

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2016

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Красный плоский лишай
- Эпидермальный барьер
- Атопический дерматит
- Качество жизни больных
- Персонализированный патогенетический подход к лечению атопического дерматита
- Терапия акне
- Депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Новый иммунологический маркер вирусных инфекций
- Оценка гиперрегенераторной реакции нейтрофилов в ранней диагностике сальмонеллеза
- Дифтерия
- Комплаенс ВИЧ-инфицированных пациентов в лечении вторичных поражений ЦНС
- Герпес человека 6-го типа

Страничка педиатра

- Бронхиальная астма у детей • Церебральный паралич • Искусственное вскармливание • Диагностика низкорослости у детей • Коррекция нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения

Актуальная тема

- Болевые синдромы при полиневропатии

Клинические исследования

- Изучение эффективности обеззараживателя воздуха нового типа — генератора диоксида хлора • Инфекционный мононуклеоз

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



Реклама

* Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов, Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Н.А. Шостак и соавт. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



БИОТЕННОС 115432, Москва, Пр-т Андропова, 18, корп. 6
8-800-333-24-71 www.alflutop.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Medical Journal Лечащий Врач

№11 ноябрь 2016

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, 123056, Москва, а/я 82
© 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:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

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

Отпечатано в ООО «Риммини»,
Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 32А

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!

Свежий номер нашего журнала посвящен дерматовенерологии и инфекционным болезням.

В эти дни все обсуждают заявление мэра города Екатеринбурга Евгения Ройзмана о том, что в Екатеринбурге эпидемия ВИЧ.

Превышен 1% барьер инфицированности населения города.

По информации управления здравоохранения администрации в городе зарегистрировано 26693 случая ВИЧ-инфекции. Это составляет 1826 человек на 100 тысяч жителей, то есть 1,8% населения мегаполиса. Иными словами, заражен каждый 50-й. Кроме того, на учете стоят 774 ребенка, из них диагноз подтвержден у 342.

«Это не эпидемия в Екатеринбурге. Это эпидемия в России. Мало того: в Екатеринбурге ситуация такая ровно потому, что у нас очень высокая выявляемость. То есть мы этим занимаемся целенаправленно. У нас сильные медики, у нас очень сильные программы именно по выявлению. В Екатеринбурге обследовано 23% населения. Между тем по России этот показатель не поднимается выше 15%», — сказал Е.В. Ройзман.

В этом номере журнала мы также обращаем внимание на эту проблему. Прекрасная статья С.И. Гончаровой и соавторов (г. Красноярск) посвящена комплаенсу ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным авторов, приверженность к лечению зависит от краткосрочных и долгосрочных эффектов терапии. Около 40% исследуемых предпочитают быть постоянно занятыми, «не думать о болезни», замыкаются в себе, что приводит к снижению критики пациентами своего состояния, отказу от диагностических и лечебных манипуляций.

Желаю вам познавательного чтения!

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Ноябрь 2016, № 11

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

Новости News Симпозиум Symposium



Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Современные представления о возможностях терапии больных красным плоским лишаем/ К. Ф. Хайретдинова, Л. А. Юсупова	7
Modern ideas about the possibilities of lichen planus therapy/ K. F. Khairtdinova, L. A. Yusupova	7
Эпидермальный барьер: от нормы к патологии/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева, Л. И. Бабенкова, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута	13
Epidermal Barrier: from normal to abnormal/ S. V. Levasheva, E. I. Etkina, L. L. Gyrieva, L. I. Babenkova, L. Ya. Danilova, S. E. Yakuta	13
Биорегуляционные принципы антигомотоксической терапии в комбинированном лечении атопического дерматита/ Т. Ф. Шерина, А. А. Марьяновский	16
Bioregulatory principles of antihomotoxic therapy in combined treatment of atopic dermatitis/ T. F. Sherina, A. A. Marianovsky	16
Качество жизни больных до и после лечения в условиях дерматовенерологического стационара/ Е. В. Бильдюк, Л. А. Юсупова	22
Quality of life in patients before and after treatment in the dermatovenerological clinic/ E. V. Bilyduk, L. A. Yusupova	22
Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков — основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике атопического дерматита (обзор)/ И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, А. Р. Хасанова, Н. А. Кливитская	25
Study of genetic polymorphism of the cytokine and xenobiotic detoxification system as the basis for the personalized pathogenic therapeutic and preventive approach to the patients with atopic dermatitis (review)/ I. V. Kosheleva, L. I. Shadyzheva, A. R. Khasanova, N. A. Klivitskaya	25
Аспекты патогенеза и современной терапии акне/ А. А. Кубанов, Т. А. Сысоева, А. С. Бишарова, И. Б. Мерцалова	30
Aspects of pathogenesis and contemporary treatment of acne vulgaris/ A. A. Kubanov, T. A. Sysoeva, A. S. Bisharova, I. B. Mertsalova	30
Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий/ К. Ф. Хайретдинова, Л. А. Юсупова	34
Comorbid anxiety and depressive disorders in patients with lichen planus accounting gender difference/ K. F. Khairtdinova, L. A. Yusupova	34
Под стекло	37
Under the glass	37
Неоптерин: новый иммунологический маркер вирусных инфекций (обзор)/ Р. А. Гладких, В. П. Молочный, В. В. Малиновская, И. В. Полеско	38
Neopterin — the new immunologic marker of viral infections (review)/ R. A. Gladkikh, V. P. Molochnyi, V. V. Malinovskaya, I. V. Polesko	38

Коллоквиум Colloquium

Значение оценки гиперрегенераторной реакции нейтрофилов для ранней диагностики сальмонеллеза/ Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова, Д. В. Капустин, О. Б. Шеронова, А. Н. Евстропов.	42
Hyperregenerate neutrophil reaction as early measure of salmonella infaction diagnosis/ N. I. Khokhlova, E. I. Krasnova, D. V. Kapustin, O. B. Sheronova, A. N. Evstropov.	42
Забывтая болезнь «дифтерия»/ Е. Г. Фокина	45
Diphtheria — forgotten disease/ E. G. Fokina	45
Роль комплаенса ВИЧ-инфицированных пациентов в дифференциальной диагностике и лечении вторичных поражений ЦНС: клинический случай/ С. И. Гончарова, В. Ф. Элярт, Е. А. Козулина.	50
Role of compliance in HIV-infected patients in differential diagnostics and treatment of secondary CNS affections: clinical case/ S. I. Goncharova, V. F. Elyart, E. A. Kozulina	50
Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа/ Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Е. В. Симонова, И. М. Дроздова.	56
CNS affection in mono- and mixed infection of 6th type human herpes/ F. S. Kharlamova, O. V. Shamsheva, E. V. Simonova, I. M. Drozdova	56
Стероидные и/или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор в чью пользу?/ В. А. Ревякина	64
Steroid and/or non-steroid preparations in bronchial asthma therapy in children. What to choose?/ V. A. Revyakina	64
Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (часть 2)/ В. М. Студеникин, А. А. Букш.	68
Compromised nutritional status in children with cerebral palsy (part 2)/ V. M. Studenikin, A. A. Buksh.	68
Опыт применения адаптированной молочной смеси у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании/ Н. И. Кулакова, Л. К. Антонова, Е. А. Близнцова	72
Experience in using the milk mixture in infants on artificial feeding/ N. I. Kulakova, L. K. Antonova, E. A. Bliznetsova	72
Современная диагностика низкорослости у детей/ Н. Ю. Филина, Н. В. Болотова, К. А. Назаренко	74
Current diagnosis of growth retardation in children/ N. Yu. Filina, N. V. Bolotova, K. A. Nazarenko	74
Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения/ Н. Е. Санникова, Т. В. Бородулина, Е. Ю. Тиунова, С. В. Никитин, Н. С. Соколова	76
Role of functional components of adapted milk mixtures in correction of gastrointestinal disorders in children born through cesarean section/ N. E. Sannikova, T. V. Borodulina, E. Yu. Tiunova, S. V. Nikitin, N. S. Sokolova.	76
Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению/ И. В. Ситкали, О. В. Колоколов, А. В. Фисун.	82
Pain syndromes in polyneuropathy: differentiated approach to the diagnostics and treatment/ I. V. Sitkali, O. V. Kolokolov, A. V. Fisun.	82
Изучение эффективности обеззараживателя воздуха нового типа — генератора диоксида хлора на примере вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в составе аэрозоля/ В. В. Зарубаев, А. А. Штро, Е. Н. Свентицкий	88
Study of efficiency of the new type of air disinfectant — chlorine dioxide generator by the example of A (H1N1)pdm09 influenza as a aerosol component/ V. V. Zarubae, A. A. Shtro, E. N. Sventitsky	88
Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе/ О. А. Попова, К. И. Чуйкова, В. Л. Якимов, Ю. В. Минакова, Е. И. Петрова	92
Clinical and immunologic indices in children with infectious mononucleosis at the background of antiviral therapy in acute period and in catamnesis/ O. A. Popova, K. I. Chuikova, V. L. Yakimov, Yu. V. Minakova, E. I. Petrova	92
Последипломное образование.	96
Postgraduate education	96

