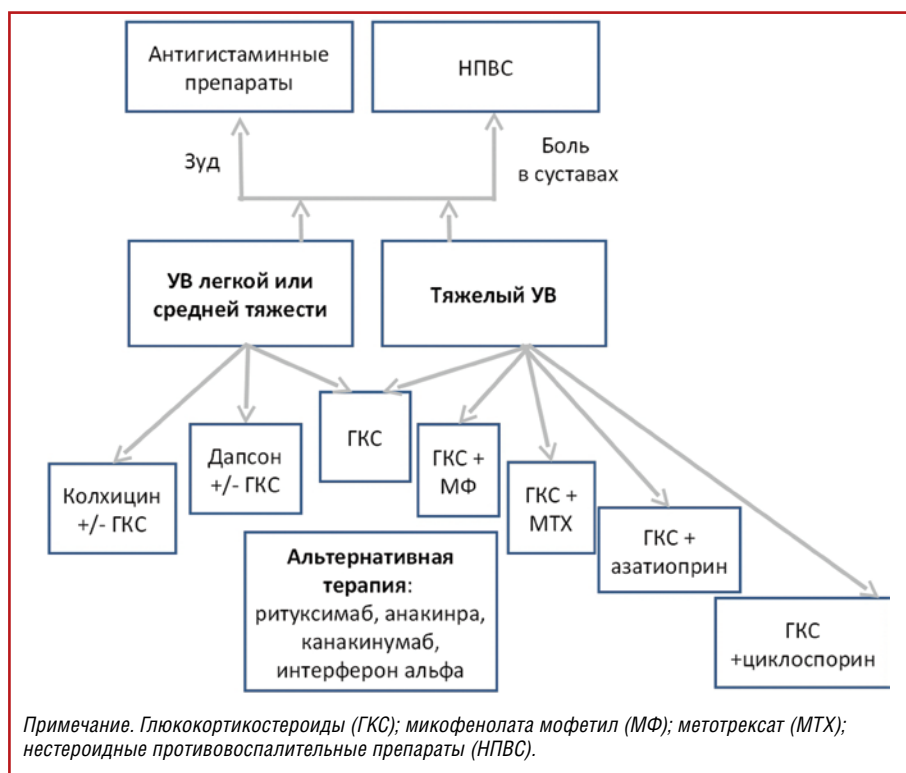


Рис. 2. Алгоритм терапии уртикарного васкулита в зависимости от степени тяжести

Уртикарный васкулит легкой или средней тяжести

Для начальной терапии больных УВ легкой или средней степени тяжести при отсутствии системных симптомов и жизнеугрожающих манифестаций заболевания (например, поражения почек и легких), а также при неэффективности лечения антигистаминными препаратами и НПВС применяются глюкокортикостероиды (ГКС) в монотерапии или в комбинации с дапсоном или колхицином. Доза ГКС различается в зависимости от тяжести УВ. Рекомендуется начинать лечение с 0,5–1 мг/кг в день (с возможным увеличением дозы до 1,5 мг/кг в сутки) с оценкой ответа на лечение через 1 неделю. Эффект от терапии в большинстве случаев отмечается уже на 1–2 день терапии. При достижении контроля заболевания дозу ГКС следует постепенно снижать в течение нескольких недель до минимально эффективной для поддержания контроля УВ.

При длительной терапии ГКС (более 2–3 месяцев) существует риск побочного действия, что обуславливает необходимость добавления стероид-сберегающих агентов для снижения дозы ГКС [10], таких как дапсон. Последний успешно применялся в качестве монотерапии или в комбинации с ГКС в дозе 50–100 мг в день для лечения кожного процесса при УВ и синдроме гипокплементарного

УВ [11, 21, 22]. Побочными эффектами дапсона являются головная боль, негемолитическая анемия и агранулоцитоз, что требует оценки общего анализа крови в процессе лечения. У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы применение лекарства может вызывать тяжелый гемолитический синдром. У таких пациентов следует измерять уровень фермента перед началом терапии дапсоном [23].

В качестве альтернативы дапсону и при противопоказаниях к его назначению применяется колхицин в начальной дозе 0,5–0,6 мг в день перорально. При отсутствии эффекта в течение нескольких недель доза колхицина может быть увеличена до 1,5–1,8 мг в день. После начала лечения требуется оценить результаты общего анализа крови из-за возможного развития цитопений, связанных с применением препарата [23].

Тяжелое течение уртикарного васкулита

У больных тяжелым УВ и рефрактерными, системными и/или жизнеугрожающими симптомами ГКС применяются в комбинации с другими препаратами (в порядке предпочтения): микофенолата мофетил, метотрексат, азатиоприн и циклоспорин. Циклофосфамид назначается редко из-за потенциальной токсичности и недостаточной эффективности. В течение последних лет появ-

ляется все больше доказательств в пользу применения биологических агентов: ритуксимаба, анакинры и канакинумаба [2, 24–26].

Микофенолата мофетил оказался эффективным в лечении синдрома гипокплементарного УВ в качестве поддерживающей терапии после достижения контроля болезни с помощью ГКС и циклофосфамида [24]. Рекомендуемые дозы: 0,5–1 г два раза в день.

Метотрексат был полезен в качестве стероид-сберегающего агента в одном случае [25] и вызвал обострение УВ — в другом [27].

Азатиоприн эффективно применяли в стартовой дозе 1 мг/кг в день в комбинации с преднизолоном при УВ с поражением почек и кожи [28, 29]. При отсутствии эффекта в течение нескольких недель доза может быть увеличена до максимальной рекомендуемой (2,5 мг/кг в день).

Циклоспорин А был эффективен при синдроме гипокплементарного УВ, особенно при почечных и легочных осложнениях синдрома [30], а также в качестве стероид-сберегающего агента [31]. Начальная доза препарата составляет 2–2,5 мг/кг в день. При отсутствии эффекта в течение нескольких недель доза может быть увеличена до 5 мг/кг в день. Препарат нефротоксичен и может вызывать повышение артериального давления.

Ритуксимаб применяли у нескольких больных тяжелым УВ с различной эффективностью [26, 32]. Анакинра была эффективна у пациентов с УВ, плохо поддающихся другой терапии [33]. Канакинумаб назначали 10 больным УВ, у всех было отмечено выраженное улучшение течения заболевания, снижение уровня воспалительных маркеров и отсутствие тяжелых побочных эффектов [34].

Интерферон А оказался эффективен как в монотерапии, так и в комбинации с рибавирином при сочетании УВ с гепатитом С или А [14, 35]. Эффективность других препаратов, таких как циклофосфамид, внутривенный иммуноглобулин и резерпин, изучена мало и показана лишь в отдельных клинических случаях [36–38].

Заключение

УВ имеет хроническое и непредсказуемое течение со средней продолжительностью 3–4 года, а в отдельных случаях — до 25 лет [39]. В одном исследовании у 40% пациентов наступила полная ремиссия заболевания в течение 1 года [15]. Смертность низка, если отсутствуют почечные или легочные осложнения. При наблюдении группы

пациентов в течение 12 лет у большинства из них не было отмечено развития связанных с УВ заболеваний (онкологических, соединительной ткани и др.). В отдельных случаях сообщили об эволюции УВ в системную красную волчанку [12, 40] и синдром Шегрена [41]. При выявлении заболевания, ставшего возможной причиной УВ, течение и прогноз васкулита зависят от лечения основной патологии. К летальному исходу у пациентов с УВ может приводить отек гортани, хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, сепсис, почечная недостаточность и инфаркт миокарда [15].

Существует потребность в хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях для лучшего понимания этиологии и патогенеза заболевания, уточнения течения и прогноза при разных формах УВ, а также в изучении эффективности и безопасности уже существующих средств и поиске новой высокоэффективной терапии. ■

Литература

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G. W., Church M. K., Ensina 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. T. 69. № 7. С. 868–887.
2. Колхуп П. В., Олисова О. Ю., Кочергин Н. Г. Синдром гипокомплементарного уртикарного васкулита в дебюте системной красной волчанки // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 2. С. 53–61.
3. Zuberbier T., Henz B. M., Fiebiger E., Maurer D., Stingl G. Anti-FcεpsilonRIalpha serum autoantibodies in different subtypes of urticaria // *Allergy*. 2000. T. 55. № 10. С. 951–954.
4. Natbony S. F., Phillips M. E., Elias J. M., Godfrey H. P., Kaplan A. P. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1983. T. 71. № 2. С. 177–183.
5. Monroe E. W. Urticarial vasculitis: an updated review // *J Am Acad Dermatol*. 1981. T. 5. № 1. С. 88–95.
6. Warin R. P. Urticarial vasculitis // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983. T. 286. № 6382. С. 1919–1920.
7. Saigal K., Valencia I. C., Cohen J., Kerdel F. A. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab // *J Am Acad Dermatol*. 2003. T. 49. № 5 Suppl. С. S283–285.
8. Davis M. D., Daoud M. S., Kirby B., Gibson L. E., Rogers R. S., 3rd. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis // *J Am Acad Dermatol*. 1998. T. 38. № 6. Pt 1. С. 899–905.
9. Jachiet M., Flageul B., Deroux A., Le Quellec A., Maurier F., Cordoliani F., Godmer P., Abasq C., Astudillo L., Belenotti P., Bessis D., Bigot A., Doutre M. S., Ebbo M., Guichard L., Hachulla E., Heron E., Jeudy G., Jourde-Chiche N., Jullien D., Lavigne C., Machet L., Macher M. A., Martel C., Melboucy-Belkhir S., Morice C., Petit A., Simorre B., Zenone T., Bouillet L., Bagot M., Fremeaux-Bacchi V., Guillemin L., Mouthon L., Dupin N., Aractingi S., Terrier B. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients // *Arthritis Rheumatol*. 2015. T. 67. № 2. С. 527–534.
10. Mehregan D. R., Hall M. J., Gibson L. E. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases // *J Am Acad Dermatol*. 1992. T. 26. № 3. Pt 2. С. 441–448.
11. Wisniewski J. J., Baer A. N., Christensen J., Cupps T. R., Flagg D. N., Jones J. V., Katzenstein P. L., McFadden E. R., McMillen J. J., Pick M. A. et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients // *Medicine (Baltimore)*. 1995. T. 74. № 1. С. 24–41.
12. Bisaccia E., Adamo V., Rozan S. W. Urticarial vasculitis progressing to systemic lupus erythematosus // *Arch Dermatol*. 1988. T. 124. № 7. С. 1088–1090.
13. Callen J. P., Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature // *Br J Dermatol*. 1982. T. 107. № 1. С. 87–93.
14. Hamid S., Cruz P. D., Jr., Lee W. M. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy // *J Am Acad Dermatol*. 1998. T. 39. № 2. Pt 1. С. 278–280.
15. Sanchez N. P., Winkelmann R. K., Schroeter A. L., Dicken C. H. The clinical and histopathologic spectrum of urticarial vasculitis: study of forty cases // *J Am Acad Dermatol*. 1982. T. 7. № 5. С. 599–605.
16. Davis M. D., Brewer J. D. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. T. 24. № 2. С. 183–213.
17. Wisniewski J. J. Urticarial vasculitis // *Curr Opin Rheumatol*. 2000. T. 12. № 1. С. 24–31.
18. Misiani R., Bellavita P., Fenili D., Borelli G., Marchesi D., Massazza M., Vendramin G., Comotti B., Tanzi E., Scudeller G. et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia // *Ann Intern Med*. 1992. T. 117. № 7. С. 573–577.
19. Pawlotsky J. M., Roudot-Thoraval F., Simmonds P., Mellor J., Ben Yahia M. B., Andre C., Voisin M. C., Intrator L., Zafrani E. S., Duval J., Dhumeaux D. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes // *Ann Intern Med*. 1995. T. 122. № 3. С. 169–173.
20. Ferri C., La Civita L., Cirafisi C., Siciliano G., Longombardo G., Bombardieri S., Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations // *J Rheumatol*. 1992. T. 19. № 6. С. 889–895.
21. Eiser A. R., Singh P., Shanieh H. M. Sustained dapsone-induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis — a case report // *Angiology*. 1997. T. 48. № 11. С. 1019–1022.
22. Muramatsu C., Tanabe E. Urticarial vasculitis: response to dapsone and colchicine // *J Am Acad Dermatol*. 1985. T. 13. № 6. С. 1055.
23. Venzor J., Lee W. L., Huston D. P. Urticarial vasculitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002. T. 23. № 2. С. 201–216.
24. Worm M., Sterry W., Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementemic urticarial vasculitis // *Br J Dermatol*. 2000. T. 143. № 6. С. 1324.
25. Stack P. S. Methotrexate for urticarial vasculitis // *Ann Allergy*. 1994. T. 72. № 1. С. 36–38.
26. Mukhtyar C., Misbah S., Wilkinson J., Wordsworth P. Refractory urticarial vasculitis responsive to anti-B-cell therapy // *Br J Dermatol*. 2009. T. 160. № 2. С. 470–472.
27. Borcea A., Greaves M. W. Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an unusual adverse reaction // *Br J Dermatol*. 2000. T. 143. № 1. С. 203–204.
28. Moorthy A. V., Pringle D. Urticaria, vasculitis, hypocomplementemia, and immune-complex glomerulonephritis // *Arch Pathol Lab Med*. 1982. T. 106. № 2. С. 68–70.
29. Ramirez G., Saba S. R., Espinoza L. Hypocomplementemic vasculitis and renal involvement // *Nephron*. 1987. T. 45. № 2. С. 147–150.
30. Soma J., Sato H., Ito S., Saito T. Nephrotic syndrome associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: successful treatment with cyclosporin A // *Nephrol Dial Transplant*. 1999. T. 14. № 7. С. 1753–1757.
31. Renard N., Wouters C., Proesmans W. Rapidly progressive glomerulonephritis in a boy with hypocomplementemic urticarial vasculitis // *Eur J Pediatr*. 1998. T. 157. № 3. С. 243–245.
32. Mallipeddi R., Grattan C. E. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab // *Clin Exp Dermatol*. 2007. T. 32. № 3. С. 333–334.
33. Botsios C., Sfriso P., Punzi L., Todesco S. Non-complementemic urticarial vasculitis: successful treatment with the IL-1 receptor antagonist, anakinra // *Scand J Rheumatol*. 2007. T. 36. № 3. С. 236–237.
34. Krause K., Mahamed A., Weller K., Metz M., Zuberbier T., Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in urticarial vasculitis: an open-label study // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. T. 132. № 3. С. 751–754, e755.
35. Matteson E. L. Interferon alpha 2 a therapy for urticarial vasculitis with angioedema apparently following hepatitis A infection // *J Rheumatol*. 1996. T. 23. № 2. С. 382–384.
36. Worm M., Muche M., Schulze P., Sterry W., Kolde G. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy // *Br J Dermatol*. 1998. T. 139. № 4. С. 704–707.
37. Berkman S. A., Lee M. L., Gale R. P. Clinical uses of intravenous immunoglobulins // *Ann Intern Med*. 1990. T. 112. № 4. С. 278–292.
38. Demitsu T., Yoneda K., Iida E., Takada M., Azuma R., Umemoto N., Hiratsuka Y., Yamada T., Kakurai M. Urticarial vasculitis with haemorrhagic vesicles successfully treated with reserpine // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008. T. 22. № 8. С. 1006–1008.
39. Soter N. A. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing vasculitis // *N Engl J Med*. 1977. T. 296. № 25. С. 1440–1442.
40. Soylu A., Kavukcu S., Uzun N., Olgac N., Karaman O., Ozer E. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year-old girl // *Pediatr Int*. 2001. T. 43. № 4. С. 420–422.
41. Aboobaker J., Greaves M. W. Urticarial vasculitis // *Clin Exp Dermatol*. 1986. T. 11. № 5. С. 436–444.

Особенности клинической картины течения демодекоза

А. А. Кубанов, доктор медицинских наук, профессор
Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор
А. С. Гревцева¹

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Установлено, что первичный демодекоз в большинстве случаев наблюдался у больных розацеа (39%), вторичный демодекоз у пациентов с акне (33%). Клинические наблюдения доказывают необходимость проведения диагностики демодекоза при наличии папулопустулезных высыпаний на коже лица.

Ключевые слова: *Demodex*, демодекоз, акне, розацеа, антипаразитарная терапия.

Abstract. It was shown that, in most cases, primary demodicosis was revealed in patients with rosacea (39%), secondary demodicosis in patients with acne (33%). Clinical observations prove that it is necessary to diagnose demodicosis if there are papulopustulous eruptions on the skin of the face.

Keywords: *Demodex*, demodicosis, acne, rosacea, antiparasitic therapy.

Клещи рода *Demodex* являются наиболее распространенными эктопаразитами человека, обитающими в волосяных фолликулах и выводных протоках сальных желез [1]. Несмотря на то, что известно более чем 100 видов клещей *Demodex* (класс паукообразные, подкласс *Acarina*), на коже человека паразитирует только два вида — *Demodex folliculorum longus* и *Demodex folliculorum brevis* [2, 3]. На коже новорожденных *Demodex* отсутствует, однако обсеменение происходит в детстве, и к среднему возрасту носителями клеща становятся 80–100% населения, при этом заражение может быть при непосредственном контакте или бытовым путем при пользовании общими средствами

гигиены. Клещи обитают во влажной поверхности и вне хозяина не выживают, паразитируют повсеместно у всех рас и обнаруживаются во всех географических зонах [2].

Demodex folliculorum brevis обнаруживается реже, чем *Demodex folliculorum longus*, в соотношении 1:4 у мужчин и 1:10 у женщин соответственно [4]. Различия видов клещей представлены в табл. 1.

Demodex folliculorum longus присутствует в волосяных фолликулах в основном группами. *Demodex folliculorum brevis* паразитирует в сальных и мейбомиевых железах и обнаруживается в единственном числе. Его труднее обнаружить при диагностике, так как он обитает в более глубоких отделах желез [5].

Вследствие того, что основным источником питания клещей являются эпидермальные клетки и кожное сало,

клещи паразитируют в себорейных зонах — на лице (нос, щеки, подбородок, лоб), слуховом проходе, на груди, спине, половых органах [5].

Клещи рода *Demodex* активны в темное время суток, когда они выползают на поверхность кожного покрова для спаривания. Скорость передвижения клещей по коже составляет 8–16 мм в час [6]. Жизненный цикл длится 14–18 дней и состоит из пяти форм развития. После оплодотворения самка возвращается в волосяную фолликулу или протоки сальных желез, где откладывает яйца. Через 60 часов из яиц появляются личинки, которые затем превращаются в протонимф и нимф [2].

Тело обоих клещей имеет червеобразную форму и покрыто тонкой кутикулой. Гнатосома (головной конец) включает в себя ротовое отверстие, оснащенное острыми хелицерами для поглощения пищи, причем *Demodex*

¹ Контактная информация:
agrevtseva@mail.ru

Таблица 1

Различия видов клещей		
Параметр	<i>Demodex folliculorum longus</i>	<i>Demodex folliculorum brevis</i>
Размер, мм	0,3–0,4 мм	0,186 мм
Опистосома (тело)	Длинное, вытянутое, червеобразное	Короткое
Гнатосома (головной конец)	Хорошо дифференцированное	Короткий и уплощенный
Подосома (грудь)	Хорошо дифференцированная с щетинками	Широкая без щетинок
Кутикула (покрытие)	Прозрачная хитиновая оболочка	Менее прозрачна
Локализация	Волосяные фолликулы	Сальные железы

folliculorum brevis имеет более острые хелицеры. Они используются для пережевывания эпидермальных клеток и секретируют литические ферменты для предварительного переваривания и избавления от жидкого компонента цитоплазмы [7].

Лабораторная диагностика

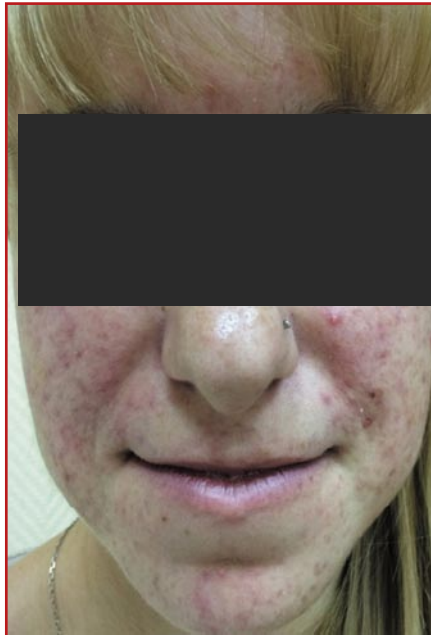
Наличие клещей *Demodex* определяют методом соскоба. В настоящее время общепризнанным критерием постановки диагноза «демодекоз» является обнаружение более 5 клещей на 1 см² [8]. Однако результаты анализа не являются достоверными, поскольку неизвестно, попал ли клещ в поле зрения, а клещей в глубине сальных желез и волосяных фолликулов этим методом обнаружить невозможно. Кроме соскоба для идентификации клещей используют методы дерматоскопии, биопсии, с последующей гистологией, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, оптической когерентной томографии [9–11].

Клиническая картина

Согласно нашим наблюдениям, мы предполагаем, что существует два клинических варианта течения демодекоза: первичный и вторичный, что подтверждается исследованиями других авторов [12, 13]. Установить диагноз первичного демодекоза возможно при наличии следующих критериев:

- поздний дебют заболевания (после 40 лет);
- поражение лица, преимущественно в периоральной, периорбитальной, периаурикулярной зонах;
- асимметричное расположение воспалительных элементов;
- субъективное ощущение зуда;
- высокая колонизация клещей на коже при отсутствии акне и розацеа [14];
- ремиссия заболевания после проведения терапии с использованием акарицидных препаратов [15].

Вторичный демодекоз представляет при наличии клещей *Demodex* в сочетании с кожными или другими заболеваниями (лейкоз, ВИЧ-инфекция), при длительном применении топических глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина [16, 17]. Начинается вторичный демодекоз в любом возрасте и характеризуется обширными областями поражения. У данных больных имеется клиническая картина соответствующих заболеваний и сопутствующий им анамнез.



Больна акне в течение 12 лет. Начало заболевания связывает с гормональной перестройкой организма в переходном возрасте. Лечилась самостоятельно, без эффекта. Применяла наружные препараты, содержащие азелаиновую кислоту, ретиноиды, бензоил пероксид. В соскобе обнаружено 7 клещей *Demodex folliculorum longus* на 1 см². Диагноз: «акне, папулопустулезная форма III ст., демодекоз».

Рис. 1. Больная М., 28 лет

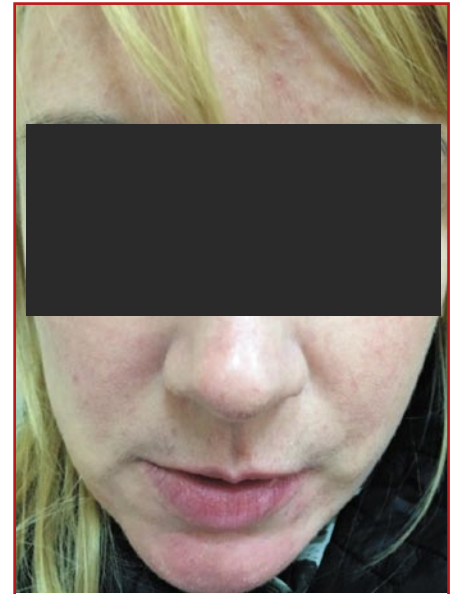
Учитывая актуальность темы исследования, нами проведены клинические наблюдения за больными акне и розацеа.

Материалы и методы исследования. Нами проведено клиническое наблюдение за больными акне (n = 62) и розацеа (n = 59). В группу наблюдения включены больные по следующим критериям:

- 1) мужчины и женщины с наличием акне и розацеа;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) информированное согласие больных на участие в исследовании.

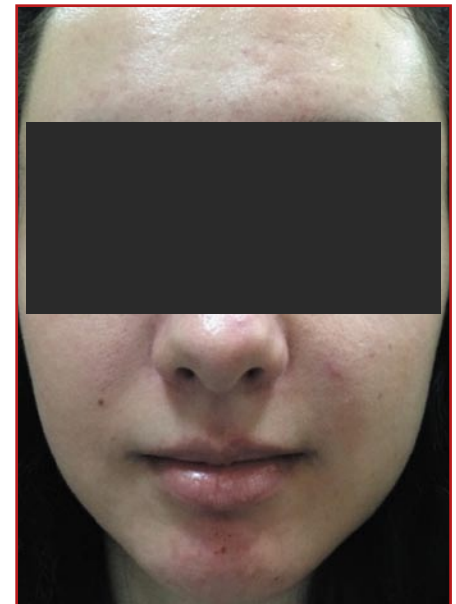
Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения или неопластического характера;
- 2) наличие гиперандрогении;
- 3) наличие алкогольной или наркотической зависимости;
- 4) отсутствие желания у пациента продолжать исследование;
- 5) возникновение аллергических реакций, а также развитие выраженных побочных эффектов на фоне лечения;
- 6) беременность и лактация.



Больна розацеа в течение 10 лет. Ранее не лечилась. В соскобе обнаружено 15 клещей *Demodex folliculorum longus* на 1 см². Диагноз: «розацеа, эритематозно-телеангиэктатическая форма, демодекоз».

Рис. 2. Больная А., 37 лет



Больна акне в течение 6 лет. Начало заболевания связывает с гормональной перестройкой организма в переходном возрасте. Лечилась самостоятельно, с незначительным эффектом, затем процесс обострялся вновь. Применяла наружные препараты, содержащие антибиотики, ретиноиды. В соскобе обнаружено 5 клещей *Demodex folliculorum longus* и 3 клеща *Demodex folliculorum brevis* на 1 см². Диагноз: «акне, папулопустулезная форма III ст., демодекоз».

Рис. 3. Больная Н., 18 лет

Для постановки диагноза «акне» пользовались классификацией Европей-

Таблица 2

Распределение больных с диагнозами «акне» и «розацеа» в зависимости от наличия клещей *Demodex*

Параметр	Количество больных		
	Акне	Розацеа	Всего
Наличие клещей <i>Demodex</i>	24%	29%	53%
Отсутствие клещей <i>Demodex</i>	36%	11%	47%
Всего	60%	40%	100%

Таблица 3

Распределение больных с диагнозами «акне» и «розацеа» по полу

Пол пациентов	Количество пациентов				
	Акне		Розацеа		Всего
	Осложненное демодекозом	Неосложненное демодекозом	Осложненное демодекозом	Неосложненное демодекозом	
Мужчины	8%	16%	5%	2%	31%
Женщины	16%	20%	24%	9%	69%
Всего	24%	36%	29%	11%	100%

Таблица 4

Длительность заболевания больных акне и розацеа

Длительность заболевания	Количество пациентов				
	Акне		Розацеа		Всего
	Осложненное демодекозом	Неосложненное демодекозом	Осложненное демодекозом	Неосложненное демодекозом	
Меньше 5 лет	12%	12%	7%	2%	33%
От 5 до 10 лет	9%	18%	4%	4%	35%
Больше 10 лет	3%	6%	18%	5%	32%
Всего	24%	36%	29%	11%	100%

Таблица 5

Результаты лечения больных акне и розацеа, осложненных демодекозом, противопаразитарными препаратами

Группы пациентов	Количество пациентов				Всего
	Отсутствие воспалительных элементов, отсутствие клещей <i>Demodex</i> в соскобе	Наличие воспалительных элементов, отсутствие клещей <i>Demodex</i> в соскобе	Отсутствие воспалительных элементов, наличие клещей <i>Demodex</i> в соскобе	Наличие воспалительных элементов, наличие клещей <i>Demodex</i> в соскобе	
1-я группа	34%	14%	2%	—	50%
2-я группа	29%	17%	4%	—	50%
Всего	63%	31%	6%	—	100%

ского руководства по лечению акне (EU Guidelines group, 2012) [18]:

- комедональные акне;
- легкие и умеренные папулопустулезные акне;
- тяжелые папулопустулезные акне, умеренные узловые акне;
- тяжелые узловые акне, акне conglobata.

При постановке диагноза «розацеа» пользовались клинико-морфологической классификацией, предложенной Е. И. Рыжковой (1976):

- эритематозная;
- папулезная со своеобразной кистозной формой;
- пустулезная;
- инфильтративно-продуктивная [19].

Хотя в 2002 году была предложена более усовершенствованная классификация Американского национального общества розацеа (National Rosacea Society, NRS, 2002), одобренная Российским обществом дерматовенерологов и косметологов (2013), согласно которой выделяются следующие подтипы розацеа:

- подтип I — эритематозно-телеангиэктатический;
- подтип II — папулопустулезный;
- подтип III — фиматозный;
- подтип IV — глазной [20].

На наш взгляд, классификация Е. И. Рыжковой (1976) наиболее полно отражает клинические разновидности заболевания.

Всем больным был проведен соскоб на наличие клещей *Demodex* до и после лечения. В исследование вошли больные, имеющие положительный ана-

Таблица 6

Клинические результаты лечения больных с диагнозами «акне» и «розацеа»

Параметр	Количество пациентов		
	Акне	Розацеа	Всего
Наличие воспалительных элементов	41%	13%	54%
Отсутствие воспалительных элементов	19%	27%	46%
Всего	60%	40%	100%

Таблица 7

Распределение больных с диагнозами «акне» и «розацеа», имеющих первичный и вторичный демодекс

Демодекс	Количество пациентов		
	Акне, осложненное демодексом	Розацеа, осложненное демодексом	Всего
Первичный демодекс	12%	39%	51%
Вторичный демодекс	33%	16%	49%
Всего	45%	55%	100%

лиз с наличием клещей более 5 особей на 1 см². Материал для анализа забирали стерильным скальпелем с зон лица, имеющих наибольшее скопление сальных желез (нос, подбородок, межбровная область). Полученный материал на предметном стекле помещали в каплю 10% раствора КОН, затем микроскопировали. Больные с акне, осложненные демодексом, — 32 человека, больные розацеа, осложненные демодексом, — 30 человек.

На рис. 1–3 представлены клинические примеры больных, вошедших в исследование.

Распределение больных с диагнозами «акне» и «розацеа» в зависимости от наличия клещей *Demodex* представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в чуть более половине случаев у обследуемых больных обнаруживались клещи (53%) и среди них в большинстве случаев это больные розацеа (29%). Данное наблюдение не противоречит мнению авторов, что клещи рода *Demodex* редко регистрируются у больных акне. Например, в обзоре, проведенном Zhao Ya-e (2012), указано, что клещи *Demodex* при аспе *vulgaris* обнаруживаются реже, чем при розацеа [21]. Наличие клещей у больных акне можно объяснить тем, что избыток кожного сала, как правило, наблюдаемый у этих больных, способствует паразитированию клеща и, таким образом, является осложнением основного заболевания, что позволяет говорить о вторичном демодексе.

В табл. 3 представлено распределение больных с диагнозами «акне» и «розацеа» по полу.

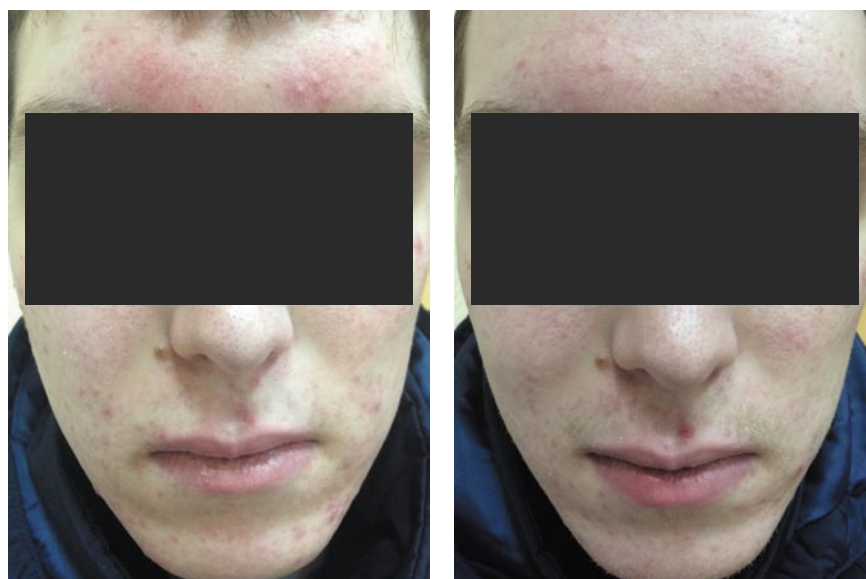


Рис. 4. Больной К., 30 лет, до и после лечения

Данные, представленные в табл. 3, показывают, что в проведенном нами исследовании клещи *Demodex* чаще обнаруживались у женщин, чем у мужчин. При анализе длительности заболевания (табл. 4) необходимо отметить, что у больных акне наличие клеща не влияло на длительность заболевания. В то время как среди больных розацеа с длительностью заболевания более 5 лет преобладали больные розацеа, осложненные демодексом.

Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы. Больные 1-й группы получали только топическую терапию в виде

мази, содержащей 7% метронидазола, 1 раз в день 20 дней, в эту группу вошли 28 человек с диагнозом «акне» и 23 человека с диагнозом «розацеа». Пациентам 2-й группы было назначено противопаразитарное лечение в виде метронидазола 250 мг × 2 раза в день внутрь 20 дней и одновременно наружная терапия в виде мази, содержащей 1% метронидазол, 1 раз в день в течение 20 дней. 2-ю группу составили 27 больных акне и 22 больных розацеа.

После окончания сроков терапии всем больным был повторно проведен соскоб на наличие клещей *Demodex*. Результаты лечения представлены в табл. 5.

Таким образом, клинического выздоровления и полной санации достигли 34% больных, лечившихся только топическим средством, и 29%, получавших общую терапию. Воспаление сохранялось при полной санации у 14% 1-й группы и у 17% больных 2-й группы. В то же время наблюдалось клиническое выздоровление у 6% больных при сохранении демодекса на коже. В табл. 6 приведены клинические результаты лечения больных с диагнозами «акне» и «розацеа».

Как видно из табл. 6, после проведения антипаразитарного лечения у больных с диагнозом «акне» в большинстве случаев (41%) воспалительные элементы на коже лица продолжали сохраняться, при наличии диагноза «розацеа», напротив, у 27% больных патологический процесс регрессировал.

На рис. 4 представлен клинический случай больного до и после проведения терапии.

Клинический пример. Больной К. обратился с жалобами на высыпания в области лица, зуд. Болен акне в течение 14 лет. Начало заболевания связывает с гормональной перестройкой организма в переходном возрасте. Ранее в качестве лечения применял дегтярное мыло. В соскобе перед началом лечения было обнаружено 7 клещей *Demodex folliculorum longus* на 1 см². Диагноз: «акне, папулопустулезная форма III ст., демодекоз». Лечение: крем 7% метронидазол наружно на всю поверхность лица 1 раз в день в течение 20 дней.

Результаты лечения через месяц: в соскобе — отсутствие клещей, сохранение патологических элементов на коже лица в виде пустул красного и розового цвета, закрытых комедонов, перифокальной эритемы. Несмотря на сохранение патологических элементов, фотографии демонстрируют улучшение клинической картины после противопаразитарного лечения.

В ходе проведенного наблюдения можно констатировать, что клещи обнаруживались как у больных акне, так и у больных розацеа. Однако наибольшая длительность заболевания отмечалась у больных розацеа. Оценивая клиническую картину пациентов после антипаразитарного лечения, необходимо отметить, что у больных акне в большинстве случаев сохранялись воспалительные элементы, в то время как у большинства больных розацеа патологический про-

цесс регрессировал. По мнению авторов, в случаях, когда воспалительные элементы на коже лица полностью разрешаются при отрицательном анализе на клещи, диагноз «демодекоз» считается первичным. При наличии воспалительных элементов и отсутствии клещей в соскобе основным считается диагноз «акне» или «розацеа», «демодекоз» — вторичный [12, 13]. Следовательно, при отсутствии воспалительных патологических элементов на коже лица и при наличии клещей *Demodex* в соскобе менее 5 особей на 1 см² лечение больных нецелесообразно.

Анализ полученных данных позволил распределить больных на первичный и вторичный демодекоз (табл. 7).

Как видно из табл. 7, чаще всего вторичный демодекоз наблюдался у больных акне, а у больных розацеа диагностировался первичный демодекоз.

Таким образом, согласно нашим наблюдениям первичный демодекоз в большинстве случаев наблюдался у больных розацеа (39%), вторичный демодекоз у пациентов с акне (33%). Клинические наблюдения доказывают необходимость проведения диагностики демодекоза при наличии папулопустулезных высыпаний на коже лица. Наличие клеща *Demodex* может вызвать первичное поражение кожного покрова в виде воспалительных элементов, которые разрешаются после проведения соответствующей антипаразитарной терапии, или осложнять течение таких заболеваний, как акне и розацеа. ■

Литература

- Rufli T., Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and medical importance // *Dermatologica*. 1981; 162: 1–11.
- Lacey N., Kavanagh K., Tseng S. C. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases // *Biochem*. 2009, 31, 2–6.
- Акбулатова Л. Х. Морфология двух форм клеща *Demodex folliculorum hominis* и его роль в заболеваниях кожи человека: Автореф дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1968.
- Bohdanowicz D., Raszeja-Kotelba B. *Demodex* in the pathogenesis of certain skin diseases // *Post Dermatol Alergol*. 2001, 18, 51–53.
- Raszeja-Kotelba B., Jenerowicz D., Izdebska J. N., Bowszyc-Dmochowska M., Tomczak M., Dembinska M. Some aspects of the skin infestation by *Demodex folliculorum* // *Wiad Parazytol*. 2004, 50, 41–54.
- Lacey N., Ni Raghallaigh S., Powell F. C. *Demodex* mites — commensals, parasites or mutualistic organisms? // *Dermatology*. 2011, 222, 128–130.
- Desch C., Nutting W. B. *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* Akbulatova of man: redescription and reevaluation // *J Parasitol*. 1972; 58: 169–177.
- Kligman A. M., Christensen M. S. *Demodex folliculorum*: requirements for understanding its role in human skin disease // *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 8–10.
- Segal R., Mimouni D., Feuerman H. et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis // *Int J Dermatol*. 2010; 49: 1018–1023.
- Longo C., Pellacani G., Ricci C. et al. In vivo detection of *Demodex folliculorum* by means of confocal microscopy // *Br J Dermatol*. 2012; 166: 690–692.
- Maier T., Sattler E., Braun-Falco M. et al. High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of *demodex* mites // *Dermatology*. 2012; 225: 271–276.
- Бумов Ю. С., Акилов О. Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи // *Рос. журн. кожных и венерич. бол.* 2003; № 2, с. 53–58.
- Chen W., Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification // *British Journal of Dermatology*. 2014, 170, p. 1219–1225.
- Pallotta S., Cianchini G., Martelloni E. et al. Unilateral demodicidosis // *Eur J Dermatol*. 1998; 8: 191–192.
- Plewig G., Kligman A. M. *Acne and Rosacea*, 3rd edn. Berlin Heidelberg: Springer, 2000.
- Antille C., Saurat J. H., Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment // *Arch Dermatol*. 2004; 140: 457–460.
- Benessahraoui M., Paratte F., Plouvier E. et al. Demodicidosis in a child with xantholeukaemia associated with type 1 neurofibromatosis // *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 311–312.
- Guidelines for the Treatment of Acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. February 2012; Volume 26, Issue Supplement s1: p. 1–29.
- Рыжкова Е. И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа. Дис. д.м.н. М., 1976. 216 с.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2002, Apr; 46 (4): 584–587.
- Zhao Ya-e, Hu L., Wu L-p, Ma J-x. A meta-analysis of association between *acne vulgaris* and *Demodex* infestation // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012, Mar; 13 (3): 192–202.

Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах

М. В. Нагибина*, ¹, кандидат медицинских наук
 Ю. Я. Венгеров*, доктор медицинских наук, профессор
 Д. В. Чернышев**
 Т. М. Коваленко**
 Т. Н. Молотилова**, кандидат медицинских наук
 Е. П. Михалинова**
 С. Е. Раздобарина**
 Т. С. Свистунова**, кандидат медицинских наук
 Е. В. Беликова**
 Л. Б. Байкова**
 Т. Ю. Смирнова**
 А. П. Сафонова***

* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ** ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ,

*** ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора РФ, Москва

Резюме: На основании клинических и рутинных ликворологических данных в ранние сроки развития менингита не всегда можно установить бактериальную этиологию болезни, что снижает вероятность проведения оптимальной терапии. Комплексное детальное исследование спинномозговой жидкости имеет большое значение для диагностики, эффективной терапии и прогнозирования исхода болезни.

Ключевые слова: гнойный менингит, спинномозговая жидкость, клеточный и гуморальный иммунитет.

Abstract. Basing on clinical and routine liquorologic data at the early stages of the development of meningitis, it is not always possible to establish a bacterial etiology of the disease that reduces the likelihood of optimal therapy. A comprehensive detailed study of the cerebrospinal fluid is of great importance for the diagnosis, effective treatment and prediction of outcome of disease.

Keywords: purulent meningitis, cerebrospinal fluid, cellular and humoral immunity.

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) занимают ведущее место в структуре нейроинфекций. Несмотря на существенные успехи в лечении БГМ летальность на протяжении последних 40 лет остается на стабильном уровне 6–24% в зависимости от этиологии БГМ и качества лечения [1–5]. Исследования, проведенные в 2008–2014 гг., повысили качество оказания медицинской помощи больным БГМ благодаря в том числе разработке и внедрению новых методов исследования спинномозговой жидкости (СМЖ): полимеразной цепной реакции (ПЦР), уровня лактата, D-димера фибрина (D-ДФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоформ, фракций белка, pH, pO₂ и pCO₂, исследованию показателей местного гуморального и клеточного иммунитета.

Материалы и методы исследования

Исследована СМЖ у 1806 больных БГМ различной этиологии, группу срав-

нения составили 25 больных серозными вирусными менингитами и 10 пациентов с невоспалительным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Спинномозговая пункция осуществлялась при поступлении в стационар (острый период болезни), на 3–5 дни (осложненное течение) и на 8–18 дни лечения.

Результаты исследования

Бактериологическое исследование СМЖ, являясь «золотым стандартом» диагностики, обеспечивает этиологическую расшифровку менингитов не более чем в 30–40% случаев [1, 4, 6], а иммунологические методы, в частности, реакция латекс-агглютинации (РЛА), — в 60% случаев [7, 8]. Применение ПЦР позволяет расшифровать этиологию менингита в поздние сроки заболевания и на фоне проводимой антибактериальной терапии, когда бактериологический метод не дает положительного результата и количество капсульных полисахаридных антигенов в СМЖ не достаточно для их выявления методом РЛА [8–10]. Использование ПЦР также помогает дифференцировать вирусные и бактери-

альные менингиты в сомнительных случаях, определяя тактику лечения больного. Использование ПЦР повысило эффективность расшифровки этиологии БГМ в среднем на 40% по сравнению с результатами бактериологического и иммунологического исследований (*N. meningitidis*, *H. influenzae* и *Str. pneumoniae*), а в комплексе с другими методами этиологической диагностики менингитов позволило повысить расшифровку БГМ с 46% до 88%, а при раннем поступлении и отсутствии лечения в 100% (табл. 1).

По результатам различных методов диагностики за последние 7 лет были выявлены значительные изменения в структуре БГМ. По-прежнему ведущими возбудителями БГМ (64%) являются менингококк и пневмококк, причем отмечается снижение числа больных менингококковым менингитом в 1,25 раза (50,1–41%). Гемофильный менингит регистрируется у детей до 5 лет, и в связи с применением вакцинации число больных снизилось в 2,5 раза (с 9,9% до 4,0%). Существенным является возрастание за последние 5 лет роли стафилококкового менингита до 22,3%.

¹ Контактная информация: infektor03@gmail.com

Таблица 1

Результативность различных методов диагностики БГМ

Этиология	Количество больных		Подтверждение диагноза, %			
	Абс.	%	Бакт	РЛА	ПЦР	Примечание
Менингококк	227	59,6	29,8	64,5	78,7	(98%)
Пневмококк	42	11	34	61,5	90,5	(100%)
Гемофильная палочка (HiV)	32	8,4	37,5	53,1	84,4	(100%)
Стафилококк	24	6,7	100	—	—	
Прочие	8	2,1	100	—	—	
Неустановленная	48	12,3	—	—	—	—
Итого	381	100	33,8	60,1	88	

Примечание. Больные БГМ в первые сутки болезни без лечения.