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Клинические исследования
Clinical trials

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ 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. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Эффективная защита и восстановление суставов

Остеоартроз (европейское определение остеоартрит) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов различной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и явным или скрыто протекающим синовитом.

Остеоартрит (ОА) занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста и второе место среди причин нетрудоспособности у больных после 50 лет. Более половины больных ОА в возрасте от 50 до 60 лет имеют те или иные ограничения в движении, 25% не могут справиться с ежедневными жизненными нагрузками, что, безусловно, снижает их качество жизни. Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится 30%. По данным недавнего эпидемиологического исследования, в России ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения. Поэтому создание эффективных препаратов, которые могут замедлить развитие остеоартрита и улучшить состояние пациентов, стало первоочередной задачей для многих фармкомпаний. Именно этому была посвящена конференция «Остеоартрит и боль в спине: вместе увидим целое. Новый подход к известной проблеме», на которой выступили выдающиеся ученые в области ревматологии, неврологии и терапии — академик Мартынов А.И., академик Насонов Е. Л., проф. Алексеева Л. И., проф. Данилов А. Б., проф. Ковалев Г. И. и к. м. н. Таскина Е. А. Один из эффективных хондропротекторов, Алфлутоп, на протяжении 20 лет подтверждает свою эффективность, которая достигается за счет использования самых передовых медицинских технологий. Препарат предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, оказывает обезболивающее действие. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты.

Препарат применяют у взрослых при первичном и вторичном ОА различной локализации (коксартрозе, гонартрозе, артрозе мелких суставов), остеохондрозе и спондилезе.

Как отмечают специалисты, препарат обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью. Большинство пациентов уже после первого применения отмечают заметное улучшение состояния и уменьшение боли. В результате применения препарата отмечается рост суставного хряща, увеличение его плотности. После применения препарата на рентгенограмме не отмечается прогрессирования остеоартрита в течение нескольких месяцев.

Социальная ипотека для врачей, учителей, молодых ученых и уникальных специалистов

Банк «Возрождение» стал участником подпрограммы «Социальная ипотека» для врачей, учителей, молодых ученых и уникальных специалистов. Проект продлится три года, в течение которых высококвалифицированным специалистам будут предоставлены 1311 квартир. Всего в рамках подпрограммы в период 2016–2018 гг. планируется обеспечить жильем 861 врача, 150 учителей, 300 молодых ученых. Отбор финансовых организаций для участия в программе проведен Министерством строительного комплекса Московской области.

Подпрограмма «Социальная ипотека» действует в рамках государственной программы Московской области «Жилище», по условиям которой Правительство МО компенсирует заемщику полную стоимость квартиры: половину сразу в виде первоначального взноса, еще половину — в течение последующих 10 лет в виде ежемесячной компенсации. Заемщик-участник подпрограммы погашает только проценты по кредиту.

Врачи, учителя, молодые ученые и уникальные специалисты могут воспользоваться программой льготного кредитования банка «Квартира-Новостройка 2016» или программой «Квартира 2016» (вторичный ры-

нок). Жилье участники программы выбирают самостоятельно в пределах муниципального образования, в котором они ведут свою профессиональную деятельность, или в граничащих с ним муниципальных образованиях Московской области.

Врачам, учителям, молодым ученым и уникальным специалистам, желающим принять участие в «Социальной ипотеке», необходимо убедится в соответствии ряда условий программы и обратиться в профильные министерства, которые проводят отбор кандидатов. Так, участниками подпрограммы могут стать врачи и учителя, имеющие первую, высшую квалификационную категорию или ученую степень, не имеющие жилья в Московской области, заключившие соглашение по осуществлению трудовой деятельности на срок не менее 10 лет. Молодые ученые для участия в подпрограмме должны обладать достижениями в научной деятельности, а профессия молодых уникальных специалистов должна являться дефицитной и востребованной в организации работодателя. Кроме того, получив льготную ипотеку, всем участникам подпрограммы требуется отработать в учреждениях, с которыми заключили договор, не менее 10 лет.

Все регионы РФ обеспечены вакцинами от гриппа

«Национальная иммунобиологическая компания» (входит в Госкорпорацию Ростех) полностью исполнила государственный контракт с Министерством здравоохранения по поставкам вакцин для профилактики гриппа, доставив во все регионы страны 47 млн 800 тысяч доз. Производство полного цикла вакцин расположено в России, более 60% иммунобиологических препаратов произведено предприятиями Госкорпорации. Также завершаются поставки вакцин в рамках Нацкалендаря профилактических прививок (НКПП). По состоянию на 28 октября доставлено 99% вакцин для профилактики гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, паротита, туберкулеза и краснухи. Входящие в Госкорпорацию Ростех предприятия обеспечивают поставку около 70% от общего объема вакцин для НКПП.

«В этом эпидемическом сезоне централизованно в регионы поставлено 47,8 млн доз вакцин. Кроме того, вакцины закупаются за счет региональных бюджетов и работодателями. В этом году мы впервые должны перейти рубеж 40% вакцинации населения Российской Федерации от гриппа — это как раз тот уровень, который позволит управлять эпидемическим процессом, контролируя его. Если в 2006 г., когда только начиналась массовая вакцинация от гриппа, было привито около 28 млн человек, при этом заболеваемость составила 355 на 100 000 населения, то при увеличении объема вакцинации к 2015 г. до 40 млн человек (в полтора раза!) заболеваемость гриппом снизилась в 10 раз (34 человека на 100 000 населения). Исходя из этого можно сделать справедливый вывод об эффективности вакцинации. — заявил заместитель министра здравоохранения Российской Федерации С. Краевой. — Грипп опасен не только теми проявлениями, которые наблюдаются в момент заболевания, а прежде всего своими осложнениями, которые, как правило, могут возникнуть у тех граждан, у кого есть нарушения в работе сердечно-сосудистой и эндокринной систем, дыхательных органов, обменных процессов».

«По состоянию на 28 октября все регионы страны получили качественные и эффективные препараты для профилактики гриппа. В рамках модели производственной кооперации в этом году четыре предприятия — НПО «Микроген» и ООО «Форт» («Нацмбио»), СПб НИИВС ФМБА России и НПО «Петровакс Фарм» полностью обеспечили потребность страны в профилактических вакцинах от гриппа для НКПП. — подчеркнула М. Хубиева, генеральный директор «Нацмбио». — Также в 2016 г. был успешно произведен трансфер технологии вакцины от гриппа «Совигрипп» в преднаполненном шприце для детей силами совместного проектного офиса специалистов НПО «Микроген» и компании «ФОРТ» на производственной площадке в Рязанской об-

ласти. Все вакцины от гриппа для взрослых и детей являются отечественными».

В текущем эпидемиологическом сезоне в рамках НКПП поставлялись вакцины «Совигрипп», «Гриппол» и «Гриппол Плюс» (для иммунизации детей от 6 мес) и «Ультрикс», «Совигрипп», «Гриппол» и «Гриппол Плюс» (для иммунизации взрослых и детей от 6 лет).

Согласно рекомендациям ВОЗ, во все вакцины включены антигены штаммов гриппа типов А и В:

- А/Калифорния/7/2009 (H1N1);
- А/Гонконг/4801/2014 (H3N2);
- В/Брисбен/160/2008.

Ежегодной вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 месяцев, дети, посещающие дошкольные учреждения, учащиеся 1–11 классов, студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений, взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы), взрослые старше 60 лет, беременные женщины, лица, подлежащие призыву на военную службу.

Применение вакцинации против гриппа снижает уровень заболеваемости в 1,4–1,7 раза, способствует уменьшению тяжести заболевания, предупреждает развитие тяжелых осложнений и смертельных исходов. В результате иммунизации у взрослых сокращается число госпитализаций по поводу пневмонии на 40%, а среди пожилых людей — на 45–85%. Кроме того, на 36–69% снижается частота среднего отита, на 20% — обострений хронического бронхита, на 60–70% сокращается количество обострений бронхиальной астмы.

Официальный визит Ж. М. Рамиреса

26 октября 2016 г. состоялся официальный визит бывшего генерального директора социального и медицинского обслуживания правительства Каталонии (Испания), генерального директора университетского госпиталя нейрореабилитации Institut Guttmann доктора Ж. М. Рамиреса в клинику ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России.

Официальный визит начался с приветственного слова руководителя Клиники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна М. В. Забелина и краткого представления сотрудников центра.

Знакомство продолжилось рассказом об истории создания и особенностях функционирования центра. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России создан в 2007 г. путем реорганизации Государственного научного центра — Института биофизики ФМБА России и Клинической больницы № 6 имени А. И. Бурназяна ФМБА России. Сегодня более 23 млн жителей прикреплены к агентству, который включает в себя научные подразделения, многопрофильный стационар на 430 коек, многопрофильную клинику-диагностическую поликлинику, а также институт последипломного профессионального образования.

Основными клиническими направлениями работы являются: онкология, абдоминальная хирургия и трансплантология, неврология, оказание медицинской помощи спортсменам, оказание специализированной медицинской помощи в условиях чрезвычайных ситуаций. Помимо этого, ФМБЦ им. А. И. Бурназяна — единственный центр в России, который оказывает помощь участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Деловую часть визита продолжил конструктивный диалог специалистов, в ходе которого особое внимание было уделено вопросам создания и поддержания инклюзивного общества, важности социализации пациента, первичной и вторичной помощи ему и его семье в принятии новой ситуации. Ж. М. Рамирес сделал акцент на необходимости доступа к структурированной информации истории болезни пациента для всех специалистов не только во время реабилитации, но и на протяжении всей последующей жизни.

Особый резонанс вызвала тема длительности реабилитационного периода в России (в среднем 21 день) и в Испании (от 4 до 6 месяцев).

Также руководители и представители лечебных центров ФМБЦ им. А. И. Бурназяна обменялись лучшими практиками по решению актуальных вопросов медицинской реабилитации с доктором Ж. М. Рамиресом.

В рамках встречи зарубежным коллегам представилась возможность посетить Центр спортивной медицины и реабилитации, основанный в 2011 г. Экскурсию провел руководитель А. В. Хан. Сегодня на базе Центра спортивной медицины и реабилитологии организована мультидисциплинарная лаборатория, в состав которой включены: кабинет видеоанализа движений, климатическая комната, кабинеты комплексного функционального обследования и биомеханического анализа движений, бассейн с беговой подводной дорожкой для проведения нагрузочных тестов, в том числе с противотоком и для реабилитации.

Особый интерес доктора Ж. М. Рамиреса вызвал кабинет психологического тестирования для психофизиологического компьютеризированного тестирования и тренинга с возможностью определения личностных характеристик спортсмена, где ему удалось протестировать один из тренеров диагностики и тренировки координации.

В заключение экскурсии стороны выразили мнение по развитию и оснащению лаборатории для дальнейшего совершенствования широкого спектра работ по медицинскому обследованию и оказанию помощи как спортсменам сборных команд РФ и ближайшего резерва, так и всем категориям граждан.

Итогом официального визита генерального директора университетского госпиталя нейрореабилитации Institut Guttmann доктора Ж. М. Рамиреса в клинику ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России стало установление дружественных отношений, обмен опытом и нацеленность на взаимовыгодное сотрудничество.

В России не учитывается миллион случаев пневмонии в год

Патология поражает около полутора миллионов человек. Большая часть не знает о своем заболевании. Диагноз ставят только 400 тысячам, что в 4 раза больше официальной статистики по заболеваемости гриппом.

Об этом отраслевые эксперты говорили на круглом столе Минпромторга России, посвященном возможностям отечественной фармпромышленности по профилактике и лечению болезней органов дыхания. В нем приняли участие представители промышленного сообщества, врачи-пульмонологи и медицинские специалисты. Пневмония, по мнению экспертов, является одной из актуальных проблем современной медицины. В 2015 г. она стала причиной смерти для 34,7 тысяч человек. Для сравнения: грипп по официальным данным уносит около 500 жизней ежегодно.

Еще одна острая проблема — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По данным МЗ РФ уровень заболеваемости населения ХОБЛ — 573 случая на 100 тысяч населения. В стране с этим диагнозом проживает 11 миллионов человек. При этом высокая стоимость зарубежных лекарств зачастую становится проблемой. Производством препаратов для лечения бронхолегочной патологии занимаются и некоторые отечественные компании. Одним из приоритетных направлений деятельности российской компании «Натива» является развитие портфеля пульмонологических средств. В рамках программы импортозамещения производитель полного цикла разрабатывает и выпускает на российский рынок доступные препараты для лечения заболеваний органов дыхания.

Представители Министерства промышленности и торговли отметили на круглом столе, что готовы в полной мере оказывать поддержку российским производителям. Спикер от ведомства выразил надежду на то, что в скором времени число фармпроизводителей, обращающихся за субсидиями, увеличится.

Современные представления о возможностях терапии больных красным плоским лишаем

К. Ф. Хайретдинова

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Рассматриваются результаты как наружного, так и системного лечения больных красным плоским лишаем с учетом патогенетических особенностей и клинического течения. Показано, что важным моментом в выборе тактики лечения больных красным плоским лишаем является оценка патогенетических механизмов и клинической картины заболевания.