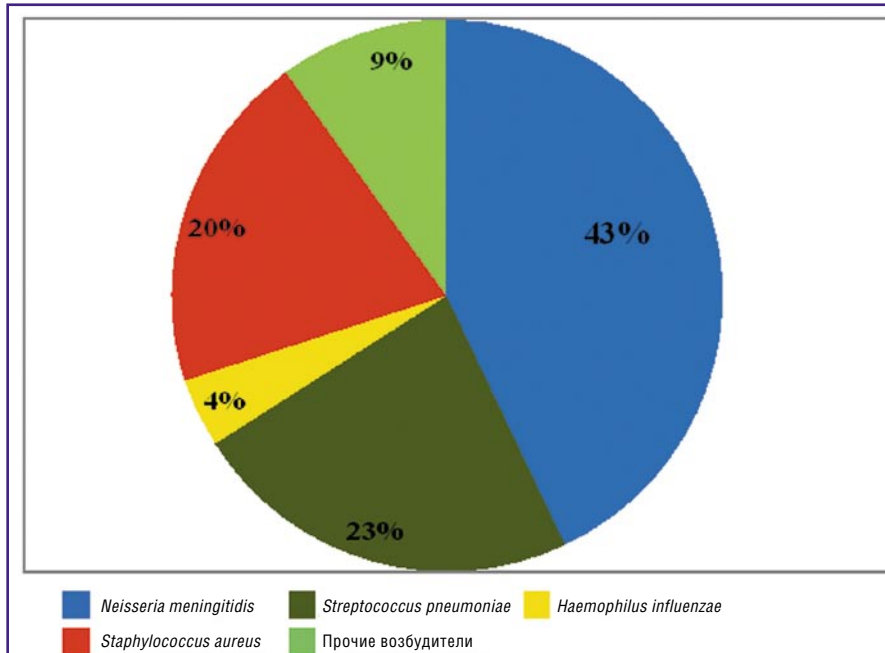


Рис. 1. Этиологическая структура расшифрованных БГМ за 2008–2014 гг. по данным ИКБ № 2, %

Таблица 2

Уровень лактата СМЖ больных БГМ (М ± m ммоль/л)

Группы больных	Поступление	3–7 дни лечения	8–18 дни лечения
Менингококковый менингит	14,2 ± 0,67*	4,3 ± 0,74	2,1 ± 0,18
Пневмококковый менингит	12,6 ± 0,87*	11,8 ± 1,65*	6,0 ± 1,20
Менингит неуточненной этиологии	9,9 ± 1,38*	7,9 ± 1,32	2,8 ± 0,29
Стафилококковый сепсис	6,6 ± 0,29*	6,1 ± 1,51	3,5 ± 0,16
Гнойные менингиты (сумма)	11,6 ± 0,7*	7,5 ± 1,21	3,6 ± 0,34
Группа сравнения (СВМ)	1,9 ± 0,50	—	—

Примечание. * $p < 0,001$

Заболеваемость пневмококковым менингитом сохраняется на стабильно высоком уровне (23%). В отдельных случаях возбудителями БГМ являлись листерии, клебсиеллы, различные виды стрептококков, грамотрицательные бактерии — не более 9% (рис. 1).

Недостатком этиологической диагностики является длительность получения результата (до трех суток) и часто отрицательный результат в случае приема ранее антибактериальных препаратов. Поэтому для проведения эмпирической антибак-

териальной терапии необходимо использование методов экспресс-диагностики, которые позволяют в течение 2–3 часов дифференцировать БГМ от вирусных менингитов и других заболеваний ЦНС, выявить критерии тяжести течения болезни. В отечественной и зарубежной литературе имеются работы по исследованию в СМЖ уровня лактата [11, 12], Д-ДФ [12–15], изменения белков острой фазы [12, 16–18], лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоформ одновременно в СМЖ и крови [12, 19, 20], показателей

кислотно-основного состояния и электролитов в крови и СМЖ [21, 22]. Однако эти сообщения носят описательный характер, вне зависимости от этиологии, тяжести, лечения и прогноза БГМ. Уровень лактата в СМЖ можно рассматривать как интегральный показатель метаболической активности возбудителя, который находится в обратной корреляции с глюкозой. Лактат СМЖ не зависит от уровня его в крови, в отличие от глюкозы, т. к. образуется непосредственно в субарахноидальном пространстве и является продуктом метаболизма бактерий и лейкоцитов [23, 24]. При БГМ различной этиологии уровень лактата возрастает до 5,5–25,0 ммоль/л (в среднем $11,6 \pm 0,7$ ммоль/л, норма 1,1–2,2 ммоль/л). При вирусных серозных менингитах, невоспалительных поражениях ЦНС этот показатель остается в пределах 0,9–3,9 ммоль/л ($1,9 \pm 0,5$ ммоль/л). Уровень лактата свыше 4,0–4,5 ммоль/л является достоверным критерием БГМ, что позволяет использовать его в качестве надежного дифференциально-диагностического теста. Существенное значение имеет параллельное определение лактата СМЖ и крови, поскольку бактериальные менингиты всегда развиваются на фоне bacteriemia или наличия гнойно-септического очага. Уровень лактата крови, особенно при вторичных БГМ (пневмогенных, отогенных, риногенных, сепсисе), определялся от 3,1 до 4,8 ммоль/л (норма 1–2,1 ммоль/л) в остром периоде. Изменение в динамике уровня лактата СМЖ позволяет оценивать эффективность лечения (табл. 2).

При эффективной антибактериальной терапии уже через 2–3 суток концентрация лактата снижается в 1,5–2,0 раза и более, при отсутствии эффекта, неблагоприятном исходе болезни положительная динамика отсутствовала, что свидетельствует о сохранении возбудителем биологической активности в субарахноидальном пространстве. Таким образом, лактат СМЖ может использоваться как диагностический, дифференциально-диагностический и прогностический биохимический маркер при БГМ. Нами установлено наличие при менингитах в СМЖ компонентов системы гемостаза и фибринолитической активности. Наибольший интерес представляет определение Д-ДФ, являющегося основным продуктом фибринолиза [13–15]. В норме уровень Д-ДФ в СМЖ не превышает 0,5 мкг/мл (500 мкг/мл). В остром периоде болезни (при поступлении) в субарахноидальном пространстве количество его возрастает и составляет выше 1,0 мкг/мл у 90% обследованных. В процессе фибри-

нолиза воспалительного гнойного экссудата, на 3–7 дни лечения количество Д-ДФ в СМЖ продолжало увеличиваться в среднем в 1,7 раза (особенно при пневмококковой этиологии менингита) и варьировало у отдельных больных от 3 до 21 мкг/мл (в среднем $13,5 \pm 1,41$ мкг/мл), что было достоверно выше ($p < 0,005$), чем при поступлении. При вирусных менингитах и невоспалительных заболеваниях ЦНС уровень Д-ДФ не превышал 3,0 мкг/мл ($1,05 \pm 0,28$ мкг/мл) (рис. 2).

Содержание Д-ДФ в СМЖ коррелирует и с другими показателями, характеризующими выраженность воспалительного процесса в субарахноидальном пространстве. Коэффициент корреляции с цитозом составил 0,48, с содержанием белка — 0,65, с уровнем глюкозы — 0,65, с уровнем лактата — 0,73. При этом фибриноген у обследованных больных в СМЖ отсутствовал, что свидетельствует о высокой свертывающей активности СМЖ, приводящей к формированию фибриновых сгустков в оболочках и веществе головного мозга. Таким образом, Д-ДФ может использоваться как диагностический маркер БГМ, а по динамике Д-ДФ можно судить об эффективности проводимой терапии и при отсутствии его снижения — прогнозировать неблагоприятный исход болезни. Показателями, характеризующими БГМ, также являются изменения кислотности СМЖ [21, 24, 25]. рН СМЖ в норме является слабощелочной, соответствующей плазме крови за счет повышения pCO_2 до 50–60 мм рт. ст. (норма 45 мм рт. ст.). При развитии БГМ ликвор у 84,5% становился более кислым (рН 7,0–7,3). Также отмечается снижение pO_2 в СМЖ у более 50% больных до 40–45 мм рт. ст. (норма 60 мм рт. ст.), эти показатели имели прямую корреляцию с тяжестью состояния больного (табл. 3).

При эффективной терапии в динамике к 3-му дню лечения при БГМ рН ликвора повышается в среднем на 0,2 и составляет 7,25–7,35, повышается pO_2 (более 60 мм рт. ст.), что указывает на улучшение кровотока в мозге, и снижается pCO_2 , которые нормализуются при осложненном течении болезни к 5–8 дню лечения. Таким образом, уровень рН СМЖ может служить диагностическим критерием БГМ, объективным показателем тяжести течения болезни и критерием оценки эффективности проводимой терапии. В СМЖ обнаружены почти все ферменты, принимающие участие в обмене веществ в мозге [12, 24–27]. Однако вследствие низкого содержания в СМЖ определение их активности связано с рядом трудно-

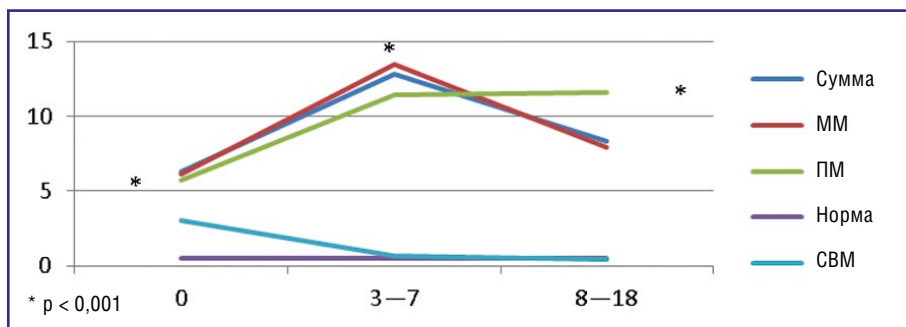


Рис. 2. Уровень Д-ДФ в СМЖ больных БГМ, мкг/мл

Таблица 3

Средние показатели рН СМЖ в зависимости от тяжести течения заболевания

Группы больных	рН	
	При поступлении	На 6–12 день лечения
БГМ осложненное течение	7,01 ± 0,034*	7,32 ± 0,010
БГМ неосложненное течение	7,26 ± 0,030	7,34 ± 0,012
Контроль	7,34 ± 0,005	7,34 ± 0,005

Примечание. * $p < 0,05$.

стей. Из обнаруженных ферментов большее диагностическое значение имеет ЛДГ — наиболее чувствительный индикатор гипоксии и лактатрахии мозга. Активность ЛДГ в СМЖ повышается при различных поражениях головного мозга (норма 5,0–40,0 Ед/л) [19, 20]. При исследовании изоферментного спектра ЛДГ более информативно, чем общей активности. У здоровых людей активность ЛДГ в СМЖ ниже, чем в сыворотке крови, а изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5 чаще всего вообще не определяются. Так, установлено, что активность ЛДГ1–2 в СМЖ имеет положительную корреляционную связь с тяжестью травматического повреждения мозга [18]. Воспалительные изменения при гнойных менингитах вызывает увеличение доли ЛДГ4–5. Исследование изоформ ЛДГ (ЛДГ1, ЛДГ2, ЛДГ3, ЛДГ4, ЛДГ5) в СМЖ в остром периоде и в динамике заболевания БГМ различной этиологии и степени тяжести показало, что при БГМ в СМЖ происходит повышение активности ЛДГ4 и ЛДГ5 в 2,5 раза в остром периоде болезни. Отмечено значительное повышение фракций ЛДГ4 и ЛДГ5 в СМЖ при всех БГМ, причем при менингококковом менингите их уровень достигал максимума уже в 1-й день, при пневмококковом — к 3–5 дню болезни ($p < 0,05$) и в среднем составлял для ЛДГ4 — $17 \pm 9,5\%$ (в группе сравнения — $8,8 \pm 5,7\%$), ЛДГ5 — $33,2 \pm 12,4$ ($3,3 \pm 2,1$). При летальном исходе заболевания увеличение фракций ЛДГ значительнее, чем при БГМ среднетяжелого течения, что отражает вовлечение в процесс вещества

головного мозга при осложненном течении БГМ (рис. 3).

Установлена зависимость активности ЛДГ в СМЖ от содержания белка и рН [21, 23, 24]. При вирусном менингите в отличие от БГМ увеличивалась активность изоферментов ЛДГ1 и ЛДГ3 в СМЖ, что коррелировало с содержанием лимфоцитов. Таким образом, появление ЛДГ4–5 в СМЖ может служить диагностическим критерием БГМ, а нормализация этих показателей говорит об эффективности проводимой терапии. Повышение уровня белка в СМЖ при воспалительных процессах обусловлено повышением проницаемости стенок сосудов [24, 28]. При этом отношение альбумина к глобулинам колеблется в пределах 2–3. Альбумины и глобулины в СМЖ — важный показатель проницаемости гематоликворного барьера (ГЛБ), а также являются маркерами острого воспаления (белки острой фазы), т. к. их функция при БГМ — распознавание чужеродных агентов, образование с ними комплекса антиген–антитело и нейтрализация их [12, 28]. Протеинограмма СМЖ является значительно более информативной по сравнению с величиной общего белка, так как в ряде случаев при нормальном содержании общего белка в СМЖ выявляются существенные фракционные изменения при электрофорезе [12, 24, 25]. Методом электрофореза белки СМЖ можно разделить на альбумины, α -1-глобулины, α -2-глобулины, β -глобулины и γ -глобулины, нами были проведены эти исследования в зависи-

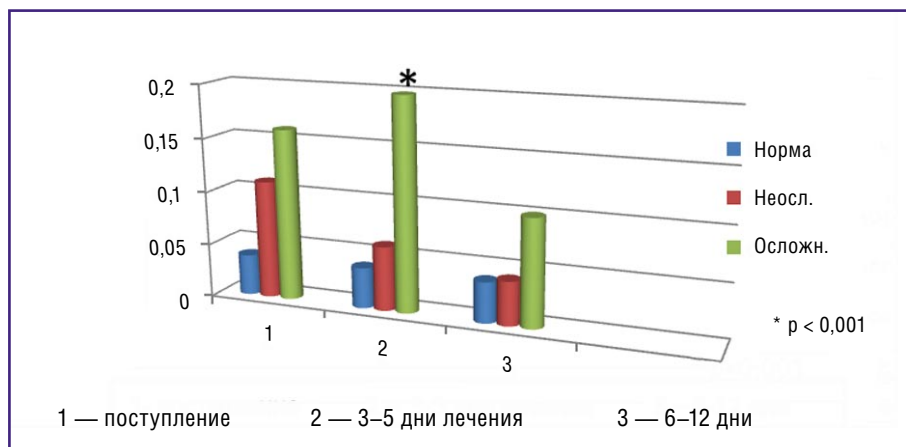


Рис. 3. Общая ЛДГ в СМЖ больных БГМ осложненным и неосложненным течением болезни в динамике, %

Результаты исследования электрофореза белков СМЖ при поступлении у больных с осложненным течением БГМ, М ± м

Таблица 4

Группы пациентов	Альбумин	Глобулины			
		Альфа-1	Альфа-2	Бета	Гамма
100%	%	%	%	%	%
Контрольная группа (n = 20)	70,9 ± 3,4	2,6 ± 2,0	7,1 ± 2,3	10,7 ± 1,8	7,0 ± 1,4
Бактериальный гнойный менингит (n = 47)	58,9 ± 3,8*#	4,9 ± 1,5*#	11,2 ± 3,5*#	11,7 ± 3,4	14,5 ± 1,9*
Вирусный менингит (n = 10)	76,9 ± 3,9#	1,7 ± 0,7#	1,2 ± 1,0*#	9,2 ± 4,4	10,0 ± 1,7*

Примечание. * Различия достоверны в сравнении с контролем: $p < 0,05$. # Различия достоверны между группами больных бактериальными и вирусным менингитами: $p < 0,05$.

мости от тяжести состояния больного в остром периоде и динамике лечения. Во всех группах больных БГМ в остром периоде болезни отмечено повышение α -1-глобулинов в СМЖ, что представлено в табл. 4.

Выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между одноименными показателями: альбумином ($R = 0,59$) и α -2-глобулинами ($R = 0,53$) сыворотки крови и СМЖ, что подтверждает повышенную проницаемость ГЛБ при БГМ. Установлено, что при гнойных воспалительных процессах в СМЖ отмечается увеличение содержания α -1-, α -2- и γ -глобулинов, что характеризует острый воспалительный процесс в субарахноидальном пространстве, а процентное содержание альбумина уменьшается. При поступлении в стационар (1–3 день болезни) при БГМ в СМЖ повышаются α -1-глобулины — в 1,8 раза и α -2-глобулины — в 1,5 раза, в отличие от вирусного менингита, при отсутствии таких отклонений в крови, что говорит о возможной продукции специфических белков острой фазы в остром периоде болезни непосредственно в сосудистых сплетениях головного мозга. С 5-го дня повышаются γ -глобулины в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В последующие дни (3–8 день лечения) повышаются γ -глобулины СМЖ

в 1,7–2,1 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) у всех обследованных больных БГМ. Таким образом, увеличение α -1- и α -2-глобулинов в СМЖ может иметь дифференциальное значение между БГМ и менингитами вирусной этиологии (серозные) и является маркером острого воспаления при БГМ в отличие от вирусных. Метод ликворного электрофореза позволяет оценить эффективность терапии и имеет клинико-прогностическое значение при сопоставлении белковых фракций СМЖ и сыворотки крови у больных БГМ. Что касается γ -глобулинов, то они имеют как плазматическое, так и мозговое происхождение [27, 28]. Повышение γ -глобулинов в СМЖ связано с нарастающими процессами местного саногенеза (IgA и IgM). Изменения в протеинограмме не являются строго специфическими, и их используют для диагностики, дифференциальной диагностики и прогноза заболевания обязательно вместе с другими рутинными и специфическими показателями. Существенное место в ликворологических исследованиях занимают иммунологические методы [29, 30]. Иммунная система ЦНС функционирует автономно и является фактором саногенеза при БГМ, между показателями иммунитета в крови и СМЖ отсутствует достоверная корреляция ($p > 0,05$) по всем параметрам. Нами

установлено, что между показателями клеточного и гуморального иммунитета в крови и СМЖ имеются существенные различия. В СМЖ происходила значительная большая и качественно отличная от крови активация показателей иммунитета. Так, ИРИ в СМЖ составил $3,0 \pm 0,4$, в крови $1,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что было связано с ростом СД⁴⁺ до $62,7 \pm 5,4\%$ (в крови $45,1 \pm 4,8\%$, $p < 0,05$). Это указывает на высокую фагоцитарную активность лейкоцитов СМЖ. Следует также отметить, что у двух больных с ИРИ в СМЖ меньше единицы наблюдалась поздняя санация ликвора (19 и 27 для лечения). Длительный плеоцитоз при клиническом выздоровлении обусловлен местной иммунноклеточной реакцией с накоплением Т-хелперов и повышением ИРИ до $4,5–5,0$. Цитотоксическая активность в СМЖ осуществлялась преимущественно за счет СД⁸⁺, а в крови — НКТ. Одновременно активируется и В-клеточная система и в СМЖ происходит накопление Ig различных классов. Несмотря на то, что содержание Ig в СМЖ было во много раз ниже, чем в крови, их концентрация в пересчете на 1 г белка была существенно выше, что позволяет утверждать о продукции Ig непосредственно в субарахноидальном пространстве. Уровень Ig в г% белка также существенно различался. Содержание IgA на грамм белка в СМЖ составляло $0,150$ г%, в крови — $0,043$ г% ($p < 0,001$), т.е. в 3,5 раза выше, IgM соответственно $0,239$ г% и $0,030$ г/м ($p < 0,001$), т.е. в 7,6 раза выше. Сложной, особенно в тяжелых случаях, является оценка эффективности антибактериальной терапии в ранние сроки, особенно у больных с тяжелым течением БГМ, что часто приводит к необоснованной замене антибактериального препарата. Так, например, при Hib-менингите замена произведена у 68%, а обоснована только у 28%. Клинически оценить эффективность лечения можно не всегда, т.к. при неэффективной этиотропной терапии ошибки допускаются, когда временный терапевтический эффект достигается за счет дезинтоксикационной и дегидратационной терапии. При эффективной антибактериальной терапии отсутствие положительной динамики или отрицательная динамика в состоянии больного могут быть обусловлены прогрессированием воспалительного процесса в результате бактериолиза под воздействием бактерицидных препаратов, внутримозговыми осложнениями (прогрессирование отека, набухания головного мозга, субдуральная и субарахноидальная гематома, блокада ликворопроводящих путей), внечерепными осложнениями (пневмония и др.),

Ликворологические критерии эффективности этиотропной терапии

Таблица 5

Показатель	% нейтрофилов	Конц. белка	Конц. глюкозы	Конц. лактата	pH	pO ₂	pCO ₂	D-ДФ
Сроки, сут	3	2	2	3	3	3	3	03.05.15
Эффективная терапия	Снижение в 2 раза	Снижение в 2 раза	Увеличение на 30–50%	Снижение в 1,5–2 раза	Выше 7,25	Увеличение до 60 мм рт. ст.	Снижение до 50 мм рт. ст.	Снижение в 1,5–2 раза и более
Неэффективная терапия	Без динамики. Нарастание	Без динамики. Нарастание	Без динамики. Снижение	Без динамики. Нарастание	Менее 7,15	Ниже 40 мм рт. ст.	Выше 60 мм рт. ст.	Без динамики. Нарастание

активизацией герпетической инфекции, что подтверждается выявлением методом ПЦР репликации герпесвирусов 1-го, 2-го, 5-го, 6-го типов, лихорадочными реакциями на введение антимикробных препаратов. Наши исследования показали, что эффективность этиотропной терапии при осложненном течении болезни возможно оценить только на основании ликворологических исследований. Они позволяют оценить эффективность этиотропной терапии в течение 3 суток у 91% больных менингококковым, у 82% — пневмококковым, у 88% гемофильным и у 89% менингитом неустановленной этиологии. Установлено, что иногда при неэффективной антибактериальной терапии критерии рутинного обследования не всегда информативны, так, наблюдается снижение лейкоцитоза СМЖ в 1,5–2,0 раза, % нейтрофилов снижается. Поэтому главным критерием оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии являются дополнительные ликворологические показатели: снижение уровня белка в 2 раза, повышение на 1 ммоль/л и более концентрации глюкозы, снижение уровня лактата и D-ДФ в 1,5–2,0 раза в течение 2–3 дней, повышение pH на 0,2 и pO₂ в 1,5 раза, снижение pCO₂, снижение фракций ЛДГ4 и 5, снижение α-1- и α-2-глобулинов (табл. 5).

Отсутствие положительной динамики или ухудшение этих показателей прогностически неблагоприятно. Несмотря на имеющиеся критерии отмены антибиотиков, в частности снижение цитоза до 100 клеток в 1 мкл, у 5–10% больных в течение 1,0–1,5 месяцев в СМЖ сохраняется лимфоцитарный плеоцитоз до 200–300 в 1 мкл при хорошем общем состоянии. Нами установлено, что плеоцитоз в этих случаях обусловлен местной иммунноклеточной реакцией с накоплением Т-хелперов и повышением ИРИ до 4,5–5,0. Одновременно активируется и В-клеточная система и в СМЖ происходит накопление Ig различных классов. Таким образом, совокупность этих данных в большинстве случаев позволяет в течение 2–3 суток реально оценить эффективность лечения и принять обоснованное решение о продолжительности лечения тем же препаратом или о его замене. Оценка эффек-

тивности антибактериальной терапии объективно возможна не ранее чем через 2–3 суток лечения, а при пневмококковом менингите — через 3–5 суток.

Заключение

Исследование СМЖ позволяет получить огромный объем информации о характере патологического процесса в оболочках и веществе мозга и при БГМ является основным методом диагностики и оценки эффективности антибактериальной терапии и прогноза заболевания. Для повышения диагностической ценности исследования СМЖ целесообразно проводить определение уровня лактата, D-ДФ, pH как в остром периоде болезни, так и в процессе лечения. ■

Литература

1. Лобзин Ю. В., Пилипенко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты. СПб: Фолиант, 2006. 124 с.
2. Королева М. А., Покровский В. И., Миронов К. О. и др. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в историческом и современном аспекте // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. № 2. С. 52–56.
3. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. Практические аспекты диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов // Неотложная медицина. 2011. № 3. С. 23–28.
4. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.
5. Bottomley M. J., Serrato D., Safadi M. A. P., Klugman K. P. Future challenges in the elimination of bacterial meningitis // Vaccine. 2012; 30 (Suppl. 2): B78–B86.
6. Schuchat A., Robinson K., Wenger J. D. et al. Bacterial meningitis in United States in 1995 // Active Surveillance Team. N. Engl. J. Med. 1997; 337 (14): 970–976.
7. Богомолов Б. П. Диагностика вторичных и первичных менингитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 6. С. 44–49.
8. Thigpen V. C., Whitney C. G., Messonnier N. E. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007 // N. Engl. J. Med. 2011; 36 (21): 2016–2025.
9. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. Диагностическое значение ПЦР при нейроинфекциях // Материалы VIII научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». М., 2010. С. 125–130.
10. Тютюник Е. Н. Использование ПЦР для диагностики и прогнозирования течения менингитов. Автореф. к.м.н. М., 2001.
11. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В. и др. Клиническое значение лактат-ацидоза при

гнойных менингитах // Тер. архив. 2008. № 80. С. 33–35.

12. Молотилова Т. Н. Сравнительная оценка биохимических характеристик СМЖ и крови больных менингитами различной этиологии. Автореф. к.м.н. М., 2012.
13. Папаян Л. П., Князева Е. С. D-димер в клинической практике. М., 2002.
14. Гильманов А. Ж. D-димер. Что? Как? У кого? С какой целью? // Клинико-лабораторный консилуим. 2009. № 6.
15. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. // Blood. 2009. Vol. 113. № 13. P. 2878–2887.
16. Рослый И. М., Шуляк Ю. А. Практическая биохимия. М., 2004. 167 с.
17. Миноранская Н. С., Миноранская Е. И. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых инфекционных заболеваний // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 1.
18. Watson M. A., Scott M. G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid // Clin. Chem. 1995. T. 41. P. 343–360.
19. Paz J. M. et al. Evaluation of determination of lactate dehydrogenase isoenzyme I by chemical inhibition with perchlorate or with 1,6-hexanediol // Clin. Chem. 1990. Vol. 36. P. 355–358.
20. Берестовская В. С. Методы определения активности лактатдегидрогеназы // Terra medica nova. Журн. для врачей всех специальностей. 2008. № 1. 17 с.
21. Марданлы С. Г., Первушин Ю. В., Иванова В. Н. Спинномозговая жидкость, лабораторные методы исследования и их клинико-диагностическое значение: учебное пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике. Электрогорск. ЗАО «ЭКОлаб», 2011. 72 с.
22. Черняева Т. Е. Кислотно-основное состояние, газовый состав крови и ликвора у больных менингококковой инфекцией. Автореф. к.м.н. М., 1973. 17 с.
23. Ткачук В. А. Клиническая биохимия. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2004. 515 с.
24. Фридман А. П. Основы ликворологии (учение о жидкости мозга). Изд. «Медицина», 1971. 647 с.
25. Seehusen D. A., Reeves M. M., Fomin D. A. Cerebrospinal fluid analysis // Am Fam Physician. 2003. Vol. 68. P. 1103–1108.
26. Гусейнов Т. Ю. Углеводный обмен мозга в условиях гипоксии // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 3. С. 14–17.
27. Пикалюк В. С., Бессанова Е. Ю., Ткач В. В. Ликвор как гуморальная среда организма. Симферополь: ИТ «Ариал», 2010. 192 с.
28. Бабин Г. Н. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при нейроинфекциях // Нейроиммунология. 2003. Т. 103. № 1. С. 51–56.
29. Балмасова И. П., Венгеров Ю. Я., Раздобарина С. Е., Нагибина М. В. Иммунопатогенетические особенности бактериальных гнойных менингитов // Инфекционные болезни и эпидемиология. 2015. № 3. С. 15–18.
30. Мазанкова Л. Н., Наср М. А., Гусева Г. Д. и др. Особенности продукции цитокинов при менингококковой инфекции у детей // Детские инфекции. 2010. Т. 9. № 1. С. 17.

Таблица

Взаимодействие анальгетиков-антипиретиков безрецептурного отпуска*

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

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

«А-Е стандарт» профилактики пеленочного дерматита*

Таблица

«А» (Air) — аэрация	При смене подгузников новорожденный должен некоторое время находиться без пеленки
«В» (Barrier) — улучшение барьерных свойств эпидермиса	Улучшаем барьерные свойства эпидермиса, в том числе за счет применения средств на основе декспантенола. Следует избегать использования средств по уходу за кожей, содержащих раздражающие компоненты или меняющие ее pH вещества, спиртосодержащих лосьонов, присыпок
«С» (Cleaning) — очищение	Очищение должно производиться при каждой смене подгузника. Ребенка необходимо регулярно купать и подмывать в теплой воде (37–40 градусов). Один раз в день можно использовать не раздражающее моющее средство с pH от слегка кислого до нейтрального
«D» (Diaper) — пеленка, подгузник	Должны меняться сразу после мочеиспускания ребенка при использовании многоразовых подгузников, либо каждые 2 часа у новорожденного и каждые 3–4 часа у детей старше 1 месяца при использовании одноразовых подгузников и обязательно сразу после дефекации
«Е» (Education) — обучение родителей	Обучение родителей навыкам грамотного гигиенического ухода за ребенком

* С. В. Гарина, О. Н. Солдатова, Т. С. Тумаева, Л. А. Балыкова. Современные представления о механизмах возникновения и подходах к лечению пеленочного дерматита // *Лечащий Врач*. 2014. № 9.

Характеристика кожных поражений при дефиците некоторых витаминов*

Таблица

Витамин	Кожные проявления дефицита
А	Фринодерма — повышенное ороговение устьев волосных фолликулов с формированием «симптома терки». Устья волосных фолликулов закупорены роговой пробкой, вокруг появляются перифолликулярные узелки, на лице высыпания напоминают угри
К	Кровотечения, пурпура, экхимозы
В ₂ , рибофлавин	Острый дефицит: эритема, мукозиты, эпидермальный некролиз Хронический дефицит: ангулярный стоматит — доброкачественные маленькие папулы в области угла рта, которые могут увеличиваться, мацерироваться, формировать трещины, кровоточить Хейлит — эритема и ксероз губ Глоссит Себорейный дерматит с поражением носогубных складок, крыльев носа, переносицы, лба, щек, кожи за ушами с эритемой, лихенификацией и корочками Фотофобия, конъюнктивит, корнеальная васкуляризация
В ₃ (РР)	Дерматит — симметричные высыпания, эритема, фотодерматит, пузырьки, сливающиеся в буллы, часто окруженные уплотненной кожей, гиперпигментация
В ₉ , В ₁₂	Ангулярный стоматит, хейлит, глоссит Хантера (красный, гладкий, болезненный язык с атрофией сосочков), депигментация волос, симметричная гиперпигментация рук, ногтей, лица, слизистой оболочки полости рта
С	Гиперкератоз волосных фолликулов, ломкость волос, интраконъюнктивальные и интраокулярные кровоизлияния, ломкость ногтей, кровоточивость

Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер Кожные проявления патологии органов пищеварения // *Лечащий Врач*. 2014. № 2.

Поражение кожных покровов при целиакии*

Таблица

Аутоиммунные процессы	Аллергические процессы	Другие состояния
Герпетиформный дерматит Дюринга	Крапивница	Некротическая мигрирующая эритема
Буллезный пемфигоид	Атопический дерматит	Кольцевидная (анулярная) эритема
Очаговая алопеция	Узловатая почесуха	Кожный амилоидоз
Lupus erythematosus	—	Ихтиоз
Склеродермия	Псориаз	—
Полимиозит и дерматомиозит	Псориаз вульгарный	—
Кожный васкулит	Пустулезный псориаз	—
Эритема стойкая возвышающаяся	Эритродерма	—

Н. Г. Короткий, Н. М. Наринская, С. В. Бельмер Кожные проявления патологии органов пищеварения // *Лечащий Врач*. 2014. № 2.

Бартонеллез у детей

Ф. С. Харламова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Гусева**, кандидат медицинских наук

Л. Н. Гусева***, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Егорова***, кандидат медицинских наук

В. П. Бойцов**, кандидат медицинских наук

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

** ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

*** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Резюме. В статье представлен краткий обзор литературы о современном состоянии проблемы бартонеллеза, его резервуарах и переносчиках, распространенности в мире и часто встречающихся на территории России различных клинических формах. Приводятся клинические примеры наиболее тяжелых вариантов течения болезни у детей.

Ключевые слова: классические бартонеллезы, новые клинически значимые бартонеллезы, болезнь кошачьей царапины.

Abstract. The article presents a brief review of literature on the current state of bartonellosis issue, its reservoirs and carriers, prevalence in the world and frequency of occurrence in Russia in different clinical forms. Clinical examples of most severe variants of the disease in children are given.

Keywords: classical Bartonella, significant Bartonella, cat scratch disease.

Часть 1

Бартонеллезы — группа заболеваний человека, вызываемых грамотрицательными, аэробными, факультативно внутриклеточными бактериями, нуждающимися для своего роста в гемине или продуктах расщепления эритроцитов. Возбудители выделены и идентифицированы на протяжении XX века начиная с 1916 г. До 1993 г. виды бартонелл обозначались как *Rochalimaea* spp. Относятся к семейству *Bartonellaceae*, находятся в составе альфа-2 подразделения протеобактерий. Короткие плеоморфные оксидазонегативные грамотрицательные, неподвижные, немного изогнутые аэробные палочки размером 0,3–0,5 мкм в ширину, 1,0–1,7 мкм в длину (рис. 1). Группируются в компактные скопления — кластеры. Некоторые из них образуют жгутики. Бактерии имеют четко структурированную трехслойную оболочку, которая содержит 12 протеинов. Окрашиваются по Гимзе—Романовскому, а в биоптатах — красителем с применением серебра по Warthing—Starry. Диагноз может быть подтвержден микробиологическим исследованием крови с высевом на кровяной агар. В иммунохимических исследованиях используется акридин оранжевый [1–4] (рис. 2). Среди бартонелл, патогенных для человека, различают «классические» бартонеллы: *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgea* и появившиеся новые представители клинически значимых бартонелл: *B. grahamii*, *B. vinsonii* subsp. *vinsonii*, *B. arupensis*, *B. berkhoffii*, *B. washoensis*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. tamii* и др. Впервые в России выделены бактерии вида *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* от больных с лихорадкой неясного генеза и инфекционным эндокардитом (данные проекта МНТЦ № 2223 БТЕП № 53 «Сравнительная характеристика штаммов *Bartonella*, выделенных от животных и человека в России и США», проводимого фондом US Department of Health and Human Services, Biotechnology Engagement Program (BTEP/DHHS) совместно

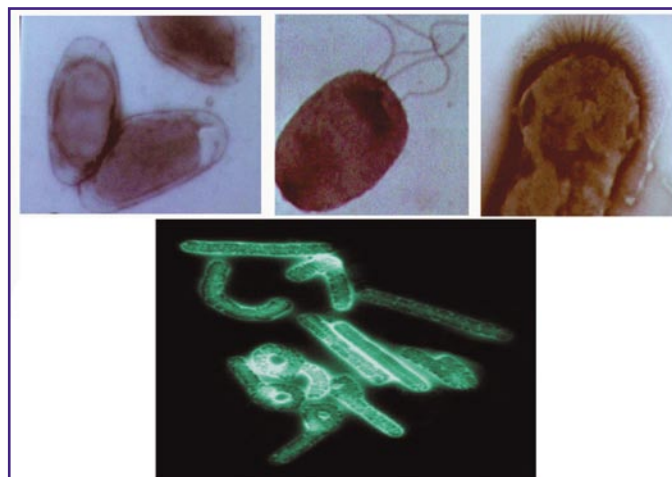


Рис. 1. Электронограмма бартонелл (семейство *Bartonellaceae*, род *Bartonella*)

с НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи [5]. Бартонеллы широко распространены во всем мире среди различных животных (преимущественно среди собак, кошек, грызунов, а также среди различных млекопитающих, рептилий и др.). Зараженность животных среди грызунов составляет от 15% до 80%, среди домашних кошек от 3% до 30% и до 100% — среди бездомных, среди бездомных собак — до 20%, а среди домашних > 5%, среди енотов — до 50%. Переносчиками являются различные насекомые. Заражение человека и животных происходит через укусы, царапины и кровососущих членистоногих (рис. 3). Блохи *Ctenocephalides felis*, также как и платяные вши, в отличие от клещей, в течение своего жизненного цикла питаются многократно и неразборчивы в отношении своего прокормителя. Вследствие этого они, поочередно присасываясь к кошкам или грызунам, в своем окружении легко заражаются бартонеллами. В их организме *B. henselae* сохраняются более года без влияния

¹ Контактная информация: kharlamova47@bk.ru

Таблица 1

Клинико-эпидемиологические характеристики бартонелл, патогенных для человека

Видовое название, распространение	Этиологическая причастность к заболеванию	Вектор трансмиссии, резервуар	Год, автор, метод идентификации
<i>B. bacilliformis</i> (Перу, Колумбия, Эквадор)	Лихорадка Оройя (болезнь Карриона), перуанская бородавка	Москиты, мышевидные грызуны, человек	Barton, 1905; Noguchi, 1926-1930; цитологический; микробиологический
<i>B. quintana</i> (США, Европа, Мексика, Северная Африка, Россия, Украина)	Траншейная (воынская) лихорадка, рецидивирующий бациллярный ангиоматоз, эндокардит, хроническая лимфаденопатия	Платяные вши человека, чесоточные клещи, мышевидные грызуны, человек	Topier, 1916; энтомологический, микробиологический
<i>B. henselae</i> (США, Франция, Швеция, Германия, Испания, Греция, Швеция, Словения, Польша, Россия)	Рецидивирующая бактериемия, БКЦ, ангиоматоз, пурпурный (пелиозный) гепатит и сплени, эндокардит, рецидивирующая лихорадка с бактериемией	Кошачьи блохи и клещи, кошки и представители кошачьих (пумы)	Slater et al., 1990; Regnery et al., 1992; D. Luccery, 1992; микробиологический и молекулярно-генетический
<i>B. elizabethae</i> (США, Швеция)	Эндокардит	?	J. Dali, 1993; M. Holmberg, 1997; ПЦР
<i>B. clarridgeae</i> (США)	Бациллярный ангиоматоз, БКЦ, рецидивирующая лихорадка	Кошки, возможно койоты	D. Kordick et al., 1997, 1998; микробиологический и ПЦР

на поведение и образ жизни. В поисках пропитания насекомые нападают и на человека. Какие факторы влияют на увеличение частоты выявления инфекции, вызываемой бартонеллами? Это ослабление иммунной системы, связанное с рядом патологий со снижением иммунитета, пересадкой органов и терапией рака, ВИЧ-инфекцией; увеличенная активность населения во внешней среде; бедность, низкий доход и антисанитария; сочетанные инфекции с несколькими возбудителями; распространенность *Bartonellae* во всем мире (табл. 1); улучшенные диагностические методы и системы.

Болезнь кошачьих царапин

Болезнь кошачьих царапин (синоним — лимфоретикулез доброкачественный) известна во Франции и США по крайней мере с 1932 г., в России — с 1955 г. (М. Ф. Марецкая, 1955). Для заболевания характерны односторонний лимфаденит, регионарный к месту входных ворот возбудителя, и доброкачественный исход заболевания. Этиология — *B. henselae*, *B. clarridgeae*. Названа в честь Д. Хенселя, выделившей возбудителя. Заражение человека происходит контактным путем, через повреждения кожи или конъюнктиву глаза. Локализация места входных ворот определяет последующее вовлечение регионарных лимфатических узлов, дренирующих место повреждения кожи.

Симптомы и течение заболевания

Инкубационный период длится от 3 до 20 дней (чаще 7–14 дней). По клиническим проявлениям можно выделить типичные формы (около 90%), проявляющиеся в появлении первичного аффекта и регионарного лимфаденита, и атипичные формы, которые включают: а) глазные формы; б) поражение центральной нервной системы; в) поражение прочих органов; г) болезнь кошачьей царапины у ВИЧ-инфицированных. Болезнь может протекать как в острой форме, так и в хронической. Различается также и по тяжести заболевания. Типичное заболевание начинается, как правило, постепенно с появления первичного аффекта. На месте уже зажившей к тому времени царапины или укуса кошки появляется небольшая папула с ободком гиперемии кожи, затем она превращается в везикулу или пустулу, в дальнейшем в небольшую язвочку. Иногда гнойничок подсыхает без образования язвы. Первичный аффект чаще

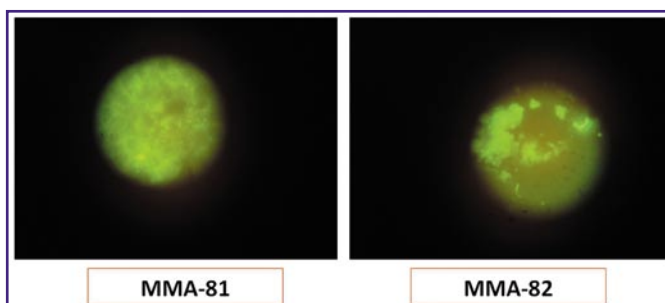


Рис. 2. Положительная РНИФ на *Bartonella vinsonii*

- Укусы
- Царапины
- Кровососущие членистоногие



Рис. 3. Пути заражения животных и человека бартонеллами

локализуется на руках, реже на лице, шее, нижних конечностях (рис. 4–6). Общее состояние остается удовлетворительным. Через 15–30 дней после заражения отмечается региональный лимфаденит — наиболее постоянный и характерный симптом болезни. Иногда это почти единственный симптом. Повышение температуры тела (от 38,3 до 41 °C) отмечается лишь у 30% больных. Лихорадка сопровождается другими признаками общей интоксикации (общая сла-



Рис. 4. Бартонеллез. Укушенные кошкой инфицированные раны



Рис. 5. Бартонеллез. Укушенная рана пальца правой кисти. Лимфаденит локтевого лимфоузла на стороне поражения

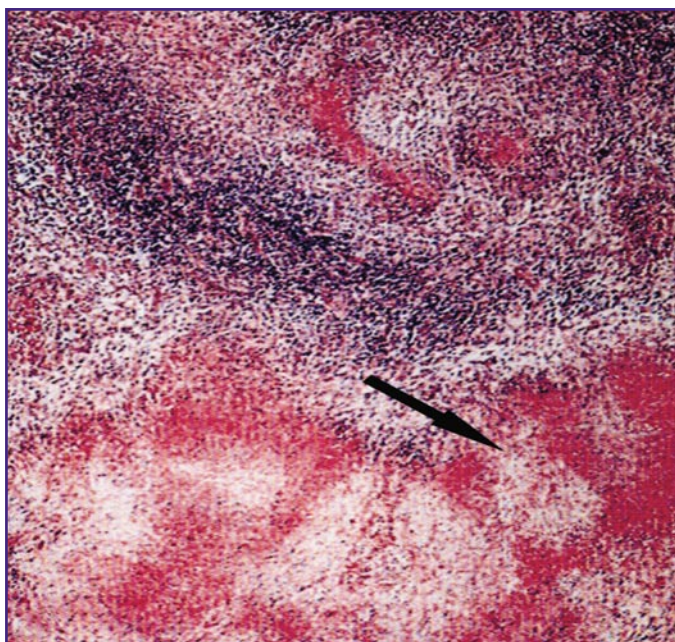


Рис. 6. Бартонеллез. Лимфаденит. Очаги некроза и микроабсцессы. Гистологический препарат биоптата лимфоузла (окраска гематоксилином и эозином)

бость, головная боль, анорексия и др.). Средняя длительность лихорадки около недели, хотя у некоторых больных она может затянуться до месяца и более. Слабость и другие признаки интоксикации длятся в среднем 1–2 нед. Чаще поражаются локтевые, подмышечные, шейные лимфатические узлы. Размеры увеличенных лимфатических узлов чаще в пределах от 3 до 5 см, хотя у некоторых больных они достигают 8–10 см. Узлы, болезненные при пальпации,

не спаяны с окружающими тканями. У половины больных пораженные лимфатические узлы нагнаиваются с образованием густого желтовато-зеленоватого гноя, при посеве которого на обычные питательные среды бактериальной микрофлоры выделить не удается. Длительность аденопатии от 2 нед до одного года (в среднем около 3 мес). У некоторых больных (около 5%) развивается генерализованная лимфаденопатия. Клиническими формами при генерализации болезни кошачьей царапины являются эндокардит, миокардит, хроническая бактериемия, нейроретинит, энцефалит, артрит, бациллярный ангиоматоз, гепатит, гломерулонефрит, остеомиелит и др. У некоторых больных (у 5%) появляется экзантема (краснухоподобная, папулезная, по типу узловатой эритемы), которая через 1–2 нед исчезает. Морфологическую основу кожных проявлений бартонеллеза составляет аномальная пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, часто выступающих в просвет сосудов в микроциркуляторном русле сосудистой системы. Когда превалирует поражение поверхностно расположенных сосудов, развивается ангиоматоз кожи от лица до конечностей — одиночных или множественных (до 1000 и более у одного больного) безболезненных папул на ножке, которые достигают величины лимфатических узлов и небольших гемангиом. В организме чувствительных хозяев бартонеллы растут на поверхности клеток, а также внедряются и заселяют эритроциты и эндотелиальные клетки сосудистой системы и эндокарда. Биологической особенностью бартонелл является их уникальная способность стимулировать пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких сосудов в их капиллярной части, что приводит к ангиоматозу (рис. 7). Сосудистые образования покрыты сверху истонченным эпителием, при проколе верхушки они обильно кровоточат. При глубоком подкожном расположении патологических сосудистых разрастаний формируются узловатые сплетения, достигающие нескольких сантиметров в диаметре, расположенные на любом участке тела, включая голову и спину. Бациллярный ангиоматоз наиболее часто развивается у лиц с иммунодефицитом, особенно у больных СПИДом.

Формы заболевания

Глазные формы болезни наблюдаются у 4–7% больных. По своим проявлениям эти формы напоминают окуло-глангулярный синдром Парино (конъюнктивит Парино). Развивается, вероятно, в результате попадания на конъюнктиву слюны инфицированной кошки. Поражается, как правило, один глаз. Конъюнктива резко гиперемирована, отечна, на этом фоне появляется один или несколько узелков, которые могут изъязвляться. Значительно увеличивается лимфатический узел, расположенный перед мочкой ушной раковины (достигая размеров 5 см и более), лимфатический узел часто нагнаивается, длительность лимфаденопатии достигает 3–4 мес. После нагноения и образования свищей остаются рубцовые изменения кожи (рис. 8). Иногда увеличиваются не только околоушные, но и подчелюстные лимфатические узлы. Для острого периода болезни характерны выраженная лихорадка и признаки общей интоксикации. Воспалительные изменения конъюнктивы сохраняются в течение 1–2 нед, а общая длительность глазожелудистой формы болезни кошачьей царапины колеблется от 1 до 28 нед. При генерализации процесса может развиваться ретинит (рис. 9).