Ключевые слова: красный плоский лишай, кожа, патогенез, клиническая, наружная и системная терапия.

Abstract. Results of both external and systemic treatment based on pathogenic features and clinical course of patients with lichen planus were considered. It is shown that an important factor in the choice of tactics of treatment of patients with lichen planus is to assess the pathogenic mechanisms and clinical picture of the disease.

Keywords: lichen planus, the skin, pathogenesis, clinical, external and systemic therapy.

Красный плоский лишай — один из распространенных хронических дерматозов. В последние годы число больных этим дерматозом неуклонно растет. Согласно данным последних публикаций отечественных и зарубежных авторов, красный плоский лишай принято рассматривать как мультифакторное заболевание, в котором участвуют нейроэндокринные, метаболические и иммунные механизмы и при котором эндогенные и экзогенные факторы, наряду с иммунными дефектами, могут играть определенную роль в формировании и характере течения патологического процесса. Терапия красного плоского лишая является сложной задачей, и один из основных дискутируемых вопросов на сегодняшний день связан с тем, что существующие методы терапии красного плоского лишая в ряде случаев недостаточно эффективны, проводятся длительно и нередко вызывают побочные эффекты [2, 5]. Но нет сомнений в том, что положительный эффект терапии возможен лишь при комплексном и индивидуализированном подходе с учетом формы, стадии и длительности заболевания, локализации и распространенности высыпаний, вовлечения в патологический процесс слизистых оболочек и придатков кожи — волос и ногтей, пластин, выраженности субъективных ощущений и влияния заболевания на качество жизни пациента, предше-

ствующего лечения и его эффективности, а также, безусловно, возраста пациента, его сопутствующих соматических заболеваний и психоэмоционального статуса [1–4].

Перед назначением комплексного лечения крайне важно выявить факторы, которые могли способствовать развитию заболевания, — бытовые и профессиональные вредности, очаги хронической инфекции, стрессовые ситуации, сопутствующие соматические заболевания, а также простудные и вирусные инфекции и по возможности устранить их, от этого будет зависеть успех проводимой терапии и продолжительность ремиссии [2, 4, 6].

Сильнодействующие местные кортикостероиды (мометозона фураат, клобетазола пропионат) в большинстве случаев являются препаратами первой линии для лечения ограниченных форм красного плоского лишая, включая кожные формы, генитальные и поражения слизистых оболочек полости рта, в том числе и эрозивные [2, 3]. Хотя этот вариант лечения для многих представляется очевидным и может достичь оптимального результата, никаких клинических исследований высокого уровня доказательств относительно данного вида лечения на настоящее время не существует [1, 7]. Исследование, проведенное для изучения безопасности применения 0,1% триамцинолона ацетонида для лечения красного плоского лишая полости рта 3 раза в сутки в течение 3 недель и далее 2 раза в сутки в течение 2 недель, доказало его безопасность и отсутствие системной абсорбции [18].

При гипертрофических формах красного плоского лишая рекомендуются окклюзионные повязки с кортикостероидами II класса. Также возможно введение кортикостероидов внутрь очагов, но данный метод следует применять только при стойких бляшках. Внутриочаговое введение бетаметазона при эрозивных формах красного плоского лишая показало большую эффективность в лечении и отдаленных результатах по сравнению с внутриочаговым введением триамцинолона ацетата [5].

Ряд зарубежных и отечественных авторов находит перспективным применение ингибиторов кальциневрина (такролимус, пимекролимус) в терапии красного плоского лишая в качестве альтернативы топическим кортикостероидам [6]. В рандомизированном исследовании, проведенном F. Gogouhi и соавт. (2007), эффективность 1% крема пимекролимус была сопоставима с 0,1% пастой триамцинолона ацетонида [18]. I. Manousaridis et al. (2013) пришли к заключению, что комбинация ингибитора кальциневрина и топического кортикостероида эффективнее, чем монотерапия препаратами, в отношении и эффективности и побочных эффектов [7]. Такролимус — нестероидный топический иммуносупрессивный препарат, относящийся к группе природных макролидов. Препарат подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, снижает активацию Т-клеток, зависимость от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как ИЛ-2, ИЛ-3 и ИФН-γ), экспрессию рецептора ИЛ-2. В двойном слепом рандомизи-

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

рованном исследовании, проведенном в 2016 г., по сравнению топического такролимуса и 0,05% мази клобетазол пропионат при лечении красного плоского лишая полости рта у 68 пациентов ученые пришли к выводу, что 0,1% крем такролимус эффективней топического кортикостероида и может применяться как препарат первой линии [8–10]. Такое лечение может привести к повышению уровня такролимуса в крови, но без клинически значимых побочных эффектов [6]. Побочных эффектов терапии за исключение транзиторного жжения и изменения вкусовой чувствительности не наблюдалось [10]. Положительный эффект был получен также при лечении красного плоского лишая ногтевых пластин при лечении топическим такролимусом после неудачного лечения топическими кортикостероидами. P. Verma и соавт. (2015) с успехом применили топический такролимус в сочетании с дапсоном при лечении пигментной формы красного плоского лишая [11]. Однако в литературе имеются противоречивые данные. Отечественные авторы при изучении эффективности пимекролимуса в качестве средства наружной терапии красного плоского лишая пришли к выводу, что данные средства малоэффективны при лечении дерматоза и наиболее эффективными средствами наружной терапии остаются топические стероиды [12]. В зарубежной литературе также имеются сообщения о канцерогенном действии такролимуса, в связи с чем в настоящее время ведутся дискуссии о режиме дозирования безопасного времени приема препарата [16].

В случаях, когда необходима длительная наружная терапия, альтернативой топическим кортикостероидам может быть также кальципотриол. Кальципотриол — синтетический аналог витамина D, вызывает дозозависимое торможение пролиферации кератиноцитов, ускоряет их морфологическую дифференциацию, обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивалась эффективность кальципотриола 0,05 мг/г по сравнению с мазью бетаметазона 0,1%, наносимой два раза в день в течение 12 недель у пациентов с кожными проявлениями красного плоского лишая, оба препарата оказались одинаково эффективными. M. de Paola и соавт. (2014) привели пример успешного лечения гипертрофической формы красного плоского лишая мазью кальципотриол. D. Bayramgürler

et al. (2002) в своем исследовании нанесли мазь, содержащую кальципотриол, 2 раза в сутки на пораженные участки кожи, исключая область гениталий. Полное разрешение высыпаний с развитием поствоспалительной гиперпигментации наблюдалось у 5 из 16 пациентов, частичное разрешение очагов у 4 из 16 пациентов, не было ответа на терапию у 7 из 16 пациентов. Ученые пришли к выводу, что кальципотриол может использоваться при лечении красного плоского лишая, но не как препарат первой линии [15].

Учитывая то, что красный плоский лишай в большинстве случаев сопровождается сильным, порой даже мучительным зудом, лишаяющим пациента полноценного сна [2], в комплексную терапию часто включают блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов 1-го и 2-го поколения (мебгидролин, клемастин, цетиризин, лоратадин) [1, 4]. Заболевание существенно влияет на качество жизни пациентов и может приводить к развитию тревожно-депрессивных симптомов, что необходимо учитывать при назначении комплексной терапии. Для коррекции психологического статуса, нормализации сна и коррекции зуда применяют анксиолитики (гидроксизин, медазепам, феназепам, афобазол), ноотропы (Тенотен, ноотропил), седативные средства (калия бромид), антиоксидантные средства (Мексидол) [1, 3].

В основе патогенеза красного плоского лишая лежит иммунное воспаление, реакция гиперчувствительности замедленного типа, в связи с этим большинство российских и зарубежных авторов сходятся в едином мнении, что коррекция иммунитета приобретает особое значение при лечении красного плоского лишая [4]. В связи с этим разработаны методы иммуносупрессивной терапии. При распространенных и резистентных формах применяют глюкокортикостероиды в сочетании с производными 4-аминохинолина (гидроксихлорохин, хлорохин). Замечено, что эффективность одновременного назначения этих медикаментов намного выше, чем каждого в отдельности. В терапии больных красным плоским лишаем применяется таблетированная (20–25 мг в пересчете на преднизолон) либо инъекционная форма глюкокортикостероидных препаратов системного действия [2].

Yanan и соавт. (2014), обследовав 150 пациентов с красным плоским лишаем полости рта, выявили, что гидроксихлорохин нормализует повышенный уровень регуляторных Т-клеток

в сыворотке крови. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) играет ключевую роль в патогенезе красного плоского лишая [2]. В литературе имеются противоречивые данные относительно терапии красного плоского лишая ингибиторами ФНО-α. Ряд авторов получили положительный терапевтический эффект при лечении различных форм красного плоского лишая ингибиторами ФНО-α, в том числе при поражении ногтевых пластин (адалимумаб, этанерцепт). Но в ряде случаев красный плоский лишай индуцируется приемом ингибиторов ФНО-α по поводу других заболеваний. Заслуживает внимания сообщение P. Hollo (2012). Несмотря на то, что в ряде случаев плоский лишай рассматривается как побочный эффект терапии ингибиторами ФНО-α, в тяжелых резистентных к системным глюкокортикостероидам и ацитретину формах красного плоского лишая ингибиторы ФНО-α (адалимумаб) могут быть эффективны. Andrade и соавт. (2014) в своем исследовании пришли к выводу, что, несмотря на положительный эффект терапии красного плоского лишая с поражением слизистой оболочки полости рта ингибиторами ФНО-α, применение его должно быть ограничено из-за возможности развития серьезных побочных эффектов [22].

В последнее время с положительным клиническим эффектом при резистентных и генерализованных формах красного плоского лишая применяется циклоспорин. Основными клетками-мишенями для циклоспорина А (ЦсА) являются CD4+ Т-лимфоциты, активация которых лежит в основе развития иммунного ответа. Препарат угнетает высвобождение гистамина из тучных клеток, снижает активность различных клеточных молекул адгезии, подавляет антигенпрезентирующие клетки. Благодаря иммуносупрессивному действию ЦсА блокирует интерлейкиновое звено иммунных реакций, подавляет секрецию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-8 и других цитокинов типа ИФН-γ, ФНО-α, а также продукцию их на поверхности В-клеток, снижает выработку ИЛ-3 и ИЛ-4 тучными клетками и ИЛ-6 активными моноцитами. По данным ряда зарубежных авторов [23], тяжелые формы красного плоского лишая, резистентные к другим методам терапии, эффективно купируются применением ЦсА. Subrata Malakar и соавт. (2016) с успехом применили циклоспорин А при лечении резистентной к системным глюкокортикоидам и метотрексату формы красного плоского лишая. Препарат при-

меняли в течение 3 месяцев, после отмены рецидивов не наблюдалось. V. С. Но и соавт. (1990) отметили положительный эффект циклоспорина при лечении генерализованной формы красного плоского лишая, кожный покров очистился через 8 недель терапии. Хорошие результаты были получены при лечении циклоспорином редких форм красного плоского лишая. В зарубежной литературе также имеются данные об успешном применении комбинации циклоспорина и преднизолона. Первичные побочные эффекты ЦсА — нефротоксичность и артериальная гипертензия, поэтому контроль за этими параметрами должен проводиться до проведения лечения, через 2 недели, через месяц и затем каждый месяц во время лечения. Продолжительность применения не должна превышать 6 месяцев [24].

В последние годы в нашей стране достаточно часто применяется отечественный препарат тимопрепрессин, обладающий иммунодепрессивным действием. В исследовании, проведенной М. В. Щеткиной в 2010 г., было показано, что тимопрепрессин в комплексной терапии красного плоского лишая способствует быстрому разрешению клинических симптомов заболевания, ускоренной нормализации пролиферативных процессов в эпидермисе. После лечения тимопрепсином уровни ФНО- α и ИЛ-4 в сыворотке крови больных имели выраженную тенденцию к нормализации [6]. Также положительный эффект у 60% больных с экссудативно-гиперемической формой и у 47,83% пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ наблюдала Ю. П. Глазкова при включении в комплексную терапию тимопрепрессина. Переносимость терапии была отличной, что характеризовалось отсутствием побочных реакций, по сравнению с больными, которым проводилась терапия преднизолоном [25]. С. Г. Сапунцова и соавт. после терапии тимопрепсином наблюдали снижение локального оксидативного стресса и нормализацию селенового статуса у больных красным плоским лишаем [26].

В последние десятилетия большое количество исследований посвящено изучению эффективности интерферона и индукторов интерферона в терапии красного плоского лишая. В своем исследовании О. В. Летаева (2010) пришла к выводу, что использование иммуноотропного, противовирусного препарата Панавир в комплексной терапии красного плоского лишая способствует

клиническому выздоровлению и значительному улучшению у 73,3% пациентов, а также сопровождается снижением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на 87,2%, снижением относительного и абсолютного числа CD8+ лимфоцитов, уменьшением содержания циркулирующих Т-лимфоцитов в периферической крови, увеличением периода ремиссии до 7 месяцев у 70% больных. А применение комплексной бальнеохимиотерапии с препаратом Панавир у больных красным плоским лишаем тяжелой степени позволило добиться выздоровления и значительного улучшения у 83,3% пациентов, снижения ДИКЖ на 78,7%, достоверного снижения относительного и абсолютного числа CD8+ лимфоцитов и нормализации содержания NK-клеток, продления периода ремиссии у 90,0% пациентов [27].

Е. В. Тихонова пришла к выводу, что применение в комплексной терапии препарата Реаферон-ЕС липинт позволяет добиться клинического выздоровления у 85% пациентов с классической и у 80% с гипертрофической формой красного плоского лишая, а также повышения активности системы неспецифических факторов защиты, стимуляции второй фазы иммунного ответа [28].

Е. Б. Загородняя (2012) наблюдала положительный эффект в виде клинического выздоровления у 90,6% пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта после лечения противовоспалительным и иммунокорректирующим препаратом неовир. Однако ряд отечественных и зарубежных авторов имеют противоположное мнение и описывают в своей практике случаи экацербации красного плоского лишая на фоне применения индукторов интерферона и призывают быть осторожными при назначении данных препаратов [29].

Доказана эффективность препарата Глутоксим при распространенной форме красного плоского лишая и хроническом течении заболевания, а также у больных с веррукозной формой [12]. При применении данного препарата наблюдалась нормализация цитокинового статуса, что проявлялось в понижении уровня провоспалительных цитокинов.

Е. С. Васильева (2016) использовала в терапии красного плоского лишая иммуномодулирующий препарат Стемокин и добилась купирования патологического процесса в 71,9% случаев. При терапии Стемокином наблюдалась нормализация интерлейкин-зависимой

регуляции иммунного ответа посредством оптимизации соотношения провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-17, МИФ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов [4]. В ряде случаев с определенным эффектом при лечении больных красным плоским лишаем применяются тимопоэтины (Тактивин, Вилозен, Тимоптин), обладающие иммуномодулирующим действием.