Изменения нервной системы отмечаются у 1–3% больных. Они проявляются в виде энцефалопатии, менингита, радику-

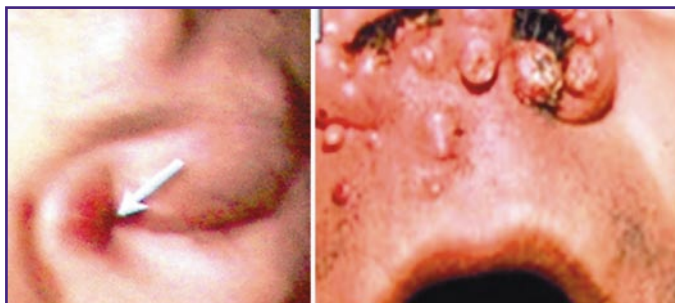


Рис. 7. Бартонеллез. Бациллярный ангиоматоз

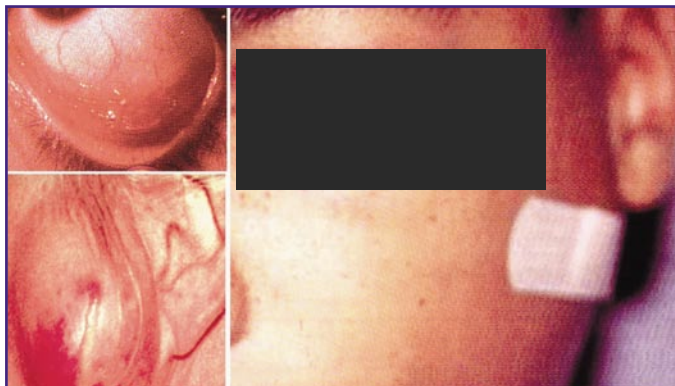


Рис. 8. Бартонеллез. Глазожелезистая форма. Гнойный лимфаденит околоушной железы

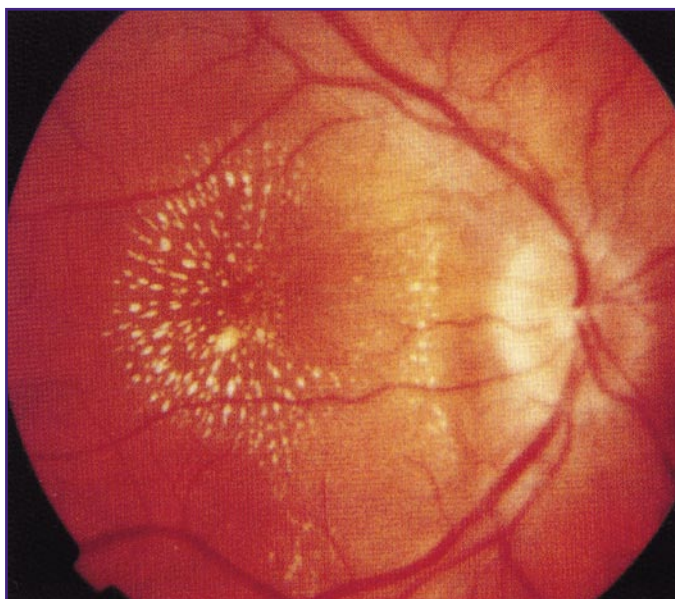


Рис. 9. Бартонеллез. Ретинит

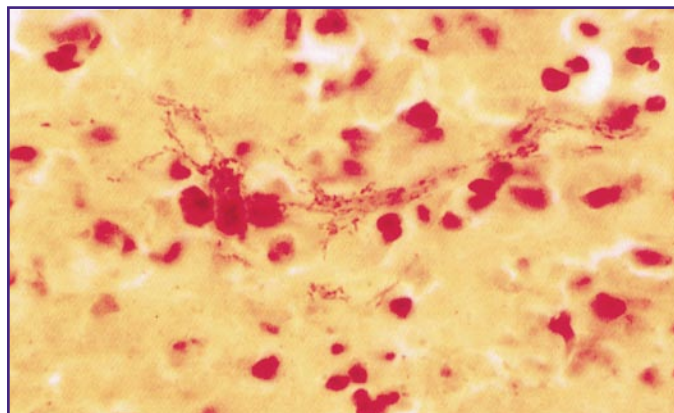


Рис. 10. Бартонеллез. Гранулемы в печени (метод Warthin–Starry)

Внекожная форма бациллярного ангиоматоза сопровождается развитием лихорадочного состояния, анорексией, рвотой, потерей веса. Возможны осложнения со стороны легких, обструкция желчевыводящих путей, абсцессы печени, поражение костного мозга и другие. Могут наблюдаться и другие осложнения: тромбоцитопеническая пурпура, первичная атипичная пневмония, абсцесс селезенки, миокардит.

У многих больных отмечается увеличение печени и селезенки, которое сохраняется около 2 нед. При этом имеет место развитие гепатита по типу пурпурного или пелиозного. Последний выделен в самостоятельную форму заболевания на основании доминирования симптомов поражения паренхимы печени на фоне общей диссеминации возбудителя в организме, особенно у лиц с дефицитом иммунной системы, или сопутствующего кожной и внекожной формам бациллярного ангиоматоза процесса (рис. 10). Поражение мелких сосудов печени приводит к формированию в них кист, переполняющихся кровью и сдавливающих печеночные клетки, что нарушает их функции. Развиваются застойные явления и симптоматика в виде тошноты, рвоты, диареи, вздутия живота на фоне лихорадки и озноба. Одновременно появляются гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения и подъем уровня трансаминаз. Пелиозный гепатит представляет по сути частный случай так называемого висцерального пелиоза брюшной полости. Могут быть включены другие структуры в ретикулоэндотелиальной системе, такие как селезенка, лимфатические узлы брюшной полости и костный мозг, почки, надпочечники, поджелудочная железа, легкие.

Изменения нервной системы отмечаются у 1–3% больных. Они проявляются в виде энцефалопатии, менингита, радикулита, полиневрита, миелита с параплегией. Неврологические симптомы сопровождаются высокой лихорадкой. Появляются они через 1–6 недель после появления лимфаденопатии. При неврологическом исследовании выявляют диффузные и очаговые изменения. Может быть кратковременное расстройство сознания. Описаны случаи коматозного состояния. Таким образом, поражения нервной системы развиваются на фоне классических клинических проявлений болезни кошачьей царапины (при тяжелом течении этого заболевания). Они могут рассматриваться и осложнениями данного заболевания.

На типичную клиническую форму болезни кошачьей царапины приходится около 90% всех случаев заболеваний. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

лита, полиневрита, миелита с параплегией. Неврологические симптомы сопровождаются высокой лихорадкой. Появляются они через 1–6 недель после появления лимфаденопатии. При неврологическом исследовании выявляют диффузные и очаговые изменения. Может быть кратковременное расстройство сознания. Описаны случаи коматозного состояния. Таким образом, поражения нервной системы развиваются на фоне классических клинических проявлений болезни кошачьей царапины (при тяжелом течении этого заболевания). Они могут рассматриваться и осложнениями данного заболевания.

Ближневосточный респираторный синдром

Е. И. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Проворова, кандидат медицинских наук

Н. И. Хохлова, кандидат медицинских наук

И. В. Куимова, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. В обзоре представлены литературные данные о ближневосточном респираторном синдроме, опасном инфекционном заболевании человека, вызываемым новым коронавирусом MERS-CoV, характеризующимся развитием пневмонии, нередко — острого респираторного дистресс-синдрома и высокой летальностью.

Ключевые слова: коронавирус, MERS-CoV, ближневосточный респираторный синдром, лечение, профилактика.

Abstract. Middle East respiratory syndrome is a dangerous human disease caused by a new coronavirus. It is known that the most common clinical manifestation of the infection is pneumonia; a significant number of patients registered in the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Keywords: coronavirus, Middle East respiratory syndrome, treatment, prevention.

Ближневосточный респираторный синдром, Middle East respiratory syndrome (MERS), является респираторным заболеванием с высокой летальностью, вызываемым новым РНК-содержащим бетакоронавирусом (MERS-CoV), впервые изолированным в 2012 г. у пациента в Саудовской Аравии. В последующем MERS-CoV-инфекция получила распространение и к 2015 г., кроме стран Ближнего Востока, затронула в общей сложности 25 стран мира. Особое внимание к данной инфекции было привлечено начавшейся 20 мая 2015 г. вспышкой заболевания MERS в Корее, самой крупной за пределами Ближнего Востока. На 22 сентября 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о более чем 1569 лабораторно подтвержденных случаях ближневосточного респираторного синдрома (рис.), летальность при котором составила 35,3% (554 человека). Известно, что MERS-CoV-инфекция может протекать в различных формах — от бессимптомных, легких и среднетяжелых до развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, которые приводят к летальному исходу, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Это определяет интерес к ранней диагностике, разработке методов терапии и мер

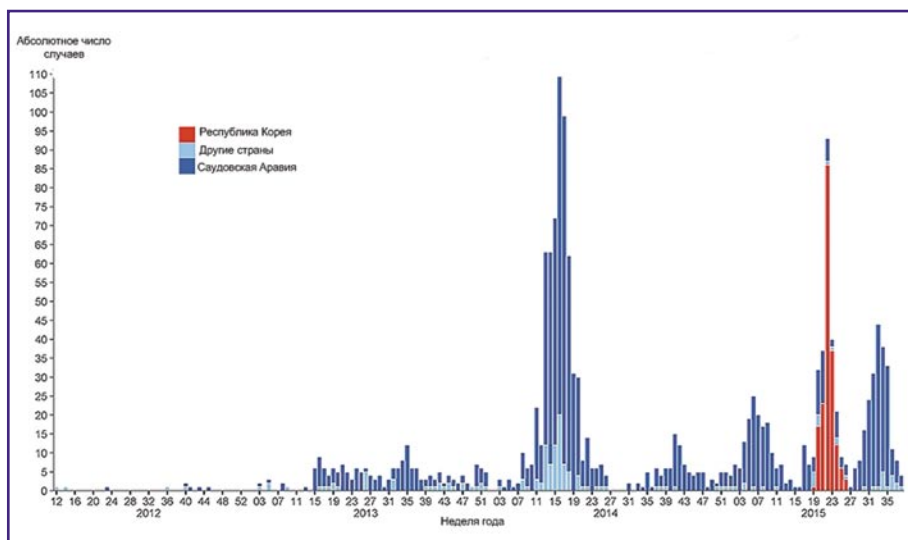


Рис. Абсолютное число подтвержденных случаев MERS-CoV в мире по данным ВОЗ на 3 октября 2015 г. (n = 1593)

профилактики инфекции, в том числе предотвращения распространения ее в лечебных учреждениях.

История открытия и место MERS-CoV среди коронавирусов

Международный комитет по таксономии вирусов различает четыре рода подсемейства *Coronavirinae*: *Alpha-coronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamma-coronavirus* и *Deltacoronavirus*. К роду *Alphacoronavirus* принадлежат вирусы HCoV-229E и HCoV-NL63, относящиеся к числу эндемических человеческих коронавирусов. Внутри рода *Betacoronavirus* различают четыре монофилетические линии (A, B, C, D). Линия A включает HCoV-OC43 и HCoV-

HKU1, эндемические человеческие коронавирусы, линия B — SARS-CoV, вызвавший вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS, ТОРС) в 2003 г. Линии C и D включают вирусы, которые до 2012 г. обнаруживались только у летучих мышей. В июне 2012 г. в результате молекулярно-биологического изучения биопроб пациента, умершего от тяжелой пневмонии и почечной недостаточности в г. Джидда (Саудовская Аравия), был выделен новый коронавирус, который принадлежит к линии C и, таким образом, является первым вирусом рода *Betacoronavirus* линии C, который выделен от человека. 15 мая 2013 г. специалисты Международного комитета

¹ Контактная информация:
krasnova-inf@rambler.ru

по таксономии вирусов приняли решение присвоить новому вирусу название Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома.

Распространение инфекции в мире

Первый случай MERS был диагностирован в июне 2012 г. в Саудовской Аравии, однако ретроспективный анализ выявил вспышку, вовлекшую 13 пациентов, в апреле 2012 г. в Иордании. В последующем случаи заболевания регистрировались на Аравийском полуострове, в Азии, Европе, Африке и США. Все пациенты с MERS, выявленные за пределами Ближнего Востока, имели историю недавнего путешествия на Аравийский полуостров или тесный контакт с первичными случаями болезни. К настоящему времени число стран, в которых регистрировались случаи MERS, достигло 25. Это прежде всего страны Ближнего Востока: Египет, Иран, Иордания, Кувейт, Ливан, Оман, Катар, Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты (ОАЭ) и Йемен; а также страны Африки: Алжир и Тунис; Европы: Австрия, Франция, Германия, Греция, Италия, Нидерланды, Турция и Соединенное Королевство; в Азии: Китай, Республика Корея, Малайзия и Филиппины; а также США. С 20 мая 2015 г. болезнью была затронута новая страна — Республика Корея [3]. По данным ВОЗ и Centers for Disease Control and Prevention, первый заболевший MERS-CoV в Южной Корее прибыл в страну после путешествия на Ближний Восток (Бахрейн, ОАЭ, Саудовская Аравия, Катар). По данным эпидемиологического расследования, дальнейшее распространение MERS-CoV произошло в медицинских учреждениях. На 22 сентября 2015 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила о 185 подтвержденных случаях MERS-CoV-инфекции в Корее, включая 36 случаев (19,5%) с летальным исходом. 26 случаев (14%) было зарегистрировано среди медработников.

Чаще всего MERS-CoV-инфекция регистрируется у взрослых (98%), средний возраст заболевших — 50 лет.

Эпидемиология

В ходе изучения вируса возник вопрос, появился ли MERS-CoV в человеческой популяции недавно или персистировал много лет. Ретроспективный анализ сывороток крови, полученных в 2012 г.

от доноров крови и рабочих скотобоен в Саудовской Аравии, не выявил антител к MERS-CoV [9].

Ранее сообщалось, что резервуаром MERS-CoV в природе являются летучие мыши [4–6]. Однако MERS-CoV никогда не изолировались от летучих мышей [7]. В поисках источника инфекции на Аравийском полуострове были проведены серологические исследования других видов животных. Единственным подтвержденным зоонозным источником инфекции сегодня являются верблюды. Антитела к MERS-CoV обнаружены при исследовании сывороток одногорбых верблюдов *Camelus dromedarius* в Омане в 100% случаев и на Канарских островах (Испания) в 14% [8]. Антитела к вирусу также были выявлены и в архивных образцах сывороток крови верблюдов *Camelus dromedarius*, полученных в Саудовской Аравии в 1993 г. и Объединенных Арабских Эмиратах в 2003 г. [7, 10]. В Западной и Северной Африке образцы сыворотки были серопозитивны уже с 1992 г. [7], что отражает широкое распространение MERS-CoV в популяции верблюдов на протяжении многих лет. Большинство верблюдов инфицируются новым коронавирусом при рождении и в первые месяцы жизни. Около трети молодых верблюдов впоследствии становятся бессимптомными носителями данной инфекции.

Заражение человека от верблюда при прямом контакте подтверждено лишь в небольшом проценте случаев, однако заражение возможно при употреблении инфицированного непастеризованного верблюжьего молока, которое весьма распространено в Саудовской Аравии [10]. Эпидемиологическую опасность представляют также моча, кровь и недостаточно термически обработанное мясо верблюдов [7, 11].

Передача от человека к человеку MERS-CoV подтверждена эпидемиологическими и генетическими исследованиями вспышек в медицинских учреждениях и домашних вспышек [12, 13]. Так, в апреле-мае 2013 г. в Аль-Хасе, в Саудовской Аравии, заболело 23 пациента отделения гемодиализа и интенсивной терапии, смертность составила 65% [13]. Считают, что заболевание от человека к человеку передается воздушно-капельным и контактным путем [7]. Передача от человека к человеку MERS-CoV в лечебных учреждениях была также установлена в 2014 г. во время вспышки инфек-

ции Jeddah, Саудовская Аравия [14]. Все случаи заболевания в Южной Корее в 2015 г. MERS-CoV-инфекцией, за исключением первого завозного случая, связаны с одной цепочкой передачи и ассоциируются с медицинскими учреждениями. Таким образом, коронавирусная инфекция в Корее преимущественно возникала как внутрибольничная.

Drosten et al. [15] показали, что индекс контагиозности при контакте 26 пациентов с 280 домашними лицами составил 4%.

Установлено, что заболеваемость MERS носит сезонный характер с пиком в марте–апреле, что связано с заражением от молодых верблюдов, небольшие пики были также отмечены в сентябре и ноябре 2013 г. и 2014 гг.

Патогенез и клиническая картина

Установлено, что MERS-CoV активно проникает и размножается в клетках бронхиального эпителия и альвеолярных пневмоцитах II типа человека [1]. Также показано, что клеточным рецептором для MERS-CoV является CD26 (DPP4), который в организме человека экспрессируется преимущественно в клетках бронхиального эпителия, почек и Т-лимфоцитах [2]. Регистрируются деструктивные изменения эпителиальных клеток дыхательных путей, дискинезия ресничек, нарушение мукоцилиарного клиренса. Как и при SARS-CoV-инфекции, при MERS-CoV обнаруживаются диффузные альвеолярные повреждения, сквамозная метаплазия альвеолоцитов, геморрагии и апоптоз, бронхиолит, образование эозинофильных гиалиновых мембран, нарушение функции сурфактанта. Однако MERS-CoV гораздо активнее внедряется в альвеолоциты, вызывает дисрегуляцию 207 генов в клетках легких. Часто развивается пневмония и респираторный дистресс-синдром взрослого типа. Помимо острого альвеолярного повреждения, MERS-CoV способен поражать самые различные органы — печень, почки, кишечник.

Почечная дисфункция или недостаточность возникает нередко и является следствием или гипоксического повреждения, или прямого повреждения вирусом ткани почек. Изучение патогенеза заболевания затрудняется сложностями получения образцов тканей человека по культурным

и религиозным соображениям и проводится преимущественно на экспериментально инфицированных животных. У инфицированных макаков развиваются легкие формы болезни с очевидной клеточной инфильтрацией в легких при рентгенологическом исследовании. У инфицированных мармазеток, напротив, развивается тяжелая интерстициальная пневмония и в ткани легких выявлены нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация и альвеолярный отек [16, 17].

В настоящее время мало известно о протективном иммунном ответе у выздоровевших пациентов с MERS. Показано, что MERS-CoV вызывает ослабленные реакции врожденного иммунитета с задержкой индукции провоспалительных цитокинов в клеточной культуре *in vivo*, что может способствовать дисрегуляции иммунного ответа [18–22]. Подобные данные были получены и у пациентов с SARS. Неэффективные В- и Т-клеточные ответы с пролонгированной экспрессией цитокинов были выявлены у пациентов с тяжелым заболеванием SARS, тогда как быстрое переключение врожденного иммунного ответа и мощный противовирусный антителый ответ были установлены у выздоровевших пациентов [23].

Предполагают, что вирус может усложнять от действия факторов врожденного иммунного ответа и способен блокировать систему интерферона.

Клиническая картина MERS-CoV-инфекции

По данным литературы, у пациентов без сопутствующих заболеваний в большинстве случаев MERS-CoV-инфекция протекает практически бессимптомно или в легкой форме. Серьезная клиническая картина MERS развивается наиболее часто у лиц с сопутствующей патологией, такой как сахарный диабет, почечная недостаточность, ожирение, предшествующая иммуносупрессия, болезни сердца и легких (6–10), а также у лиц старше 65 лет [15, 24, 27, 28].

Инкубационный период, в случае передачи инфекции от человека к человеку, варьирует от 2 до 14 дней (составляя в среднем 5 дней).

MERS в типичных случаях начинается с лихорадки, озноба, кашля, болей в горле, миалгий, артралгий, с последующей одышкой и быстрым развитием пневмонии в течение первой недели

болезни, часто требующей респираторной и другой органной поддержки [24, 28–32]. У большинства пациентов с манифестной формой MERS имеет место респираторное заболевание, у иммунокомпрометированных лиц заболевание может проявиться лихорадкой, ознобом, диареей и лишь затем развитием пневмонии [33]. По аналогии с SARS, у трети пациентов с MERS имеют место гастроинтестинальные симптомы, такие как рвота и диарея [30, 31].

По данным анализа вспышек MERS-CoV в Саудовской Аравии, болезнь характеризовалась острым началом с повышением температуры до 38–39 °C (98% случаев), ознобом (87%), головной болью (11%), головокружением и слабостью (38%), миалгиями (32%), болями в глазных яблоках. Ринорея и першение в горле отмечались редко — в 8% и 14% случаев соответственно. Частым симптомом был кашель (у 83% больных). В начальные сроки кашель чаще был сухой (у 56%), порою изнуряющий, имел тенденцию к усилению вечером и ночью. В некоторых случаях наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта — тошнота, диарея, не обильная рвота (21–30%). В разгаре заболевания лихорадка сохранялась, появлялся продуктивный кашель (в 44% случаев), стеснение в области грудной клетки, одышка (в 72% случаев), кровохарканье (17%). Среднее время от начала заболевания до госпитализации составляло 0–4 дня, от начала болезни до поступления в палату интенсивной терапии 1–5 дней, от начала болезни до летального исхода — 5–11 дней [7].

Пневмония развивалась у абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением MERS-CoV на первой неделе заболевания. В легких с обеих сторон выслушивались влажные крепитирующие, мелкопузырчатые хрипы. При перкуссии определялось притупление легочного звука [34].

Одним из тяжелейших проявлений MERS-CoV, как и SARS-CoV, является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Для него характерны признаки поражения нижних дыхательных путей — одышка, чувство нехватки воздуха, усиление кашля, значительные физикальные изменения в легких с появлением большого количества хрипов, нарастающая гипоксия и гипоксемия, снижение $\text{SaO}_2 < 90\%$.

На 2–3 сутки от начала поражения легких, но иногда немного раньше или позже ОРДС прогрессирует. Больные уже не могут обеспечивать себя самостоятельным дыханием и нуждаются в респираторной поддержке, чаще возбуждены, иногда апатичны, сознание спутано. Резкая одышка, частота дыхания 30–40 в минуту, в дыхании помимо основных начинают принимать участие и вспомогательные мышцы. В легких жесткость дыхания нарастает, и возникает бронхиальный оттенок дыхания и даже «амфорическое» дыхание. В условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при auscultации боковых и задних отделов легких создается впечатление, что «воздух продвигается через жесткую трубу». Примерно у половины больных в этих зонах обычно начинают выслушиваться влажные хрипы. Также в заднебоковых отделах можно обнаружить участки резко ослабленного дыхания с притуплением перкуторного тона над ними, эти зоны имеют тенденцию к расширению [11].

Характерна стойкая тахикардия, повышение центрального венозного давления. Систолическое давление в легочной артерии (по данным эхокардиографии) выше 30 мм рт. ст. Появляются первые признаки полиорганной недостаточности — нарушение функции почек. Появляются периоды олигурии, но плотность мочи не снижена (1015–1020) и осмолярность нормальна (400–500 мосм/л).

При рентгенологическом исследовании у больных MERS выявляются признаки вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома. Видны сливающиеся тени с обеих сторон, диффузный интерстициальный отек с обильными пятнистыми тенями, разной степени понижения прозрачности средних и нижних легочных полей. Проявляется симптом «воздушной бронхографии» — видны просветления по ходу крупных и средних бронхов. Наблюдается снижение прозрачности легочных полей по типу «макового стекла». Может появляться небольшой выпот в плевральной полости [7]. При прогрессировании процесса затемнение легочных полей в ряде случаев может быть столь интенсивным, что бывает трудно дифференцировать тень средостения. Поражение легких, как правило, двустороннее, больше бывает выраженным в средних и нижних отделах легочных полей; рисунок легочной ткани не дифференцирует-

ся [11]. Рентгенологическая картина при MERS ухудшается быстрее, чем при SARS [29, 30, 35, 36].

В периферической крови у части больных MERS выявляется лейкопения, лимфопения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $140 \times 10^9/\text{л}$. При биохимическом анализе крови у половины больных регистрируется повышение активности лактатдегидрогеназы (в 48%), реже — аланинаминотрансферазы (в 11%), аспаратаминотрансферазы (в 14%). У части пациентов выявляется коагулопатия потребления и повышение креатинина крови [7, 11, 35, 38, 34].

У детей MERS возникает редко. Так, из 11 лабораторно подтвержденных случаев инфицирования детей в Саудовской Аравии, у 9 человек инфекция протекала бессимптомно, а у 2 заболевание протекало в манифестной форме на фоне врожденной генетической патологии: синдрома Дауна и муковисцидоза [39].

Критерии диагностики

Критерии диагностики MERS разработаны ВОЗ, Центром по контролю и предотвращению болезней США и Министерством здравоохранения Саудовской Аравии. В дополнение к лихорадке, пневмонии и острому респираторному дистресс-синдрому, в диагностике важную роль играет эпидемиологический анамнез, в частности, факт пребывания в эндемичных районах Ближнего Востока и других стран, в которых были зафиксированы случаи MERS, контакт с больными, посещавшими страны Аравийского полуострова, или с теми, у кого подозревали MERS [7]. Для верификации случаев MERS-CoV-инфекции используются лабораторные методы диагностики.

ВОЗ рекомендует использовать два метода лабораторной диагностики этого заболевания — двухэтапную обратную транскриптазную полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) и иммуноферментный анализ [40]. Материал для исследования берется как из верхних, так и из нижних дыхательных путей: мазок из носа, носоглотки и/или горла; мокрота, аспират из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж. Наибольшая концентрация вируса MERS-CoV содержится в секрете нижних дыхательных путей, поэтому контагиозность инфекции не столь высока, как при гриппе. Установлено, что в бронхоальвеолярном лаваже

даже через месяц от начала заболевания в некоторых случаях можно выделить MERS-CoV [7]. Последний может содержаться в крови, моче и кале пациентов, но в более низкой концентрации, чем в дыхательных путях [7, 11]. Для улучшения этиологической диагностики исследования клинического материала из разных отделов дыхательных путей проводят в динамике через каждые 2–3 дня. Материалы отправляют в лабораторию как можно раньше. В случае задержки требуется замораживание с применением сухого льда.

В мире лишь 23 лаборатории способны выявить MERS-CoV. В ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ имеются все необходимые компоненты, а также положительные контроли для постановки ПЦР на наличие MERS-CoV [11].

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) применяется ретроспективно с целью определения наличия вирусоспецифических антител в сыворотках крови реконвалесцентов. ИФА-анализ проводится двукратно: на первой неделе заболевания и через 14–21 день. При однократном проведении анализа сыворотка крови берется не ранее 14-го дня от начала заболевания [7, 15, 41]. Результаты ИФА должны тщательно интерпретироваться, так как возможны перекрестные реакции с другими коронавирусами [42].

Тактика ведения больных

Госпитализации подлежат [11]:

1. Лица с лихорадкой и пневмонией или ОРДС (установленных на основании клинических или рентгенологических данных), посещавшие страны Аравийского полуострова за 14 дней до появления первых симптомов заболевания или имевшие тесный контакт с больным, который посещал Аравийский полуостров.
2. Лица с наличием лихорадки и симптомов респираторного заболевания при условии, если они находились в медицинском учреждении (в качестве пациента, работника или посетителя), где были выявлены случаи заболевания MERS-CoV.

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания). В качестве противовирусного препарата широкого спектра действия рекомендован Рибавирин. Дозировка препарата зависит от клиренса креатинина:

- при клиренсе креатинина > 60 мл/мин — по 400 мг в/в каждые 8 часов в течение 3 дней, затем перорально по 1200 мг 2 раза в день в течение еще 7 дней;
- при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин — по 300 мг в/в каждые 12 часов в течение 3 дней, затем перорально по 600 мг два раза в день в течение еще 7 дней;
- при клиренсе креатинина < 30 мл/мин — по 300 мг в/в каждые 24 часа в течение 3 дней, затем перорально по 600 мг 1 раз в день 7 дней.

В экспериментальных исследованиях на модели макак-резусов, инфицированных MERS-CoV, была показана эффективность применения комбинации Рибавирина и Интерферона- $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$) [43], что позволило сделать вывод о перспективности такого метода лечения MERS-CoV. Данная комбинация применялась у тяжелобольных пациентов (Рибавирин 400–600 мг каждые 8 часов в сочетании с ИФН- $\alpha 2b$ в дозе 100 мкг 2 раза в день подкожно), установлено повышение их выживаемости [44]. Несколько препаратов ингибируют MERS-CoV в клеточной культуре, включая интерфероны 1-го типа (ИФН- α и особенно ИФН- β), циклоспорин, хлорохин, хлорпромазин, лоперамид, лопинавир [7, 44–47], но эффективны ли эти препараты *in vivo*, пока неизвестно.

В лечении больных MERS с успехом использовались моноклональные антитела anti-MERS-CoV и сыворотка крови выздоровевших больных [48–51].

Системные кортикостероиды назначались эмпирически в некоторых случаях, для подавления иммунопатологических реакций, но не влияли на выживаемость пациентов [29, 52]. Кроме того, у больных SARS во время эпидемии 2002–2003 гг. они даже ухудшали состояние [7, 53], поэтому должны использоваться с осторожностью.

Профилактика

В целях предупреждения заражения MERS-CoV гражданам Российской Федерации рекомендуется воздержаться от поездок в Саудовскую Аравию, Катар, ОАЭ без острой необходимости. При выезде в указанные страны рекомендуется использовать защитные маски и воздержаться от посещения мест массового скопления людей и контактов с больными людьми. Следует избегать контактов с верблюдами, а также употребления сырых продуктов питания, полученных от верблю-

дов (молоко, мясо). При появлении респираторных симптомов необходимо практиковать «кашлевой этикет» (соблюдать дистанцию, прикрывать рот и нос при кашле и чихании с использованием одноразовых платков или верхней части рукава и мыть руки) и обратиться за медицинской помощью. При появлении лихорадки или гриппоподобных симптомов при возвращении из поездки необходимо своевременно обратиться к врачу, предоставив информацию о посещенных странах и сроках пребывания [11].

При госпитализации больного с подозрением на MERS предусмотрена профилактика внутрибольничной инфекции:

- пациент должен быть изолирован в бокс инфекционного стационара (при перемещении пациентов необходимо применять маски-респираторы);
- медперсонал должен применять средства индивидуальной защиты (перчатки, халат, очки для защиты глаз, средства защиты органов дыхания), должна соблюдаться гигиена рук (мыть с мылом под проточной водой или с помощью антисептических средств на спиртовой основе);
- за состоянием здоровья медицинских работников должен осуществляться контроль в течение 14 дней после последнего контакта с больным.

Посещения больного родственниками и знакомыми должны быть ограничены, а также должно быть сокращено количество персонала, имеющего прямой контакт с пациентом.

Заключение

Появление и распространение MERS-CoV-инфекции является достаточно серьезным явлением в мире. Расшифрован генетический код возбудителя, оказалось, что MERS-CoV, подобно вирусу SARS, является разновидностью коронавируса, резервуаром которого являются животные. Данный зооноз преодолел межвидовой барьер и стал передаваться от человека человеку. Изучены основные пути распространения болезни, механизмы повреждающего действия возбудителя, типичные клинические проявления заболевания, разработана тактика лечения, ведется интенсивный поиск препаратов прямого противовирусного действия. Высокие патогенные свойства вируса, охват заболеваемостью многих стран, вовлечение в сферу

распространения новых регионов таят угрозу прогрессирования эпидемии этого потенциально особо опасного заболевания. Возможность завоза MERS-CoV-инфекции в разные регионы мира и высокий риск внутрибольничного инфицирования требуют особой бдительности эпиднадзора, диагностических и лечебных служб, знаний врачей основных профилактических мероприятий. Масштаб распространения данной инфекции нам еще предстоит узнать. ■

Литература

1. *Стовба Л. Ф., Лебедев В. Н., Петров А. А., Ручко В. М., Кулиш В. С., Борисевич С. В.* Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека // Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 2: 68–74.
2. *Raj V. S., Mou H., Smits S. L., Dekkers D. H., Müller M. A., Dijkman R.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature (ScienceNews)*. 2013; 495 (7440): 251–254.
3. Surveillance for human infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Interim guidance. WHO. 2015; 3.
4. *Ithete N. L., Staffberg S., Corman V. M., Cottontail V. M., Richards L. R., Schoeman M. C.* et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa // *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (10): 1697–1699.
5. *Memish Z. A., Mishra N., Olival K. J., Fagbo S. F., Kapoor V., Epstein J. H.* et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia // *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (11): 1819–1823.
6. *Corman V. M., Ithete N. L., Richards L. R., Schoeman M. C., Preiser W., Drosten C.* et al. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat // *J Virol*. 2014; 88 (19): 11297–11303.
7. *Alimuddin Zumla, David S Hui, Stanley Perlman.* Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 13. [cited 2015 Aug 20] Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8).
8. *Reusken C. B., Haagmans B. L., Müller M. A., Godeke G. J., Meyer B., Muth D.* et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study // *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (10): 859–866.
9. *Aburizaiza A. S., Mattes F. M., Azhar E. I., Hassan A. M., Memish Z. A., Muth D.* et al. Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012 // *J Infect Dis*. 2014; 209 (2): 243–246.
10. *Meyer B., Müller M. A., Corman V. M., Reusken C. B., Ritz D., Godeke G. J.* et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013 // *Emerg Infect Dis*. 2014; 20 (4): 552–559.
11. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ближневосточного респираторного синдрома, обусловленного коронавирусом инфекции (MERS-CoV) / Под ред. Киселева О. И. СПб, 2014.
12. *Drosten C., Muth D., Corman V. M., Hussain R., Al Masri M., HajOmar W.* et al. An observational, laboratory-based study of outbreaks of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Jeddah and Riyadh, kingdom of Saudi Arabia, 2014 // *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (3): 369–377.
13. *Assiri A., McGeer A., Perl T. M., Price C. S., Al Rabeeah A. A., Cummings D. A.* et al., and the KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *N Engl J Med*. 2013; 369 (5): 407–416.
14. *Oboko I. K., Tomczyk S. M., Al-Asmari A. M., Banjar A. A., Al-Mugti H., Aloraini M. S.* et al. 2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah-A link to health care facilities // *N Engl J Med*. 2015; 372 (9): 846–854.
15. *Drosten C., Meyer B., Müller M. A., Corman V. M., Al-Masri M., Hossain R.* et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts // *N Engl J Med*. 2014; 371 (9): 828–835.
16. *Yao Y., Bao L., Deng W., Xu L., Li F., Lv Q.* et al. An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus // *J Infect Dis*. 2014; 209 (2): 236–242.
17. *Falzarano D., de Wit E., Feldmann F., Rasmussen A. L., Okumura A., Peng X.* et al. Infection with MERS-CoV causes lethal pneumonia in the common marmoset // *PLoS Pathog*. 2014; 10 (8): e1004250.
18. *Chan R. W., Chan M. C., Agnihothram S., Chan L. L., Kuok D. I., Fong J. H.* et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures // *J Virol*. 2013; 87 (12): 6604–6614.
19. *Chu H., Zhou J., Wong B. H., Li C., Cheng Z. S., Lin X.* et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response // *Virology*. 2014; 454–455: 197–205.
20. *Faure E., Poissy J., Goffard A., Fournier C., Kipnis E., Titecat M.* et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? // *PLoS One*. 2014; 9: e87716.

21. Zhou J., Chu H., Li C., Bosco Ho-Yin Wong B. H., Cheng Z., Poon V. K. et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis // *J Infect Dis*. 2014; 209: 1331–1342.
22. Lau S. K., Lau C. C., Chan K. H., Li C. P., Chenet H., Jin D. al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment // *J Gen Virol*. 2013; 94: 2679–2690.
23. Cameron M. J., Ran L., Xu L., Danesh A., Bermejo-Martin J. F., Cameron C. M. et al, and the Canadian SARS Research Network. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome // *J Virol*. 2007; 81: 8692–8706.
24. Saad M., Omrani A. S., Baig K. et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia // *Int J Infect Dis*. 2014; 29: 301–306.
25. Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P., Joynt G. M. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1986–1994.
26. Memish Z. A., Al-Tawfiq J. A., Makhdoom H. Q., Al-Rabeeh A. A., Assiri A., Alhakeem R. F. et al. Screening for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in hospital patients and their healthcare worker and family contacts: a prospective descriptive study // *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (5): 469–474.
27. Memish Z. A., Zumla A. I., Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in health care workers // *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 884–886.
28. Al-Tawfiq J. A., Hinedi K., Ghandour J., Khairalla H., Musleh S., Ujayli A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients // *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (2): 160–165.
29. Arabi Y. M., Arifi A. A., Balkhy H. H., Najm H., Aldawood A. S., Ghabashi A. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection // *Ann Intern Med*. 2014; 160 (6): 389–397.
30. Assiri A., Al-Tawfiq J. A., Al-Rabeeh A. A., Al-Rabiah F. A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study // *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (9): 752–761.
31. Assiri A., McGeer A., Perl T. M., Price C. S., Al Rabeeh A. A., Cummings D. A. et al., and the KSA MERS-CoV Investigation Team. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus // *N Engl J Med*. 2013; 369 (5): 407–416.
32. Al-Abdallat M. M., Payne D. C., Alqasrawi S., Rha B., Tohme R. A., Abediet G. R. al., and the Jordan MERS-CoV Investigation Team. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description // *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1225–1233.
33. Lambeir A. M., Durinx C., Scharpe S., De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003; 40 (3): 209–294.
34. Memish Z. A., Zumla A. I., Al-Hakeem R. F., Al-Rabeeh A. A., Stephens G. M. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections // *N Engl J Med*. 2013; 368 (26): 2487–2494.
35. Zaki A. M., van Boheemen S., Bestebroer T. M., Osterhaus A. D., Fouchier R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // *N Engl J Med*. 2012; 367 (19): 1814–1820.
36. Ajlan A. M., Ahyad R. A., Jamjoom L. G., Alharthy A., Madani T. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings // *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 203 (4): 782–787.
37. Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома // Информационный бюллетень ВОЗ. 2015; 401: 4.
38. Guery B., Poissy J., el Mansouf L., Séjourné C., Etahar N., Lemaire X. et al., and the MERS-CoV study group. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission // *Lancet*. 2013; 381 (9885): 2265–2272.
39. Memish Z. A., Al-Tawfiq J. A., Assiri A., Al-Rabiah F. A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children // *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (9): 904.
40. Стоваба Л. Ф., Лебедев В. Н., Петров А. А., Кулиш В. С., Борисевич С. В. Диагностика ближневосточного респираторного синдрома человека // Проблемы особо опасных инфекций. 2014; 4: 56–60.
41. Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. WHO. 2013. [cited 2015 Aug 20] Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf.
42. Chan K. H., Chan J. F., Tse H., Chen H., Lau C. C., Cai J. P. et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests // *J Infect*. 2013; 67 (2): 130–140.
43. Falzarano D., de Wit E., Rasmussen A. L., Feldmann F., Okumura A., Scott D. P. et al. Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques // *Nature Medicine*. 2013; 19: 1313–1317.
44. Ziebeck F., Weber M., Eickmann M., Spiegelberg L., Zaki A. M., Matrosovich M. et al. Human cell tropism and innate immune system interactions of human respiratory coronavirus EMC compared to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J Virol*. 2013; 87 (9): 5300–5304.
45. De Wilde A. H., Jochmans D., Posthuma C. C., Zevenhoven-Dobbe J. C., van Nieuwkoop S., Bestebroer T. M. et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture // *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (8): 4875–4884.
46. Dyal J., Coleman C. M., Hart B. J., Venkataraman T., Holbrook M. R., Kindrachuk J. et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection // *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (8): 4885–4893.
47. Chan R. W., Chan M. C., Agnihothram S., Chan L. L., Kuok D. I., Fong J. H. et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures // *J Virol*. 2013; 87 (12): 6604–6614.
48. Jiang L., Wang N., Zuo T., Shi X., Poon K.-M. V., Wu Y. et al. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein // *Sci Transl Med*. 2014; 6: 234 ra59.
49. Tang X. C., Agnihothram S. S., Jiao Y., Stanhope J., Graham R. L., Peterson E. C. et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (19): 2018–2026.
50. Ying T., Du L., Ju T. W., Prabakaran P., Lau C. C., Lu L. et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies // *J Virol*. 2014; 88 (14): 7796–7805.
51. Hui D. S., Memish Z. A., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome // *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20 (3): 233–241.
52. Al-Tawfiq J. A., Momattin H., Dib J., Memish Z. A. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study // *Int J Infect Dis*. 2014; 20: 42–46.
53. Stockman L. J., Bellamy R., Garner P. SARS: systematic review of treatment effects // *PLoS Med*. 2006; 3 (9): e343.

Грипп и ОРВИ:

лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг.

Г. Н. Кареткина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Заболеваемость ОРВИ, включая грипп, сохраняется на высоком уровне, с ежегодным повышением в осенне-зимний период. В последние эпидсезоны наблюдается одновременная циркуляция некоторых типов и подтипов вируса гриппа А, включая пандемический штамм. В настоящее время среди ОРВИ чаще всего регистрируются парагрипп, адено- и респираторно-синцитиальная инфекции. Угрозу представляют постоянная изменчивость вирусов гриппа, появление новых возбудителей ОРВИ. Для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа используются препараты различных групп, среди которых индукторы интерферона.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, профилактика и лечение, индукторы интерферона.

Abstract. The incidence of acute respiratory viral infections, including influenza, remains high, showing an annual increase in autumn and in winter. The recent epidemiologically sensitive seasons witnessed simultaneous circulation of certain types and subtypes of influenza A virus, including its pandemic strain. Among the most frequently registered, are currently parainfluenza and adeno/respiratory-syncytial infection. The variability of influenza viruses and emergence of new pathogens present constant threat. In the treatment and prevention of influenza, medications belonging to various groups are used, with interferon inducers enjoying a significant advantage among them.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infections, prevention and treatment, interferon inducers.

Острые респираторные заболевания, подавляющее большинство которых имеют вирусную этиологию, занимают ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости во многих странах мира, в том числе в России. По данным Федеральной службы Роспотребнадзора, в 2014 г. в стране зарегистрировано более 28 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей, а заболеваемость гриппом составила 8,96 случая на 100 тыс. населения (12 836 случаев) [1]. Что нас ожидает в ближайшем будущем?

По данным прогноза экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в сентябре 2015 г., в эпидсезоне 2015–2016 гг. предполагается эпидемический подъем заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) высокой интенсивности. По-прежнему будет доминировать вирус пандемического гриппа А (H1N1)09 (ранее называвшийся «свиным») при одновременной циркуляции вирусов сезонного гриппа А (H3N2) и В [2].

Между тем по прогнозу российских специалистов, эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ в Российской Федерации ожидается во второй декаде ноября текущего года, пик ее придется на середину января 2016 г. Со ссылкой на ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа, эпидсезон 2015–2016 гг. предполагается умеренной интенсивности. По предварительным оцен-

кам, будут преобладать такие штаммы вируса гриппа, как А (H1N1), А (H3N2) и В [1]. Противоречивость прогнозов объясняется непредсказуемостью вируса гриппа, его высокой мутационной способностью, появлением новых антигенных подтипов [3]. Достаточно вспомнить, что в предыдущем сезоне 2014–2015 гг. в большинстве стран северного полушария, в том числе в России, в этиологии гриппозной инфекции доминировал вирус гриппа нового дрейф-варианта А (H3N2), отличающийся от вакцинного штамма по антигенным свойствам. Именно этот новый вирус стал причиной эпидемии большей интенсивности, во время которой были отмечены случаи гриппа у вакцинированных лиц, а также случаи гриппа с летальными исходами преимущественно у детей и лиц пожилого возраста. Неполное совпадение свойств вакцинных штаммов А (H3N2) и В (последний проявил большую активность, причем на протяжении всего сезона, с последующим доминированием практически во всех странах в апреле–мае 2015 г.) обосновало необходимость их замены в рекомендациях на сезон 2015–2016 гг. Вирус пандемического гриппа А (H1N1)pdm09 в последние несколько лет характеризовался низкой активностью, но сохранил свои патогенные свойства, способность вызывать тяжелые формы болезни, нередко с летальным исходом. Этот вирус продолжает циркулировать в человеческой популяции. Кроме того, в последние годы установлено появление новых, высокопатогенных для человека вирусов гриппа А (H5N1, H7N9 и др.), а также коронавирусов и других возбудителей ОРВИ, ранее выделявшихся только от животных и преодолевших межвидовой барьер.

Давно известна способность вируса гриппа вызывать тяжелые, в том числе смертельные случаи у людей; менее известно, что и банальные ОРВИ могут привести к летальному исходу. Мы наблюдали случаи смерти от различных ОРВИ (аденовирусного заболевания, парагриппа, респираторно-синцициальной инфекции), протекавших как в виде моно-, так и микстинфекции. О тяжести смешанных респираторных инфекций свидетельствуют и данные литературы [4].

Кроме того, около 80% случаев обострения бронхиальной астмы (БА) и 20–60% хронической обструктивной болезни легких провоцируются острыми респираторными инфекциями [5]. С острыми респираторными инфекциями ассоциированы ежегодно 3,9 млн смертей в мире, ОРВИ — причина 30–50% случаев внебольничных пневмоний [2].

Вышеизложенное диктует необходимость профилактировать и лечить не только грипп, но и другие ОРВИ.

Самым эффективным средством профилактики гриппа, по данным Всемирной организации здравоохранения, является вакцинация, которая активно проводится сейчас в России [1–3].

На эпидсезон 2015–2016 гг. состав противогриппозных вакцин обновлен (это относится как к отечественным, так и к зарубежным, используемым в России), согласно рекомендации ВОЗ. В вакцине заменено два штамма, и теперь она защищает от трех вирусов, чаще всего встречающихся и вызывающих тяжелые осложнения [2].

Штаммовый состав противогриппозных вакцин на 2015–2016 гг.:

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09;
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-подобный вирус;
- B/Phuket/3073/2013-подобный вирус.