Наши исследования свидетельствуют об эффективности отечественного иммуномодулирующего препарата Имунофан в составе комплексной терапии при лечении подострой и хронической формы красного плоского лишая. Иммунорегуляторное действие препарата обусловлено влиянием на восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В результате исследования нами было обследовано и пролечено 72 пациента. В зависимости от стадии заболевания все больные были разделены на четыре равные группы по 18 человек. Две группы с подострой стадией красного плоского лишая и в период обострения хронической формы получили базисную терапию, включающую десенсибилизаторы, антигистаминные средства и наружно-топический глюкокортикостероид (1% крем мометазона фуроат). Две другие группы, также с подострой формой красного плоского лишая и обострением хронической формы, в дополнение к базисной терапии получали препарат Имунофан по 1,0 мл (50 мкг) через день внутримышечно в течение 10 дней. В ходе проведенного исследования мы пришли к выводу, что разработанный нами метод лечения (патент на изобретение № RU 2564907) способствует клиническому выздоровлению и значительному улучшению у 87,5% пациентов при подострой стадии и 77,3% при хронической стадии красного плоского лишая по сравнению с 64,7% и 61,2% в группах контроля соответственно [30]. В группах, где применялся Имунофан, после лечения была выявлена нормализация показателя CD3+ лимфоцитов, показатель CD4+ и коэффициент Т-хелперы/Т-супрессоры имели тенденцию к снижению. Также наблюдалось достоверное снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α и иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-2 и ИНФ- γ как в группе больных подострой, так и при обострении хронической формы красного плоского лишая, получавших в составе комплексной терапии препарат Имунофан, а также снижение уровня адгезивной молекулы sP-селектина

в сыворотке крови больных этих групп. ДИКЖ снизился на 83,3% при подострой стадии и 74,7% при хронической стадии. Побочных эффектов в ходе терапии Имунофаном не наблюдалось. Через 6 месяцев после окончания лечения у 88,7% пациентов, получивших в составе комплексной терапии препарат Имунофан, наблюдалась стойкая ремиссия, по сравнению с 63,1% в группах, получивших стандартную терапию [31–33].

Зарубежные авторы с успехом применяют ацитретин при гипертрофической форме (Т. J. Jaime и соавт. (2011), A. Alarmi и соавт. (2016)) и резистентной к лечению ладонно-подошвенной форме (Y. P. Zeng и соавт. (2011), B. Solak и соавт. (2015)). Ацитретин обладает антипролиферативным действием, нормализует дифференцировку кератиноцитов, обладает иммуномодулирующим эффектом, уменьшает воспалительную реакцию. Препарат относится к группе ретиноидов — дериватов витамина А. Основываясь на данных литературных обзоров и метаанализов, проведенных в 2014 и 2016 гг. [20, 35], показано, что ацитретин является одним из немногих препаратов для лечения красного плоского лишая, на который был значимо высокий ответ по сравнению с группой плацебо, исследования проводились на большой группе пациентов и согласно клиническим рекомендациям 2015 г. имеют уровень доказательности В [1]. Его применение (30 мг в сутки в течение 8 недель) привело к значительному улучшению у 2/3 пациентов (G. Laurberg и соавт. (1991), T. Shiohara, Y. Kano (2003)). Vazirnia и соавт. (2014) с положительным эффектом в виде полного очищения кожного покрова и отсутствия рецидива после отмены препарата применили ацитретин в дозе 30 мг/сут в течение 3 месяцев при генерализованной форме красного плоского лишая. Авторы рекомендуют применение ацитретина как препарата второй линии при генерализованной форме красного плоского лишая при отсутствии эффекта на системные глюкокортикостероиды. D. J. Lospino и соавт. (2013) отметили положительный ответ на лечение ацитретином оверлап-синдрома с красной волчанкой, F. Roop и соавт. (2016) тяжелой эрозивной формы красного плоского лишая в области гениталий, K. Hackländer и соавт. (2014) пемфигоидной формы красного плоского лишая, M. L. Musumeci и соавт. (2014) гипертрофической формы красного плоского лишая и спровоцированных предыду-

щим лечением циклоспорином кератокантом, K. Brockow и соавт. (1997) применяли препарат у детей. Однако ряд авторов описывают неудачные случаи лечения ацитретином красного плоского лишая. Тем не менее препарат обладает тератогенным действием и токсичностью, в связи с чем применение его ограничено. Как утверждает R. P. Usatine, M. Tinitigan (2011), системная терапия изотретиноином должна применяться только при тяжелых, резистентных к другим существующим методам лечения формах. S. K. Muthu и соавт. (2016) получили хороший клинический эффект при лечении пигментной формы красного плоского лишая у 83,7% пациентов с использованием низких доз системного изотретиноина (20 мг в сутки) в течение 6 месяцев в качестве монотерапии. По мнению авторов применение низких доз изотретиноина представляется перспективным методом лечения пигментной формы красного плоского лишая, в виде стабилизации и уменьшения пигментации, особенно у пациентов с ограниченными формами красного плоского лишая и стажем заболевания менее 5 лет [34].

Среди новых препаратов заслуживает внимания препарат алитретиноин, который с успехом начали применять зарубежные коллеги для лечения красного плоского лишая. В своем исследовании A. G. Kolios и соавт. (2013) с положительным эффектом применили препарат алитретиноин при красном плоском лишае кожи, слизистой оболочки полости рта и пищевода, когда терапия системным глюкокортикостероидом в комбинации с клобетазолом и пимекролимусом не дала желаемого эффекта и наблюдались побочные эффекты от приема ацитретина. Алитретиноин применялся в дозе 30 мг на протяжении 6 месяцев. Имеются данные о возможности комбинированного применения ретиноидов и ПУВА-терапии (ре-ПУВА). Данная методика представляется достаточно эффективной за счет сочетанного действия и более безопасной в связи со снижением кумулятивной дозы облучения. Однако повышается риск развития гиперпигментации. Альтернативой ре-ПУВА может быть комбинация узкополосной фототерапии с ретиноидами [21].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 52 пациентов с генерализованной формой красного плоского лишая при применении сульфасалазина в дозировке 2,5 мг в течение 6 недель у 82,6% пациентов наблюдалось видимое улучшение

по сравнению с 9,6% в группе плацебо. У 31% пациентов наблюдались побочные явления в виде желудочно-кишечных расстройств и головной боли [20, 35].

При резистентных к лечению формах красного плоского лишая возможно применение метотрексата. В ретроспективном исследовании с участием 10 пациентов наблюдалось улучшение в виде регресса высыпаний и уменьшения зуда у всех пациентов в течение 1 месяца лечения при приеме 15–20 мг метотрексата в неделю и лишь у 5% пациентов отмечался рецидив в течение периода наблюдения. По мнению К. Ю. Федотовой низкие дозы метотрексата 10 мг в неделю более эффективны и безопасны. При сравнении метотрексата и мини-пульс-терапии бетаметазоном в группе метотрексата результаты лечения были лучше, но разница не была статистически значимой. Побочные эффекты метотрексата на гематологические параметры и функции печени могли быть предотвращены путем снижения дозы, однако побочные эффекты бетаметазона были неизбежны. Таким образом, авторы пришли к выводу, что метотрексат может быть использован в качестве альтернативного, более безопасного варианта для лечения красного плоского лишая [20, 36].

Есть сообщения о применении талидомида* при резистентной распространенной форме красного плоского лишая. Препарат назначали по 100 мг в день, после отмены препарата наблюдалась полная ремиссия в течение трех месяцев. Согласно L. Zhang и соавт. (2014), наблюдавшим пациента с оверлап-синдромом с красной волчанкой, который в течение 19 лет применял талидомид без существенных побочных эффектов, при применении талидомида в дозе менее 100 мг в сутки возможно избежать самых частых побочных эффектов талидомида в виде периферической невропатии запоров, онемения, седативного эффекта. Но не стоит забывать о тератогенном действии препарата и назначать препарат с осторожностью женщинам репродуктивного возраста и только в случаях неэффективности других методов терапии.

Как альтернативная терапия, особенно при эрозивно-язвенных формах красного плоского лишая полости рта, может применяться метронидазол. Впервые положительный эффект метронидазола наблюдался у пациентов с красным

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

плоским лишаем кожи и полости рта, получавших лечение метронидазолом по поводу лямблиоза. Из 49 пациентов, получавших метронидазол в дозе 250 мг каждые 8 часов в течение трех месяцев, у 73,47% наблюдалось полное или частичное улучшение патологического процесса [37].

Проспективное открытое исследование итраконазола в дозе 200 мг два раза в день в течение одной недели каждого месяца в течение трех месяцев у 16 пациентов с тяжелой формой красного плоского лишая показало полное прекращение новых поражений у 77,7% пациентов, полное устранение зуда у 55,55% пациентов и полное уплощение поражения у 33,33% пациентов. Механизм действия, как полагают, связан с иммуномодулирующим действием итраконазола. Одно плацебо-контролируемое исследование показало эффективность гризеофульвина для лечения красного плоского лишая. При лечении красного плоского лишая достаточно широко применяются немедикаментозные методы лечения. При распространенных формах красного плоского лишая в ряде случаев фототерапию можно рассматривать как препарат выбора. Так, UVB (узкополосная 311 нм и широкополосная 280–320 нм) и ПУВА-терапия (псорален + UVA 320–400 нм) доказала свою высокую эффективность в лечении распространенных форм красного плоского лишая [7, 21].

ПУВА-терапия включает в себя использование фотоактивного вещества совместно с облучением кожи длинноволновым ультрафиолетовым излучением, данный метод широко используется начиная с 1970-х годов. Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному в 2015 г., в нерандомизированных контролируемых испытаниях ПУВА-терапия имела сравнимую эффективность с ПУВА-ванной и узкополосной УФ-В-терапией [20]. Длительность ПУВА-терапии составляет в среднем 10–12 недель, для узкополосной фототерапии — 8–9 недель. Исследование сравнения ПУВА-фотохимиотерапии с NB-UVB-фототерапией показало, что ПУВА-фотохимиотерапия привела к более быстрому первоначальному ответу, но после среднего периода наблюдения 20,5 месяцев не было никакой разницы между этими двумя группами в отношении отдаленных результатов [7].

Solak и соавт. получили положительный ответ у 2/3 пациентов с генерализованной формой красного плоского

лишая на узкополосную УФ-В-терапию. Эффективность ее основана на индукции Т-клеточного апоптоза. По данным одних авторов эффективность узкополосной УФ-В-терапии выше, по мнению других авторов ниже, чем ПУВА-терапии, но более безопасна, легче переносится и имеет меньший риск онкогенеза благодаря более низким кумулятивным дозам. Но в то же время в литературе встречаются сообщения об индукции красного плоского лишая после ПУВА-терапии. Одно ретроспективное исследование 50 пациентов с генерализованной формой красного плоского лишая, которые лечились с широкополосной и узкополосной УФ-В (NB-UVB) фототерапией, показало полные ответы у 70% пациентов, получающих лечение широкополосным, и у 85% пациентов на NB-UVB-лечение. Представляют интерес данные рандомизированного исследования, проведенного Fariba Iraj и соавт. (2011), в котором сравнили терапию системными кортикостероидами и узкополосной УФ-В-терапией и выявили большую эффективность последней. В большинстве случаев рекомендуется комбинация фототерапии с топическими кортикостероидами (мометазон фураат) на протяжении 4 недель. Это метод выбора для лечения распространенных форм красного плоского лишая [7].

А.А. Шахнович (2012) в своей работе применила комплексное лечение с применением сочетанной узкополосной средневолновой (311 нм) и широкополосной длинноволновой (320–400 нм) ультрафиолетовой терапии и доказала ее эффективность по сравнению с узкополосной терапией с длиной волны 311 нм. После курса сочетанной терапии наблюдалась нормализация уровня экспрессии генов β-дефензина (HBD-2) и toll-подобных рецепторов второго типа (TLR2) в очагах пораженной кожи и содержания нейтрофильных дефенсинов (HNP1–3) в сыворотке крови. Высокая терапевтическая эффективность комбинированного метода была получена при применении сочетанной ультрафиолетовой терапии (УФ-В-/УФ-А-терапия) по схеме на фоне стандартного медикаментозного лечения [38].

А.В. Молочков и соавт. (2016) с хорошим клиническим эффектом применяли экстракорпоральную фотохимиотерапию — метод адоптивной иммунотерапии. Метод обладает удовлетворительной переносимостью и в комплексном лечении типичных и атипичных форм

красного плоского лишая, а также резистентных форм и позволяет добиться положительного клинического эффекта и длительной ремиссии [39].

Лазеротерапия используется как метод поверхностного облучения в сочетании с общепринятой схемой лечения красного плоского лишая. Включение в схему традиционного лечения лазеротерапии имеет ряд преимуществ: выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, стимуляция микроциркуляции, улучшение обмена веществ, оптимизация заживления, анальгезирующее действие. С. S. Dillenburg и соавт. (2014) в своем исследовании сравнили эффективность лазерного облучения диодным лазерным аппаратом InGaAlP и 0,05% геля пропионат клобетазола при лечении атрофической и эрозивной разновидности красного плоского лишая. В результате доказали более высокую эффективность лазерного облучения. Другие данные были получены авторами, которые сравнили эффективность 0,1% крема триамцинолон ацетонида и низкочастотного лазера и пришли к выводу, что топический стероид более эффективный метод лечения больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, а низкочастотная лазерная терапия может использоваться как альтернативный метод при противопоказаниях к топическим стероидам [40].

Л.Р. Плиева (2005) установила, что применение кислородно-озоновой терапии в комплексном лечении больных красным плоским лишаем обладает выраженной клинической эффективностью у 96% больных красным плоским лишаем и оказывает выраженное иммуномодулирующее воздействие на основные иммунные показатели: снижение до нормальных значений повышенных показателей Т-хелперов, естественных киллеров, иммунореактивного инсулина, реакции бластной трансформации лимфоцитов, ХЛ, ИФН-γ и ИЛ-4 в 92–100% случаев, повышение до нормальных значений сниженных показателей Т-киллеров и фагоцитоза в 100% случаев [41].