Однако даже при полном совпадении между предлагаемым ВОЗ штаммовым составом вакцин на грядущий эпидсезон и реально циркулирующими вариантами, профилактическая эффективность вакцинации около 80% [6, 7]. Именно поэтому ВОЗ в дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы с гриппом рекомендует применение этиотропных препаратов, блокирующих функциональную активность вирусов на разных этапах их жизненного цикла.

Как известно, в общей структуре ОРВИ даже в период эпидемии на долю гриппа приходится не более 15–30%. Между тем количество возбудителей ОРВИ исчисляется несколькими сотнями, а вакцин против них до настоящего времени не существует. Кроме хорошо известных возбудителей ОРВИ (аденовирусов, вирусов парагриппа и респираторно-синцициальных, риновирусов), относительно недавно открытых метапневмо- и бокавирусов, особую тревогу вызывает новый коронавирус, о котором упоминалось выше.

Клинические проявления гриппа и других ОРВИ чрезвычайно сходны, почти в 30% у одного и того же больного, особенно в осенне-зимний период, имеет место микстинфекция, вызванная различными возбудителями, поэтому предпочтение следует отдать препаратам, эффективным независимо от конкретного возбудителя. Каждый врач сталкивается с проблемой выбора препарата для лечения пациента с ОРВИ и гриппом [6, 8, 9].

Критерии выбора противовирусного препарата при гриппе и ОРВИ:

- универсальность действия;
- возможное сочетание противовирусного и иммуномодулирующего эффекта;
- отсутствие токсичности;

- минимум побочных эффектов;
- отсутствие резистентности вирусов к препарату;
- пероральный прием (амбулаторно);
- ценовая доступность.

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуются противовирусные препараты нескольких групп, среди которых:

- ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир и др.);
- интерфероны (Альфарон, Гриппферон, Ингарон, Виферон и др.);
- индукторы интерферонов (Циклоферон, Тилорон, Кагоцел и др.);
- умифеновир (Арбидол);
- Ингавирин;
- Анаферон, Эргоферон.

Применявшиеся до недавнего времени для лечения и профилактики гриппа А блокатор ионного канала (Римантадин, Альгирем) назначать не следует, т. к. подавляющее большинство циркулирующих в настоящее время штаммов вирусов гриппа к нему резистентны, а на возбудителей других ОРВИ он не действует вовсе.

Ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) эффективны для лечения гриппа (в том числе пандемического) при назначении не позднее 24–48 час от начала клинических симптомов заболевания (как хорошо известно практическим врачам, большинство пациентов обращаются за медицинской помощью только на вторые-третьи сутки от дебюта болезни), но не должны использоваться для лечения других ОРВИ, т. к. обладают избирательным действием исключительно на нейраминидазу вируса гриппа [6, 10, 7, 2, 28].

Назначение Тамифлю для профилактики гриппа не рекомендуется во избежание распространения резистентных к этому препарату штаммов вируса гриппа, тем более что таковые уже появились. Существуют рекомендации использовать осельтамивир в комбинации с другими противовирусными препаратами, индукторами интерферонов, что позволит предупредить дальнейшее возрастание резистентности и усилить эффективность лечения.

В отношении занамивира следует отметить, что препарат не пригоден для широкого использования в клинической практике, т. к. может применяться только в виде ингаляций, что неприемлемо для детей дошкольного возраста и пожилых пациентов. Кроме того, возможен целый ряд нежелательных реакций, включая бронхоспазм и отек гортани.

Ингибиторы нейраминидазы не производятся в РФ и отличаются высокой стоимостью [11–15]. Альтернативой им для лечения не только гриппа, но и прочих ОРВИ служат высокоэффективные отечественные препараты, в частности интерфероны (ИФН) и их индукторы.

Как известно, выработка ИФН — первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов [16, 17].

Антивирусные свойства более всего присущи ИФН-α и ИФН-β, а ИФН-γ оказывает преимущественно иммунорегуляторный и антипролиферативный эффекты.

Наиболее детально изучены взаимоотношения системы ИФН с вирусами гриппа. Установлено, что белок NS1 вируса угнетает выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует быстрому прогрессированию инфекции. Известно также подавление защитного действия ИФН при респираторно-синцитиальной инфекции и некоторых других ОРВИ. Указанные факты послужили основанием для использования препаратов ИФН в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а в последующем — для применения с этой целью индукторов интерферонов.

В нашей стране широкое применение нашли отечественные рекомбинантные ИФН для лечения и профилактики ОРВИ, включая грипп: Альфарон, Гриппферон, Ингарон (перечисленные препараты применяются в виде назальных капель), а также Виферон (гель, мазь, свечи) и др.

К новому поколению лекарственных средств относятся индукторы интерферонов (ИИ), обладающие не только широкими антивирусными свойствами, но и иммуномодулирующим эффектом.

Индукторы интерферонов имеют ряд преимуществ перед самими ИФН: они слабоаллергенны, не приводят к образованию антител к ИФН, стимулируют пролонгированную выработку организмом собственного интерферона, достаточного для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Кроме того, ИИ хорошо сочетаются с антибиотиками, иммуномодуляторами, противовирусными и симптоматическими средствами, используемыми в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ. К индукторам интерферонов не формируется вирусной резистентности.

Все наиболее известные ИИ (Тилорон, Циклоферон, Кагоцел, Неовир и др.) разработаны отечественными учеными [16, 17]. Эффективность ИИ при лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ, независимо от конкретного этиологического агента, убедительно установлена на примере Кагоцела — препарата последнего поколения среди индукторов ИИ.

Многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности применения препарата Кагоцел у взрослых при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики были проведены на клинических базах ведущих научно-исследовательских институтов страны: НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) в 2000–2003 гг.

Анализ результатов проведенных исследований позволил сформулировать следующие положения.

Кагоцел при применении в период до 96 часов от начала болезни оказывает выраженный терапевтический эффект при неосложненном гриппе, вызванном вирусами А (H1N1), А (H3N2) и В, а также при гриппе, осложненном бактериальной ангиной, и при других ОРВИ (парагрипп, аденовирусное заболевание), что проявляется в сокращении лихорадочного периода, укорочении и смягчении симптомов интоксикации почти у 90% больных. По клиническим и лабораторным (клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови) данным Кагоцел не вызывает побочных и токсических реакций, не оказывает иммунодепрессивного влияния на показатели гуморального и клеточного иммунитета.

Все это позволило рекомендовать Кагоцел в качестве противовирусного препарата при гриппе и других ОРВИ у взрослых, а также использовать его в комплексном лечении при вторичных бактериальных осложнениях, развившихся на фоне вирусной инфекции [18–20]. Для лечения больных гриппом и другими ОРВИ, в том числе и при осложнении бактериальной инфекцией, для взрослых рекомендуется следующая схема применения Кагоцела: по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 2 дней, в последующие 2 дня — по 1 таблетке 3 раза в день.

В дальнейшем Кагоцел с успехом применялся и применяется в настоящее время для лечения больных с различными ОРВИ, включая грипп, как в амбулаторной клинической практике, так и в стационарах.

Для повседневной клинической практики существенно, что в отличие от других противовирусных препаратов Кагоцел эффективен даже при относительно позднем применении — вплоть до 4-го дня от начала болезни.

В 2015 г. представлены промежуточные результаты неинтервенционного наблюдательного исследования, в котором впервые в условиях амбулаторной практики проанализировано лечение ОРВИ и гриппа большого количества взрослых пациентов (14431) из 202 медицинских центров нескольких стран (России, Армении, Молдовы, Грузии). Показана в динамике эффективность препарата Кагоцел вне зависимости от времени назначения терапии, в том числе у лиц пожилого возраста [21].

Как известно, заболеваемость детей ОРВИ и гриппом в 3–4 раза превышает таковую у взрослых. В связи с этим особое значение приобретают доказанная эффективность и безопасность применения Кагоцела у детей старше трех лет. Отметив эффективность Кагоцела по сравнению с плацебо при ОРВИ у детей независимо от этиологии заболевания и наличия осложнений, исследователи подчеркивают отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата. Обоснованной явилась их рекомендация к применению Кагоцела в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста [22, 23]. Таким образом, новый отечественный препарат, индуктор интерферона Кагоцел, является высокоэффективным средством для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного различными типами и штаммами вируса, включая пандемические. С профилактической целью целесообразно назначать Кагоцел планово в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ, а также экстренно, непосредственно после контакта с больными.

Противовирусный препарат Кагоцел включен в стандарты МЗ РФ лечения среднетяжелых и тяжелых форм гриппа у взрослых, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов России и федеральный резервный запас.

Кагоцел в качестве противовирусного препарата, наряду с умифеновиром (более известным под названием Арбидол) и имидазолэтаномидом пентандиовой кислоты (практически врачам известен как Ингавирин), указан в последних рекомендациях по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных [10].

Менее известен практически врачам новый, также отечественный препарат Эргоферон, с комбинированным механизмом действия: противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным.

Тройной эффект Эргоферона обеспечивают входящие в его состав афинно-очищенные антитела к ИФН- γ , CD4-лимфоцитам и гистамину.

Противовирусное действие Эргоферона осуществляется прежде всего за счет увеличения продукции ИФН- α и γ ; противовоспалительное — за счет регуляции инфекционно-воспалительного процесса, уменьшения отека и гиперемии; антигистаминное — вследствие влияния на периферические и центральные H1-рецепторы. Воздействие Эргоферона на α - и γ -ИФН в сочетании с активацией распознавания вирусов системой CD4 обеспечивает мощное противовирусное действие, сопоставляемое с осельтамивиром. Действующие вещества Эргоферона представлены в сверхмалых дозах, что обеспечивает хорошую переносимость и высокие показатели безопасности препарата [24, 25].

На экспериментальной модели *in vitro*, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, а также бронхиальной астмой, осложненной риновирусной инфекцией, установлена противовирусная активность Эргоферона. В 2011–2012 гг. проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Эргоферона в лечении гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов. Эргоферон назначали по схеме: в первые сутки лечения 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 мин, затем еще 3 раза по 1 таблетке, через равные промежутки времени), со вторых по пятые сутки препарат применяли по 1 таблетке 3 раза в день [24–26].

Установлено быстрое купирование лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов при гриппе и ОРВИ, причем максимальная эффективность отмечена при раннем начале терапии (в первые 24 часа от дебюта болезни). Существенно, что Эргоферон практически снижает необходимость назначения жаропонижающих средств, начиная с первого дня терапии. Вместе с тем Эргоферон даже при поздно начатом лечении способствует профилактике бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков.

Препарат Эргоферон имеет высокий профиль безопасности в сочетании с хорошей переносимостью [24–26].

Пульмонологам, терапевтам, инфекционистам хорошо известно, что ОРВИ являются наиболее частой причиной обострения хронических заболеваний легких. Несмотря на то, что 90–95% инфекций верхних дыхательных путей вызываются вирусами, в 75% случаев лечения ОРВИ в амбулаторных условиях необоснованно назначают антибиотики [27]. Между тем в соответствии с современными стандартами лечения респираторных вирусных инфекций больному, страдающему хронической патологией органов дыхания, с первых часов заболевания должна назначаться этиотропная терапия противовирусными препаратами. Кроме того, у данной категории пациентов, с учетом тяжести фоновой патологии, необходимо на ранних этапах начинать противовоспалительное лечение [27].

Клиническая эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и БА была изучена в ходе сравнительного рандомизированного клинического исследования в параллельных группах, проведенного на базе аллергологического отделения 57 ГКБ г. Москвы в ноябре 2011 — марте 2012 гг. В исследование было включено 66 госпитализированных больных, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст $43,2 \pm 8,2$ года) с симптомами ОРВИ (лихорадкой, признаками интоксикационного и ката-

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

НОВЯБРЬ 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

ЯНВАРЬ X ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

19–22 января, Москва, Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр (пл. Европы, 2)
МЕДИ Экспо
Тел.: (495) 721-8866
www.reproductive-congress.ru

ФЕВРАЛЬ ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 12-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

5–6 февраля, Москва, Кутузовский проспект,
2/1, стр.1, конгресс парк гостиницы
«Рэдиссон Роял».
www.veinconference.paininfo.ru

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

12–14 февраля, Москва, ЦМТ,
Краснопресненская набережная, д. 12
Союз педиатров России
Тел.: (499) 134-1308
www.pediatr-russia.ru

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

реклама

рального синдромов). В ходе исследования показано, что у пациентов, использующих для лечения ОРВИ Эргоферон, купирование основных катаральных и общеперитонических проявлений ОРВИ происходило значительно быстрее, чем у не принимавших этот препарат, и не было необходимости назначения антибиотиков. Не наблюдалось аллергических реакций и других побочных эффектов на прием Эргоферона, что немаловажно для пациентов такого профиля. В выводах по результатам исследования автор подчеркивает хорошую переносимость и высокую эффективность Эргоферона у пациентов аллергологического профиля, что делает его применение перспективным направлением в лечении ОРВИ в клинике респираторных болезней [27].

Эргоферон фактически не имеет противопоказаний и сочетается со всеми симптоматическими и антибактериальными препаратами, которые применяются в лечении гриппа и ОРВИ. Эффект от лечения наступает быстро, а комплексное действие Эргоферона соответствует современным принципам терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций.

Проведено еще одно интересное исследование, продемонстрировавшее эффективность Эргоферона в комплексной терапии внебольничной пневмонии как осложнения ОРВИ.

Стоит сказать несколько слов и об изучении эффективности и безопасности применения Эргоферона у пожилых и старых пациентов. В 2013 году были опубликованы результаты клинического исследования эффективности и безопасности применения Эргоферона для лечения ОРВИ у пациентов в возрасте от 60 до 83 лет, продемонстрировавшие целесообразность назначения Эргоферона больным и в этих возрастных группах. Таким образом, новый отечественный оригинальный препарат Эргоферон показан для лечения гриппа и ОРВИ у пациентов различного возраста, в том числе с хроническими заболеваниями дыхательных путей и отягощенным анамнезом.

Итак, в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг., характеризующемся социркуляцией различных типов и подтипов вируса гриппа, появлением новых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, отечественное здравоохранение располагает необходимыми для профилактики и лечения вакцинами и противовирусными препаратами.

Литература

1. <http://rospotrebнадзор.ru/news>.
2. <http://www.who.int/ru>.
3. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Выпуск № 211, март 2014 г.
4. Бургасова О. А., Краева Л. А., Петрова И. С., Келли Е. И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной Streptococcus equi // Инфекционные болезни. 2015, т. 13, № 1, с. 71–74.
5. Beale J., Jayaraman A., Jackson D. J. et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation // Science Translational Medicine. 2014, Oct. Vol. 6, p. 256.
6. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. акад. РАМН, проф. О. И. Киселева, д.м.н. Л. М. Цыбаловой, академика РАМН, проф. В. И. Покровского. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. 496.
7. <http://www.cdc.gov>.
8. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
9. Кареткина Г. Н. Инфлюэнца, испанка, ОРВИ... // Современный журнал поликлинического врача «iDOCTOR». 2012, № 12, с. 10–15.
10. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов) // Современная медицина: избранные вопросы. 2015, № 1, с. 2–56.
11. Madud M., Curkendall S., Blumentals W. A. Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection // Cardiology. 2008; 113: 98–107.
12. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009 // Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84: 227–248.
13. Pirall A., Moreno A., Orlandi M. et al. Swine influenza A (H3N2) virus infection in immunocompromised man, Italy, 2014 // Emerging Infect. Dis. 2015. Vol. 21. № 7. P. 1898–1191.
14. Smith J. R., Ariano R. E., Toovey S. J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. 2010. Vol. 3. № 38. P. 31–39.
15. Xingwang L., Yelong S. et al. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1 N1) 2009 virus infection, Peoples Republic of China, 2009 // Emerging Infect. Dis. 2009. Vol. 15. № 9. P. 1418–1422.
16. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты (2-е изд-е): Справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 312 с.
17. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
18. Максакова В. Л., Васильева И. А., Ерофеева М. К. Применение препарата «Кагоцел» для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Медлайн-экспресс. 2009, № 1, с. 42–45.
19. Малышев Н. А., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Ершов Ф. И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium medicum. 2005, т. 7, № 10, с. 831–835.
20. Меркулова Л. Н., Колобухина Л. В., Кистенев Л. Б. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клин. фармакология и терапия. 2002, 11 (5), с. 21–23.
21. Ситников И. Г., Еганян Г. А., Гронна Л. Г. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования // Лечащий Врач. 2015, № 9, с. 2–7.
22. Харламова Р. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Детские инфекции. 2008, № 4, с. 28–35.
23. Харламова Р. С., Кладова О. В., Учайкин В. Ф. и др. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста // Эпидемиология и инфекции. 2012, № 1, с. 32–40.
24. Веревишников В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // Антибиотики и химиотерапия. 2011, т. 56, № 9–10, с. 23–26.
25. Костинов М. П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Инфекционные болезни. 2011, № 4, с. 29–34.
26. Степанищева Л. А., Сосновских И. В., Кучина Т. Ф. и др. Эргоферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» // Доктор. Ру. Специальный выпуск, 23–27 апреля 2012 г. С. 31–38.
27. Княженская Н. П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы // Поликлиника. 2012, № 3, с. 92–95.
28. Atkins C. Y., Patel A., Taylor T. H. et al. Estimating effect of antiviral drug use during Pandemic (H1 N1) 2009 outbreak, United States // Emerging infect. Dis. 2011. Vol. 17. № 9. P. 1591–1598.

Особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практике.

Проблема антибиотикорезистентности

Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

В. Н. Кузьмин¹, доктор медицинских наук, профессор

К. Н. Арсланян, кандидат медицинских наук

Э. И. Харченко, кандидат медицинских наук

О. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Рассмотрены особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практике, факторы, определяющие выбор и адекватное применение антибактериальных препаратов, а также подходы к преодолению устойчивости бактерий к антибиотикам и перспективы применения бактериофагов в антимикробной терапии.

Ключевые слова: акушерская практика, антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, бактериофаги.

Abstract. Characteristics of antibacterial preparations application in obstetrical practice were considered, as well as factors determining selection and relevant application of antibacterial preparations, and approaches to overcoming resistance of bacteria to antibiotics and prospects of bacteriophage application in antimicrobial therapy.

Keywords: obstetrical practice, antibacterial preparations, antibiotic-resistance, bacteriophages.

Антибактериальные препараты являются важным и часто главным компонентом комплексной терапии инфекционной патологии в акушерской практике, их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения, благоприятные акушерские и неонатальные исходы.

В России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета неоригинальных) приближается к 200. В США показано, что одними из самых часто назначаемых беременным препаратов являются антибиотики: 3 из 5 применяемых препаратов во время беременности являются антибактериальными средствами. Несмотря на то, что небольшое количество исследований выявили возможные негативные последствия антибактериальной терапии во время беременности, частота использования противомикробных препаратов при гестации остается в значительной степени неизвестной.

Необходимо сказать, что микробиологической особенностью гнойно-

воспалительных заболеваний в акушерстве, гинекологии и неонатологии является полимикробная этиология данных заболеваний. Среди возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у беременных и родильниц доминируют условно-патогенные энтеробактерии (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.), часто в ассоциации с облигатными анаэробами семейства бактероидов — *Prevotella* spp. и анаэробными кокками. В последние годы увеличилась роль энтерококков в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и неонатологии, что, по-видимому, связано с устойчивостью этих бактерий к цефалоспорином, широко используемым в акушерской практике. Общие закономерности динамики этиологической структуры гнойно-воспалительных заболеваний позволяют сказать, что в каждом стационаре имеются определенная эпидемиологическая ситуация, биологические особенности возбудителей и их чувствительность к антибиотикам, в связи с чем необходим локальный мониторинг за видовым составом и антибиотикорезистентностью выделяемых микроорганизмов, определяющий выбор препаратов для профилактики и лечения заболевания. Применение антибактериальных пре-

паратов в акушерской практике имеет ряд особенностей, которые следует учитывать для эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии может быть эффективной только с учетом их клиники, этиологии, патогенеза и ряда особенностей, возникающих в организме беременных женщин и определяющих правильный выбор и адекватное применение антибактериальных препаратов.

Во время беременности антибактериальная терапия должна быть направлена на ликвидацию инфекции, предупреждение заражения плода и новорожденного, а также развития послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Рациональное и эффективное применение антибиотиков при беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии Управления по санитарному контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA));

¹ Контактная информация:
vknuzmin@rambler.ru

- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности, необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробных препаратов в I триместре гестации;
- в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Антибактериальные препараты для использования в акушерской практике не должны обладать ни тератогенными, ни эмбриотоксическими свойствами; по мере возможности при максимальной эффективности быть малотоксичными, с минимальной частотой нежелательных лекарственных реакций. Ряд современных антибиотиков полностью удовлетворяет этим требованиям, в частности ингибиторозащитные пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Современная антибиотикотерапия отдельных нозологических форм начинается с эмпирического лечения, когда антибиотики вводят сразу после диагностирования заболевания с учетом возможных возбудителей и их чувствительности к препаратам. При выборе препарата для стартовой терапии учитывают известные литературные данные о его спектре действия на микроорганизмы, фармакокинетических особенностях, этиологической структуре данного воспалительного процесса, структуре антибиотикорезистентности. Перед началом терапии следует получить материал от больной для проведения микробиологического исследования. С первых дней заболевания целесообразно назначать антибиотик или комбинацию антибиотиков, максимально перекрывающих спектр возможных возбудителей заболевания. Для этого необходимо использовать комбинации синергидно действующих антибиотиков с дополняющим друг друга спектром действия или один препарат с широким спектром действия. При положительной динамике заболевания на основании результатов микробиологического исследования можно перейти на препараты более узкого спектра действия. После выделения возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам при отсутствии клинического эффекта от начатой эмпирической терапии целесообразно продолжить лечение тем препаратом, к которому, по данным анализа, чувствителен возбудитель заболевания. Целенаправленная монотерапия часто бывает более эффективна, она выгоднее и в эконо-

мическом отношении. Комбинация антибактериальных препаратов показана при лечении заболеваний полимикробной этиологии с целью снижения возможности развития антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий, для использования преимущества совместного действия антибиотиков, в т.ч. уменьшения дозы используемых препаратов и их побочного действия. Однако следует учитывать, что комбинированная терапия, как правило, менее выгодна экономически, чем монотерапия.

Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии должна быть системной, а не локальной. При системном лечении удается создать необходимую концентрацию антибиотиков в крови и очаге поражения, поддерживая ее требуемое время. Местное использование антибактериальных препаратов не позволяет достигнуть указанного эффекта, что в свою очередь может привести к селекции резистентных штаммов бактерий и недостаточной эффективности проводимой локальной антибиотикотерапии.

Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современной медицины. Устойчивость микроорганизмов различают двух типов: первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишеней для лекарственного вещества, непроницаемостью мембраны клетки, ферментативной активностью возбудителя; и вторичную, приобретенную, — при использовании ошибочных доз препарата и др.

«Если современная медицина ... в корне не пересмотрит отношение к использованию антибиотиков, рано или поздно наступит постантибиотическая эпоха, в которой многие распространенные инфекционные заболевания лечить станет нечем, и они вновь будут уносить множество человеческих жизней. Станут невозможными хирургия, трансплантология и многие другие отрасли медицины...» Эти горькие слова генерального директора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доктора Маргарет Чен, произнесенные во Всемирный день здоровья 2011 года, сегодня звучат еще актуальнее. Бактерии с лекарственной устойчивостью стремительно распространяются по планете. Все больше основных лекарственных средств перестает действовать на бактерии. Арсенал терапевтических средств стремитель-

но сокращается. В наши дни в странах Европейского Союза, Норвегии и Исландии ежегодно около 25 тыс. человек умирают от инфекций, вызванных резистентными бактериями, причем большинство таких случаев наблюдается в больницах. Отечественная проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов также расценена как угроза национальной безопасности, что подтверждает Всемирный экономический форум, включивший Россию в список стран с глобальным риском, поскольку 83,6% российских семей бесконтрольно принимают противомикробные препараты. По данным Минздрава РФ, около 16% россиян на сегодняшний момент имеют антибиотикорезистентность. При этом 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, и поэтому назначают себе антибиотики при первых симптомах ОРВИ и гриппа. В настоящее время 60–80% врачей в РФ для перестраховки назначают антибиотики, не проверяя, будет ли он действовать на данный штамм бактерии у данного конкретного пациента. Мы собственными руками выращиваем монстров — супербактерии. Вместе с этим за последние 30 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в настоящее время.

Ключевая причина развития резистентности — ненадлежащее использование антимикробных препаратов, такое как:

- применение препаратов без необходимости или же против заболевания, которое данный препарат не лечит;
- прием препаратов без назначения медицинским специалистом;
- несоблюдение предписанного режима приема антибиотиков (недостаточное или чрезмерное применение препаратов);
- излишнее назначение антибиотиков врачами;
- передача антибиотиков другим лицам или использование остатков предписанных лекарственных средств.

Устойчивость ставит под угрозу достижения современной медицины. Возвращение в доантибиотиковую эру может привести к тому, что многие инфекционные болезни в будущем станут неизлечимыми и неконтролируемыми. Во многих странах уже сейчас действуют государственные програм-

мы по борьбе с антибиотикорезистентностью.

Термин «супербактерия» (superbug) в последние годы стал все чаще появляться не только в профессиональной литературе, но и в СМИ для немедицинской аудитории. Речь идет о микроорганизмах, обладающих устойчивостью ко всем известным антибиотикам. Как правило, супербактериями оказываются внутрибольничные штаммы. Появление устойчивости к антибиотикам — это естественный биологический феномен, отражающий в действии эволюционные законы изменчивости и естественного отбора Чарльза Дарвина с той лишь разницей, что в качестве фактора «отбора» выступает деятельность человека, а именно — нерациональное применение антибиотиков. Устойчивость бактерий к антибиотикам развивается вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость. Оказалось, что супербактерии отличаются от остальных наличие фермента металло- β -лактамазы-1 Нью-Дели (NDM1; впервые он был обнаружен именно в Нью-Дели). Энзим обеспечивает резистентность к одному из наиболее действенных классов антибиотиков — карбапенемам. Как минимум каждый десятый штамм бактерий, несущих ген фермента NDM1, обладает дополнительным, пока не расшифрованным набором генов, обеспечивающим панрезистентность, — ни один антибиотик не способен воздействовать на этот микроорганизм ни бактерицидно, ни даже бактериостатически. Вероятность передачи гена NDM1 от бактерии к бактерии велика, так как он обнаружен в плазмидах — дополнительных внехромосомных носителях генетической информации. Эти формы жизни передают друг другу генетический материал горизонтально, без деления: они соединяются попарно цитоплазматическими мостиками, по которым из одной клетки в другую транспортируются кольцевые РНК (плазмиды). Разновидностей бактерий, включившихся в «суперпроцесс», становится все больше. Это в первую очередь возбудители анаэробной и аэробной раневой инфекции — клостридии, золотистый стафилококк (в некоторых странах устойчивыми к одному или многим антибиотикам являются более 25% штаммов этого инфекта), клебсиеллы, ацинетобактер, псевдомонады. А также самый

частый патоген при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей — кишечная палочка.

Очень важно в борьбе с проблемой резистентности соблюдение правил назначения антимикотиков и антибиотиков. На фоне наступающих супербактерий стали появляться оптимистичные сообщения о том, что найдены способы борьбы с непобедимым врагом. Одни уповают на бактериофаги, другие — на покрытия с нанопорами, притягивающие любые бактерии за счет разности зарядов, третьи упорно ищут новые антибиотики.

К медицинским возможностям преодоления антибиотикорезистентности относят применение альтернативных способов лечения инфекционных процессов. В США, Европе и России происходит ренессанс таргетной терапии инфекций с помощью бактериофагов. Преимуществами фаготерапии является ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в т.ч. в биопленках, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, т.е. «автоматическое дозирование», отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность во время беременности, хорошая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс. Назначение бактериофагов можно без преувеличений назвать высокоспецифичной антибактериальной терапией. Исторически единственными лекарственными средствами, подавляющими рост бактерий, были антибактериальные вирусы — бактериофаги. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства.

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в т.ч. и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков.

Таким образом, в условиях формирования антимикробной резистентности, формирования устойчивых

бактериальных пленок необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах приобретает все большую значимость. Перспективы применения бактериофагов касаются не только антимикробной терапии, но и высокоточной диагностики, а также онкологии.

Но все это не должно успокаивать. Бактерии все равно умнее, быстрее и опытнее нас! Самый верный путь — тотальное изменение системы использования антибиотиков, ужесточение контроля, резкое ограничение доступности препаратов без рецепта, запрет на нелечебное использование антибиотиков в сельском хозяйстве. В США принята программа «GetSmart» («Соображай!»), ориентированная на разумное использование антибиотиков. Канадская программа «Do bugs need drugs?» («А нужны ли микробам лекарства?») сократила почти на 20% применение антибиотиков при инфекциях дыхательных путей. В России же пока проблема широкого и бесконтрольного использования антибиотиков обсуждается мало и не встречает активного противодействия медицинского сообщества и государственных структур, регулирующих обращение лекарственных средств.

Во втором квартале 2014 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в т.ч. России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах мира, независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 г. со своей стороны стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистентностью в стране является национальным приоритетом. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. Для преодоления данной проблемы в 2014 г. был успешно проведен ряд саммитов специалистов по антибактериальной терапии в Самаре, Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и Новосибирске. Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной

политике Совета Федерации активно занимается разработкой стратегических направлений по данной проблеме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах РФ и донести наши идеи до Министерства здравоохранения и Правительства РФ. Всемирная организация здравоохранения рекомендует реальные меры по профилактике инфекций на самом начальном этапе — за счет улучшения гигиены и доступа к чистой воде, борьбы с инфекциями в медицинских учреждениях и вакцинации, а также обращает внимание на необходимость разработки новых лекарственных средств и диагностических тестов микробной резистентности, а также разработку национальных рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков и национальных регламентов для контроля их соблюдения. Примером действенности этих мер являются национальные компании в странах Европы. Например, принятая в Таиланде программа «Антибиотики: разумный подход» направлена на ужесточение контроля за назначением и отпуском антибактериальных препаратов и адресована как врачам, так и пациентам. Первоначально были разработаны и внедрены изменения принципов назначения антибиотиков, что привело к снижению объема их потребления на 18–46%. Далее созданы децентрализованные сети, объединившие местных и центральных партнеров, для дальнейшего расширения программы. В Австралии был принят комплексный пакет мер, направленных на повышение культуры потребления антибиотиков. Ключевая роль в сдерживании антимикробной резистентности с учетом многолетнего периода борьбы с ней в настоящее время отводится правительствам и политикам, а также обучению работников здравоохранения. Многие страны реализуют программы непрерывного обучения по рациональному применению антибиотиков.

Анализ литературных источников, отчетов по выполнению задач глобальной стратегии и резолюций по антибиотикорезистентности показал малое количество сведений об участии России в данном мировом процессе, чему свидетельство недостаток проведенных исследований в этой области. В связи с этим перед отечественным здравоохранением стоят задачи

по созданию надежной системы надзора за применением антибиотиков, организации сети наблюдения за антибиотикорезистентностью, систематического сбора данных антибиотикограмм и распространении клинических последствий этого явления. Для преодоления устойчивости бактерий к антибиотикам необходим системный межведомственный подход и активные действия на национальном уровне. ■

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15–15–00109).

Литература

1. Балушкина А. А., Тютюнник В. Л. Основные принципы антибактериальной терапии в акушерской практике // Русский медицинский журнал. Акушерство и гинекология. 2014. № 19. С. 1425–1427.
2. Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воробьева С. Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Трида-Х, 2004. 176 с.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
4. Козлов Р. С., Голуб А. В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2011. № 13 (4). С. 322–334.
5. Кузьмин В. Н. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium medicum. 2009. № 6, т. 11, с. 21–23.
6. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. акад. РАМН В. Н. Серова, акад. РАМН Г. Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Изд-во НИИ АХ СГМА, 2007. 384 с.
8. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры. Всемирная организация здравоохранения, 2013. 130 с.
9. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009) // J. Antimicrob. Chemother. 2011. Vol. 66 (6). P. 3–12.
10. Broe A., Pottegard A., Lamont R. F. et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics // BJOG. 2014. Vol. 121 (8). P. 988–996.
11. Lapinsky S. E. Obstetric infections // Crit. Care Clin. 2013. Vol. 29 (3). P. 509–520.
12. Antimicrobial resistance Global Report on surveillance 2014/226 Ap.2.2 Guiding WHO documents for surveillance of AMR General and comprehensive recommendations. Available at: [http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/WHO%20Global%20Strategy%20for%20Containment%20of%20Antimicrobial%20Resistance).
13. Reporting protocol: The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Version 3, 2013. 43 с.
14. Expert consultation on antimicrobial resistance/Report on a meeting Edited by: Dr Bernardus Ganter, Dr John Stelling. World Health Organization, 2011. Available at: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
15. The bacterial challenge: time to react/European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2009. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>.
16. European strategic action plan on antibiotic resistance 2011–2016/Dr Guenael Rodier, Director, Division of Communicable Diseases, Health Security and Environment — Европейский региональный комитет ВОЗ, 61 сессия, 12–15.09.2011.
17. Zsuzsanna Jakab. Prevention of health-care-associated infections (HAI) and antimicrobial resistance (AMR) in Europe WHO/V International Conference on Patient Safety, Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance, Madrid, Spain, 2010.
18. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe // Lancet Infectious Diseases. 2014. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4).
19. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases // Treatment Guidelines. 2006. MMWR 2006; 55 (№ RR-11).
20. Bonnin R. A., Poirel L., Carattoli A. et al. Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from Escherichia coli ST131 // PLoS One. 2012. № 7 (4). e34752. Epub 2012. Apr 12.
21. Leski T., Vora G. J., Taitt C. R. Multidrug resistance determinants from NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae in the USA // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. № 17. Epub ahead of print.
22. Tateda K. Antibiotic-resistant bacteria and new directions of antimicrobial chemotherapy // Rinsho Byori. 2012. № 60 (5). P. 443–448.
23. Bolan G. A., Sparling P. F., Wasserheit J. N. The emerging threat of untreatable gonococcal infection // N. Engl. J. Med. 2012. № 9; 366 (6). P. 485–487.
24. Preventing Hospital-Acquired Infection // Clinical Guidelines. 2000. P. 42.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy // Green-top Guideline. 2012. № 64 a.
26. Rivers E. P., Katranji M., Jaehne K. A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later // Minerva Anestesiologica. 2012. № 78 (6). P. 712–724.
27. SOGC clinical practice guideline Antibiotic Prophylaxis // Obstetric Procedures. 2010. № 247.

Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС

В. М. Студеникин¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

Ю. С. Акоев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматривается головная боль напряжения (ГБН) и подходы к ее лечению в различных возрастных группах. Подчеркивается роль нестероидного противовоспалительного средства ибупрофен. Упомянуты методы комбинированной и альтернативной терапии ГБН.

Ключевые слова: ибупрофен, головная боль напряженного типа, цефалгия, альтернативная терапия, комбинированная терапия, дети, взрослые.

Abstract. The article focuses on tension-type headache and approaches to its treatment in various age groups. The role of non-steroid anti-inflammatory drug ibuprofen is emphasized. Complementary and alternative therapies for tension-type headache are considered.

Keywords: ibuprofen, tension-type headache, cephalgia, alternative therapy, complementary therapy, children, adults.

Головная боль напряженного типа (англ. tension type headache), или просто головная боль напряжения (ГБН), — частая патология у пациентов старше 5-летнего возраста [1]. Это вариант первичной головной боли (цефалгии), возникающей в ответ на психическое напряжение, появляющееся в результате острого или хронического стресса [1, 2].

Психическое напряжение при ГБН может сочетаться с напряжением мышц скальпа (лобных, височных, затылочных), формирующих шлем головы. ГБН встречается во всех возрастных группах (она чаще отмечается среди представительниц женского пола) [1–3].

Основные сведения о ГБН

В настоящее время в неврологической практике принято пользоваться Международной классификацией головной боли II пересмотра (МКГБ-II), предложенной в 2003 г. [4]. ГБН относится к разделу I «Первичные головные боли» (наряду с мигренью и другими первичными цефалгиями) [4]. В 2013 г. Классификационным комитетом по головной боли Международного общества головной боли (International Headache Society, IHS) был представлен обновленный вариант МКГБ-III (так называемая «бета-версия»), кото-

рый в настоящее время еще не считается полным и окончательным [5]. Как и предшественники МКГБ-III (МКГБ-I и МКГБ-II), указанная классификация не в полной мере соотносится с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), используемой в практической деятельности для кодирования диагнозов [6].

В МКБ-10 в настоящее время представлены следующие основные коды для категоризации ГБН:

- G44.2 Головная боль напряжения (напряженного типа): частая, нечастая, хроническая.
- G44.20 Нечастая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.
- G44.21 Частая эпизодическая ГБН.
- G44.22 Хроническая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.
- G44.23 Хроническая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.
- G44.28 Возможная ГБН (возможная частая, возможная нечастая, возможная хроническая ГБН) [6].

Международной ассоциацией по изучению боли (The International Association for the Study of Pain, IASP) предложены следующие критерии ГБН:

- 1) длительность эпизода ГБН не < 30 мин (при эпизодической ГБН — от 30 мин до 7 ч, при хронической ГБН — непрекращающаяся головная боль);
- 2) характер ГБН: сжимающий, стягивающий, сдавливающий, монотонный;

локализация ГБН: диффузная, двухсторонняя (одна сторона может болеть интенсивнее); типичное описание ГБН пациентами: «голову стянуло шлемом, обручем, каской, капюшоном»;

- 3) ГБН не усиливается от привычной повседневной физической деятельности [7].

На высоте ГБН у пациентов могут появляться следующие сопровождающие симптомы: болезненное восприятие звуков (фонофобия) или светобоязнь (фотофобия), отсутствие аппетита или тошнота [7].

Основные факторы риска ГБН описаны К. Е. Waldie и соавт. (2014) на примере 11-летних пациентов [8].

Этиология и патогенез ГБН

В. В. Осипова (2010) указывает, что хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, выполненные на протяжении последних лет, подтвердили ее нейробиологическую природу и комплексный механизм развития этого вида первичной цефалгии [9]. Современные представления о патогенезе ГБН включают следующие основные механизмы: 1) психическое напряжение (острый или хронический стресс); 2) снижение болевого порога (в том числе мышц и фасций); 3) недостаточность нисходящих тормозных путей ствола мозга, что приводит к напряжению перикраниальных мышц и возникновению головной боли.

¹ Контактная информация:
studenikin@nczd.ru

Эмоциональный фактор продолжает оставаться одним из важнейших в этиологии эпизодической и хронической форм ГБН (преходящие эмоциональные переживания, хроническое эмоциональное напряжение). Это подтверждается новейшими исследованиями, выполненными Н. Kikuchi и соавт. (2015) [10]. Еще одной значимой причиной является фактор мышечно-го напряжения, приводящего к формированию мышечно-тонического синдрома (болезненное напряжение мышц, оплетающих голову и шею) [2, 9]. К мышечному напряжению приводят ситуации, связанные с длительным или вынужденным неудобным положением головы и шеи. Таким образом, эмоциональный стресс является фактором, индуцирующим и поддерживающим мышечное напряжение, что, по мнению В.В. Осиповой (2010), приводит к формированию порочного круга «стресс — мышечное напряжение — боль» [9].

Повторное напряжение мышц в ответ на эмоциональный стресс вызывает их рефлекторное сокращение и ишемизацию, что сопровождается перевозбуждением спинальных нейронов, повышением чувствительности болевых мышечных рецепторов и нарушениями позы. В результате происходит еще большее усиление цефалгического синдрома. Схематические механизмы формирования дисфункции перикраниальных мышц (мышечно-тонический синдром) можно представить следующим образом: рефлекторное напряжение мышц → ишемизация мышц → усиление синтеза альгогенов и сенситизация ноцицепторов → перевозбуждение спинальных нейронов и нарушения позы → дисфункция перикраниальных мышц.

Шейный мышечно-тонический синдром при ГБН приводит к возникновению преходящих или постоянных болевых ощущений, а также чувства напряжения и дискомфорта в области затылка, задней поверхности шеи и надплечий, мышц лица — чаще жевательных и височных (помимо собственно головной боли) [9].

Лечение ГБН

Ведущая роль в лечении ГБН принадлежит нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Среди них безусловным лидером является ибупрофен (производное фенилпропионовой кислоты) [9, 10]. Этот препарат, изначально предназначавшийся для лече-

ния ревматоидного артрита, впоследствии занял одно из ведущих мест среди НПВС, применяемых для достижения болеутоляющего эффекта. В настоящее время ибупрофен используется более чем в 120 странах мира, в том числе в России, где наибольшую популярность получил ибупрофен (например, Нурофен) [9].

Именно ибупрофен предназначен для купирования острых эпизодов ГБН у пациентов различного возраста [10–12]. Этот факт подчеркивают S. Derry и соавт. (2015) [13]. В ряде случаев при лечении острых приступов ГБН используется комбинация ибупрофена с бензодиазепинами (диазепам, этилолам и др.) [14, 15]. При этом следует помнить о возможности реализации серьезных нежелательных эффектов, ассоциированных с применением бензодиазепинов [16].

В превентивной терапии ГБН применяются миорелаксанты (толперизон, баклофен), а также трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин). Определенная роль принадлежит режимным мероприятиям и диетотерапии [17]. Не случайно в ряде публикаций последних лет сообщается о роли «нейротрофических» факторов при ГБН. Этой проблеме посвящены работы R. V. Domingues и соавт. (2015), а также C. Folchini и P. A. Kowacs (2015) [18, 19]. Основные нейродисрегуляторные подходы при ГБН включают дотацию магния, кальция, витамина D, адекватное потребление воды, а также использование лекарственных трав [17].

M. Woolhouse (2005) указывает, что прием препаратов Mg в сравнительно высоких дозах (600 мг/сут) в течение 12 недель приводит к значительному снижению частоты ГБН (на 41,6%), а также к существенному уменьшению выраженности цефалгического синдрома [20]. Применение препаратов Ca может быть оправдано в связи с тем, что дефицит витамина D у пациентов с ГБН сопровождается остеопеническими состояниями. S. Prakash и соавт. (2009, 2010) подчеркивают, что витамин D обладает эффективностью в лечении ГБН у пациентов различного возраста (обычно назначается в сочетании с препаратами Ca) [21, 22]. Недостаточное потребление жидкости — одна из возможных причин ГБН. Правильный питьевой режим позволяет устранить этот этиологический фактор при ГБН.

Как указывалось выше, в лечении ГБН используются лекарственные травы, а также препараты на их осно-

ве. В частности, сравнительно широко применяются следующие лекарственные растения: 1) ромашка аптечная (*Matricaria recutita*) — для мышечной релаксации и снижения напряжения; 2) кава-кава (*Piper methisticum*) — с целью уменьшения выраженности цефалгического синдрома; 3) барвинок малый (*Vinca minor* L.) — для улучшения церебральной оксигенации; 4) лобелия (*Lobelia*) — с целью достижения седативного эффекта; 5) гинкго двухлопастный (*Ginkgo biloba*) — для улучшения церебральной гемодинамики [23].

Широко распространенные в нашей стране фармакологические препараты вено-тонического действия (Винпоцетин и Танакан), используемые для лечения ГБН (при сопутствующей венозной недостаточности), созданы на основе съедобных лекарственных растений (соответственно, полусинтетическое производное девинкана — алкалоида растения барвинок малый, *Vinca minor* L. и экстракт растения гинкго двухлопастный, *Ginkgo biloba*) [3]. В свою очередь, Y. Tong и соавт. (2015) подчеркивают роль в лечении ГБН «китайской растительной медицины» [24].

Заключение

Доказательная медицина отмечает роль НПВС (ибупрофен и др.) в лечении ГБН у всех возрастных категорий пациентов [25]. Несмотря на многообразие лекарственных средств, используемых в терапии ГБН, роль НПВС и в первую очередь ибупрофена следует признать ведущей [26, 27]. Большинство других описанных методов лечения ГБН являются комплементарными или альтернативными.

При ГБН представители НПВС (ибупрофен и др.) выполняют не только роль препаратов для симптоматического лечения этой разновидности первичной головной боли, но и являются средствами этиопатогенетической терапии. НПВС оказывают эффект на периферические и центральные механизмы цефалгии, включая триггерные миофасциальные зоны и повышенный тонус перикраниальных мышц.

Триггерные точки, обуславливающие возникновение ГБН, располагаются в трапециевидной и грудиноключично-сосцевидной мышцах, задней группе шейных мышц (подзатылочная и др.). Определенное значение имеют дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (с распространением боли на височную, около-



НУРОФЕН® для детей— препарат первого выбора при симптомах гриппа и ОРВИ*



Действует
через 15 минут
и до 12 часов**
от жара и боли



с 3 месяцев

с 6 лет

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

**По данным Pelen F, Verriere F. et al. Treatment of fever: Monotherapy with ibuprofen. Multicentre acceptability study conducted in hospital. Annales de P diatrie 1998;45(10):719-728. (Пелен Ф., Верьер Ф и др. Лечение лихорадки: ибупрофен в качестве монотерапии. Результаты много центрального исследования, проведенного в больнице. Дневники педиатрии.)

Рег. уд.: П N014745/01, П N013012/01. Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Номер материала: 000419. Дата выхода материала: август 2015. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ушную, затылочную, шейно-плечевую области) и сдавления сосудов спазмированной мышцей (ишемия, венозный застой, аккумуляция продуктов интермедиарного метаболизма). Стоит также отметить, что уменьшение концентрации β -эндорфина в цереброспинальной жидкости при ГБН указывает на снижение активности антиноцицептивных систем при описываемой патологии [28]. Чрезвычайно важно, что ибупрофен обладает не только анальгезирующим, но и противовоспалительным действием. В частности, он ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также уменьшает синтез простагландинов; противовоспалительный эффект препарата ибупрофен сопряжен с уменьшением проницаемости сосудов, улучшением микроциркуляции, снижением высвобождения из клеток медиаторов воспаления, подавлением энергообеспечения воспалительного процесса [29]. Этот момент приобретает особое значение в свете данных, представленных С. Della Vedova и соавт. (2013), обнаруживших стойкое повышение основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у пациентов с хронической ГБН, свидетельствующее, по их мнению, о наличии феномена так называемого «стерильного нейроваскулярного воспаления» при данном виде патологии [30].

Ибупрофен входит в Список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (2009), а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации № 2135-р от 30.12.2009 г. [31, 32].

Препарат Нурофен, представленный в нашей стране в различных лекарственных формах, обладает высокой эффективностью при лечении ГБН. ■

Литература

1. *Jarvis S.* Time to take tension-type headache seriously // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2015. 182: 1–2.
2. *Bendtsen L., Ashina S., Moore A., Steiner T.J.* Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment // *Eur. J. Pain.* 2015. Jul. 6. doi: 10.1002/ejp.748. [Epub ahead of print].
3. *Студеникин В. М., Горюнова А. В., Грибакин С. Г., Журкова Н. В.* и др. Цефалгия немигренозная. В кн.: Новые мишени в детской нейродетологии (коллективная монография). Гл. 11 / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2012. С. 146–160.
4. *Вознесенская Т. Г.* Вторая редакция Международной классификации головной боли (2003 г.) // *Неврол. журнал.* 2004. № 2: 52–58.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (HIS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia.* 2013. 33 (9): 629–808.
6. Международная классификация болезней (МКБ-10). Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней. М.: 2006. 741 с.
7. *Kropp P., Egli G., Sandor P.S.* Tension-type headache introduction and diagnostic criteria // *Handb. Clin. Neurol.* 2010. 97: 355–358.
8. *Waldie K.E., Thompson J.M., Mia Y., Murphy R.* et al. Risk factors for migraine and tension-type headache in 11 year old children // *J. Headache Pain.* 2014. 15: 60.
9. *Осипова В. В.* Головная боль напряжения: диагностика и терапия. Вестник семейной медицины. 2010. № 2: 26–30.
10. *Kikuchi H., Yoshiuchi K., Ando T., Yamamoto Y.* Influence of psychological factors on acute exacerbation of tension-type headache: investigation by ecological momentary assessment. *J. Psychosom. Res.* 2015. 79 (3): 239–242.
11. *Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И.* Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // *Вопр. практ. пед.* 2010. Т. 5 (5): 140–144.
12. *Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А.* Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике // *Лечащий Врач.* 2011. № 11: 82–84.
13. *Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A., Bendtsen L.* Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. 7: CD011474.
14. *Cvetkovic W., Strineka M., Knezevic-Pavlic M., Tumpic-Jakovic J., Lovrencic-Huzjzn A.* Analysis of headache management in emergency room. *Acta Clin. Croat.* 2013. 52 (3): 281–288.
15. *Hirata K., Tatsumoto M., Araki N., Takeshima T., Igarashi H., Shibata K., Sakai F.* Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern. Med.* 2007. 46 (8): 467–472.
16. *Krishnan A., Silver N.* Headache (chronic tension-type). *BMJ Clin. Evid.* 2009; 2009: 1205.
17. *Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И.* Диета при мигрени и других видах головной боли у детей // *Лечащий Врач.* 2013. № 1: 30–34.
18. *Domingues R.B., Duarte H., Rocha N.P., Teixeira A.L.* Neurotrophic factors in tension-type headache // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015. 73 (5): 420–424.
19. *Folchini C., Kowacs P.A.* Neurotrophic factors and tension-type headache: another brick in the wall? // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015. 73 (5): 377–380.
20. *Woolhouse M.* Migraine and tension headache: a complementary and alternative medicine approach // *Aust. Fam. Phys.* 2005. 34 (8): 647–651.
21. *Prakash S., Shah N.D.* Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? // *Headache.* 2009. 49 (8): 1214–1222.
22. *Prakash S., Mehta N.C., Dabni A.S., Lakhani O.* et al. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of vitamin D insufficiency? // *J. Headache Pain.* 2010. 11 (4): 301–307.
23. *Balch P.A.* Headache: In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements. 4th ed. New York: Avery. 2006; 455–460.
24. *Tong Y., Yu L., Sun Y.* Chinese herbal therapy for chronic tension-type headache. *Evid. Based Complement // Alternat. Med.* 2015. 2015: 208492.
25. *Becker W.J., Findlay T., Moga C., Scott N.A.* et al. Guideline for primary care management of headache in adults // *Can. Fam. Physician.* 2015. 61 (8): 670–679.
26. *Pierce C.A., Voss B.* Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // *Ann. Pharmacother.* 2010. 44 (3): 489–506.
27. *Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J.* Systemic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. 25 (9): 2207–2222.
28. *Яхно Н. Н., Парфенов В. А., Алексеев В. В.* Головная боль (справочное руководство для врачей). М.: Р-Врач. 2000. 150 с.
29. *Морозова Т. Е., Рыкова С. М.* Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов // *Лечащий Врач.* 2013. № 1: 75–79.
30. *Della Vedova C., Cathcart S., Donhalek A., Lee V., Hutchinson M.R., Immink M.A., Hayball J.* Peripheral interleukin-1 β levels are elevated in chronic tension-type headache patients // *Pain Res. Manag.* 2013. 18 (6): 301–306.
31. WHO model list of essential medicines. 16th list. March 2009. 39 p. <http://www.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
32. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. № 2135-р. Москва. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Российская газета. Федеральный выпуск. 2010. № 5082.

Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста

М. Л. Абрамович

А. А. Плоскирева¹, кандидат медицинских наук

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В статье приведен обзор существующих подходов к оценке гематологических показателей у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями и представлен инновационный метод их оценки, позволяющий наиболее точно определить степень тяжести заболевания у детей разного возраста.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, оценка тяжести, гематологические показатели.

Abstract. The article gives a review of the present approaches to the evaluation of hematological indices in children with acute respiratory viral infections. An innovative method of their evaluation which allows to define the level of severity of the disease in children of different age groups, was presented.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, severity evaluation, hematological indices.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) представляют собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной педиатрической практики. По данным официальной статистики, около 70% всех зарегистрированных случаев острых респираторных инфекций в Российской Федерации приходится на долю пациентов в возрасте младше 14 лет; ОРИ в структуре инфекционных заболеваний детей составляют более 90%, из них на острые инфекции верхних дыхательных путей и грипп приходится до 90% [2, 4]. Стабильно высокий уровень заболеваемости ОРИ, большая социальная значимость данной патологии (угроза биологической безопасности, быстрое пандемическое распространение), рост количества резистентных штаммов возбудителей диктуют необходимость разработки и научного обоснования универсальных маркеров течения данного заболевания — оценочных критериев, применимых в лечебной практике и не являющихся экономически обременительными для лечебно-профилактических учреждений.

С целью оптимизации тактики лечения актуальными являются: стандартизация методик оценки клиничко-лабораторных показателей при ОРИ; установление

особенностей лабораторных показателей при ОРИ различной этиологии; оценка риска развития бактериальных осложнений и разработка прогностических критериев.

Традиционно в клинической практике проводится оценка гематологических показателей, в том числе в динамике. Особую значимость такая оценка приобретает при ведении пациентов с инфекционной патологией, учитывая выраженную реакцию гемограммы на инфекционный процесс и ее изменчивость в процессе лечения. В остром периоде заболевания, как правило, отмечаются существенные изменения показателей лейкоцитарной формулы, некоторых биохимических и серологических данных, при этом эти изменения могут носить разнонаправленный характер в зависимости от вида возбудителя, формы тяжести заболевания и возраста пациента.

Одним из наиболее перспективных направлений анализа гематологических показателей является приведение множества отдельных параметров к единому математическому значению, что позволяет стандартизировать и унифицировать клиничко-лабораторные данные. Использование интегральных оценок гематологических показателей пациентов в динамике представляется перспективным для выявления клиничко-лабораторных особенностей ОРИ различной этиологии, а также для определения формы тяжести, риска развития бактериальных осложнений. При этом

статистически значимые отклонения в показателях гемограммы в динамике, как полученных рутинными методами, так и интегральных, позволяют оценить эффективность и безопасность терапии при ОРИ у детей, что позволит создать алгоритмы динамического мониторинга качества проводимой терапии.

Применительно к оценке результатов клинических исследований одним из направлений интегральной оценки лабораторных данных является расчет лейкоцитарных индексов. Большой научно-практический потенциал использования подобных индексов подчеркивают многие авторы [3, 6], показывая их применимость в широком диапазоне нозологических форм, от инфекционных болезней до острой хирургической патологии. Наиболее изученными являются лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу [5], по В.К. Островскому [8, 9], по Б.А. Рейсу [10], ядерный индекс по Г.Д. Даштаганц [1], индекс сдвига лейкоцитов крови [13], интегральный коэффициент ухудшения крови [11], энтропия лейкоцитарной формулы [12]. При их расчете используют относительные (выраженные в процентах) величины компонентов лейкоцитарной формулы, определение которых входит в рутинную клиничко-лабораторную практику всех лечебно-профилактических учреждений. Использование интегральных показателей лейкоцитарной формулы

¹ Контактная информация:
antonina@ploskireva.com

Таблица 1

Лейкоцитарные индексы и их клиническое значение		
Название	Формула	Клиническое значение
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу	$\frac{(4\text{Миело}\% + 3\text{Мета}\% + 2\text{ПЯ}\% + 1\text{СЯ}\%) \times (\text{Плазм}\% + 1)}{(\text{Моно}\% + \text{Лимф}\%) \times (\text{Эо}\% + 1)}$	Маркер интоксикации
ЛИИ по В. К. Островскому	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\% + \text{Мета}\% + \text{Миело}\% + \text{Плазм}\%)}{(\text{Моно}\% + \text{Лимф}\% + \text{Плазм}\%)}$	Маркер интоксикации
ЛИИ по Б. А. Рейсу	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\% + \text{Мета}\% + \text{Миело}\%)}{(\text{Моно}\% + \text{Лимф}\% + \text{Плазм}\%)}$	Маркер интоксикации
Ядерный индекс степени эндотоксикоза по Г. Д. Даштаянц	$\frac{(\text{Моно}\% + \text{Мета}\% + \text{ПЯ}\%)}{\text{СЯ}\%}$	Маркер степени эндотоксикоза
Индекс сдвига лейкоцитов крови (Н. И. Яблучанский)	$\frac{(\text{Миел}\% + \text{Мета}\% + \text{ПЯ}\%)}{\text{СЯ}\%}$	Маркер степени сдвига лейкоцитарной формулы влево
Индекс аллергизации	$\frac{(\text{Лимф}\% + 10 \times (\text{Эо}\% + 1))}{(\text{Нейтрофилы}\% + \text{Моно}\% + \text{Базо}\%)}$	Маркер степени аллергизации
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\%)}{\text{Лимф}\%}$	Маркер степени сдвига лейкоцитарной формулы влево или вправо
Индекс Гаркави	$\frac{\text{Лимф}\%}{\text{СЯ}\%}$	Отражает адаптивный потенциал организма
Индекс резистентности организма	$\frac{\text{Лейк}}{\text{Возраст (лет)} \times \text{ЛИИ по Кальф-Калифу}}$	Снижение указывает на возможность развития инфекционных осложнений
Индекс Кребса	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\%)}{\text{Лимф}\%}$	Маркер интоксикации (упрощенный)
Кровно-клеточный показатель	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\% + \text{Эо}\% + \text{Базо}\%)}{(\text{Моно}\% + \text{Лимф}\%)}$	Маркер степени сдвига лейкоцитарной формулы
Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ	$\frac{\text{Лейк} \times \text{СОЭ}}{100}$	По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс	$\frac{(\text{Лимф}\% \times 10)}{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\% + \text{Мета}\% + \text{Миело}\% + \text{Эо}\% + \text{Базо}\%)}$	Маркер степени сдвига лейкоцитарной формулы
Лейкоцитарный индекс	$\frac{\text{Лимф}\%}{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\% + \text{Мета}\% + \text{Миело}\%)}$	Отражает адаптивный потенциал организма (расширенный)
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов	$\frac{(\text{СЯ}\% + \text{ПЯ}\%)}{\text{Моно}\%}$	Маркер вирусных инфекций
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	$\frac{\text{Лимф}\%}{\text{Моно}\%}$	Маркер вирусных инфекций
Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов	$\frac{\text{Лимф}\%}{\text{Эо}\%}$	Маркер степени аллергизации (упрощенный)

Таблица 2

Формы тяжести ОРИ у пациентов разного возраста										
Возраст	Легкая		Средняя		Тяжелая		Достоверность различий, t			
	%	± %	%	± %	%	± %	Между группами	Легкая	Средняя	Тяжелая
Старше 5 лет (1)	12,5	7,40	37,5	10,83	50	11,18	1–2	-2,1*	-0,2	1,6
От 1 до 5 лет (2)	40,0	10,95	40	10,95	26,7	9,8	2–3	0,6	-0,9	0,9
До 1 года (3)	30,8	10,3	53,8	11,1	15,4	8,1	1–3	1,4	1,1	0,0

Примечание. *p < 0,05.

крови позволяет повысить информативность традиционных диагностических тестов и качество оценки эффективности терапии, а в клинической практике — оптимизировать прогнозирование исходов заболевания и индивидуализировать схемы лечения и реабилитации. Применение оптимальных стандартизированных подходов к оценке гематологических показателей перспективно при компьютерной оценке результатов

клинических исследований и разработки экспертных диагностических систем.

Однако эффективность использования лейкоцитарных индексов для оценки течения заболевания, эффективности и безопасности терапии у инфекционных больных до настоящего времени в достаточной степени изучена не была. Также существует необходимость разработки границ нормальных значений показате-

лей лейкоцитарных индексов в педиатрической практике для различных возрастных групп.

Новыми перспективными комплексными способами анализа формы тяжести заболевания, риска развития бактериальных осложнений, эффективности и безопасности терапии при ОРИ, которые требуют дальнейшего изучения, являются методы оценки динамики относительных частот отклонений гема-

Таблица 3

Средние значения лейкоцитарных индексов в зависимости от возраста, ЕД

Возраст		ЛИИ К-К	ЛИИ Райса	ЛИИ Островского	Индекс алергизации	Индекс сдвига	Индекс эндотоксикоза	Индекс Гэркави	Индекс резистентности	Индекс Кребса	Крово-клеточный показатель	Лейкоциты/СОЗ	Лимфоциты/гранулоциты	Лейкоцитарный индекс	Нейтрофилы/моноциты	Лимфоциты/моноциты	Лимфоциты/эозинофилы
Старше 5 лет (1)	Среднее, ЕД	1,3	1,7	1,7	1,2	1,9	0,3	0,9	3,6	2,5	1,9	0,3	7,3	0,8	10,5	5,5	50,6
	Ошибка, ± ЕД	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,0	0,2	1,4	0,4	0,3	0,1	1,3	0,1	2,6	1,3	11,8
От 1 до 5 лет (2)	Среднее, ЕД	0,4	0,9	0,9	1,6	1,1	0,3	1,4	19,6	1,2	1,1	0,4	12,3	1,3	6,8	5,6	43,2
	Ошибка, ± ЕД	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	0,2	4,9	0,2	0,2	0,1	1,8	0,2	2,0	0,5	15,7
До 1 года (3)	Среднее, ЕД	0,1	0,3	0,3	3,5	0,4	0,8	3,5	429,5	0,4	0,4	0,5	24,9	3,0	2,3	6,4	22,4
	Ошибка, ± ЕД	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	0,3	86,2	0,0	0,0	0,1	2,2	0,3	0,3	0,9	4,4
Достоверность различий, t	1 и 2	2,6*	2,3*	2,3*	-1,4	2,2*	-1,0	-2,1*	-3,2**	2,6*	2,2*	-0,9	-2,2*	-2,2*	1,1	-0,1	0,4
	1 и 3	3,9**	4,9**	4,9**	-5,5**	5,0**	-5,8**	-7,3**	-4,9**	5,2**	5,0**	-1,6	-6,9**	-6,8**	3,1**	-0,6	2,2*
	2 и 3	3,2**	3,8**	3,7**	-5,3**	3,2**	-4,9**	-5,4**	-4,7**	3,6**	3,2**	-0,7	-4,5**	-4,8**	2,3*	-0,8	1,3

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

тологических показателей, расчета их Z-оценок и комплексной Z-оценки.

Таким образом, разработка алгоритмов использования адекватных оценочных критериев и маркеров течения острого респираторного заболевания, применимых в широкой лечебной практике и не являющихся экономически обременительными для лечебно-профилактических учреждений, актуальна, так как позволит повысить точность оценки формы тяжести заболевания, риска развития бактериальных осложнений, эффективности и безопасности используемой терапии острых респираторных инфекций у детей.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей изменения и клинической значимости рутинных показателей гемограммы, лейкоцитарных индексов и современных математических методов оценки гемограммы при острых респираторных вирусных инфекциях у детей разного возраста.

Пациенты и методы исследования

В исследовании были проанализированы клиничко-лабораторные данные 44 пациентов в возрасте от 1 месяца до 14 лет с ОРВИ в остром периоде (на 1–3 сутки от начала заболевания). У всех пациентов собирався клинический и эпидемиологический анамнез, проводился клинический осмотр по общепринятым методам, осуществля-

лась термометрия, оценка жизненно важных показателей (ЧСС, ЧД, АД). Учитывая наличие возрастных особенностей гемограммы, в частности лейкоцитарной формулы, пациенты были разделены на три группы: 13 больных в возрасте до 1 года, 15 детей от 1 до 5 лет и 16 пациентов от 5 до 14 лет. У пациентов всех групп была проведена оценка показателей гемограммы, расчет лейкоцитарных индексов (табл. 1), а также Z-оценок основных показателей гемограммы. Оценка степени корреляции показателей гемограммы, лейкоцитарных индексов и Z-оценок основных показателей гемограммы осуществлялась с уровнем лихорадочной реакции, как одного из объективных маркеров тяжести острой респираторной вирусной инфекции, и формами тяжести основного заболевания путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (ККП). Расчет Z-оценок компонентов лейкоцитарной формулы осуществлялся по формуле:

$$Z = \frac{X - m}{\sigma},$$

где Z — Z-оценка, X — значение показателя, m — среднее нормальное значение показателя, σ — среднеквадратичное отклонение данного показателя.

Установление этиологии острых респираторных инфекций осуществлялось методом ПЦР на базе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты исследования и обсуждение

В табл. 2 представлены формы тяжести в группах пациентов разного возраста. В этом отношении группы были сравнимы, лишь у детей старше 5 лет преобладало развитие ОРИ в легкой форме по сравнению с группой в возрасте от 1 до 5 лет.

Было проведено изучение корреляции между степенью лихорадочной реакции в °С (одного из основных объективных маркеров тяжести острой респираторной вирусной инфекции) и значением показателей гемограммы и лейкоцитарных индексов.

Анализ показал следующие результаты:

- суммарное содержание лейкоцитов в периферической крови, процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов — очень слабый (ККП от 0,1 до 0,3) и слабый (ККП от 0,3 до 0,38) уровень корреляции;
- лимфоциты — средний уровень корреляции (ККП 0,53) у пациентов до 1 года;
- базофилы — высокий уровень корреляции (ККП 0,7) у детей в возрасте от 1 года до 5 лет.

Эти данные свидетельствуют о низкой чувствительности прямой оценки показателей гемограммы при установлении степени тяжести острых респираторных вирусных инфекций.

Таблица 4

Доля пациентов разного возраста с отклонением Z-оценок показателей гемограммы более 2SD, в %

Возраст	Наличие отклонений Z-оценок показателей гемограммы, %												Достоверность различий, t						
	Лейкоциты		Палочкоядерные нейтрофилы		Сегментоядерные нейтрофилы		Моноциты		Лимфоциты		СОЗ								
	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	Между группами	Лейкоциты	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Моноциты	Лимфоциты	СОЗ
Старше 5 лет (1)	37,5	10,8	31,3	10,3	87,5	7,40	68,8	10,3	100,0	0,0	12,5	7,4	1–2	-1,0	0,3	2,1*	1,0	3,2**	-0,1
От 1 до 5 лет (2)	53,3	11,1	26,7	9,89	60	10,9	53,3	11,16	66,7	10,5	13,3	7,6	2–3	3,6**	-0,3	-3,7**	-0,5	-0,2	-6,4**
До 1 года (3)	7,7	5,9	30,8	10,3	100	0,00	61,5	10,8	69,2	10,3	84,6	8,1	1–3	-2,4*	-0,1	-1,7#	0,0	-3,0**	6,6**

Примечание. # 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05, **p < 0,01.

Таблица 5

Средние значения отклонений Z-оценок показателей гемограммы более 2SD у пациентов разного возраста, ЕД

Возраст	Значение среднего для отклонений Z-оценок показателей гемограммы, ЕД												Достоверность различий, t						
	Лейкоциты		Палочкоядерные нейтрофилы		Сегментоядерные нейтрофилы		Моноциты		Лимфоциты		СОЗ								
	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	%	± %	Между группами	Лейкоциты	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Моноциты	Лимфоциты	СОЗ
Старше 5 лет (1)	0,13	0,05	1,9	0,7	1,2	0,3	1,3	0,3	4,7	0,6	0,2	0,1	1-2	1,2	0,8	1,4	0,7	3,9**	-0,1
От 1 до 5 лет (2)	0,05	0,04	1,2	0,6	0,7	0,2	1,0	0,3	1,9	0,4	0,2	0,1	2-3	0,7	-0,1	-4,9**	-1,9 [#]	0,9	0,8
До 1 года (3)	0,02	0,01	1,2	0,5	2,2	0,2	2,1	0,5	1,4	0,3	0,1	0,05	1-3	-2,1*	0,0	-2,6*	-0,1	-5,2**	-0,8

Примечание. # 0,1 > p > 0,05, *p < 0,05, **p < 0,01.

Таблица 6

Значения ККП между формой тяжести и наличием отклонений от 2SD Z-оценок показателей гемограммы (в %) и степенью данных отклонений (ЕД)

	Лейкоциты	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Моноциты	Лимфоциты	СОЭ
ККП между формой тяжести и наличием отклонений от 2SD Z-оценок показателей гемограммы (в %)	0,5	0,3	0,1	0,6	0,9*	0,8
ККП между формой тяжести и степенью отклонений от 2SD Z-оценок показателей гемограммы (ЕД)	1,0*	0,9*	0,5	0,5	1,0*	0,7

Примечание. * Прямая зависимость.

Анализ средних значений лейкоцитарных индексов выявил для большинства из них зависимость от возраста: индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, лейкоцитарные индексы

интоксикации, индексы сдвига лейкоцитов крови, индекс Кребса, кровяной клеточный показатель, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов — прямая зависимость; индекс аллергии, индекс эндотоксикоза, индекс Гаркави, индекс резистентности орга-

низма, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, лейкоцитарный индекс — обратная зависимость (табл. 3).

Это объясняется тем, что все лейкоцитарные индексы не учитывают особенности лейкограммы детей — наличие перекреста между нейтрофилами и лим-

фоцитами, а также возрастную динамику референсных значений моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов.

Оценка корреляции лейкоцитарных индексов с уровнем лихорадочной реакции продемонстрировала умеренную чувствительность этих показателей:

- ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу — средний уровень корреляции (ККП 0,5) в группе пациентов от 1 года до 5 лет;
- индекс сдвига лейкоцитарной формулы по Н.И. Яблучанскому — отрицательная корреляция (ККП 0,5) в группе детей до 1 года;
- ядерный индекс степени эндотоксикоза по Г.Д. Дашташанц был связан с уровнем лихорадочной реакции у больных первого года жизни (ККП 0,8), у пациентов от 1 года до 5 лет (ККП 0,7).

Оценка доли пациентов с отклонениями от нормальных значений Z-оценок показателей гемограммы более 2SD (в %) у пациентов разного возраста показала наличие значимых отличий от других возрастных групп в отношении:

- лейкоцитов (у пациентов до 1 года);
- сегментоядерных нейтрофилов (у пациентов от 1 года до 5 лет);
- лимфоцитов (у пациентов старше 5 лет);
- СОЭ (у пациентов до 1 года) (табл. 4).

Проведенный анализ средних значений отклонений от нормальных значений Z-оценок показателей гемограммы более 2SD у пациентов разного возраста показал, что наиболее выраженные отклонения характерны для лимфоцитов у пациентов старше 5 лет и сегментоядерных нейтрофилов у пациентов до 1 года (табл. 5).

Проведенный ранговый корреляционный анализ продемонстрировал высокий уровень прямой корреляции между формой тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая) и степенью отклонений от 2SD Z-оценок показателей гемограммы (табл. 6). Оценка производилась для всех возрастных групп, вместе взятых, что диктуется сутью метода Z-оценок.

Для оценки клинической эффективности метода Z-оценок был проведен анализ специфичности, чувствительности и точности данного метода при тяжелой форме острой респираторной инфекции.

Клиническая специфичность характеризуется числом клинически истинно отрицательно классифицированных пациентов, деленных на сумму клинически правильно отрицательно классифицированных плюс клинически

Таблица 7
Значение экстремумов графиков распределения Z-оценок лейкоцитов при разных инфекциях

	Грипп	РС-вирус	Риновирус	Аденовирус		
	1	2	3	4		
Экстремум, ЕД	0,32	0,17	2,11	0,31		
Ошибка, ± ЕД	0,02	0,01	0,15	0,01		
Достоверность, t	1–2	2–3	3–4	1–4	1–3	2–4
	6,38*	-13,0**	12,0**	-0,3	6,3**	-8,0**

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

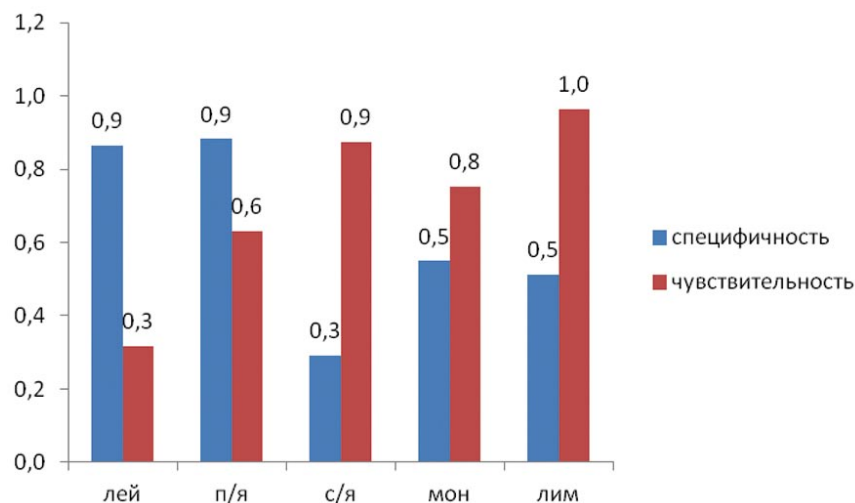


Рис. 1. Специфичность и чувствительность Z-оценок гемограммы

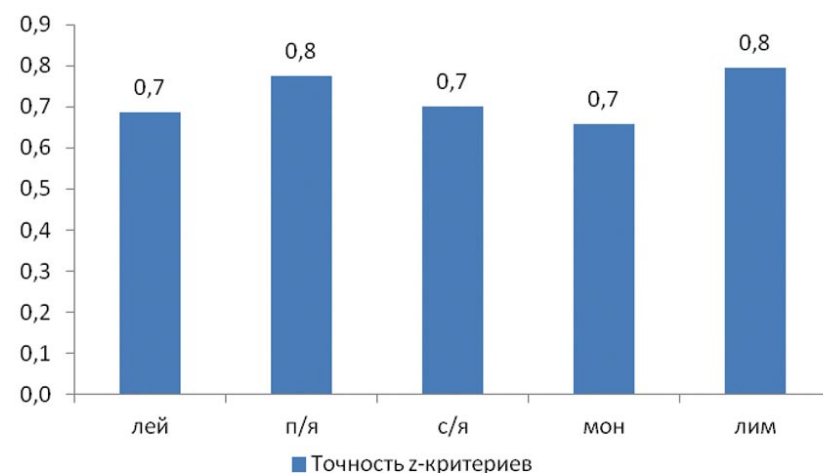


Рис. 2. Точность Z-оценок гемограммы у пациентов с острыми респираторными инфекциями

ложноположительно классифицированных. Специфичность теста отражает вероятность отрицательного результата в отсутствие патологии, что при высокой специфичности позволяет адекватно отсеивать здоровых из популяции с предполагаемой патологией.

Клиническая чувствительность характеризуется числом клинически истинно положительно классифицированных

пациентов, деленных на сумму клинически истинно положительно классифицированных плюс клинически ложноотрицательно классифицированных. Чувствительность теста отражает вероятность его положительного результата в присутствии патологии, что при высокой чувствительности теста позволяет с его помощью эффективно выявлять больных в общей популяции.

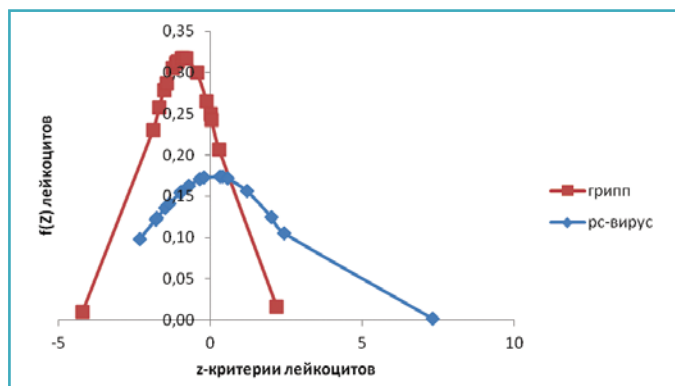


Рис. 3. Распределение Z-оценок лейкоцитов при гриппе и РС-вирусной инфекции

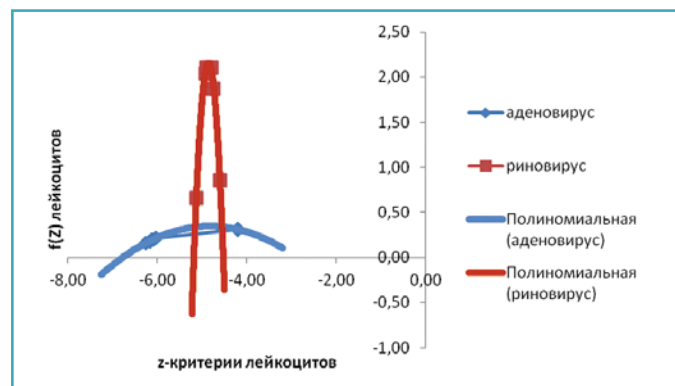


Рис. 4. Распределение Z-оценок лейкоцитов при рино- и аденовирусной инфекциях

Комбинация клинической чувствительности и клинической специфичности теста характеризует клиническую эффективность теста [7].

Установление баланса между специфичностью и чувствительностью необходимо для определения прогностической значимости теста в установлении форм тяжести острой респираторной инфекции. Максимально специфичным явилось определение степени отклонения Z-оценок лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Высокая чувствительность метода Z-оценок выявилась в отношении сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, что позволяет говорить о значимости данного метода в идентификации именно вирусных инфекций (рис. 1).

Показатель точности (диагностическая эффективность теста) Z-оценок показателей гемограммы отражает клиническую значимость данных показателей для выявления тяжелой формы заболевания (рис. 2). Применительно к острым респираторным инфекциям можно сказать, что оптимальная точность расчета отклонений Z-оценок отмечена для всех показателей гемограммы (0,7 и более).

Также было установлено, что проведение анализа распределения Z-оценок показателей гемограммы позволяет оценить норму реагирования гемограммы при воздействии определенных этиологических факторов.

Как видно из рис. 3, 4 и табл. 7, экстремумы парабол распределения Z-оценок лейкоцитов при этих инфекциях достоверно отличались: при гриппе он составлял $0,32 \pm 0,02$ ЕД, при респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции — $0,17 \pm 0,01$ ЕД ($p < 0,01$). При этом экстремумы отличались величиной изменений, которая имела более выраженный характер при гриппе.

При рино- и аденовирусных инфекциях экстремумы парабол распределения Z-оценок лейкоцитов также достоверно отличались между собой и находились, в отличие от аналогичного распределения при гриппе и РС-вирусной инфекции, в зоне отрицательных значений Z. Установление данных закономерностей реагирования гемограммы под воздействием различных этиологических факторов позволяет установить типичность отклонений в гемограмме для каждой из данных инфекций, что имеет большое дифференциально-диагностическое значение.

Достоверных различий в распределении Z-оценок лейкоцитов при гриппе и аденовирусной инфекции выявлено не было.

Таким образом, проведение анализа Z-оценок показателей гемограммы у детей с острыми респираторными инфекциями позволяет практическому врачу определять форму тяжести заболевания и оценивать соответствие гематологических показателей пациента этиогенным особенностям гемограммы. ■

Литература

1. Дашташ Г. А. Клиническая гематология. Киев, 1978. 230 с.
2. Дидковский Н. А., Малащенко И. К., Танасова А. Н. ОРВИ и грипп: вопросы профилактики и лечения // РМЖ. Болезни дыхательных путей. Оториноларингология. 2006. № 22. С. 23–25.
3. Дубенская Л. И., Баженов С. М., Исаева С. А. Возможности и перспективы индивидуализированного корреляционного анализа лейкоцитарной формулы крови // Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. 2003. № 3. С. 12–14.
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — май 2015 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Режим доступа:

<http://www.rosпотребнадзор.ru/> (вход 14.10.2015).

5. Кальф-Кальф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–35.
6. Мирошникова О. Н. Изменения показателей периферической крови и системы кровообращения человека как индикаторы реакции организма на действие экологических факторов: дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2007. 132 с.
7. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. ГОСТ Р 53022.3–2008. Режим доступа: http://standart.gost.ru/g/ГОСТ_P_53022.3-2008 (вход 27.10.2015).
8. Островский В. К., Машенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин.-лаб. диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
9. Островский В. К., Свитич Ю. М., Вебер В. Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 1983. Т. 131, № 11. С. 21–24.
10. Рейс Б. А., Машков Б. А., Карманов П. А. и др. Исследование токсина при перитоните // Хирургия. 1983. № 6. С. 77–79.
11. Тихончук В. С., Ушаков И. Б., Карпов В. Н., Зуев В. Г. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека // Военно-мед. журн. 1992. № 3. С. 27–31.
12. Фомин Г. В., Смирнова Н. С., Мартынюк Ю. Н. Расчет относительной энтропии лейкоцитарной формулы как методика оценки преднозологических состояний персонала. Материалы Всес. конф. «Проблемы донозологической гигиенической диагностики». Л., 1989. С. 235–236.
13. Яблучанский Н. И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. 1983. № 1. С. 60–61.

Молекулярно-генетические аспекты диагностики гипертрофических кардиомиопатий у детей

Е. Ю. Емельянчик¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Никулина, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Красикова

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

Резюме. Представлены современные данные об этиологии, генетической основе гипертрофических кардиомиопатий, показана связь между генетическими мутациями и патофизиологическими механизмами поражения сердца при данном заболевании, а также центральными клиническими синдромами.

Ключевые слова: гипертрофические кардиомиопатии, левый желудочек, молодой возраст, дети, генетический скрининг.

Abstract. The paper presents aetiological data and genetic bases of hypertrophic cardiomyopathies, the relation between genetic mutations and pathophysiologic mechanisms of cardiac affection in this disease, and central clinical syndromes is shown.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathies, left ventricle, young age, children, genetic screening.

Гипертрофические кардиомиопатии (ГКМП) рассматриваются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, которые сопровождаются механической дисфункцией сердца, гипертрофией миокарда или дилатацией камер и определяют высокий потенциальный риск внезапной смерти. Характерны специфические морфофункциональные изменения кардиомиоцитов и неуклонно прогрессирующее течение заболевания, которое в ряде случаев сопряжено с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий. Это одна из наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий [1, 2].

Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца при первичных кардиомиопатиях или быть частью системного заболевания (вторичные кардиомиопатии) [3]. В случае старта заболевания в детском возрасте наиболее часто имеет место генетическая природа кардиомиопатии.

Внедрение в широкую врачебную практику современных визуализирующих методов: эхокардиографии (ЭХО-КГ), доплерографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, а также мониторингирование электрокардиографии (ЭКГ) сыграло решающую роль для раннего выявления больных, мониторинга их состояния и обоснования лечебной тактики [4, 42]. Современные подходы к лечению больных ГКМП помимо медикаментозной терапии включают хирургические методы [2]. Однако, несмотря на совершенствование диагностики и лечения, в данной группе пациентов сохраняется высокий риск внезапной смерти. «На самом деле нет никаких способов лечения гипертрофической кардиомиопатии. Вы можете лечить симптомы, такие как боли в груди или аритмию, однако это не повлияет на главную проблему», — заметил Кристин Сейдман (Christine Seidman) профессор медицины в Женском госпитале Брайтама и Центре медицинских исследователей Говарда Хьюза [5].

Морфологической основой ГКМП является массивная (более 1,5 см)

гипертрофия миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметричная — за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), с развитием обструкции выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии известных причин (артериальной гипертензии, пороков и специфических заболеваний сердца). Типичны морфологические изменения в виде аномалии архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), фибротические изменения мышцы сердца, уменьшение просвета мелких интрамиокардиальных сосудов вследствие их сдавления миокардиальными «мостиками» [6]. Гистологическая картина при ГКМП характеризуется увеличением размера и специфической дезорганизацией кардиомиоцитов, разрастанием межклеточных соединительнотканых структур и фиброзом различной степени выраженности [7]. Отмечаются существенные нарушения симпатической иннервации сердца, кроме того, кардиомиоциты обычно перегружены кальцием, что приводит к нарушению их способности к расслаблению [6, 5].

¹ Контактная информация:
lenacor@mail.ru

Таблица 1

Основные генетические детерминанты ГКМП [12]	
65–85% всех мутаций	15–20% всех мутаций
Тяжелая цепь β -миозина ~35–45%	Легкие цепи миозина — эссенциальная и регуляторная
Миозин-связывающий белок С ~15–20%	
Тропонин Т ~15–20%	α -тропомиозин
	α -актинин
	Сердечный тропонин I
	Тяжелая цепь α -миозина
	Титин
	Тропонин С

Возраст начала заболевания, выраженность и морфологический вариант гипертрофии стенок камеры ЛЖ, а также степень обструкции выходного тракта ЛЖ и выраженность нарушений сердечного ритма при ГКМП сильно варьируют. В результате фиброзных изменений, увеличения жесткости и толщины стенок снижается объем полости ЛЖ и нарушается ее наполнение — развивается диастолическая дисфункция, вследствие неполного смыкания створок клапана формируется митральная регургитация, прогрессирует ишемия миокарда. Как правило, сократительная способность при гипертрофии миокарда длительное время остается сохранной, однако у 5–10% пациентов заболевание прогрессирует до конечной стадии ГКМП, с усиливающимся снижением систолической функции и развитием сердечной недостаточности [1–3].

Первые признаки гипертрофии миокарда зачастую появляются в подростковом или раннем молодом возрасте, причем детский и молодой возраст дебюта заболевания рассматривается как фактор риска неблагоприятного исхода [8]. Манифестация заболевания может включать одышку, сердцебиение, нарушение толерантности к физической нагрузке, ангинозные боли, синкопальные состояния и/или внезапную сердечную смерть (ВСС) [9]. Отмечено, что изучение случаев внезапной смерти у детей и молодых взрослых установило преобладание среди причин исхода гипертрофической кардиомиопатии и синдрома удлиненного интервала QT [10].

В большинстве случаев ГКМП носит семейный характер и наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу [5]. Как правило, причиной заболевания у всех членов семьи является одна и та же мутация, вероятность ее передачи потомкам составляет 50% без преимуще-

ственного поражения какого-либо пола. Некоторая часть спорадических случаев ГКМП, когда в семье нет больных родственников, развиваются в результате мутаций *de novo*. В этих случаях мутация, однажды возникнув, передается потомкам по законам менделевского наследования, с вероятностью 50%, и заболевание приобретает семейный характер [11].

По результатам ряда исследований ГКМП, распространенность известного фенотипа заболевания в общей популяции в разных странах мира является более высокой, чем считалось ранее, и составляет 0,2% (1:500 человек) [3]. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте — от первых дней до последней декады жизни, независимо от пола и расовой принадлежности. Однако преимущественно заболевание формируется у лиц молодого трудоспособного возраста, в наиболее продуктивном периоде жизни, что подчеркивает социальное значение проблемы ранней диагностики заболевания и своевременного лечения больных. Ежегодная смертность больных ГКМП у взрослых больных составляет 1–3%, у детей и подростков достигает 4–6% [8].

Этиология

В настоящее время известно более 50 мутаций, ассоциированных с ГКМП, обнаруженных в локусах генов, кодирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда. Генный дефект заключается в нарушении последовательности аминокислот или в замене одной аминокислоты на другую. Впервые аномальный ген ГКМП, локализующийся на 14-й хромосоме и получивший название FHC-1 (ген семейной гипертрофической кардиомиопатии), удалось идентифицировать J. Jarcho и соавт. в 1989 г. [3]. Наиболее частыми при ГКМП являются мутации гена тяжелых цепей β -миозина,

гена сердечного тропонина Т, гена α -тропомиозина и гена белка С, связывающего миозин [12] (табл. 1).

Мутация гена тяжелой цепи β -миозина (MYH7) впервые была описана в 1990 г., после чего чуть меньше четверти столетия интенсивных поисков обнаружили весьма «обширную и ошеломительную гетерогенность генетического субстрата ГКМП» [13, 14].

Накопление информации о генетической основе ГКМП установило, что среди больных с позитивным генетическим тестом примерно в 70–80% случаев обнаруживаются мутации доказанной или сомнительной патогенности в двух генах — гене тяжелой цепи β -миозина (MYH7) и гене миозин-связывающего протеина С (MYBSP3), в то время как мутации других генов, включая тропонин Т, тропонин I, α -тропомиозин и кардиальный α -актин, ответственны за патологию у малой части больных (1–5%) [13–15]. Отмечено также, что у «генотип-позитивных» лиц гипертрофия ЛЖ может развиваться к шестой или седьмой декаде жизни, а у части носителей мутаций ГКМП не возникает вообще [16, 17].

Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений [18]. К наиболее частым причинам заболевания в странах Западной Европы и США относятся мутации в генах тяжелой цепи β -миозина и миозин-связывающего белка С, в России — мутации в гене тяжелой цепи сердечного β -миозина (β -MHC). Согласно данным банка образцов крови пациентов с ГКМП и их родственников в лаборатории медицинской генетики Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Таблица 2

Известные генетические формы гипертрофической кардиомиопатии и их представленность в группе больных с идентифицированными мутациями (при полном скрининге генов) [14, 17, 18]

Форма	Ген	Локус	Белок	Структура	Частота, %
HCM1	MYH7	14Q12	Тяжелая цепь β -миозина	Миофиламенты	> 30
HCM2	TNNT2	1q32	Тропонин T2	Миофиламенты	15
HCM3	TPM1	15q22	Тропомиозин- α скелетных мышц	Миофиламенты	< 5
HCM4	MYBPC3	11p11.2	Миозин-связанный C-белок	Миофиламенты	> 15
HCM5	MYLK2	20q13	Киназа легкой цепи миозина	Миофиламенты	< 1
HCM6	PRKAG2	7q36	AMP-киназа γ 2	Ca ²⁺ обмен	< 1
HCM7	TNNI3	19q13	Сердечный тропонин I	Миофиламенты	10
HCM8	MYL3	3p21.3	Легкая цепь-1 миозина, B	Миофиламенты	< 1
HCM9	TTN	3q21	Тит	Миофиламенты	< 1
HCM10	MYL2	12q23	Регуляторная цепь миозина	Миофиламенты	< 5
HCM11	ACTC1	15q14	α -актинин	Миофиламенты	< 1
HCM12	CSRP3	11p15	Сердечный LIM-содержащий белок	Z-диски	< 1
HCM13	TNNC1	3p21	Сердечный тропонин C	Миофиламенты	< 1
HCM14	MYH6	14q11	Тяжелая цепь миозина 6	Миофиламенты	< 1
HCM15	VCL	10q21	Винкулин	Z-диски	< 1
HCM16	LDB3	10q22	LIM-связывающий домен 3	Z-диски	1-5
HCM17	MYOZ2	4q26	Миозенин 2	Z-диски	< 1
HCM18	JPH2	20q12	Юктофилин	Ca ²⁺ обмен	< 1
HCM19	PLN	6q22	Фосфоламбан	Ca ²⁺ обмен	< 1
HCM20	CALR3	19q13	Кальретикулин 2	Ca ²⁺ обмен	< 1
HCM21	NEXN	1p31	Нексилин-подобный белок	Z-диски	< 1
HCM22	TCAP	17q12	Телетонин	Z-диски	< 1
HCM23	MYPN	10q21	Миопалладин	Z-диски	< 1
HCM24	ACTN2	1q42	A-актинин 2	Z-диски	< 1

(РКНПК) МЗ РФ, мутации в гене тяжелой цепи β -миозина являются причиной 17% всех и 25% семейных случаев заболевания [18, 14].

Молекулярно-генетические методы исследования были признаны «золотым стандартом» диагностики гипертрофической кардиомиопатии, так как генетические мутации определяют фенотип, включая клинику начала болезни, так и особенности течения, вероятность жизнеугрожающих аритмий, неблагоприятного исхода и, следовательно, персонифицированный подход к стратегии ведения пациента [15, 17, 18, 43].

При полном скрининге всех известных генов, ответственных за развитие ГКМП, в 60% семейных случаев удается выявить соответствующие мутации. Аналогичный объем исследований у больных со спорадическими

формами ГКМП позволяет установить молекулярную причину заболевания не более чем у 30% членов семьи [17].

Известны более 20 генов, кодирующих три функциональные класса белков, мутации в которых могут привести к заболеванию: белки миофиламентов, Z-дисков и вовлеченные в сигнальный путь регуляции Ca²⁺ — опосредованного высвобождения кальция (табл. 2) [5]. Интересно отметить, что гипертрофическая, рестриктивная и дилатационная кардиомиопатии являются аллельными заболеваниями. В большинстве указанных генов выявлены мутации, определяющие различные варианты ремоделирования сердца (структурные нарушения кардиомиоцитов и геометрические изменения камер) [19].

Известно, что генетический дефект возникает при мутациях в генах, каж-

дый из которых кодирует компоненты белков кардиального саркомера и определяет развитие гипертрофии миокарда. В настоящее время идентифицировано около 1400 мутаций генов, ответственных за развитие данного заболевания [20]. Саркомерные белки миокарда представляют сложный комплекс толстых и тонких миофиламентов, циклическое движение которых друг относительно друга обеспечивает чередование мышечного сокращения и расслабления. Этот процесс жестко зависит от изменений концентрации кальция и обеспечивается за счет энергии, освобождающейся при гидролизе аденозинтрифосфата [21]. Большинство генетических изменений в генах саркомерных белков, способствующие ГКМП, обеспечивают синтез стабильного белка с точечными заменами одной аминокислоты на другую (миссенс-

Таблица 3

Генетические синдромы и состояния, протекающие с гипертрофией левого желудочка [23]

Первичные генетические нарушения, протекающие с гипертрофией ЛЖ	Заболевания с метаболическими нарушениями и гипертрофией ЛЖ
Синдром Нунана	Новорожденные от матерей, имеющих сахарный диабет
Атаксия Фредерика	Амилоидоз
Лентигоноз	Гликогенозы
Заболевания с усиленной адаптивной реакцией в виде гипертрофии ЛЖ	Митохондриальные миопатии
Ренальная и афро-карибская гипертензия	Феохромоцитомы
«Атлетическое» сердце	Врожденные нарушения аминокислотного обмена
Ожирение	Болезнь Фабри

мутации) [18]. Предположительно, большинство этих мутаций реализуются по доминант-негативному механизму, при этом измененный белок синтезируется в значительном количестве, встраивается в саркомер и нарушает его функцию. Гипертрофия миокарда и ремоделирование желудочков могут рассматриваться как компенсаторный ответ на биофизическую и механическую несостоятельность саркомерного комплекса [15].

Генетический скрининг

Большинство генетических форм ГКМП связаны с мутациями в генах миофиламентов (табл. 2). Мутации в двух генах — MYH7 и MYBPC3 — ответственны за 15–25% всех случаев заболевания. В настоящее время известны более 1000 мутаций, ассоциированных с ГКМП [3, 44]. Большинство мутаций редки, встречаются в малом количестве семей, поэтому для полного

и достоверного описания конкретного генетического варианта заболевания больных, как правило, бывает недостаточно.

Сроки манифестации и выраженность гипертрофии миокарда значительно варьируют даже в пределах одной семьи, это затрудняет клиническую интерпретацию генетических находок. Тем не менее, известны некоторые мутации, ассоциированные с достоверно высоким риском ВСС и низкой выживаемостью, а также относительно мягкие, прогностически благоприятные варианты. Например, было показано, что предполагаемая продолжительность жизни пациентов — носителей мутаций p.Arg403Gln, p.Arg453Cys, p.Arg719Gln и p.Arg719Trp в гене MYH7 — составляет 40–45 лет, тогда как выживаемость носителей мутации p.Val606Met в том же гене практически не изменена [18]. Мутации p.Glu451Gln в гене MYBPC3

и p.Arg92Gln в гене TNNT2 также ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и высоким риском внезапной смерти [3, 20]. Клиническая картина заболевания у пациентов, носителей двух и более мутаций, отличается более ранней манифестацией по сравнению с другими членами семьи, быстрым прогрессированием и высоким риском жизнеугрожающих аритмий [9].

По результатам молекулярно-генетических исследований, доля больных с двумя мутациями в заинтересованных генах составляет около 5% [18]. На долю мутаций в генах белков Z-дисков и белков, регулирующих кальциевый метаболизм, приходится не более 1% мутаций [22], поэтому данные гены редко включают в программы диагностического скрининга.

В 2011 г. было опубликовано первое международное руководство по генетическому тестированию при каналопатиях и кардиомиопатиях, уточняющее рекомендации по ДНК-диагностике ГКМП [23]. Расширенный или избирательный поиск мутаций в генах (MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TRPM1) рекомендован всем пациентам, у которых установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии, основанный на данных персонального и семейного анамнеза, а также электрокардиографических и эхокардиографических критериях заболевания [17, 18]. Для правильной верификации диагноза был разработан алгоритм выявления ГКМП среди членов семей пробанда (согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ГКМП от 2011 г.).

Генетическое тестирование для постановки окончательного диагноза рекомендуется проводить всем больным ГКМП, так как мутации генов, кодирующих протеины саркомеров, идентифицируют у 60% пациентов с наследственными формами заболевания и у 40% — при спорадических случаях болезни [24]. Кроме того,



Рис. Клиничко-генетический скрининг пробанда и его ближайших родственников

Таблица 4

Группы заболеваний-фенокопий ГКМП [14, 25]		
Группы заболеваний	Основные представители группы	Фенотипические признаки
Лизосомные болезни накопления	Мукополисахаридозы, гликопротеинозы, сфинголипидозы (болезнь Гоше, Нимана–Пика, Фабри, Кребба)	Гротескные черты лица, миопатии, ретинопатии, полисистемность с прогрессирующим нарушением функций органов, при вовлечении ЦНС — нарушение интеллекта
Гликогенозы	Болезнь Помпе	Кардиомегалия, гипотония мышц, сердечная недостаточность
Митохондриальные заболевания	Синдромы MERRF, MELAS, NARP, MNGIE, Пирсона, Кернса–Сейера, нейропатия Лебера, болезни Лея, Альперса	Двигательные расстройства, мышечная гипотония, внутриутробная гибель плода, неонатальная, смерть
Амилоидоз	Амилоидоз при мутации транстретина	Нейропатия, почечная, печеночная, сердечная недостаточность
Нервно-мышечные заболевания	Миодистрофии Дюшенна, Беккера, атаксия Фридрейха, болезнь Шарко–Мари–Тутта и т. д.	Слабость и гипотония мышц, двигательные нарушения, скелетные деформации
Наследственные синдромы	Беквитта–Видемана, Нунан, Прадера–Вилли, LEOPARD	Системные поражения

обследование клинически благополучных членов семьи пробандов с ГКМП позволяет пересмотреть классификацию болезни в соответствии с вновь выявленными одонуклеотидными вариантами [6].

Тестирование, основанное на ДНК-анализе, нередко позволяет выявить новые типы последовательности аминокислотных остатков с невыясненной патогенностью (так называемые «варианты неопределенной значимости») [25]. Так, появляются мутации, приводящие к гипертрофии миокарда ЛЖ, не связанные с ГКМП. Для данных состояний не характерны обширные гистологические изменения в виде классических признаков неупорядоченного положения миофибрилл и кардиомиоцитов (феномен «disarray») и молекулярных нарушений (избыточного накопления гликогена в кардиомиоцитах). Если при гипертрофических кардиомиопатиях определяется более 5% вовлеченности ткани, то без ГКМП — только около 1% [24] (табл. 3).

Данные особенности обеспечивают более благоприятное течение указанных заболеваний.

Патогенетические механизмы

Последствия измененных биофизических свойств сократительных белков могут непосредственно влиять на производительность саркомеров, клеточную биологию миоцитов и энергетические процессы в миокарде. Благодаря наличию мутированных и нормальных белков в саркомерах, регулируемая сократимость может стать дезорганизованной. Биофизические изменения в мутированных саркомерах вызывают нарушения внутриклеточного обмена кальция (Ca^{2+}), что, в свою очередь, сопровождается неоднородностью возникновения и проведения элек-

трического импульса, predisposing к возникновению аритмий, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными [26, 27]. Повышенная АТФ-азная активность из-за мутаций саркомеров может также обуславливать более высокую потребность миокарда в энергии, при неадекватном восполнении которой происходит ускоренная гибель миоцитов с образованием в миокарде фокальных рубцовых изменений [26].

Нарушение регуляции внутриклеточного Ca^{2+} , как основного модулятора сокращения и релаксации миоцитов, может активировать гипертрофию и дисфункцию миокарда, подверженного стрессовому воздействию. Нарушение обмена Ca^{2+} в целом и повышение его концентрации внутри клетки являются центральными механизмами в патогенезе ГКМП [27]. Доказано, что мутации белков саркомеров, в частности тонких филаментов (например, мутации кардиального тропонина Т), в действительности повышают чувствительность контрактных элементов к Ca^{2+} и усиливают силу сокращения [26]. Биофизический анализ мутированных белков саркомера, являющихся «гиперконтрактными», с завышенными энергетическими затратами для продукции силы сокращения, привел исследователей к более специфической гипотезе: молекулярная основа ГКМП представлена клеточным энергетическим дефицитом, в результате неэкономной функции саркомеров [19]. Измененные биофизические силы и дисбаланс внутриклеточного Ca^{2+} в миоцитах наряду с возросшими энергетическими потребностями подвергают миоциты при ГКМП усиленному стрессовому воздействию [27, 28].

По современным представлениям, существует тесная связь между мутация-

ми белков саркомера и развитием морфологических изменений миокарда при ГКМП [45]. Мутации вызывают нарушения контрактильности миоцитов, что формирует электрическую неоднородность сокращения, диастолическую и затем систолическую дисфункции миокарда. Эти факторы создают неоптимальные условия для движения стенок желудочков, которые в итоге вызывают снижение ударного объема и активируют стресс-индуцированные трофические и митотические факторы (ангиотензин-превращающий фермент I, ангиотензин II, инсулиновый фактор роста I, трансформирующий фактор роста бета, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и эндотелин-1). Указанные факторы способствуют увеличению входа Ca^{2+} в клетку и активации транскрипционных путей, что приводит к формированию различных гистологических и структурных фенотипов ГКМП, включая гипертрофию миокарда, разнонаправленное расположение миоцитов и интерстициальный фиброз [29, 30]. Понимание патогенетических механизмов ГКМП помогает клиницистам обеспечить раннюю диагностику комплекса нарушений, а также определиться с выбором правильной тактики лечения, что существенно улучшает прогноз пациентов.

Патофизиология

Дефект генов, кодирующих структуру миофибрилл саркомеров, приводит к дискоординации их деятельности с последующим формированием фиброза по ходу миофибрилл и утолщением кардиомиоцитов. Установлено, что хаотичность клеточной структуры возникает в областях, еще не имеющих признаков гипертрофии, эта беспорядочность становится аритмогенным субстратом развития желудоч-

Таблица 5

Стадии ГКМП		
Стадии ГКМП по НУНА	Градиент давления, мм рт. ст.	Субъективные проявления
I	Менее 25	Жалоб нет
II	Менее 36	Одышка при физической нагрузке
III	Менее 45	Одышка, боли в сердце
IV	45 и более	Одышка, боли в сердце, нарушения гемодинамики

Таблица 6

Факторы риска внезапной смерти при ГКМП [29]	
Основные факторы риска	Индивидуально возможные факторы
Остановка сердца (ФЖ) Спонтанная постоянная ЖТ Семейная история ВСС Синкопальные состояния Толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм Неадекватный прирост АД при нагрузке Непостоянная пароксизмальная ЖТ	Фибрилляция предсердий Ишемия миокарда Обструкция выходного отдела ЛЖ Высокий риск мутаций, ассоциированных с тяжелым прогнозом Интенсивное физическое напряжение

ковых тахикардий и фибрилляций. Одновременно утолщается интима интрамуральных коронарных артерий, нарушается транспорт кислорода в утолщенный миокард и возникают ишемия, гибель клеток, склероз в местах повреждения. Стенки желудочков утолщаются, но внутренний размер камеры сердца остается неизменным или даже уменьшается [31].

Систолическая функция в течение длительного времени не изменяется, но при этом резко возрастает ригидность миокарда, повышается конечно-диастолическое давление в камере левого желудочка, что создает динамическую обструкцию, повышает давление в левом предсердии, малом круге кровообращения, а затем тормозит венозный возврат крови в правые отделы сердца. Кроме того, гипертрофированный миокард может анатомически суживать выходной тракт ЛЖ [29].

Степень обструкции варьирует в зависимости от толщины межжелудочковой перегородки, расположения митрального кольца, переднего систолического движения створок митрального клапана и интенсивности сокращения миокарда (поэтому препараты дигиталиса, усиливающие сокращение миокарда, у больных ГКМП противопоказаны).

Клинические наблюдения не выявили корреляции степени обструкции ЛЖ с риском внезапной смерти у больных ГКМП [11]. Однако при сокращении гипертрофированной верхней части межжелудочковой перегородки травмируется передняя створка митрального клапана с развитием опасного осложнения — инфекционного эндокардита створки [32]. Неблагоприятное

течение болезни приводит к постепенной дилатации желудочков и снижению сердечного выброса, что клинически проявляется появлением синкопальных состояний и прогрессированием сердечной недостаточности [11, 33].

Генетическое разнообразие фенокопий гипертрофической кардиомиопатии

В отсутствие генетического подтверждения ГКМП остается диагнозом исключения — при отсутствии известных причин утолщения стенок сердца (длительной стойкой артериальной гипертензии, врожденного аортального стеноза, синдрома спортивного сердца и т. д.). В последние годы все большее распространение получают новые технологии секвенирования (NGS, New Generation Sequencing), которые позволяют одновременно анализировать большое количество генов. Первые результаты использования NGS в диагностике ГКМП привели к появлению большого количества новых данных: неописанных генетических вариантов, генов-кандидатов, расширению представлений о клинической вариабельности заболевания [14, 34, 35].

В результате анализа методами NGS расширенных панелей более сотни генов было показано, что не менее 5% больных с первичным диагнозом «гипертрофическая кардиомиопатия» являются носителями мутаций в генах, отвечающих за другие группы заболеваний (так называемые фенокопии) [14]. Существует большое количество наследственных болезней, при которых гипертрофия миокарда встречается как часть более широкого

симптомокомплекса. В первую очередь к ним относятся многие прогрессирующие нервно-мышечные заболевания, наследственные болезни накопления и различные наследственные синдромы с вовлечением сердца [34, 35]. Большинство наиболее часто встречающихся фенокопий ГКМП, стартуют, как правило, в детском возрасте (табл. 4).

Обследование и лечение больных с гипертрофией миокарда требует согласованной работы мультидисциплинарной команды врачей: кардиологов, хирургов, неврологов, генетиков, биохимиков, врачей инструментальной диагностики [36].

Классификация

Классификация ГКМП основывается на наличии или отсутствии градиента давления в выходном тракте ЛЖ: обструктивная и необструктивная. Различают три гемодинамических варианта обструктивной ГКМП: с субаортальной обструкцией в покое (с базальной обструкцией); с лабильной обструкцией, характеризующейся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины; с латентной обструкцией, которая вызывается только при нагрузке и провокационных фармакологических пробах (при приеме нитратов или внутривенном введении изопроterenоло) [37].

В зависимости от значений градиента давления, согласно рекомендациям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (P. Spirito, F. Girolami), выделяют четыре стадии ГКМП [38] (табл. 5).

Механизм появления градиента давления в полости ЛЖ — обструкция,

возникающая под влиянием ряда факторов: уменьшения размера выносящего тракта в диастолу и гипертрофии стенок ЛЖ, обычно затрагивающей переднебазальные отделы; переднего смещения митрального клапана в сторону полости ЛЖ с уменьшением его полости и увеличением размеров его створок. Значительный вклад в процесс ремоделирования ЛЖ вносят гипердинамический тип сокращений, вызывающий высокоскоростной поток через суженный выносящий тракт, вследствие чего митральные створки притягиваются к МЖП, создавая эффект Вентури; а также первичные нарушения в геометрии ЛЖ, затрагивающие папиллярные мышцы и митральный клапан, увеличивающие натяжение сухожильных створочных хорд [3, 7, 39].

Симптомы болезни разнообразные и малоспецифичные, связаны с гемодинамическими нарушениями, ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце. Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой сердечной недостаточностью, в том числе осложненных инфекционным поражением клапана [8]. В ходе диагностики ГКМП рассматриваются факторы риска внезапной смерти, определяющие необходимость интервенционных методов лечения (табл. 6).

Лечебная тактика

Основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным инотропным действием: β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Предпочтение отдается β -блокаторам без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол) [40]. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при гипертрофической кардиомиопатии основано на снижении уровня свободного кальция в кардиомиоцитах, способствующего нивелированию асинхронности их сокращения, улучшению расслабления миокарда и снижению его сократимости, торможению процессов гипертрофии миокарда. Среди блокаторов кальциевых каналов препаратом выбора, благодаря большей выраженности отрицатель-

ного инотропного действия и оптимальному профилю фармакологических свойств, является верапамил (Изоптин, Финоптин) [20].

Следует отметить, что β -адреноблокаторы (за исключением соталола) и антагонисты кальция обладают слабой антиаритмической активностью, в то время как частота опасных желудочковых и суправентрикулярных аритмий у больных ГКМП чрезвычайно велика. Поэтому применение антиаритмических препаратов у этой категории больных сохраняет актуальность, среди которых хорошим спектром эффективности и безопасности обладает дизопирамид. Все большее распространение получают инвазивные методы лечения (чрезаортальная септальная миэктомия, вальвулопластика или протезирование митрального клапана, чрескожное иссечение межжелудочковой перегородки, двухкамерная электрокардиостимуляция и др.) [40].

Стратегия лечебных мероприятий при ГКМП достаточно сложна и предполагает индивидуальный анализ всего комплекса клинических, анамнестических, гемодинамических показателей, мониторинг функций сердца и профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений [3, 5, 20]. Особое место в определении заболевания занимает молекулярно-генетический анализ, поскольку продолжается активный поиск инновационных методов лечения пациентов с ГКМП, включая инновационные способы терапии с учетом особенностей генетических мутаций [41].

Первичная гипертрофическая кардиомиопатия у детей

Согласно результатам исследования G. S. Soor и соавт., первичная гипертрофическая кардиомиопатия (ПГКМП) встречается у детей с частотой 5 случаев на 1 миллион. Заболевание диагностируется преимущественно на первом году жизни или в подростковом периоде в зависимости от степени прогрессирования заболевания, наличия или отсутствия обструкции выводящего тракта левого желудочка. Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки [3].

У 35% новорожденных и пациентов первого года жизни ПГКМП протекает бессимптомно, поводом для обследования является наличие при аускультации систолического шума в области сердца, у 25% — признаков сердечной недостаточности II–III степени [39]. У детей старше одного года

заболевание может протекать бессимптомно и выявляться случайно при проведении медицинского осмотра или вследствие возникновения жалоб на предобморочные или обморочные состояния, боль в области сердца, сердцебиение, одышку и быструю утомляемость при физической нагрузке, которые являются поводом для углубленного обследования. После появления обструкции выводящего отдела левого желудочка наблюдается быстрое прогрессирование симптомов заболевания. ПГКМП в 40–49% случаев носит семейный характер, при этом у 70% родителей и их детей обнаруживаются идентичные формы заболевания [20, 38, 39].

Заключение

ГКМП характеризуется ранним началом заболевания, выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка, прогрессирующим течением заболевания, в большинстве случаев имеют место семейные формы гипертрофической кардиомиопатии. Для ранней диагностики семейной формы ГКМП необходимо тщательное клинично-инструментальное обследование больного (пробанда) и его прямых родственников, включая обязательный молекулярно-генетический анализ, направленный на поиск мутаций в генах, кодирующих белки сердечного саркомера. Своевременная молекулярно-генетическая диагностика гипертрофических кардиомиопатий создает возможности персонализированного подхода к ведению больных разного возраста и улучшения их прогноза. ■

Литература

1. ASS/ANA/NASPE Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices // J of American College of Cardiology. 2006. 27 (May). P. 256–290.
2. Elliott P. M., Anastakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2015. № 55.
3. Maron B. J., McKenna W. J., Danielson G. K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee

- for Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. № 42 (9). P. 1687–1713.
4. *Ashrafian H., Redwood C., Blair E. et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion // Trends Genet. 2003. P. 263–268.
 5. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies // Europace. 2011. Vol. 13. P. 1077–1109.
 6. *Davies M.J., McKenna W.J.* // Histopathology. 1995. V. 26. P. 493–500.
 7. *Lai Z. Y., Shih C. M., Chang N. C., Wang T. C.* Clinical and morphologic features of hypertrophic cardiomyopathy // Jpn Heart J. 1999. Vol. 40. № 2. P. 155–164.
 8. *Maron B.J., Maron M. S.* Hypertrophic cardiomyopathy // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9862. P. 242–255.
 9. *Ruggiero A., Chen S. N., Lombardi R. et al.* Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy caused by myozenin 2 mutations is independent of calcineurin activity // Cardiovasc. 2013. № 97. P. 44–54.
 10. *Allegue C., Gil R., Blanco-Verea A. et al.* Prevalence of HCM and long QT syndrome mutations in young sudden cardiac death-related cases // Int J Legal Med. 2011. № 125. P. 565–572.
 11. *Maron B. J.* Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2010. Vol. 121. № 3. P. 445–456.
 12. *Maron B. J., Rowin E. J., Casey S. A. et al.* Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy > 60 years of age // Circulation. 2013. Vol. 127. № 5. P. 585–593.
 13. *Geisterfer-Lowrance A. A., Kass S., Tanigawa G. et al.* A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy // New Engl. J. Med. 1990. № 62. P. 999–1006.
 14. *Lopes L. R., Zekavati A., Syrris P. et al.* Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing // J. Med. Gen. 2013. № 50 (4). P. 228–239.
 15. *Ho C. Y.* Hypertrophic cardiomyopathy in 2012 // Circulation. 2012. № 125. P. 1432–1438.
 16. *Ho C. Y.* Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype // J. Cardiovasc. Trans. Res. 2009. № 2. P. 462–470.
 17. *Landstrom A. P., Ackerman M. J.* Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2010. № 122. P. 2441–2449.
 18. *Konno T., Chang S., Seidman J. G. et al.* Genetics of hypertrophic cardiomyopathy // Curr. Opin. Cardiol. 2010. № 25 (3). P. 205–209.
 19. *Ehlermann P., Weichenhan D., Zehelein J. et al.* Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene // BMC Med Genet. 2008. P. 92–95.
 20. *Bos J., Towbin J., Ackerman M.* Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiology. 2009. Vol. 54. P. 201–211.
 21. *Vikstrom K. L., Leinwand L. A.* Contractile protein mutations and heart disease // Curr. Opin. Cell Biol. 1996. Vol. 8. P. 97.
 22. *Olivotto I., Cecchi F., Poggesi C. et al.* Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical setting // Circ. Heart Fail. 2012. № 5. P. 535–546.
 23. *McKeown P., Muir A. R.* Risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy: contemporary guidelines hampered by insufficient evidence // Heart. 2011. № 99 (8). P. 511–512.
 24. *Muir A. R., Menown I. B. A.* Genetic biomarkers in cardiovascular disease // Biomarkers Med. 2013. № 7 (4). P. 497–499.
 25. *Watkins H., Ashrafian H., McKenna W. J.* The genetics of hypertrophic cardiomyopathy // Heart. 2008. № 94. P. 1264–1268.
 26. *Baudenbacher F., Schober T., Pinto J. R. et al.* Myofilament Ca²⁺ sensitization causes susceptibility to cardiac arrhythmia in mice // J. Clin. Invest. 2008. № 118. P. 3893–3903.
 27. *Lan F., Lee A. S., Liang P. et al.* Abnormal calcium handling properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells // Cell Stem Cell. 2013. № 12 (1). P. 101–125.
 28. *Guinto P. J., Haim T. E., Dowell-Martino C. C. et al.* Temporal and mutation-specific alterations in Ca²⁺ homeostasis differentially determine the progression of cTnT-related cardiomyopathies in murine models // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009. № 297. P. H614–H626.
 29. *Cambonero F., Marin F., Roldan V. et al.* Biomarkers of pathophysiology: implications for clinical management and prognosis // Heart J. 2009. № 30. P. 139–51.
 30. *Tardiff J. C.* Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes // Heart Fail. Rev. 2005. № 10. P. 237–248.
 31. *Tanaka A., Yuasa Sh., Mearini G. et al.* Endothelin-1 Induces Myofibrillar Disarray and Contractile Vector Variability in Hypertrophic Cardiomyopathy-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes // J Am Heart Assoc. 2014, Nov 11; 3 (6): e001263. doi:10.1161/JAHA.114.001263.
 32. *Louahabi T., Drighil A., Habbal R., Azzouzi L.* Infective endocarditis complicating hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Eur J Echocardiogr. 2006. № 7 (6). P. 468–470.
 33. *Autore C., Bernabò P., Barillà C. S., Bruzzi P., Spirito P.* The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms // Journal of the American College of Cardiology. 2005. Vol. 45. № 7. P. 1076–1080.
 34. *Dames S., Durtschi J., Geiersbach K. et al.* Comparison of the Illumina Genome Analyzer and Roche 454 GS FLX for resequencing of hypertrophic cardiomyopathy-associated genes // J. Biomol. Tech. 2010. Vol. 21, № 2. P. 73–80.
 35. *Mook O. R., Haagmans M. A., Soucy J. F. et al.* Targeted sequence capture and GS-FLX Titanium sequencing of 23 hypertrophic and dilated cardiomyopathy genes: implementation into diagnostics // J. Med. Genet. 2013. Vol. 50. № 9. P. 614–626.
 36. *Gu S., Liu Z., Liu Z.* Prevalence and related factors of arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Heart. 2012. № 98. P. E248–E249.
 37. *Girolami F., Ho C. Y., Semsarian C. et al.* Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere gene mutations // J. Amer. Coll. Cardiol. 2010. № 55. P. 1444–1453.
 38. *Goto D., Kinugawa S., Hamaguchi S. et al.* JCARECARD Investigators. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: report from the registry data in Japan // J. Cardiol. 2013. Vol. 61, № 1. P. 65–70.
 39. *Charron P.* Genetic analysis for predictive screening in hypertrophic cardiomyopathy // Heart. 2012. 98. 603–604. doi:10.1136/heartjnl-2011-301520.
 40. *Pasqualucci D., Fornaro A.* Clinical Spectrum, Therapeutic Options, and Outcome of Advanced Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy // Circ Heart Fail. 2015. Oct 7. PMID: 26446673.
 41. *Han L., Li Y., Tchao J. et al.* Study familial hypertrophic cardiomyopathy using patient-specific induced pluripotent stem cells // Cardiovasc Res. 2014. № 104 (2). P. 258–269.
 42. *Ashrafian H., McKenna W. J., Watkins H.* Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy // Circ. Res. 2011. № 19. P. 86–96.
 43. *Colan S., Lipshultz S., Lowe A.* Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Circulation. 2007. Vol. 115. P. 773–781.
 44. *Coats C. J., Elliott P. M.* Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy // Biomarkers Med. 2013. № 7 (4). P. 505–516.
 45. *Solomon S. D., Wolff S., Watkins H. et al.* Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of the beta-myosin heavy chain gene // J. Am. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 22. P. 498.

Место альгинатов

в лечении кислотозависимой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению кислотозависимой формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, включающие применение ингибиторов протонной помпы и альгинатов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, ингибиторы протонной помпы, альгинаты.

Abstract. Approaches to treatment of acid-dependent form of gastroesophageal reflux disease were considered, which includes use of proton pump inhibitors and alginates.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, treatment, proton pump inhibitors, alginates.

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастродуоденальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного либо дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

Есть и иные определения, но смысл их одинаков: в качестве повреждающих агентов может выступить либо кислое содержимое желудка и тогда это заболевание относят к кислотозависимым, либо дуоденальное содержимое и тогда в качестве повреждающих агентов выступают пищеварительные ферменты, желчные кислоты, лизолецитин и другие компоненты щелочного содержимого. Это различие очень важно, потому что оно определяет лечебный подход, выбор фармакологических препаратов и всю тактику лечения, хотя морфологический субстрат поражения один (функциональные расстройства, катаральные или эрозивно-язвенные изменения дистального отдела пищевода).

В настоящем сообщении мы бы хотели остановиться на кислотозависимой форме болезни. Следует сразу оговориться, что для обеих форм существуют и единые патогенетические механизмы. К таким механизмам относятся: снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, агрессивность рефлюктата, продолжительность контакта забрасываемого содержимого со слизистой пищевода, нарушение моторики желудка, снижение клиренса пищевода, снижение резистентности слизистой оболочки пищевода и другие. Так что само разделение болезни по повреждающему фактору носит «условный» характер, но оно является главным в выборе комплекса фармакотерапии [1].

Для правильного формирования лечебных мероприятий в целом необходимо установить:

- форму и тяжесть болезни;
- агрессивность кислотно-пептического фактора;

- продолжительность контакта рефлюктата со слизистой;
- состояние тоничности НПС.

Тяжесть болезни определяется выраженностью клинических проявлений, морфологическим субстратом (катаральные изменения или эрозивно-язвенные). Морфологический субстрат зависит от агрессивности рефлюктата, определяемого интрагастральным pH и временем его экспозиции в пищеводе (определяется процентом времени с pH менее 4 при 24-часовой регистрации). От этого же показателя зависит и выраженность боли (установлена прямая корреляция [2]). Повреждение усиливается, если pH менее 2 и в рефлюктате присутствует пепсин. Установлена также отчетливая связь степени повреждения слизистой пищевода от времени экспозиции рефлюктата [1], от интенсивности очищения пищевода от рефлюктата, от частоты забросов, зависящих от несостоятельности НПС.

Установление факторов повреждения позволяет определить интенсивность лечения и выбрать фармпрепарат или комплекс лекарств с тем, чтобы максимально быстро устранить симптомы заболевания, предотвратить или уменьшить количество или интенсивность рефлюксов, снизить повреждающие свойства рефлюктата, восстановить пищеводный клиренс, повысить резистентность слизистой оболочки пищевода.

Фармакологическое лечение кислотозависимых форм ГЭРБ

В лечении используются все группы блокаторов секреции, антациды, альгинаты. Верхнюю позицию в ингибировании желудочной секреции занимают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Их использование рекомендуется при эрозивной форме эзофагита, при осложненном течении ГЭРБ (пищевод Баррета, рецидивирующий эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит, эрозивный рефлюкс-эзофагит у пожилых и старых, ГЭРБ с внепищеводными проявлениями) [3]. Это очень важное обстоятельство, т. к. экономическая составляющая лечения обеспечивается самим пациентом.

Наш опыт курсового лечения 120 больных с ГЭРБ 0–IV степени омепразолом, эзомепразолом, рабепразолом в стандартных дозах в течение 4 недель показал высокую клиническую и эндоскопическую эффективность всех исследованных препаратов [4–7].

Таблица 1

Количество больных с полным заживлением эрозий через 4 нед лечения разными ИПП в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Препарат	Количество больных с полным заживлением эрозий			
	Степень рефлюкс-эзофагита			
	I	II	III	IV
Омез 20 мг 2 раза в сутки	11/12 (91,6%)	9/11 (81,8%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Париет 20 мг 1 раза в сутки	16/17 (94,1%)	17/26 (70,8%)	3/12 (25%)	0/5 (0%)
Нексиум 40 мг 1 раза в сутки	5/7 (71,4%)	7/13 (53,8%)	0/10 (0%)	—

Таблица 2

Количество больных с полным купированием изжоги через 4 нед лечения различными ИПП

	Ингибитор протонной помпы		
	Омез	Париет	Нексиум
Количество больных	24 (96%)	55 (91,4%)	25 (83,4%)

Альгинат Натрия образует гелевый барьер («плот») на поверхности содержимого желудка сразу после контакта с ним

Гидрокарбонат обеспечивает плавучесть «плота»

Кальций придает барьеру прочность

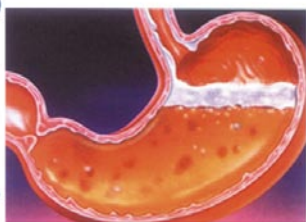


Рис. 1. Механизм действия препарата Гевискон®

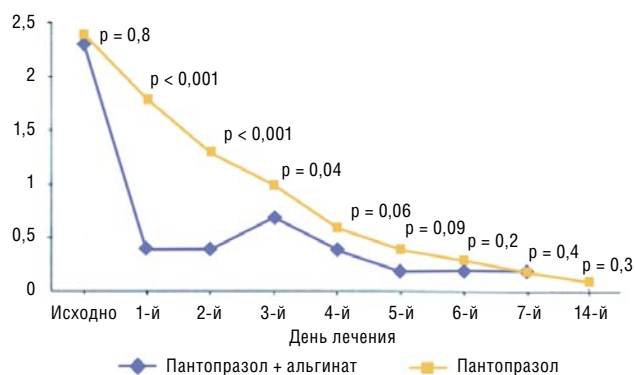


Рис. 2. Динамика интенсивности изжоги (по 3-балльной шкале Likert) в группах больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию в течение 14 дней

Динамика клинической и эндоскопической картины представлена в табл. 1 и 2.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности всех использованных препаратов в лечении эрозивного эзофагита. Достоверных различий в динамике клинической картины и эндоскопических данных не наблюдали. В отдаленной перспективе различий в купировании изжоги нет. Начальные этапы терапии нередко требуют сочетанного лечения, так как для ИПП характерен длительный латентный период, что не

позволяет их использовать для быстрого купирования симптомов. Принципиально эти наши выводы были подтверждены и отмечены в итоговых документах «Гастронедели» (Амстердам, 2012 г.). Несмотря на это ИПП и на сегодняшний день остаются основной группой блокаторов секреции в лечении ГЭРБ.

Этот недостаток ИПП в купировании изжоги устраняется альгинатами. У альгиновой кислоты был выявлен ряд свойств (в частности, способность стабилизировать вязкие субстанции и переходить в гелевую форму).

Альгинат-антацидные препараты оказывают смягчающее действие в пищеводе и создают прочный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка при каждом эпизоде рефлюкса. Влияние альгинат-антацидных препаратов двойное: во-первых, за счет содержания антацидов они обладают кислотонейтрализующим действием, а во-вторых, образуют защитный гелевый барьер, который предотвращает возникновение рефлюкса — основной причины возникновения изжоги.

В стандартах диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний (4-е Московское соглашение, 2010 г.) отмечено, что при классическом рефлюксном синдроме (эндоскопически негативной ГЭРБ), а также при недостаточной эффективности ИПП возможна монотерапия альгинатами продолжительностью не менее 6 недель.

Единственным препаратом в РФ на основе альгиновой кислоты является Гевискон® (Гевискон®, Гевискон® форте, Гевискон® Двойное Действие), содержащий альгинат натрия, который определяет основной фармакологический эффект препарата и терапевтическую направленность. Ведущим механизмом действия альгинатов является их свойство при приеме внутрь реагировать с кислотой в просвете желудка и формировать невсасывающийся альгинатный гелевый барьер, который супрессирует заброс содержимого желудка в пищевод (рис. 1).

За счет углекислого газа, образующегося при взаимодействии бикарбоната натрия с соляной кислотой, «альгинатный плот» плавает на поверхности содержимого желудка и физически препятствует возникновению гастроэзофагиального рефлюкса. Антирефлюксные свойства альгинатов проявляются длительно (до 4 часов) [10, 11].

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании D. Williams и соавт. изучали эффективность препарата Гевискон® в симптоматическом лечении изжоги и диспепсии у 596 больных ГЭРБ. В результате был подтвержден высокий профиль эффективности препарата при ГЭРБ. Интенсивность и частота симптомов уменьшилась более чем у 82% больных [8].

Д. С. Бордин и соавт. [9] изучали влияние сочетанного лечения ИПП и альгинатами ГЭРБ и, оценивая преимущества совместного приема препаратов, установили, что комбинированная терапия ИПП и альгинатами обладает существенным преимуществом в скорости купирования изжоги и улучшения качества жизни больных с началом лечения в течение первой недели, когда ИПП не достигли оптимального антисекреторного эффекта. Они пришли к выводу, что в первые 5–7 дней

лечения ИПП целесообразно сочетать с плановым назначением альгинатов (Гевискон® Двойное Действие) по 20 мл 4 раза в день через 30–40 минут после приема пищи и перед сном. На рис. 2 четко видна разница в купировании изжоги у больных, получавших лечение только ИПП и в комбинированном варианте (особенно первые 3 дня лечения).

Заключение

На сегодняшний день выделяют две формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: кислотозависимую и независимую от дуоденально-панкреатических факторов. Основную роль в лечении кислотозависимой формы играют блокаторы секреции, а среди них препаратами выбора являются ИПП. Эффект их действия (пик блокады секреции) наступает на 5–6 день лечения, и в этот критический период к проводимому лечению целесообразно добавить препараты «быстрого» действия. Максимально эффективной группой с подобным механизмом действия являются альгинаты. В РФ эту группу представляет Гевискон® (Гевискон®, Гевискон® форте, Гевискон® Двойное Действие), который следует назначать в первые 5–7 дней лечения. Гевискон® Двойное Действие отличается от препарата Гевискон® более высоким содержанием кальция карбоната, за счет которого у препарата появляется антацидное действие. Таким образом, Гевискон® Двойное Действие — комбинированный альгинат-антацидный препарат и обладает двумя эффектами: антирефлюксным и антацидным.

Однако его антацидное действие происходит иначе, чем у антацидных препаратов. Одновременно образуется рафт (защитный барьер) над содержимым желудка, а при реакции карбоната кальция с соляной кислотой образуются гидрокарбонат-анионы, которые нейтрализуют соляную кислоту преимущественно в зоне «кислотного кармана» [12]. Это сочетание приводит к быстрому купированию изжоги и улучшает качество жизни больных. ■

Литература

1. Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь. М., 2014.
2. Smith J. et al. Sensitivity of esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 1989, 96, 683–689.
3. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний и ассоциированных с Н.р. заболеваний. М., 2010. С. 5.
4. Масловский Л. В., Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Париет в лечении ГЭРБ. Материалы 2-й Всероссийской научной конференции, СПб, 2000.
5. Масловский Л. В., Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Париет в лечении эрозивного рефлюкс-эзофагита. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Ессентуки, 2001. С. 90.
6. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Шулешова А. Г. Оценка эффективности Омеза в лечении ГЭРБ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, № 5, с. 9.
7. Минушкин О. Н., Ивашкин В. Т., Труханов А. С. и др. Париет в России, результаты многоцентрового исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000, № 6, с. 43.
8. Dent J. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the general workshop report. 1999. 44, suppl 3, p. 1.
9. Бордин Д. С., Янова О. Б., Березина О. И., Трейман Е. В. Ингибиторы протонной помпы и альгинаты в первые дни лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: преимущества совместного приема // Врач. 2014. № 10. С. 22–26.
10. Chevrel B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: Liquid Gaviscon and a magnesium-aluminium antacid gel // J. Int. Med. Res. 1980. 8: 300–302.
11. Dettmar P. W. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2007. 61 (10): 1654–1662.
12. Kwiatek M. A. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. 34 (1): 59–66.36.



GAVISCON®
**ДВОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

Устраняет рефлюкс*
**Нейтрализует
«кислотный карман»****

Дата выхода материала: Июнь 2014
Номер материала: 000256
Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения рефлюкс-эзофагита
Рег. Уд.: ЛП-001624, ЛП - 001587

* Dettmar P, et al. Indian J Med Res. 2006; 123(4): 517-24
** Kwiatek M.A. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(1): 59-66

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, наша компания не рассматривает на первоочередную рекомендацию нашей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Реклама

Нутритивная поддержка онкологических пациентов

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Грачева, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Краснов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КеМГМА МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Описываются проблемы нарушения питания, их причины и классификация у онкологических пациентов. Нутритивная недостаточность является фактором повышенного риска в период лечения онкологических больных. Рассматриваются способы коррекции нутритивного статуса, в частности, применение специализированного питания.

Ключевые слова: онкологические заболевания, нутритивные нарушения, кахексия.

Abstract. Problems of nutrition disorders, their reasons and classification in oncologic patients are described. Nutritive insufficiency is an increased risk factor during oncologic patients treatment. Ways of nutritive status correction are considered, in particular, use of special nutrition.

Keywords: oncologic diseases, nutritive disorders, cachexy.

Кроме современных методов диагностики и лечения онкологический больной нуждается в специальной организации лечебного питания. Опухоль-индуцированная потеря веса имеется у 30–70% больных. Она снижает эффективность лечения, увеличивает токсичность противоопухолевой терапии, удлиняет время пребывания пациента в больнице и снижает его выживаемость, существенно влияет на его качество жизни и физическую активность. Лечение опухоль-индуцированной потери веса врачи часто пренебрегают, при этом не каждый пациент может скорректировать свою диету. Серьезной проблемой при развитии онкологических заболеваний является тот факт, что и сама болезнь, и используемые для ее лечения методы вызывают анорексию. Кроме того, и наличие опухоли, и проводимое противоопухолевое лечение могут приводить к нарушению усвоения ряда питательных веществ [1–3].

Причины опухолевой кахексии:

1. Снижение общего потребления нутриентов, обусловленное снижением аппетита, а также изменением вкуса на фоне химио- или лучевой терапии.

2. К снижению потребления нутриентов приводят и специфические метаболические процессы, характерные для онкологических заболеваний. Выделен ряд веществ, образующихся в организме при наличии опухоли и приводящих к снижению потребления нутриентов. Таким веществом, например, является кахектин, продуцируемый опухолью. Кахектин влияет на гипоталамические центры, способствуя развитию анорексии и кахексии.

3. Многие опухоли пищеварительного тракта и ротовой полости вызывают диспептические расстройства, такие как тошноту, рвоту, дисфагию. В результате происходит существенное снижение потребления нутриентов.

4. В ряде случаев у онкологических больных развиваются депрессивные состояния, приводящие к снижению потребления пищи.

5. Метаболические нарушения. У больных наблюдаются многочисленные изменения в белковом, жировом и углеводном обмене.

6. Оперативное лечение. Хирургическое вмешательство при онкологической патологии повышает азотистые потери организма и увеличивает потребности в энергии, что может привести к отрицательному азотистому балансу, водно-электролитным нарушениям. Кроме того, ряд радикальных

оперативных вмешательств приводит к специфическим нутритивным проблемам.

7. Химиотерапия. Пищеварительный тракт особенно сильно страдает при химиотерапевтическом лечении. Развиваются стоматиты, язвы на всем протяжении пищеварительного тракта, кровоизлияния в слизистую оболочку, снижается абсорбционная способность кишечника. Многие химиотерапевтические лекарственные препараты вызывают тошноту, рвоту, диарею, изменения вкуса, отвращение к еде.

8. Лучевая терапия. Развитие побочных эффектов зависит от дозы радиации и объема облученных тканей. Негативные эффекты лучевой терапии разделяются на ранние и поздние. К ранним осложнениям относятся тошнота, рвота, диарея, изменения вкуса, отвращение к еде. Поздние осложнения — развитие синдрома мальабсорбции, появление кишечных стриктур и фистул.

Развившаяся кахексия приводит к белково-энергетической недостаточности. Происходит потеря массы тела, истощение соматических и висцеральных белковых запасов с повреждением ферментативных и структурных функций. Дефицит белка снижает гуморальный и клеточный иммунитет, что способствует увеличению частоты осложнений, развитию вторичных

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

инфекций. Увеличивается смертность пациентов. Наличие кахексии ограничивает возможности химиотерапии.

Нутритивный статус можно оценивать по уровню сывороточного альбумина, уровень его менее 2,2 г/дл отражает тяжелое нарушение питания [4]. В клинической практике критериями значимой белково-энергетической недостаточности у онкологических пациентов можно считать потерю веса более чем на 10%, снижение альбумина менее 35 г/л и трансферрина менее 1,9 г/л.

При наличии двух из трех критериев больному необходима активная нутритивная поддержка.

Принципиально важным вопросом является выбор метода питания.

Способы энтерального питания:

- Сипинг (sip feeding) — пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками, при этом предпочтительно использовать специализированные смеси, содержащие максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме.
- Энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд);
- Энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 3 недель.

В случае неэффективности энтерального питания или при наличии противопоказаний показано полное парентеральное питание.

Для сохранения положительного азотистого баланса и жировых запасов небелковые калории должны на 130% превышать уровень основного обмена. Согласно рекомендациям ESPEN суточные потребности пациента в белке составляют 1–1,5 г/кг, а энергии — 20–25 ккал/кг для пациентов, находящихся на постельном режиме, и 30–35 ккал/кг для пациентов, проходящих амбулаторное лечение.

Специализированное питание обладает определенными преимуществами перед обычной диетой.

- Содержит большее количество белка и энергии, что позволяет сохранить нормальный вес, тем самым увеличить эффективность терапии и снизить риск развития нежелательных явлений.
- Имеет малый объем. Жидкая форма позволяет употребить специализированное питание в достаточном количестве даже при сложностях в процессе приема пищи.

- Обогащено полиненасыщенными жирными кислотами, которые обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, что особенно важно при мукозитах и других побочных явлениях.
- Одноразовые упаковки готового к употреблению специализированного питания снимут часть нагрузки по приготовлению еды и приему пищи.
- Стерильная форма позволяет применять специализированное питание у пациентов с иммуносупрессией во избежание риска инфекции.
- Эмульсионная форма специализированного питания обладает щадящим воздействием на полость рта и кишечник.

При выборе специализированного лечебного питания необходимо ориентироваться не только на потребности пациента в белке и энергии, но и на проводимое противоопухолевое лечение и состояние ЖКТ (например, наличие мукозита или нарушений стула).

Пациенту, который готовится к операции, особенно по поводу опухоли желудочно-кишечного тракта, например опухоли толстой кишки, необходимо специализированное питание с повышенным содержанием белка. Одним из примеров специализированного питания является Нутридринк Компакт Протеин, который содержит самое большое количество белка в малом объеме (18 г белка в бутылочке 125 мл)*, что важно для пациентов с потерей веса и сил, с отеками, тем, кому трудно выпить большой объем жидкости. Нутридринк Компакт Протеин может быть рекомендован для питания пациентов в послеоперационном периоде, например, при операциях по поводу опухолей головы и шеи или желудочно-кишечного тракта, а также с период реабилитации после операции.

Особенности состава продукта Фортикер (соотношение омега-6 и омега-3 жирных кислот) могут снизить выраженность такого неприятного явления, как мукозиты, т.к. полиненасыщенные жирные кислоты группы омега-3 обеспечивают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Кроме того, продукт Фортикер является предпочтительным при диарее и запорах, т.к. содержит комплекс пищевых волокон,

* Среди линейки продукции «Нутриция Эдванс».

способных уменьшить выраженность этих явлений [5].

Какое бы специализированное питание не было назначено, важно следовать условиям его употребления.

- Специализированное питание необходимо пить медленно и маленькими глотками в течение 20–30 минут.
- Температура смеси должна быть близкой к комнатной.
- Специализированное питание может заменять один из приемов пищи или употребляться между основными приемами пищи.
- На основе специализированного питания можно готовить молочные и алкогольные коктейли, можно добавлять его в салаты и смешивать с обычной едой.
- Минимально рекомендуемый период употребления — 14 дней по 2–3 бутылочки в день.

Таким образом, использование специализированного питания может быть рекомендовано как в период лечения, так и после выписки пациента из стационара. Преемственность рационального лечебного питания на этапах стационарного и амбулаторного лечения, сбалансированного по пищевой и энергетической ценности, в соответствии со стадией и активностью заболевания, является важным компонентом процесса лечебных мероприятий. Ежедневное использование специализированного питания позволит минимизировать, а во многих случаях и предупредить развитие нежелательных явлений на фоне проводимой противоопухолевой терапии. ■

Литература

1. Nitenberg G., Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas // Crit Rev Oncol Hematol. 2000. № 34. P. 137–168.
2. Isenring E., Bauer J., Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy // Eur J Clin Nutr. 2003. № 57. P. 305–309.
3. Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P.M., Camilo M.E. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy // J Clin Oncol. 2005. № 23. P. 1431–1438.
4. Wong P.W., Enriques A.E., Barrera R. Nutritional support in critically ill patients with cancer // Oncol Crit Care. 2001. № 17. P. 743–767.
5. Короткова Л.И., Сокуренов В.В., Васильев Г.Л., Кузнецов А.Д. Нутритивная поддержка и лучевая терапия больных раком головы и шеи, пищевода // Вестник интенсивной терапии. 2012. № 2. С. 33–38.

ХОБЛ у коморбидных больных: практический опыт противовоспалительной терапии рофлумиластом

А. С. Скотников*, ¹, кандидат медицинских наук

О. М. Дохова**

Е. С. Шульгина***

* ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

** ГП № 6 Филиал № 4 ДЗМ, Москва

*** ДГКБ № 9, Хабаровск

Резюме. Проведено исследование, которое продемонстрировало роль рофлумиласта в отношении подавления локального и системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также параметров безопасности у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, локальное воспаление, системное воспаление, рофлумиласт.

Abstract. There was a study which demonstrated the role of roflumilast in respect of suppression of local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as the safety parameters in patients with COPD and concomitant pathology.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, local inflammation, systemic inflammation, roflumilast.

О общеизвестно, что в основе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (бронхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) [1], однако зачастую «классическое» локальное воспаление приобретает распространенный и затяжной характер, при котором в корне меняется суть воспалительного процесса.

Хроническое системное воспаление (ХСВ) — это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазмменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [2]. Реакция микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер и вмешивается в интересы абсолютно всех органов, в связи с чем

можно заключить, что микроциркуляторные расстройства являются его ключевыми составляющими. Кроме того, ХСВ проявляется окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы [3].

Согласно современным представлениям ключевую роль в патогенезе воспалительного процесса при ХОБЛ играет фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ4), фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Среди других медиаторов хронического системного воспаления выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [4], фактор некроза опухоли (ФНО- α) [5], матриксные металлопротеиназы (ММП) [6], С-реактивный белок (С-РБ) [7] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [8], лейкотриен В4 [9], ИЛ-8 [10], эластазу нейтрофилов [11] и сурфактантный протеин Д [12].

В крови пациентов с ХОБЛ также обнаруживают повышенные концентрации фибриногена [13], атриально-го (тип А) и мозгового (тип В) натрий-

уретического пептида (NTproBNP) [14], а также Т-тропонина [15]. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности. Таким образом, развитие коморбидности у пациентов с прогрессирующей ХОБЛ связано с хроническим системным воспалением, зависит от его механизмов и степени выраженности, при этом сформировавшееся ХСВ замыкает «порочный круг», способствуя усугублению дыхательной недостаточности при ХОБЛ и увеличению кратности обострений данного заболевания.

Обострение ХОБЛ определяется как эпизод клинической нестабильности, с которым связано как прогрессирование самого заболевания, так и возможная декомпенсация болезней в структуре коморбидности. По данным различных авторов пациент, страдающий ХОБЛ, в год переносит в среднем от 1 до 4 обо-

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

стрений, каждое из которых приводит к дополнительному снижению легочной функции [16]. Основными симптомами обострения являются появление или усиление одышки, кашля и/или отделения мокроты, а также изменение ее цвета и/или вязкости [17]. Кроме того, в период обострения ХОБЛ больной принимает высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а также антибактериальные препараты, которые опосредованно снижают уровень иммунной системы и увеличивают риск аллергических реакций. Процесс восстановления больного после тяжелого обострения может растянуться на период до нескольких недель [18], при этом некоторые пациенты после обострения полностью не восстанавливаются [19].

В связи с вышесказанным все чаще в комплексную терапию ХОБЛ как с лечебной, так и с профилактической целью добавляют иммунокорректирующие препараты, целью которых является сокращение периода обострения, усиление активности лечения и увеличение сроков ремиссии данного заболевания. В этом отношении хорошо зарекомендовали себя средства, способствующие выработке антител против основных групп пневмотропных возбудителей, т. н. лизаты бактерий, которые могут быть системного или преимущественно топического действия. В клинической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия (Бронхо-Ваксом®) [37], представляющие собой лиофилизированный лизат 8 видов бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*.

Согласно обобщенным данным [20], данный препарат обладает рядом положительных (в т. ч. для ХОБЛ) эффектов на разные звенья иммунного ответа:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т. ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;

Таблица 1
Спирометрическая классификация степени тяжести ХОБЛ

Тяжесть ХОБЛ	Постбронходилатационное ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ , % от должного
Легкая (GOLD 1)	≤ 0,7 (70%)	≥ 80
Средней тяжести (GOLD 2)	≤ 0,7 (70%)	50–80
Тяжелая (GOLD 3)	≤ 0,7 (70%)	30–50
Крайне тяжелая (GOLD 4)	≤ 0,7 (70%)	< 30

Таблица 2
Оценочный тест CAT (www.catestonline.org)

Утверждение	Балл	Утверждение
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание, я чувствую себя уверенно вне дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания я не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Я сплю очень плохо
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии

Таблица 3
Шкала одышки mMRC

Степень	Тяжесть ХОБЛ	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Крайне тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании

- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность НК-клеток (натуральные киллеры);
- увеличивает выработку важнейших цитокинов: ИНФ-гамма, ИЛ-1, 2, 6, 8, ФНО-альфа (фактор некроза опухоли), нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E2, альфа-интерферона;
- улучшает взаимодействия иммункомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Таким образом, авторы могут констатировать целесообразность включения в комплексную терапию ХОБЛ дополнительного иммуномодулирующего агента, главным доводом в пользу которого в рамках настоящей статьи является доказанное уменьшение риска быстрого прогрессирования воспалительного процесса в органах дыхания.

Возвращая читателя к аспекту коморбидности, напомним, что доказаны тесные взаимосвязи и многочисленные корреляции между частотой обострений ХОБЛ и снижением качества жизни пациентов [20], реализацией внелегочных проявлений ХОБЛ (депрессия, миопатия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) [21], много-

Таблица 4

Клинический опросник CCQ							
	Никогда	Редко	Временами	Иногда	Часто	Очень часто	Всегда
Как часто за последние 7 дней Вы испытывали:							
Одышку в покое?	0	1	2	3	4	5	6
Одышку при физической нагрузке?	0	1	2	3	4	5	6
Беспокойство, что Вы можете простудиться или у Вас станет хуже с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
Подавленное настроение из-за проблем с дыханием?	0	1	2	3	4	5	6
В целом как часто за последние 7 дней:							
Вы кашляли?	0	1	2	3	4	5	6
У Вас выделялась мокрота?	0	1	2	3	4	5	6
	Не ограничен	Совсем немного	Немного	Умеренно	Очень	Крайне	Абсолютно
В среднем за последние 7 дней на сколько Вы были ограничены в следующих видах деятельности из-за проблем с дыханием:							
Тяжелые физические нагрузки?	0	1	2	3	4	5	6
Умеренные физические нагрузки?	0	1	2	3	4	5	6
Повседневные занятия дома?	0	1	2	3	4	5	6
Общение с людьми?	0	1	2	3	4	5	6

Таблица 5

Характеристика лечебных категорий пациентов						
Категория	Характеристика	Спирометрия	Обострения в год	Балл mMRC	Балл CAT	Балл CCQ
A	Низкий риск, низкий индекс	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	< 10	< 1
B	Низкий риск, высокий индекс	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10	≥ 1
C	Высокий риск, низкий индекс	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	< 10	< 1
D	Высокий риск, высокий индекс	GOLD 3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10	≥ 1

кратным увеличением риска развития «сосудистых катастроф», среди которых инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [22]. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость добавления к традиционной терапии ХОБЛ лекарственных компонентов, обладающих лечебным селективным действием на локальное воспаление в рамках ХОБЛ, а также способных профилактировать последующее развитие ХСВ и прогрессирование коморбидности.

В настоящее время известен ряд подобных препаратов — их действие направлено на блокаду ФДЭ, как упоминалось ранее, поддерживающую воспаление при ХОБЛ. Однако одни из них, не являясь селективными, взаимодействуют с различными типами фермента (теофиллин), другие же, наоборот, обладая высокой селективностью, подавляют активность лишь одной изоформы энзима (ингибитор ФДЭ3 — милринон, ФДЭ5 — силденафил) [23]. «Золотой серединой» избирательного

противовоспалительного действия являются селективные ингибиторы ФДЭ4, среди которых циломиласт и рофлумиласт (Даксас) [38], обладающие обширной доказательной базой [24–29] в терапии пациентов с ХОБЛ, тяжелое рецидивирующее течение которой склонно к частым обострениям.

С целью получения собственного практического опыта использования данных препаратов авторами было инициировано и проведено клиническое исследование противовоспалительной эффективности и безопасности рофлумиласта, направленное также на разработку алгоритма его применения у коморбидных больных ХОБЛ в амбулаторных условиях в период стойкой ремиссии данного заболевания.

В исследование были включены 73 пациента (48 мужчин (средний возраст $65,1 \pm 9,7$ года) и 25 женщин (средний возраст $62,7 \pm 10,5$ лет)) с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3–4), склонной к частым обострениям, и сопутствующей патологией.

Диагноз ХОБЛ, ранее установленный данным больным, подтверждали во время их повторных визитов в поликлинику. Критерии диагноза ХОБЛ у пациентов, имеющих в анамнезе характерные для этой болезни факторы риска, периодически предъявляющих жалобы на одышку, хронический кашель и выделение мокроты, с подтвержденным спирометрией персистирующим ограничением скорости воздушного потока и постбронходилатационным показателем $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ соответствовали Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2013).

Тяжесть ХОБЛ у данных 73 больных определяли после выполнения стандартной процедуры спирометрии при помощи классификации степеней ограничения скорости воздушного потока, основанной на определении постбронходилатационного объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) (табл. 1).

Для более полной оценки тяжести ХОБЛ кроме спирометрических характеристик авторы учитывали анамнез обострений данного заболевания (количество обострений за прошедший год), а также использовали оценочный тест по ХОБЛ — CAT (COPD Assessment Test) (табл. 2), клинический опросник CCQ (Clinical COPD Questionnaire) (табл. 3) и модифицированную шкалу одышки mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) (табл. 4).

По сумме баллов определяли степень влияния ХОБЛ на качество жизни больного. Так, 0–10 баллов соответствовали незначительному влиянию, 11–20 —

умеренному, 21–30 — выраженному, а 31–40 — очень серьезному.

Итоговый балл ССQ исчисляли из суммы баллов, полученных при ответе на все вопросы, разделенной на 10. При значении < 1 — симптомы оценивали как невыраженные, а при ≥ 1 — как выраженные, т.е. оказывающие влияние на жизнь пациента. Результат ССQ, соответствующий 1,0–1,5, свидетельствовал о пограничном значении между выраженными и невыраженными симптомами.

Формулировку диагноза ХОБЛ и определение тактики ведения в каждом случае осуществляли с помощью интегральной оценки результатов, полученных в ходе данных исследований (табл. 5).

С учетом вышесказанного диагноз ХОБЛ учитывал фенотип ХОБЛ; степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости; выраженность клинических симптомов; частоту обострений, а также число и тяжесть сопутствующих заболеваний.

Таким образом, интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента объединяла оценку симптомов со спирометрической классификацией и оценкой риска обострений, а все 73 пациента, вошедшие в работу, были отнесены к категориям «С» (n = 62) и «D» (n = 11) (табл. 6).

Исследование проводили в двух параллельных группах, в первой из которых (группа «А») пациенты (n = 34) в дополнение к традиционной терапии получали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки утром независимо от приема пищи.

В группе контроля (группа «В») пациенты (n = 39) получали традиционную терапию ХОБЛ стабильного течения (β₂-агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды, антихолинергические препараты), а также теофиллин в дозе 300 мг в сутки. Протокол клинического исследования не предусматривал изменение режима дозирования рофлумиласта и теофиллина.

Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, гендерным характеристикам, давности, тяжести и лечебной категории ХОБЛ, а также структуре сопутствующей патологии и ее осложнений (табл. 6).

Если у пациента, включенного в исследование, на фоне противовоспалительной терапии рофлумиластом возникали побочные эффекты, в том числе наиболее часто встречающийся из них — синдром диареи, не купирующийся самостоятельно по мере продолжения лечения (в течение 1–2 дней), то терапию рофлумиластом прекращали.

Характеристика групп пациентов со стабильным течением ХОБЛ

Таблица 6

Группы больных	Группа «А» (n = 34)	Группа «В» (n = 39)	p
Средний возраст, лет	63,5 ± 12,3	64,3 ± 11,7	< 0,05
Мужской пол	23 (67,6%)	25 (64,1%)	< 0,05
Женский пол	11 (32,4%)	14 (35,9%)	< 0,05
ХОБЛ	34 (100%)	39 (100%)	< 0,05
GOLD 1	0 (0%)	0 (0%)	< 0,05
GOLD 2	0 (0%)	0 (0%)	< 0,05
GOLD 3	29 (85,3%)	33 (84,6%)	< 0,05
GOLD 4	5 (14,7%)	6 (15,4%)	< 0,05
Давность ХОБЛ, лет	9,3 ± 3,4	10,2 ± 3,8	< 0,05
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 5,7	30,8 ± 5,4	< 0,05
ИБС	9 (26,5%)	9 (23,1%)	< 0,05
АГ	18 (52,9%)	20 (51,3%)	< 0,05
ХСН1-2 ФК	8 (23,5%)	10 (25,6%)	< 0,05
СД 2-го типа	6 (17,6%)	7 (17,9%)	< 0,05
ХБП	3 (8,8%)	3 (7,7%)	< 0,05
Сг в анамнезе	5 (14,7%)	6 (15,4%)	< 0,05
ЭЯП ЖКТ	10 (29,4%)	12 (30,8%)	< 0,05
ХАИ	6 (17,6%)	6 (15,4%)	< 0,05
Цирроз печени «А»	2 (5,9%)	3 (7,7%)	< 0,05

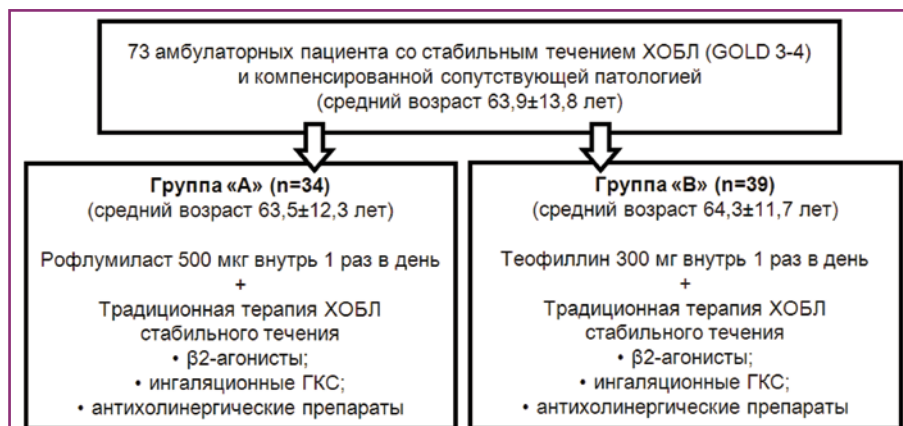


Рис. 1. Дизайн исследования

Вопрос продолжения или прекращения лечения рофлумиластом решали в каждом случае индивидуально в зависимости от выраженности и продолжительности побочных эффектов. В случае хорошей переносимости рофлумиласта пациенты принимали его в течение 6 месяцев.

Прижизненные диагностические критерии заболеваний в структуре коморбидности соответствовали международным рекомендациям. Дизайн работы представлен на рис. 1.

Через полгода амбулаторного наблюдения и терапии пациентов с фенотипом ХОБЛ, характеризующимся наличием частых обострений, в обеих группах были получены положительные результаты кли-

нических, лабораторных и инструментальных показателей ХОБЛ, однако в группе рофлумиласта динамика ряда параметров прослеживалась более отчетливо.

Так, уровень лейкоцитов крови в основной группе снизился на 30,2% (p < 0,05), а в контрольной — на 18,2% (p < 0,05). Таким образом, полугодовая терапия рофлумиластом обеспечила дополнительное снижение лейкоцитаза крови на 12% (p = 0,028), при этом интенсивность снижения числа лейкоцитов и скорость ответа на терапию были выше в группе «А» (рис. 2).

Подобная тенденция была отмечена авторами также в отношении нейтрофилов крови: их средний уровень снизился в группе рофлумила-

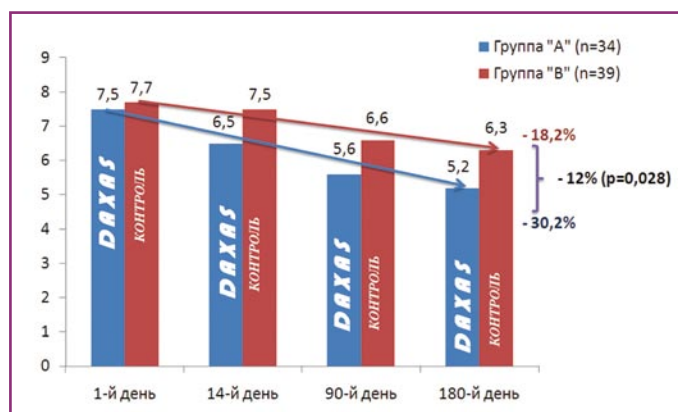


Рис. 2. Динамика содержания лейкоцитов в крови, г/л

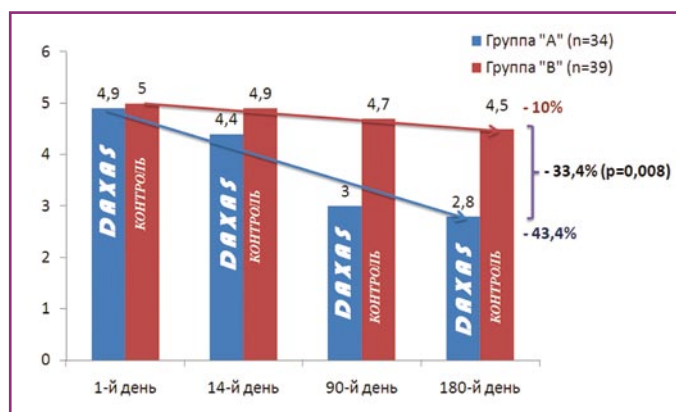


Рис. 3. Динамика содержания нейтрофилов в крови, г/л

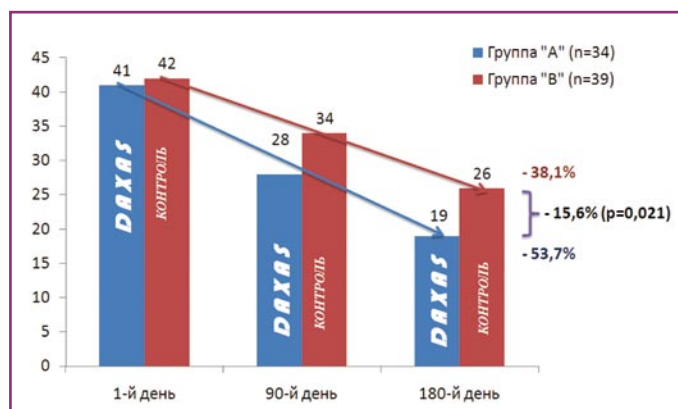


Рис. 4. Динамика уровня лейкоцитов в мокроте, ед. в п.зр.

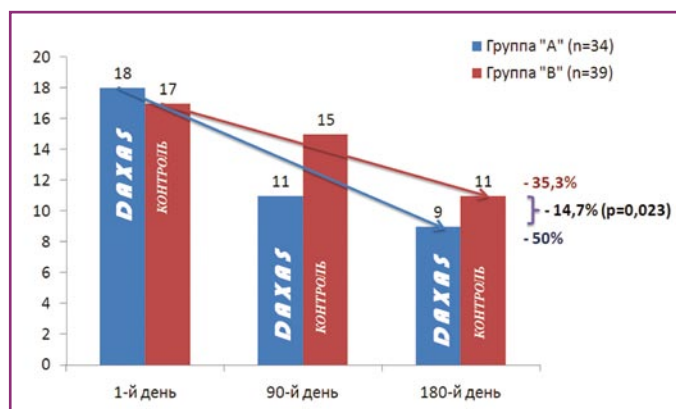


Рис. 5. Динамика уровня нейтрофилов в мокроте, ед. в п.зр.

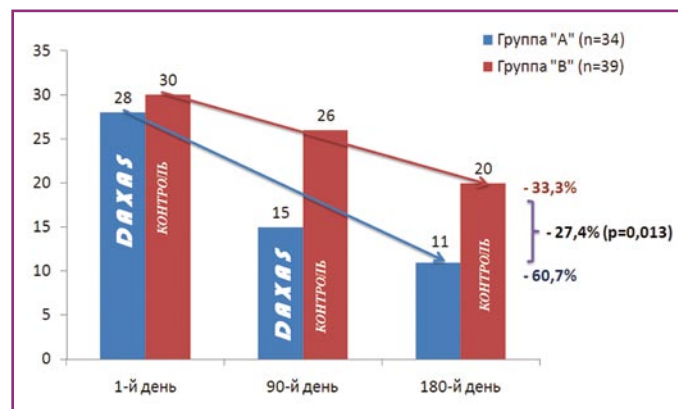


Рис. 6. Динамика уровня макрофагов в мокроте, ед. в п.зр.

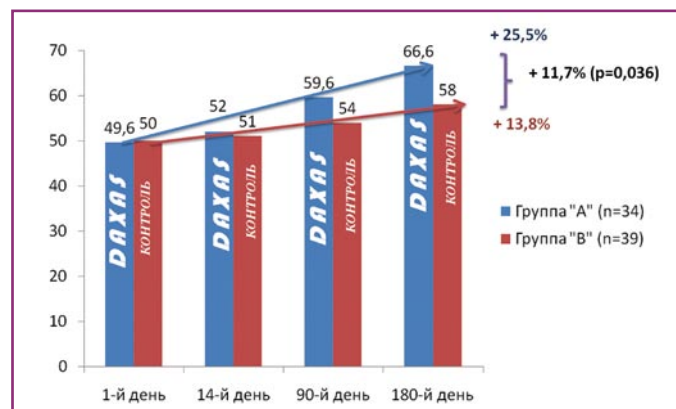


Рис. 7. Динамика ОФВ₁, % от должного

ста на 43,4% ($p < 0,05$), в то время как в группе теофиллина — лишь на 10% ($p > 0,05$). Таким образом, шестимесячный амбулаторный прием рофлума-ласта привел к дополнительному снижению количества нейтрофилов крови на 33,4% ($p = 0,008$) (рис. 3).

За время лечения изменились параметры мокроты, отражающие течение воспалительного процесса в дыхательных путях. Так, в группе «А» было отмечено 53,7% ($p < 0,05$) снижение числа лейкоцитов, 50% ($p < 0,05$) регресс

числа нейтрофилов и 60,7% ($p < 0,05$) уменьшение числа макрофагов мокроты. В свою очередь, у пациентов группы «В» уровни лейкоцитов, нейтрофилов и макрофагов мокроты снизились менее выражено — на 38,1% ($p < 0,05$), 35,3% ($p < 0,05$) и 33,3% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4–6).

Таким образом, шестимесячный прием рофлума-ласта гарантировал больным ХОБЛ дополнительное и при этом более быстрое снижение уровня лейкоцитов на 15,6% ($p = 0,021$), нейтрофи-

лов — на 14,7% ($p = 0,023$) и макрофагов мокроты — на 27,4% ($p = 0,013$).

Уменьшение интенсивности воспаления в дыхательных путях отразилось и на параметрах бронхиальной проходимости, приведя к повышению ОФВ₁, уменьшению выраженности одышки и росту толерантности пациентов к физическим нагрузкам.

Так, ОФВ₁ в группе рофлума-ласта увеличился на 25,5% ($p < 0,05$) при том, что в группе теофиллина данный показатель претерпел почти вдвое меньшую

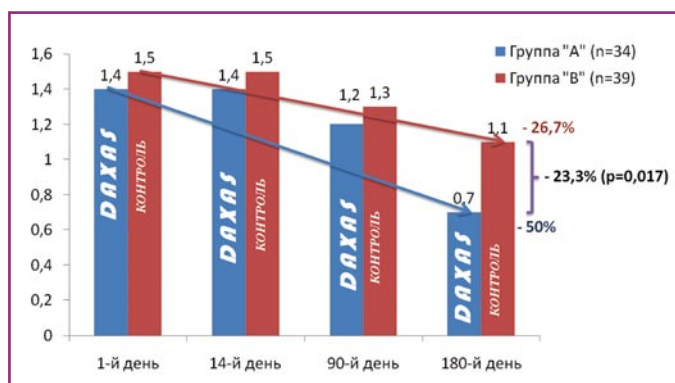


Рис. 8. Динамика выраженности одышки, баллы шкалы mMRC

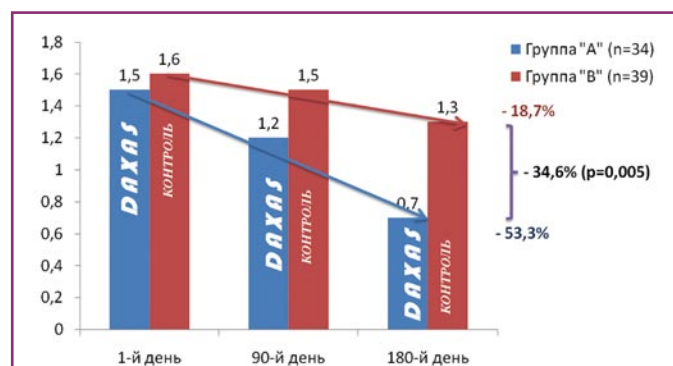


Рис. 9. Динамика теста 6-минутной ходьбы, баллы

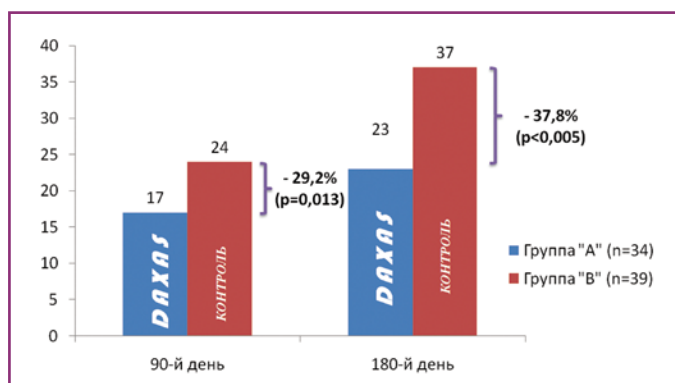


Рис. 10. Количество обострений ХОБЛ (абс.)

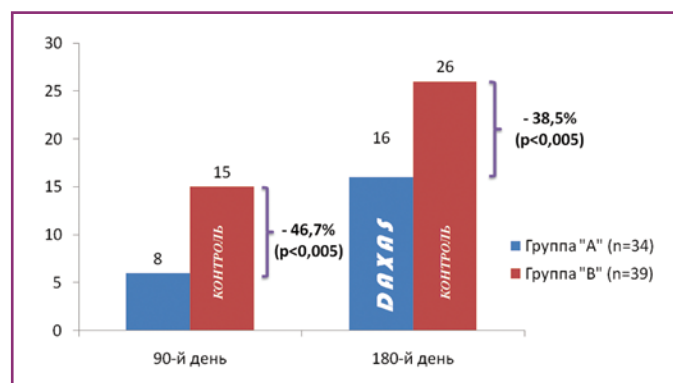


Рис. 11. Количество госпитализаций по причине обострения ХОБЛ (абс.)

динамику (13,8% ($p < 0,05$)). Внимание авторов обратило на себя раннее появление положительной клинической симптоматики на фоне терапии рофлумастром — тенденцию к увеличению пиковой скорости выдоха отмечали уже на второй неделе его приема (рис. 7).

Следующим параметром, ответившим на дополнительную противовоспалительную терапию, была непосредственно одышка, выраженность которой в числовом эквиваленте отражали в баллах шкалы mMRC. Так, уменьшение одышки в группе «А» составило 50% ($p < 0,05$), а в группе «В» — 26,7% ($p < 0,05$) (рис. 8).

Уменьшив выраженность одышки и повлияв на степень ОФВ₁, рофлуиласт также более достоверно, нежели теофиллин, повысил толерантность больных ХОБЛ к физическим нагрузкам. Так, в группе «А» суммарный балл теста 6-минутной ходьбы на фоне лечения уменьшился на 53,3% ($p < 0,005$), а в группе «В» — лишь на 18,7% ($p < 0,005$) (рис. 9).

Таким образом, полугодовой прием данного ингибитора ФДЭ4 сыграл дополнительную роль в 11,7% ($p = 0,036$) повышении ОФВ₁, а также в 23,3% ($p = 0,017$) снижении выраженности одышки и в 34,6% ($p = 0,005$) улучшении показателя теста

Таблица 7				
Шкала (индекс) BODE				
Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % от расчетного	> 65	50–64	36–49	< 35
Дистанция, пройденная при 6-минутном тесте ходьбы, м	> 350	250–349	150–249	< 149
Шкала одышки mMRC	0–1	2	3	4
Индекс массы тела	> 21	< 21	< 21	< 21
Вероятность 4-летней выживаемости пациентов с ХОБЛ в зависимости от значения индекса BODE				
0–2			80%	
3–4			70%	
5–6			60%	
7–10			20%	

6-минутной ходьбы, а следовательно, рофлуиласт внес значимый вклад в уменьшение класса тяжести ХОБЛ стабильного течения у наблюдаемых пациентов.

Понизив класс тяжести ХОБЛ и уменьшив интенсивность воспалительного процесса, рофлуиласт способствовал облегчению течения данного заболевания и улучшению прогноза наблюдаемых больных. Так, через 3 месяца амбулаторной терапии в группе «А» авторы констатировали дополнительное 29,2% ($p = 0,013$)

уменьшение числа новых случаев обострения ХОБЛ по сравнению с группой контроля, а через 6 месяцев разница данного показателя между сравниваемыми схемами лечения составила уже 37,8% ($p < 0,005$) в пользу рофлуиласта (рис. 10).

Таким образом, при общем числе обострений ХОБЛ ($n = 23$), случившихся за полгода терапии в группе «А» ($n = 34$), по сравнению с количеством эпизодов обострения в группе «В» ($n = 37$), исходно включавшей в себя 39 больных,

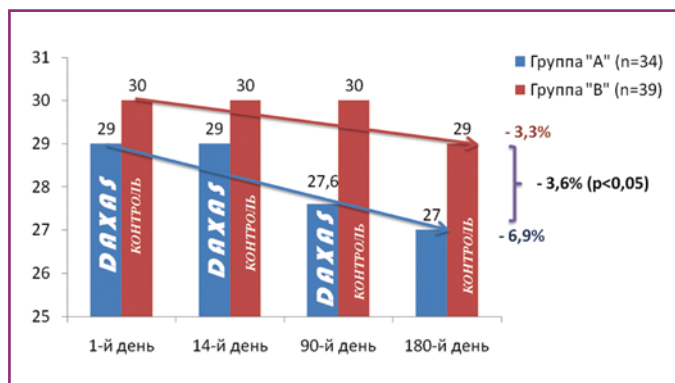


Рис. 12. Динамика индекса массы тела, кг/м²

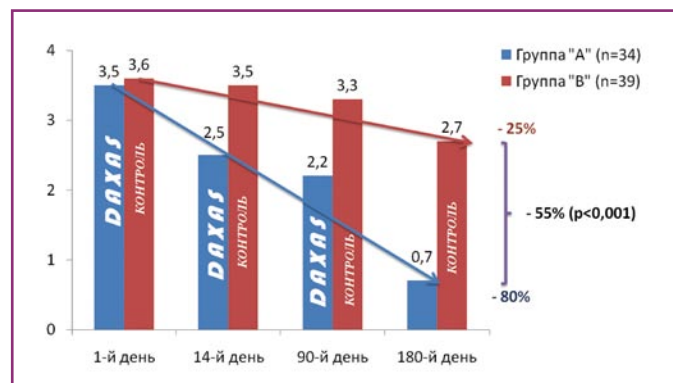


Рис. 13. Динамика индекса BODE, баллы

можно отметить положительную тенденцию к изменению фенотипа ХОБЛ под воздействием рофлумиласта в сторону уменьшения кратности обострений в течение календарного года.

Наряду со снижением числа обострений ХОБЛ, совершенно закономерно претерпела позитивную динамику частота госпитализаций больных по данному поводу.

Так, в основной группе в течение первых 90 дней 8 из 17 эпизодов обострения ХОБЛ закончились госпитализацией и внеплановым стационарным лечением пациентов. В группе контроля данный показатель был на 46,7% ($p < 0,005$) хуже, а в стационар попало 15 из 23 пациентов с обострением ХОБЛ.

В последующие 3 месяца разрыв между рофлумиластом и теofilлином по числу госпитализаций нарастал, что отразилось на их суммарном числе в течение полугода. Так, в группе «А» общее число госпитализаций было на 38,5% ($p < 0,005$) меньшим, чем в группе «В» (рис. 11).

Таким образом, дополнительная терапия рофлумиластом повлияла на фенотип пациентов ХОБЛ, уменьшив частоту развития обострений данного заболевания и вероятность госпитализации по поводу его обострения, продемонстрировав превосходство над стандартными схемами терапии ХОБЛ стабильного течения в отношении как улучшения течения и прогноза основного заболевания, так и развития и прогрессирования коморбидности при нем.

Демонстрируя свою эффективность, ряд препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ, влияет на углеводный и липидный метаболизм [30], среди них ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (иФДЭ4) в целом [31] и рофлумиласт в частности [32]. Механизм их катаболического эффекта достаточно физиологичен [33, 34].

Кроме этого, снижению массы тела способствует гиперсекреторная диарея,

являющаяся транзиторным побочным эффектом ингибиторов ФДЭ4, встречающимся примерно у 5,9% больных (Calverley, 2007). В настоящей работе случаев диареи на фоне терапии рофлумиластом зафиксировано не было.

С одной стороны, катаболический эффект ингибиторов ФДЭ4 может быть расценен позитивно, т. к. ХОБЛ, по нашим собственным данным, в 39% случаев встречается у больных с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, нуждающихся в уменьшении количества жировой ткани и массы тела в целом. В то же время среди больных ХОБЛ порядка 15% пациентов имеют дефицит массы тела, а следовательно, дальнейшее снижение индекса массы тела (ИМТ) у таких больных нежелательно, т. к. уменьшение массы тела является независимым фактором риска их смерти. При этом увеличение риска смерти на фоне терапии рофлумиластом не показано [35].

Более того, наряду с ОФВ₁ и другими показателями (тест 6-минутной ходьбы, балл шкалы mMRC), свою лепту в прогноз больных ХОБЛ вносит индекс BODE (табл. 6).

В таком случае, почему этот индекс не учитывается, когда речь идет о назначении рофлумиласта больным ХОБЛ с высокими баллами шкал САГ и mMRC? Кроме того, остается открытым вопрос: до какого значения допустимо снижение веса у больных ХОБЛ с ожирением под влиянием проводимой терапии? Ведь эти пациенты более чем в 70% случаев длительно принимают сахароснижающие препараты, также способствующие прогрессирующей потере массы тела. До какого показателя можно снижать массу у больных с ИМТ, находящимся в пределах нормальных значений? Какой ИМТ является противопоказанием для назначения рофлумиласта? Ответить на эти вопросы позволят проводящиеся в настоящее время клинические

исследования метаболических эффектов рофлумиласта у коморбидных пациентов различных весовых категорий, страдающих тяжелой ХОБЛ и имеющих высокий риск обострения.

В текущий момент времени авторам удалось доказать, что за 6 месяцев терапии ИМТ у пациентов в группе «А» снизился на 6,9% ($p < 0,05$), а в группе «В» — на 3,3% ($p > 0,05$). Таким образом, катаболическое действие рофлумиласта было на 3,6% ($p < 0,05$) более выраженным, чем такой же эффект теofilлина (рис. 12).

За полгода лечения в группах сравнения произошло достоверное уменьшение индекса BODE. Так, в основной группе индекс BODE снизился на 80% ($p < 0,05$), а в группе контроля — лишь на 25% ($p < 0,05$) (рис. 13).

Таким образом, дополнительное назначение рофлумиласта к стандартной традиционной терапии ХОБЛ способствовало на 55% ($p < 0,001$) более эффективному снижению индекса BODE, что, вероятно, должно найти отражение в 4-летней выживаемости больных ХОБЛ, включенных в исследование.

Проведенное исследование, в ходе которого ни один из 73 больных ХОБЛ не отказался от приема ингибиторов ФДЭ4, продемонстрировало роль рофлумиласта в отношении подавления локального и системного воспаления у больных ХОБЛ, а также параметров безопасности у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией, при этом сам рофлумиласт зарекомендовал себя как эффективный инструмент вдумчивого амбулаторного терапевта, нацеленного на улучшение прогноза больного, а не на сиюминутные выгоды. ■

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. 100 с., ил.
2. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное



У детей с частыми респираторными инфекциями Бронхо-Ваксом:

- предотвращает каждый третий случай инфекции¹
- уменьшает количество осложнений¹
- в 2 раза снижает потребность в антибиотиках¹

У взрослых пациентов группы высокого риска* Бронхо-Ваксом:

- сокращает длительность и тяжесть обострений бронхита²
- предупреждает обострения бронхита у 80% пациентов²
- уменьшает потребность в антибиотиках и бронхолитиках²

Время для БРОНХО- ВАКСОМА

Профилактика и комплексное лечение респираторных инфекций у взрослых и детей старше 6 мес.³

Дети с 6 месяцев:
3,5 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

Взрослые и подростки с 12 лет:
7 мг (10 или 30 капсул в упаковке)



ПРОФИЛАКТИКА



ЛЕЧЕНИЕ



1. Gutierrez-Tarango M. D., Berber A. Chest. 2001; 119: 1742-1748.
2. Czerniawska-Mysik G. et al. Int J Immunotherapy. 1992; 8: 153-159.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхо-Ваксом.

* Пациенты с бронхиальной астмой.

** Длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней.

БРОНХО-ВАКСОМ®

Сокращенная информация по применению

Торговое название препарата: БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый; БРОНХО-ВАКСОМ® детский **Общепринятое научное название:** лизаты бактерий [Haemophilus influenzae + Klebsiella pneumoniae + Moraxella catarrhalis + Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae + Streptococcus pyogenes + Streptococcus viridans] **Лекарственная форма:** капсулы **Показания к применению:** БРОНХО-ВАКСОМ® детский применяется у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый применяется с 12 лет для профилактики рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита; комплексного лечения острых инфекций дыхательных путей. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Лечение: по 1 капс./сут. утром натощак курсами. Курс включает три цикла по 10 дней, интервал между циклами 20 дней. **Побочное действие:** Препарат Бронхо-Ваксом® обычно хорошо переносится. Возможные побочные реакции: диарея, тошнота, боль в животе, рвота, кожные реакции, кашель, одышка, головная боль, чувство усталости. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

Особые указания: не рекомендуется назначать детям в возрасте до 6 мес. из-за незрелости иммунной системы; детям младше 12 лет не назначать препарат для взрослых во избежание передозировки. **Отпуск из аптек:** отпускают без рецепта.

Рег. удостоверения: П N011540/01 12.02.2015, П N011539/01 12.02.2015

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска материала: ноябрь 2015 г.

000 «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25 www.takeda.com.ru

Для специалистов здравоохранения.



- воспаление — миф или реальность? // Вестник Российской академии наук. 2004, т. 74, № 3, с. 219–227
3. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // Proc Am Thorac Soc. 2007; 4: 522–525.
 4. He J. Q., Foreman M. G., Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD // Thorax. 2009; 64: 698–704.
 5. Franciosi L. G., Page C. P., Celli B. R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19: 189–199.
 6. Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // J Physiol Pharmacol. 2008; 59 (Suppl 6): 145–152.
 7. Pinto-Plata V. M., Mullerova H., Toso J. F. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers // Thorax. 2006; 61: 23–28.
 8. Cazzola M., MacNee W., Martinez F. J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // Eur Respir J. 2008; 31: 416–469.
 9. Manisto J., Haahtela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors // Nord. Med. 1997, 112 (4), p. 122–125.
 10. Franciosi L. G., Page C. P., Celli B. R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19: 189–199.
 11. Majo J., Ghezzi H., Cosio M. G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // Eur Respir J. 2001; 17: 946–953.
 12. Sin D. D., Pahlavan P. S., Man S. F. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? // Ther Adv Respir Dis. 2008; 2: 65–74.
 13. Groenewegen K. H., Postma D. S., Hop W. C., Wielders P. L., Schlosser N. J., Wouters E. F. COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // Chest. 2008; 133: 350–357.
 14. Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale // Intern Med. 2009; 48: 503–512.
 15. Brekke P. H., Omland T., Holmedal S. H. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // Eur Respir J. 2008; 31: 563–570.
 16. Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis // Respiration. 2000; 67: 495–501.
 17. Donaldson G. C., Wedzicha J. A. COPD exacerbations. 1: Epidemiology // Thorax. 2006; 61 (2): 164–168
 18. Perera W. R., Hurst J. R., Wilkinson T. M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // Eur. Respir. J. 2007; 29 (3): 527–534.
 19. Айсанов З. Р., Калманова Е. Н., Стулова О. Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия // Пульмонология. 2013, № 1, с. 68–76.
 20. Бактериальные лизаты (Бронхо-Ваксом) в лечении и профилактике респираторных аллергических заболеваний // Эффективная терапия. Аллергология и иммунология, № 3 (44), 2014.
 21. Quint J. K., Baghai-Ravary R., Donaldson G. C., Wedzicha J. A. Relationship between depression and exacerbations in COPD // Eur. Respir. J. 2008; 32: 53–60.
 22. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Chest. 2010; 137: 1091–1097.
 23. Синопальников А. И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких — предотвращение обострений заболевания (фокус на рофлумиласт) // Клиническая медицина. 2014, № 2, с. 57–64.
 24. Rabe K. F., Bateman E. D., O'Donnell D. et al. Roflumilast — an oral antiinflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 563–571.
 25. Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2007. Vol. 176 (2). P. 154–161.
 26. FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Application number 022522 Orig1 s000.
 27. Rennard S. I., Calverley P. M., Goehring U. M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast — the importance of defining different subsets of patients with COPD // Respir Res. 2011. Vol. 12. P. 18.
 28. Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 685–694.
 29. Fabbri L. M., Calverley P. M., Izquierdo-Alonso J. L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 695–703.
 30. Boswell-Smith V., Cazzola M., Page C. P. (2006a). Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? // J Allergy Clin Immunol 117: 1237–1243.
 31. Stanescu D., Sanna A., Veriter C., Kostianev S., Calcagni P. G., Fabbri L. M. et al. (1996). Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils // Thorax 51: 267–271.
 32. Rabe K. F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Br J Pharmacol 163: 53–67.
 33. Ong W. K., Gribble F. M., Reimann F., Lynch M. J., Houslay M. D., Baillie G. S. et al. (2009). The role of the PDE4 D cAMP phosphodiesterase in the regulation of glucagon-like peptide-1 release // Br J Pharmacol 157: 633–644.
 34. Wouters E. F. M., Teichmann P., Brose M., Rabe K. F., Fabbri L. M. (2010b). Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med 181: A4473.
 35. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD // Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: A1526.
 36. Harik-Khan R. I., Fleg J. L., Wise R. A. (2002) Body mass index and the risk of COPD // Chest 121 (2): 370–376.
 37. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхо-Ваксом® взрослый.
 38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Даксас.

ДАКСАС

Сокращенная информация по применению

Торговое название препарата: Даксас (Daxas®). МНН: рофлумиласт. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ₁ должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. **Способ применения и дозы:** внутрь по 1 таблетке 1 раз в день. Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата. Среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности. Возраст до 18 лет. Беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак (кроме базально-клеточной карциномы, медленно растущего типа рака кожи), ХСН класса 3 и 4 по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами, а также у лиц, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными глюкокортикостероидами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. Наиболее частые побочные эффекты: диарея (5,9%), снижение массы тела (3,4%), тошнота (2,9%), боли в животе (1,9%) и головная боль (1,7%). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. Такие побочные реакции, главным образом, возникают в течение первых недель лечения и в большинстве случаев исчезают по мере продолжения лечения. С осторожностью: психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. **Регистрационный номер:** ЛП-000573 от 22.08.2011 г. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25; www.takeda.com.ru

Для специалистов здравоохранения.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2015

Значение медикаментозной составляющей в комплексной терапии вторичной ишемии при травме мозга

В. Г. Амчеславский*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. О. Генералов**, доктор медицинских наук

Е. В. Амчеславская**, кандидат медицинских наук

* НИИ НДХиТ ДЗМ, Москва

** Центр диагностики и лечения эпилепсии, Москва

Резюме. Обсуждаются результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого международного исследования и данные метаанализа результатов лечения больных с черепно-мозговой травмой с применением цитиколина на основе математической модели фиксированных эффектов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротективная терапия, цитиколин, метаанализ.

Abstract. The outcomes of multi-center randomized, placebo-controlled international study are discussed, as well as the data of meta-analysis of treatment outcomes for patients with traumatic brain injury using citicoline, basing on the simulator of fixed effects.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotective therapies, citicoline, meta-analysis.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает первое место в современном мире по суммарному экономическому и медико-социальному ущербу, опережая цереброваскулярную патологию и сердечно-сосудистые заболевания, что определяется временной и стойкой нетрудоспособностью, инвалидизацией и летальностью среди наиболее активной части общества — у лиц молодого и среднего возраста [1, 2].

В различных странах мира принимаются значительные и схожие по характеру усилия, направленные на профилактику травматизма и преодоление его последствий, в основе которых лежат социально-общественные, организационно-методические и медицинские мероприятия [3–5].

В настоящее время с позиций доказательной медицины установлено, что существует два основных механизма повреждения мозга при травме: первый обусловлен разрушительным воздействием механической энергии на мозговое вещество в момент получения травмы; второй — дополнительным повреждением мозга после травмы, вызываемым факторами вторичного его повреждения [6].

Меры по совершенствованию средств защиты людей от травматизма, проведение различных профилактических мероприятий, принятие превентивных мер административного и процессуального характера позволяют уменьшить число случаев травматизма, т.е. обстоятельств, при которых реализуется разрушающее воздействие на мозг фактора первичного его повреждения — механической энергии [7].

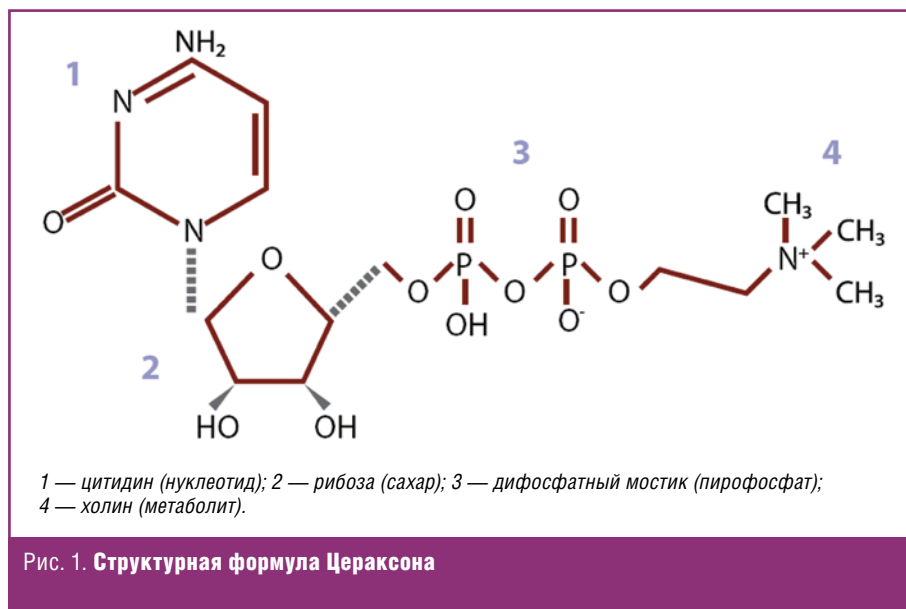
Но все эти меры не эффективны по отношению к факторам вторичного повреждения, дополнительно поражающим уже пострадавший мозг, действие которых реализуется сразу после травмы и непосредственно определяет результаты лечения и исход острого периода травмы.

Известно, что у больных с легкой травмой головы (более 12 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)), которые составляют абсолютное большинство (90% пострадавших), цифра летальности приближается к 0%. У пациентов со средней тяжестью ЧМТ (9–12 баллов по ШКГ) цифры летальности колеблются от 5% до 20%. У больных с тяжелой ЧМТ (менее 8 баллов по ШКГ), составляющих всего 10% пострадавших, летальность достигает по данным разных авторов от 38% до 80% [8].

Анализ многоцентровых клинических исследований, проведенный ведущими специалистами мира, занимаю-

щимися проблемой церебральной травмы, с применением методов доказательной медицины позволил разработать и внедрить международные рекомендации по лечению пострадавших с тяжелой травмой мозга [9]. Применение этих рекомендаций, основанных на доказательных медицинских исследованиях в клинической практике, обусловило снижение летальности при тяжелой травме мозга более чем в 2 раза [10, 11]. За этим последовало создание подобных рекомендаций для больных с легкой и среднетяжелой травмой мозга [12]. Важным итогом этих исследований стало представление об универсальности механизмов вторичного повреждения травмированного мозга, реализующихся вне зависимости от тяжести первичной травмы, поскольку, как оказалось, в основе этих механизмов лежит развитие ишемии и гипоксии мозга [13]. Условно весь комплекс терапевтических мероприятий, доказательно применяемых для предупреждения вторичного повреждения мозга, может быть разделен на три составляющих: физиологическую, хирургическую и медикаментозную [14]. Предупреждение эпизодов артериальной гипотензии, коррекция нарушений газообмена, поддержание нормотермии, борьба с внутричерепной гипертензией, нормализация нутритивного статуса больного и многое другое — все это может быть объединено

¹ Контактная информация:
vamches@mail.ru



как физиологическая составляющая лечебного комплекса по предупреждению вторичной ишемии мозга, объединяемой международным термином «secondary brain insults» [9]. Этому же служит и хирургическая составляющая — хирургическое пособие, применяемое по строгим показаниям в рамках протоколов по эвакуации патологического внутричерепного содержимого (гематомы, геморрагические очаги ушибов) и декомпрессии черепа путем краниотомии, что также опционально представлено в современных рекомендациях по ведению пострадавших с травмой мозга.

Обращает на себя внимание то, что с позиций доказательной медицины в современных рекомендациях отсутствуют какие-либо указания относительно медикаментозной составляющей терапии вторичной ишемии мозга при его травме. В то же время изучение патофизиологии ЧМТ выявило чрезвычайную чувствительность поврежденного мозга прежде всего к ишемии и гипоксии. Именно поэтому развитие церебральных повреждений происходит не только в момент травмы (первично), но и в течение продолжительного времени после нее в связи с действием факторов вторичного (ишемическо-гипоксического) повреждения мозга. С учетом остроты развития вторичной ишемии мозга в острейшем периоде травмы и ее значения для исхода острого периода травмы, актуальным является применение достижений доказательной медицины в области фармакологической нейропротекции [15]. Причем наибольший интерес на сегодняшний день представляют препара-

раты, обладающие как нейропротективными, так и нейрорепаративными свойствами, усиливающие эндогенные механизмы нейропластичности.

В этой связи большой интерес вызывает цитиколин (Цераксон) — эндогенное промежуточное соединение в цикле Кеннеди (синтез мембранных фосфолипидов и сфингомиелина), играющее важную роль в восстановлении и поддержании структурной целостности нейрональных мембран, внутриклеточных органелл (микросом, митохондрий), миелиновых оболочек нервных стволов [16]. Помимо этого препарат уменьшает накопление свободных

жирных кислот, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, стимулируя образование ацетилхолина, модулирует дофамин-, глутаматергическую нейротрансмиссию [17]. В ряде экспериментальных работ показано также, что цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза [18–20]. Мультипотентность Цераксона как лекарственного средства обусловлена его уникальной формулой (рис. 1), в структуру которой входит цитидин, дифосфат, рибоза и холин, что позволяет не просто доставить метаболит (холин) к месту его потребления (в нервную ткань), но и запустить процессы его метаболизации (восстановления мембранных комплексов нейрональных клеток и миелиновой оболочки нервных стволов) [21–24].

Биологическая доступность Цераксона приближается к 100%, причем она практически одинакова как при парентеральном, так и при пероральном приеме; будучи аналогом эндогенного цитиколина, препарат на 84% включается в обменные процессы, прежде всего в нервной ткани. Это объясняет отсутствие каких-либо описаний побочных эффектов препарата при его клиническом применении, в том числе у больных с острым инсультом, в критических состояниях с острыми церебральными повреждениями при остром

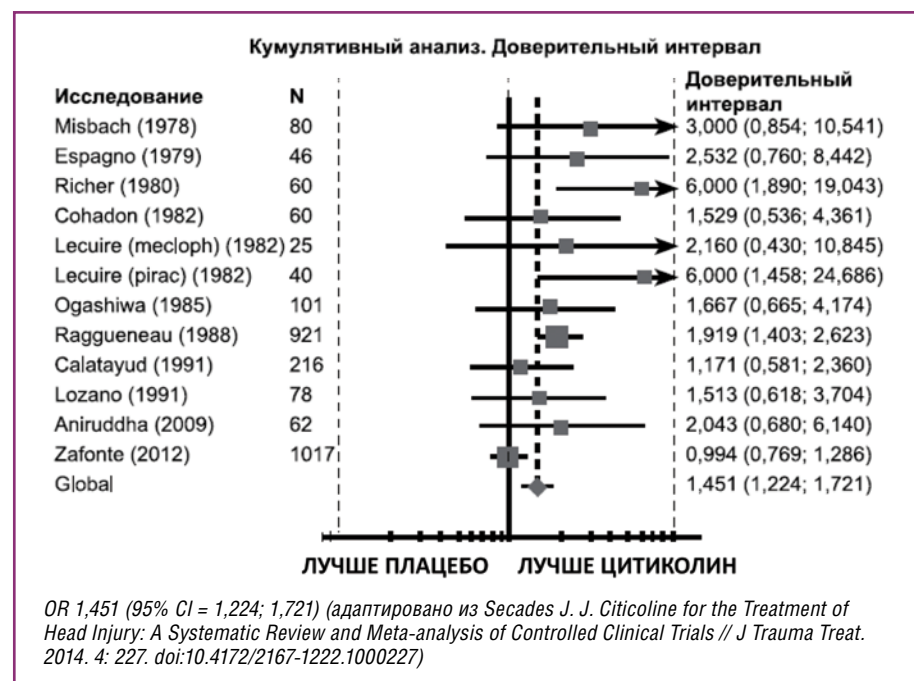


Рис. 2. Метаанализ результатов лечения больных с ЧМТ с применением цитиколина (Цераксон) на основе математической модели фиксированных эффектов

отеке мозга, при внутричерепной гипертензии [25–27]. Положительные эффекты препарата были продемонстрированы в многочисленных исследованиях при инсульте, черепно-мозговой травме различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого и нейродегенеративного генеза [16].

Ряд ранее проведенных клинических исследований по применению Цераксона у больных с травматическим повреждением мозга продемонстрировал благоприятный профиль безопасности препарата вне зависимости от дозировки и длительности применения, тяжести больных и дозировок, а также положительные клинические эффекты в виде ускорения реабсорбции отека головного мозга и восстановления как сознания, так и неврологических функций, что приводило к сокращению длительности госпитализации и улучшению качества реабилитации. Более того, в случаях ЧМТ легкой или умеренной степени Цераксон достоверно снижал длительность и тяжесть так называемого постконтузионного синдрома и уменьшал выраженность когнитивных расстройств [28–30].

Все это позволило в 2009 году инициировать многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (CORBIT) по применению Цераксона у более чем 1200 больных с ЧМТ различной тяжести. Уже на уровне дизайна исследования был допущен ряд противоречий, а именно: только пероральная форма приема препарата (2000 мг в течение 90 дней); разнородность групп больных по тяжести и характеру травмы; малая приверженность больных к лечению (только 44,4% больных приняли 75% препарата на курс лечения). Все эти недостатки дизайна исследования обусловили получение в конечном итоге положительного, но не достаточного по доказательной силе результата [31].

Учитывая противоречия, возникшие после публикации исследования COBRIT, было интересным оценить реальное влияние цитиколина на восстановление пациентов после ЧМТ. Проведенный метаанализ рандомизированных исследований применения препарата при травмах мозга, включая COBRIT (рис. 2), показал достоверный положительный эффект Цераксона, что заключалось в улучшении функ-

ционального восстановления, уменьшении продолжительности пребывания в стационаре, сокращении периода дальнейшей реабилитации [32].

Стоит отметить, однако, что результаты, полученные на основе принципов доказательной медицины, следует использовать как ориентир в ежедневной врачебной практике и, сочетая их с личным опытом использования, стараться улучшать исходы пациентов. Цитиколлин (Цераксон) уже вошел в рекомендуемый протокол лечения больных с травмой мозга в ряде стран [33]. Его применение в лечебных учреждениях и амбулаторно в нашей стране при травме мозга обосновывается позитивными эффектами препарата, а также превосходным профилем безопасности, который явно продемонстрирован не только в клинических исследованиях, но и в ежедневной практике.

При терапии ЧМТ важно подчеркнуть необходимость рационального использования всех составляющих лечения: базовой терапии, применения протоколов хирургического лечения при травме мозга и медикаментозного лечения с включением в терапию препаратов нейропротективно-

ОДИН НОМЕР бесплатно

го профиля. Так, исходя из личного клинического опыта, целесообразным является прием Цераксона с началом терапии в острейшем периоде и ее продолжением в последующем не менее 45–90 дней; причем у пациентов без нарушений глотания оптимальным является прием пероральной формы в виде саше, содержащего суточную дозировку 1000 мг [34].

Таким образом, ЧМТ является одной из наиболее важных социально-экономических и медицинских проблем современности. Первичное повреждение мозга механической энергией при травме, вне зависимости от причины травмы, ее характера и вида является основой оценки тяжести и состояния больного при его догоспитальном осмотре, определяя первичный клинический диагноз, формируя стратегию и тактику неотложных мероприятий лечебно-диагностического характера. Вторичное повреждение мозга начинает формироваться сразу после его травмы и обусловлено действием факторов вторичного повреждения мозга (внутричерепных и внечерепных). В основе вторичного повреждения мозга лежит универсальный (биологический) механизм ишемическо-гипоксического поражения, что сближает механизмы повреждения мозга после травмы с ишемией вещества мозга при церебральном инсульте и его последствиях, определяя единые подходы к цито- и нейропротективной терапии. Медикаментозная составляющая терапии при травме мозга до последнего времени была ограничена отсутствием доказательных клинических исследований по применению лекарственных препаратов, направленных на защиту нервных клеток и мозга в целом. Особое место в ряду лекарственных средств с нейропротективным действием занимает Цераксон. Совокупность фармакологических эффектов препарата и результатов клинических исследований при острой и хронической ишемии мозга позволяет рекомендовать практическое применение Цераксона при травме мозга различной степени тяжести начиная с острейшего периода травматического процесса. ■

Литература

1. Waxweiler R. J., Thurman D., Sniezek J. et al. Monitoring the impact of traumatic brain injury: A review and update // J. Neurotrauma. 1995; 2: 509–516.
2. Corrigan J. D., Selassie A. W., Orman J. A. The epidemiology of traumatic brain injury // J. Head Trauma Rehabil. 2010; 25: 72–80.
3. Розенфельд Л. Г., Тесленко В. Р.,

Сорокун Н. В. Некоторые аспекты организации медицинской помощи пострадавшим от травм, отравлений и несчастных случаев на догоспитальном этапе в современных условиях. Бюллетень НИИ соц. гигиены, экономики и управлением здравоохранения им. Н. А. Семашко. М., 1997. С. 209–214.

4. Теодоридис К. А. О состоянии дорожной безопасности в странах Европейского Союза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1998; 3: 48–53.
5. Всемирный доклад о предупреждении дорожно-транспортного травматизма. Всемирная организация здравоохранения и Всемирный Банк Развития, 2004. С. 257
6. Bullock M. R., Pavlishock J. T. Guidelines for management of severe traumatic brain injury // J. of Neurotrauma. 2007; 24 (1): 1–106.
7. Leibson C. L., Brown A. W., Ransom J. E. et al. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study // Epidemiology. 2011; 22 (6): 836–844.
8. Narayan R. K., Mielche M. E., Ansel B. et al. Clinical trials in head injury // J. Neurotrauma. 2002; 19: 223–236.
9. Bullock R., Chesnut R. M., Clifton G. et al. Guidelines for management of severe head injury. Brain Trauma Foundation // J. of Neurotrauma. 2000; 17: 451–533.
10. Andrews P. J., Sleeman D. H., Statham P. F. et al. Predicting recovery in patients suffering from traumatic brain injury by using admission variables and physiological data: a comparison between decision tree analysis and logistic regression // J. Neurosurgery. 2002; 97 (2): 326–336.
11. Lu J., Marmarou A., Choi S. et al. Mortality from traumatic brain injury // Acta Neurochir. 2005; 95: 281–285.
12. NICE. Head Injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults. National Collaborating Centre for Acute Care. Guideline commissioned by the National Institute for Clinical Excellence, 2003. 248.
13. Maas A. I., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults // Lancet Neurol. 2008; 7: 728–741.
14. Амчславский В. Г., Генералов В. О., Амчславская Е. В. Черепно-мозговая травма. Изд. МАИ-ПРИНТ, 2011; 48 с.
15. Leker R. R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities // Brain Res Brain Res Rev. 2002; 39: 55–73.
16. Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev Neurol. 2011; 52 (Suppl 2): S1–S62.
17. Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. 2005; 18 (2): 336–345.
18. Gutierrez-Fernandez M. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke // Neurochemistry International. 2012; 60: 310–317.
19. Hurtado O., Hernandez-Jimenez M., Zaruk J. G. et al. CDP-choline increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke // J. Neurochem. 2013; 126 (6): 819–826.
20. Diederich K. et al. Citicoline Enhances Neuroregenerative Processes After Experimental Stroke in Rats // Stroke. 2012; 43 (7): 1931–1940.
21. Chida N., Shimizu Y. Biosynthesis of myelin lipids of cultured nervous tissues. Incorporation of choline and CDP-choline into myelin phospholipids // Tohoku J. Exp. Med. 1973; 111: 41–49.
22. Baburina I., Jackowski S. Apoptosis triggered by 1-O-octadecyl-2-O-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine is prevented by increased expression of CTP: phosphocholine cytidylyltransferase // J. Biol. Chem. 1998; 273: 2169–2173.
23. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: Focus on choline-containing phospholipids // J. Neural. Transm. 2000; 107: 1027–1063.
24. Farooqui A. A., Horrocks L. A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem Phys Lipids. 2000; 106: 1–29.
25. Cho H. J., Kim Y. J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4191 cases // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009; 31 (3): 171–176.
26. D'Orlando K. J., Sandage B. W. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // Neurol. Res. 1995; 17: p. 281–284.
27. Adibhatla R. M. Citicoline in stroke and TBI clinical trials // Nat Rev Neurol. 2013; 9: 173.
28. Calatayud M. V., Calatayud P., Aso E. J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // J. Neurol Sci. 1991; 103: 15–18.
29. Tanovich A., Alfaro V., Secades J. J. Citicoline in treatment of traumatic brain damage // Drugs of Today. 2004; 40 (Suppl. B), p. 1–18.
30. Lozano R. CDP-choline in the treatment of cranio-encephalic traumata // J. Neurol Sci. 1991; 103: 43–47.
31. Zafonte R., Bagiella E., Ansel B. M. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) // JAMA. 2012; 308 (19): 1993–2000.
32. Secades J. J. Citicoline for the Treatment of Head Injury: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials // J. Trauma Treat. 2014; 4 (1): 2–4.
33. Maejima S., Katayama Y. Neurosurgical trauma in Japan // World J. Surg. 2001; 25 (9): 1205–1209.
34. Амчславский В. Г. Нейропротективная терапия в остром периоде церебральных поражений. Методическое пособие (для специалистов здравоохранения), М., 2009, с. 29.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Реклама

Сокращенная информация по применению: Цераксон (Ceraхon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,

ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: октябрь 2015

Анализ эффективности комплексной терапии у пациентов с сенсоневральной тугоухостью различного генеза

Н. Н. Петрова, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Павлов, кандидат медицинских наук

В. С. Панышина

Ю. А. Маслова

В. Н. Короткова¹

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

Резюме. Сообщается о результатах использования отечественной биодобавки в лечении сенсоневральной тугоухости. Применение биодобавки в комплексной терапии пациентов, страдающих сенсоневральной тугоухостью различной этиологии, снижает частоту характерных для заболевания жалоб, улучшает слуховую функцию.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость, хроническая сенсоневральная тугоухость, пищевая добавка, лечение тугоухости.

Abstract. The results of use of domestic supplement in treatment of sensorineural hearing loss are reported. The use of this supplement in complex treatment of patients suffering from sensorineural hearing loss of various etiologies reduces the frequency characteristic of the disease complaints and improves auditory function.

Keywords: acute sensorineural hearing loss, chronic sensorineural hearing loss, dietary Supplement, treatment of hearing loss.

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) возникает достаточно часто и крайне редко поддается полному излечению. Заболевание характеризуется многокомпонентным механизмом развития патологического процесса. Известную роль играют нарушения сосудистых механизмов, биохимических процессов в нервной ткани. На ранних этапах эти процессы могут быть обратимы, в последующем в улитке и вышележащих отделах VIII пары черепно-мозговых нервов может произойти гибель структур.

Особенно интенсивно изучение механизмов СНТ происходило в прошлом столетии как оториноларингологами, так и профпатологами [1]. Этому способствовала профилактическая концепция советского здравоохранения. Целое направление по изучению патогенеза, механизмов развития, лечения и разработке принципов профилактики профессиональной тугоухости в самых разных отраслях промышленности было создано в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте на кафедре гигиены труда с клиникой профпатологии, возглавляемой Е. Ц. Андреевой-Галаниной (1952–1972), а затем В. Г. Артамоновой, С. В. Алексеевым, А. Н. Игнатьевым [2, 3], а также кафедре оториноларингологии, где наряду с профессиональными нарушениями слуха проводились исследования по изучению состояния слуховой функции при ряде общих заболеваний (В. Ф. Аничин, А. А. Ланцов, А. И. Лопотко, В. В. Митрофанов, Н. Н. Петрова) [4–8].

Понятие «сенсоневральная тугоухость» во многом носит собирательный характер. Генез развития, локализация и этиология патологического процесса очень сильно варьируют [9–11]. Можно сравнивать возрастные нарушения слуха (пресбиакузис) с нарушениями слуха при сахарном диабете, с токсической медикаментозной или профессиональной шумовой, вибрационной тугоухостью. Однако во всех случаях рано или поздно происходят дистрофические

и некробиотические изменения в клеточных структурах внутреннего уха и проводящих отделах [12–16].

Острая и хроническая СНТ различаются по времени возникновения и дальнейшим прогнозам. Острая СНТ развивается в краткие сроки от нескольких часов до нескольких суток, при своевременном оказании помощи прогноз благоприятный — возможно улучшение или полное восстановление слуха [17]. Хроническая СНТ развивается длительно, от 3 и более месяцев, отсутствие ухудшений слуха расценивается как хороший результат [18, 19].

Классическое лечение СНТ должно происходить на ранних стадиях заболевания, быть комплексным, стационарным [20–22]. Комплексная терапия включает в себя использование различных групп медикаментов с разными механизмами действия — сосудистые препараты, метаболиты, биостимуляторы и др. [23–25]. Известно, что некоторые компоненты пищевого рациона обладают биологической активностью и оказывают стимулирующее воздействие на обменные процессы в организме. Биологически активные добавки (БАД) последних поколений способны не только корректировать питание, но и оказывать функциональное воздействие на различные органы и системы. Например, такие биологически активные вещества, как витамины, биофлавоноиды, аминокислоты, сахара, липиды, являются биорегуляторами.

Материалы и методы исследования

В период с января 2015 г. по сентябрь 2015 г. проводилась пострегистрационная постклиническая апробация БАД второго поколения Акустик. В исследование было включено 75 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет. Было выделено 4 группы пациентов (рис. 1): 1-я группа — пациенты с профессиональной шумовой тугоухостью, 2-я группа — пациенты с острой СНТ, 3-я группа — пациенты с пресбиакузом, 4-я группа — пациенты с хронической СНТ. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, подвергающихся постоянному воздействию производ-

¹ Контактная информация: elza-wij@ya.ru



Рис. 1. Распределение пациентов по группам



Рис. 2. Субъективные ощущения пациентов групп до (I) и после (II) лечения, %



Рис. 3. Улучшение слуха пациентов при аудиометрии, %

ственного шума (12 мужчин, 18 женщин), в возрасте от 40 до 57 лет, со стажем работы 7–15 лет. Во 2-ю группу вошли 15 человек (10 мужчин, 5 женщин в возрасте 43–65 лет). 3-ю группу составили также 15 пациентов (8 мужчин, 7 женщин в возрасте 65–80 лет). В 4-й группе было 15 человек (9 мужчин, 6 женщин).

Всем пациентам проводилась терапия в соответствии с принятыми стандартами, после которой пациентам 1–3 группы назначалась БАД Акустик по схеме: 1 капсула 1 раз в день курсом 30 дней. Компонентный состав БАД Акустик подобран с учетом действия активных веществ на структуры внутреннего уха. Активные натуральные вещества способствуют улучшению кровообращения, обмена вещества структур головного мозга, действие антиоксидантов усилено витаминами и микроэлементами. Экстракт гинко билоба и кверцетин стимулируют капиллярное кровообращение, уменьшают проницаемость и ломкость капилляров. Кофермент Q₁₀ улучшает оксигенацию тканей, обеспечивает улучшение энергетического обмена. Беталин нейтрализует токсическую аминокислоту гомоцистеин, которая повреждает стенки сосудов.

Уровень гомоцистеина в крови повышается с возрастом, что способствует развитию атеросклероза сосудов. Марганец и селен, витамины группы В благоприятствуют восстановительным процессам в нервной ткани и проведению импульсов по нервным волокнам.

Оценка результатов комплексной терапии, включающей применение БАД Акустик, проводилась на основании данных динамического наблюдения пациентов, которое состояло из объективного осмотра ЛОР-органов, акуметрии, камертонального исследования, тональной пороговой аудиометрии. Программа обследования лиц, участвующих в постклинической апробации БАД Акустик, предусматривала:

- 1) устное информирование пациента о препарате и предполагаемом воздействии, согласие на прием этой биодобавки и обязательства со стороны обследуемого выполнять назначения по схеме терапии;
- 2) 2–3 визита к врачу-оториноларингологу до приема БАД, а также через 1 месяц после курса приема препарата;
- 3) сбор анамнеза (исходно и спустя 1 месяц после курса лечения);
- 4) сбор объективной информации по данным акуметрии и аудиометрии (исходно и спустя 1 месяц после курса лечения).

Протокол исследования включал следующие данные: фамилия, имя и отчество обследуемого, его возраст, пол, диагноз, даты приема БАД Акустик, индивидуальная карта пациента, где регистрировались субъективные ощущения, результаты акуметрии и аудиометрии.

Общая оценка эффективности применения БАД Акустик проводилась в зависимости от этиологической группы и разделялась на «хорошую», «удовлетворительную» и «неудовлетворительную» на основании ряда параметров.

«Хорошая» эффективность означала улучшение по двум и более субъективным ощущениям, улучшение или регистрацию на том же уровне результата акуметрии, улучшение слуховой функции при проведении аудиометрии на четырех и более частотах тонального диапазона.

«Удовлетворительная» эффективность означала улучшение по одному и более субъективным ощущениям, улучшение или регистрацию на том же уровне результата акуметрии, улучшение слуховой функции по аудиометрическим данным на 1–4 частотах тонального диапазона.

«Неудовлетворительная» эффективность означала отсутствие улучшения по субъективным ощущениям, результатам акуметрии и аудиометрии в тональном диапазоне частот.

Результаты и обсуждение

Все пациенты до начала лечения предъявляли жалобы на снижение слуха одностороннее или двустороннее, шум в ушах постоянный или периодический, нарушение разборчивости речи. После окончания курса приема БАД Акустик жалобы на снижение слуха уменьшились во всех трех группах, при этом наиболее значимые улучшения наблюдались во 2-й группе — с 86,67% до 66,67%. Жалобы на шум в ушах уменьшились в 1-й и 2-й группе — с 36,67% до 20,06% и 46,67% до 40,12% соответственно. Субъективно улучшилась разборчивость речи в 1-й группе с 56,67% до 23,33%. У пациентов 4-й группы, получавших только стандартное лечение, за период наблюдения (т. е. через месяц после окончания лечения) среди всех указанных жалоб отмечалось лишь стойкое уменьшение шума в ушах с 53,33% до 40,08% (рис. 2). Значимых изменений параметров акуметрии нами выявлено не было.

При анализе данных тональной аудиометрии отдельно оценивались улучшения слуха по группам частот: на низких, разговорных и высоких частотах. Во всех группах пациентов присутствовало улучшение. В 1-й группе улучшения в большем проценте случаев были зафиксиро-

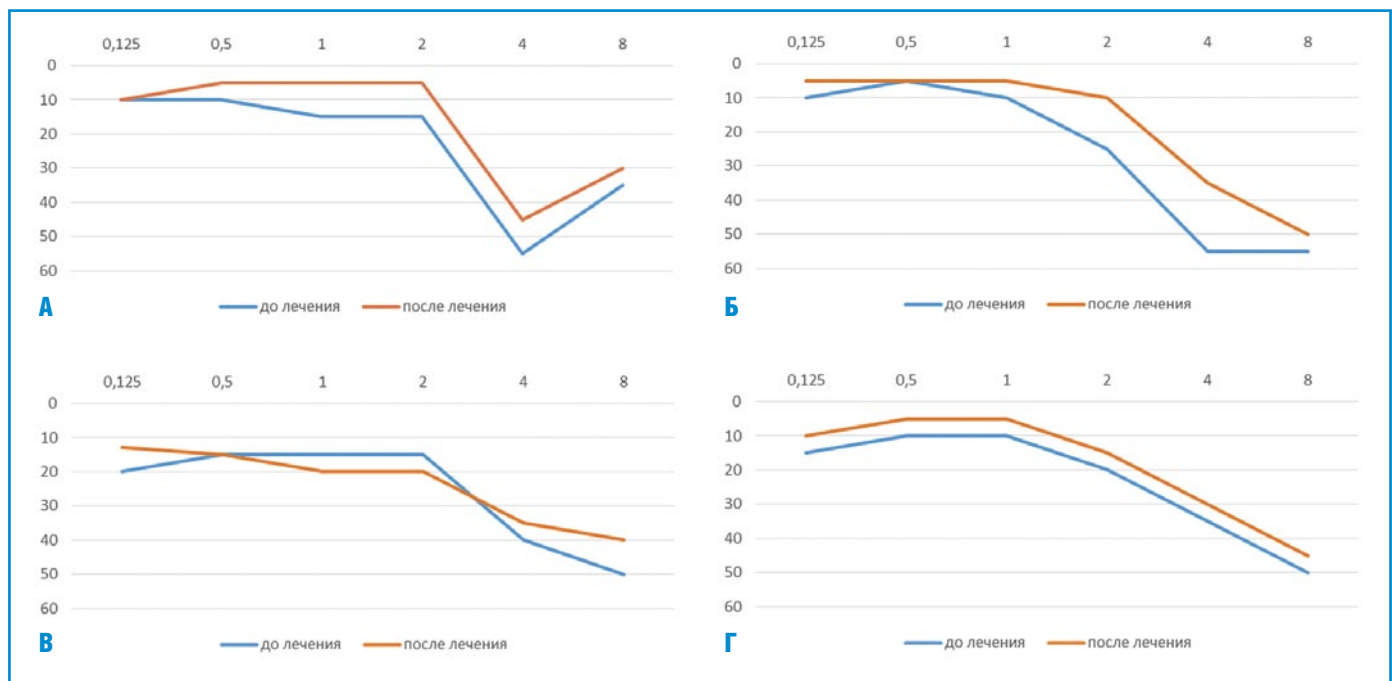


Рис. 4. Усредненные аудиограммы исследуемых групп

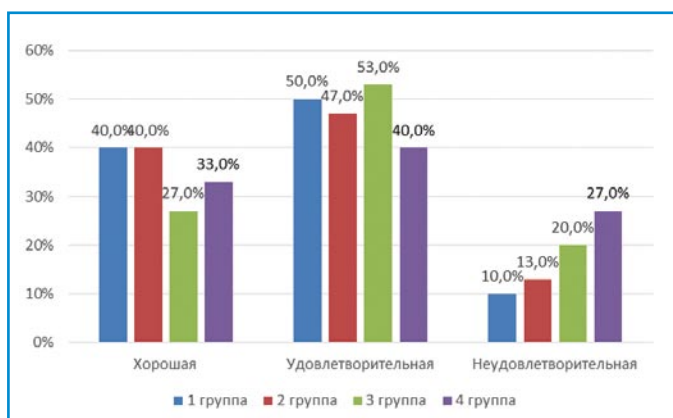


Рис. 5. Эффективность лечения в исследуемых группах, %

рованы у пациентов на низких (73,33%) и высоких частотах (46,67%), во 2-й и 3-й группах улучшение наблюдалось преимущественно на высоких частотах (73,33% и 40,0% соответственно). В 4-й группе также наблюдались улучшения как на низких (40,00%), так и высоких частотах (40,00%) (рис. 3).

Усредненные аудиограммы изучаемых нами групп представлены на рис. 4. В 1-й группе (рис. 4, А) отмечалось улучшение слуха по воздушной проводимости на частотах 0,5 и 8 кГц в среднем на $5 \pm 0,4$ дБ, на частотах 1, 2 и 4 кГц слух улучшился в среднем на $10 \pm 0,25$ дБ. Изменения порогов восприятия звука во 2-й группе распределялись следующим образом: на частоте 0,25 и 1 кГц порог понизился на $5 \pm 0,25$ дБ, на 2 кГц, 4 кГц и 8 кГц в среднем изменились на $15 \pm 0,25$ дБ, $20 \pm 0,125$ дБ и $5 \pm 0,4$ дБ соответственно (рис. 4, Б). В 3-й группе улучшение слуха наблюдалось на следующих частотах: 0,125 кГц, 4 кГц и 8 кГц и в среднем соответственно составляло $7 \pm 0,25$ дБ, $5 \pm 0,3$ дБ и $10 \pm 0,25$ дБ для каждой частоты. (рис. 4, В) В 4-й группе нами отмечено улучшение порогов на $5 \pm 0,12$ дБ на всех частотах. Таким образом, во всех группах отмечено улучшение слуховой функции по воздушной проводимости (рис. 4, Г).

Результаты анализа эффективности комплексной терапии пациентов, страдающих сенсоневральной тугоухостью, с использовани-

ем БАД Акустик представлены на рис. 5. «Хорошая» и «удовлетворительная» эффективность преобладали у пациентов всех исследуемых групп, наилучшие результаты лечения при этом достигнуты в 1–3 группе, пациенты которых получали дополнительно препарат Акустик. Наиболее эффективным лечение было в 1-й (90,0%) и 2-й группе (87,0%). «Неудовлетворительная» эффективность соответственно составила в 1-й группе 10,0%, во 2-й и 3-й группах — 13,0% и 20,0% соответственно, в то время как у пациентов 4-й группы «неудовлетворительная» эффективность встречалась в 27% случаев.

Заключение

Таким образом, применение БАД Акустик у пациентов с сенсоневральной тугоухостью различного генеза можно рекомендовать прежде всего в качестве поддерживающей терапии, после проведенного стандартизированного медикаментозного курса, а также в качестве профилактического средства, применяемого между курсами препаратов, улучшающих микроциркуляцию, обменные процессы структур внутреннего уха. Эффективность БАД Акустик связана, вероятно, со способностью улучшать обменные процессы в нервной ткани, а также его биостимулирующими свойствами.

Результаты, полученные при апробации БАД второго поколения Акустик, позволяют рекомендовать его к применению с профилактической целью у работников, подвергающихся воздействию профессиональных факторов (шум и вибрация), пожилых лиц, страдающих старческой тугоухостью, пациентов с острой сенсоневральной тугоухостью после стационарного лечения и обследования. ■

Литература

1. Профессиональная патология. Национальное руководство (+ CD-ROM)/Под ред. Н. Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
2. Андреева-Галанина Е. Ц., Алексеев С. В., Кадыскин А. В., Суворов Г. А. Шум и шумовая болезнь. Л.: Медицина, 1972. 304 с.
3. Артамонова В. Г., Мухин Н. А. Профессиональные болезни. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб: Медицина, 2004. 480 с.
4. Аничин В. Ф., Пакунов А. Т. Действие канамицина на ушной лабиринт (эксперим. исследование) // Вестн. оторинолар. 1980. № 6. С. 27–31.

5. Митрофанов В.В., Пашинин А.Н., Бабияк В.И. Физические факторы среды и внутреннее ухо. СПб: Гиппократ, 2003. 336 с.
6. Ланцов А.А., Ильинская Е.В., Петрова Н.Н. Анализ структурных изменений, происходящих в спиральном органе под действием вибрации // Сенсорные системы. 1996. Т. 10, № 1. С. 18–24.
7. Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха: Руководство для врачей / Под. ред. В.И. Бабияка, Я.А. Накатиса. СПб: Гиппократ, 2009. 696 с.
8. Петрова Н.Н. Заболеваемость профессиональной сенсоневральной тугоухостью в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Рос. оторинолар. 2010. № 3 (46). С. 129–134.
9. Лопотко А.И., Приходько Е.А., Мельник А.М. Шум в ушах. СПб: Диалог, 2006. 278 с.
10. Петрова Н.Н. Сенсоневральная тугоухость: распространенность и основные этиопатогенетические факторы // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, № 3. С. 122–129
11. Глухова Е.Ю., Никитин К.А. Нейросенсорная тугоухость // Новые Санкт-Петербург. врачеб. ведомости. 2003. № 2. С. 74–79.
12. Шидловский А.Ю., Холоденко Т.Ю., Шевцова Т.В. Состояние центральной нервной системы по данным электроэнцефалографии у больных сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза с наличием субъективного ушного шума // Рос. оторинолар. 2014. № 4 (71). С. 112–115.
13. Бойко Е.Р., Паршукова О.И., Бойко С.Г. и др. Функциональная роль метаболитов азота в патогенезе острой сенсоневральной тугоухости // Рос. оторинолар. 2014. № 4 (71). С. 16–21.
14. Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А. Нейрооториноларингология. СПб: Гиппократ, 2002. 728 с.
15. Линьков В.И. Экспериментальное исследование метаболических и функциональных нарушений в улитке. В кн.: Клинико-диагностические и анатомо-физиологические аспекты периферического отдела слуховой системы: сб. трудов. Л., 1991. С. 71–79.
16. Гуненков А.В. Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // Вестн. оторинолар. 2007. № 3. С. 33–35.
17. Беличева Э.Г. Острая и внезапная сенсоневральная тугоухость: этиология, клиника, диагностика, эффективность ранней этиопатогенетической терапии: автореф., дис... докт. мед. наук. СПб, 2008. 43 с.
18. Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. Раннее выявление, профилактика и реабилитация нарушений слуха у лиц старшего возраста с использованием эпидемиологического метода исследования // Рос. оторинолар. 2008. № 4 (35). С. 107–110.
19. Голованова Л.Е. Распространенность тугоухости и оценка эффективности слуховой реабилитации у пожилых людей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005. 21 с.
20. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость — общие принципы медикаментозного подхода // Consilium medicum. 2013. Т. 15, № 11. С. 64–67.
21. Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения // Рос. мед. журнал. 2001. Т. 9, № 15. С. 15–18.
22. Таверткиладзе Г.А., Гвелесиани Т.Г. Клиническая аудиология. М., 2003. 360 с.
23. Никитин К.А., Бачегова Е.М. Лечебная тактика при острой сенсоневральной тугоухости // Росс. оторинолар. 2011. № 4. С. 123–126.
24. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2001. 616 с.
25. Журавский С.Г. Улучшение разборчивости при введении цитофлавина у пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью // Вестн. оторинолар. 2010. № 4. С. 82–86.

АКУСТИК® — Ощути все краски звука.

Многокомпонентный состав препарата «Акустик®» тщательно подобран с учетом действия активных веществ на различные причины нарушений слуха. Активные натуральные вещества способствуют улучшению кровообращения, питания, обмена веществ головного мозга и его периферических структур, к которым относится и орган слуха. Действие антиоксидантов усилено витаминами и микроэлементами, необходимыми для нормальной работы органов слуха.



- Способствует нормализации работы органов слуха.
- Способствует снижению риска потери слуха

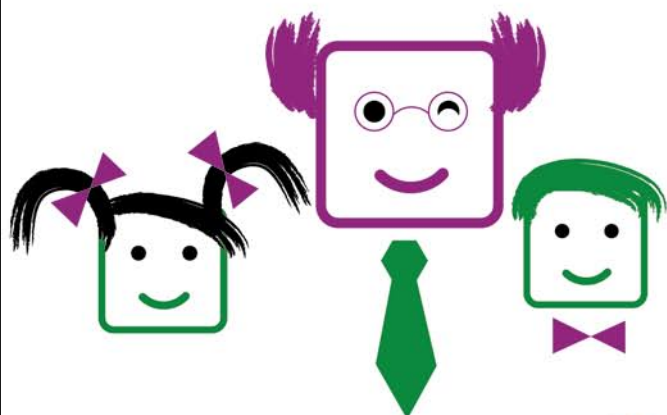


Телефон горячей линии: 8 (800) 333-10-33
(звонок по России бесплатный, часы работы: пн.-пт, 10:00-19:00; сб., вс. — выходной)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	24.11–07.12	0,5 мес
ВРТ в лечении женского и мужского бесплодия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Москва	Акушеры-гинекологи	01.12–14.12	0,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры ЛПУ и санаторно-курортных учреждений	25.11–22.12	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической аллергологии, иммунологии Москва	Аллергологи-иммунологи	01.12–28.12	1 мес
Акушерство и гинекология (с курсом гинекологии детского возраста)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	01.12–28.12	1 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	01.12–28.12	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Дерматовенерологи	01.12–28.12	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	30.11–25.12	1 мес
Интенсивная терапия в педиатрии	РНИМУ, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	23.11–18.12	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	23.11–18.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	30.11–26.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	30.11–26.12	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии т/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	18.11–15.12	1 мес



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1800 руб.

Реклама



Полный
перечень
ЗДЕСЬ

[www.lvrach.ru
/special
/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

СИМПТОМЫ
и
СИНДРОМЫ
«краткий словарь-справочник»

Получить редакцию «Лечебная помощь» А.Н. Смирнов

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

ДЕТСКАЯ
ДЕРМАТОЛОГИЯ



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

Цена действительна до 31 декабря 2015 г.



Medical Journal
Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

Забота о близких...

«Помочь быстрее восстановить силы после лечения»

Для тех, кому нужны силы после перенесенной болезни, мы создали специализированное питание **Нутридринк**, богатое энергией, витаминами и белком. Ведь белки – это важная часть питания.

Доказано, что специализированное питание с высоким содержанием белка и энергии может помогать в восстановлении веса и сил организма после перенесенных заболеваний: инсульта, операций, в пожилом возрасте; состояний, связанных с потерей аппетита или потребностью в дополнительном количестве белка и энергии; поддерживать самостоятельность и ежедневную активность.²⁻⁴



Нутридринк – полноценная, сбалансированная по составу, легко усваиваемая смесь с высоким содержанием белка и энергии для диетического питания взрослых.

Если вы беспокоитесь, что ваш близкий ослаб после лечения, теряет силы из-за болезни, возраста или по другой причине, помогите ему восстановить их со специализированным питанием Нутридринк.

Мы заботимся о тех, кому нужны силы после лечения, и о тех, кто с ними рядом.

Нутридринк. Создан для заботы о близких

За дополнительной информацией обращайтесь на сайт www.нутридринк.рф или по телефону: +7 (495) 228-33-88.

Спрашивайте в аптеках города, а также воспользуйтесь интернет-сервисом по поиску продукции аптечного ассортимента.

NUTRICIA
Nutridrink

Реклама. Перед применением необходима консультация специалиста. Противопоказания: аллергия к белкам коровьего молока, индивидуальная непереносимость компонентов смеси. Возрастные ограничения: Нутридринк предназначен для взрослых. Нейтральный и ванильный вкус Нутридринк предназначены для детей старше 3 лет и взрослых. *Нутридринк.

2. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Wallingford: CABI Publishing; 2003. 3. McMurdo ME, Price RJ, Shields M, et al. J Am Geriatr Soc 2009;57(12):2239–2245. 4. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, et al. Clin Nutr 2008;27(1):48–56. Производитель: N.V.Nutricia, P.O.Box 1 2700 MA Zoetermeer, Нидерланды. Импортёр: ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858), 143421, МО, Красногорский р-н, 26 км автодороги «Балтия», БЦ «Рига Лэнд», стр. Б, тел./факс: +7 (495) 228-33-88.