Таким образом, на основании проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы можно сделать вывод, что на сегодняшний день существует множество методик лечения красного плоского лишая, но нет единого общепринятого метода, который будет отвечать критериям эффективности, безопасности и обеспечивать продолжительную ремиссию. Тем не менее очевидно, что большинство современных

методов лечения, учитывая патогенез заболевания, направлено на коррекцию нарушений иммунного статуса у больных красным плоским лишаем. Отсюда напрашивается вывод, что иммуномодулирующая терапия на сегодняшний день играет важную роль в лечении данной патологии. В связи с этим поиск и изучение эффективного и безопасного препарата, обладающего иммуномодулирующей активностью, представляется перспективным и актуальным. ■

Литература

- Олисова О. Ю., Чикин В. В., Минеева А. А. Красный плоский лишай. Клинические рекомендации. 2015. 15 с.
- Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая // Лечащий Врач. 2015. № 7. С. 61–65.
- Молочкова Ю. В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 200 с.
- Васильева Е. С. Обоснование клинической эффективности монокристаллической соли изолейцил-глутамил-триптофана у больных красным плоским лишаем. Автореф. ... дис. к.м.н. М., 2016. 23 с.
- Liu C. X., Xie B., Yang Y., Lin D., Wang C., Lin M., Ge L., Zhou H. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013. 116 (5). P. 584–590.
- Samyia M., Lin A. N. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus // J Cutan Med Surg. 2012. 16 (4). P. 221–229.
- Manousaridis I., Manousaridis K., Peitsch W. K., Schneider S. W. Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach. 2013. 11 (10). P. 981–991.
- Hettiarachchi P. V., Hettiarachchi R. M., Jayasinghe R. D., Sitheequ M. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka // J Invest Clin Dent. 2016. 15. 122–137.
- Chamani G., Rad M., Zarei M. R., Lotfi S., Sadeghi M., Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis // Int J Dermatol. 2015. 54 (9). P. 996–1004.
- Guo C. L., Zhao J. Z., Zhang J., Dong H. T. Efficacy of Topical Tacrolimus for Erosive Oral Lichen Planus: A Meta-analysis // Chin Med Sci J. 2015. 30 (4). P. 210–217.
- Hideyuki Ujiie, Akihiko Shibaki, Masashi Akiyama, Hiroshi Shimizu. 2010. P. 108–110.
- Verma P., Pandhi D. Topical Tacrolimus and Oral Dapsone Combination Regimen in Lichen Planus Pigmentosus // Skinmed. 2015. 13 (5). P. 351–354.
- Morita M., Asoda S., Tsunoda K., Soma T., Nakagawa T., Shirakawa M., Shoji H., Yagishita H., Nishikawa T., Kawana H. The onset risk of carcinoma in patients continuing tacrolimus topical treatment for oral lichen planus: a case report // Odontology. 2016, Jul 1.
- Becker J. C., Houben R., Vetter C. S., Bröcker E. B. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report // BMC Cancer. 2006. Jan 1. P. 116–117.
- De Paola M., Fimiani M., Batsikosta A., Pisani C., Bilenchi R. Unilateral hypertrophic lichen planus successfully treated with topical calcipotriol // G Ital Dermatol Venereol. 2014. 149 (2). P. 274–276.
- Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Этиопатогенетические аспекты красного плоского лишая. Сборник научных статей конференции «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». 2015. С. 163–174.
- Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Исследование клинко-иммунологических и психологических расстройств больных красным плоским лишаем // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2015. № 3. С. 87–90.
- Ramadas A. A., Jose R., Arathy S. L., Kurup S., Chandy M. L., Kumar S. P. Systemic absorption of 0,1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus // Indian J Dent Res. 2016. 27 (3). P. 230–235.
- Юсупова Л. А., Ильясова Э. И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 13–17.
- Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments // J Dermatolog Treat. 2015. Jun; 26 (3). P. 280–283.
- Федотова К. Ю., Жукова О. В., Круглова Л. С., Птацинский П. И. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения // Клиническая дерматология и венерология. 2014. № 6. С. 9–19.
- Andrade P., Lopes S., Albuquerque A., Osório F., Pardal J., Macedo G. Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti-TNF- α Therapy // J Calif Dent Assoc. 2014. Vol. 42. № 3. P. 165–170.
- Paquet P., Pierard G. E. Severe chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine: 2 cases // Ann. Dermatol. Venereol. 2001. 128 (1). P. 42–45.
- Гаранян Л. Г., Авагян Д. В. Циклоспорин А в дерматологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 5. С. 8–16.
- Глазкова Ю. П. Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и губ. Автореф. ... дис. к.м.н. М. 2013. 21 с.
- Сапунцова С. Г., Лебедево О. А., Ковальский Ю. Г., Козулин Е. А., Тимошин С. С. Биогенез свободных радикалов и селеновый статус у больных красным плоским лишаем и атопическим дерматитом // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 4. С. 92–95.
- Лемаева О. В. Клинико-патогенетическая характеристика больных красным плоским лишаем и обоснование терапии. Автореф. ... дис. к.м.н. Екатеринбург. 2012. 21 с.
- Тихонова Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии красного плоского лишая. Автореф. ... дис. к.м.н. М., 2012. 23 с.
- Areias J., Velho G. C., Cerqueira R. et al. Lichen planus and chronic hepatitis C: Exacerbation of the Lichen under interferon-alpha 2 a therapy // Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996. 8. P. 825–828.
- Юсупова Л. А., Хайретдинова К. Ф. и др. Патент на изобретение № 2564907 от 10.09.2015. Способ лечения больных красным плоским лишаем.
- Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Клинический случай кольцевидной формы красного плоского лишая // Практическая медицина. 2016. № 4. Т. 2. С. 158–160.
- Юсупова Л. А., Хайретдинова К. Ф. Изучение влияния клеточного и цитокинового иммунитета на клиническое течение красного плоского лишая. Сборник тезисов научных работ «XVI всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов». М., 2016. С. 46–47.
- Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Изучение цитокинового профиля больных красным плоским лишаем // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 3с. С. 126–127.
- Muthu S. K., Narang T., Saikia U. N., Kanwar A. J., Parsad D., Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study // Int J Dermatol. 2016. 55 (9). P. 1048–1054.
- Atzmony L., Reiter O., Hodak E., Gdalevich M., Mimouni D. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis // Am J Clin Dermatol. 2016. Feb; 17 (1). P. 11–22.
- Hazra S. C., Choudhury A. M., Asaduzzaman A. T., Paul H. K. Adverse outcome of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus // Bangladesh Med Res Counc Bull. 2013. Apr; 39 (1). P. 22–27.
- Rasi A. et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus // J Drugs Dermatol. 2010. P. 11–15.
- Шахнович А. А. Комплексная оценка эффективности применения сочетанной ультрафиолетовой терапии у больных красным плоским лишаем. Автореф. ... дис. к.м.н. М., 2012. 21 с.
- Молочков В. А., Кильдюшевский А. В., Молочков А. В. Фотоферез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ, 2014. 152 с.
- El Shenawy H. M., Eldin A. M. A Comparative Evaluation of Low-Level Laser and Topical Steroid Therapies for the Treatment of Erosive-Atrophic Lichen Planus // Open Access Maced J Med Sci. 2015. 15; 3 (3). P. 462–466.
- Лиева Л. П. Кислородно-озоновая терапия в комплексном лечении больных красным плоским лишаем (клинико-лабораторное исследование). Автореф. ... дис. к.м.н. М., 2005. 23 с.

Эпидермальный барьер: от нормы к патологии

С. В. Левашева¹, кандидат медицинских наук

Э. И. Эткина, доктор медицинских наук, профессор

Л. Л. Гурьева, кандидат медицинских наук

Л. И. Бабенкова, кандидат медицинских наук

Л. Я. Данилова

С. Э. Якута

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. В представленной статье обобщены современные данные о строении и функции эпидермального барьера, рассмотрены вопросы его роли в развитии atopического дерматита.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, atopический дерматит, FLG, SPINK5.

Abstract. This article summarizes current data on the structure and function of the epidermal barrier, we also considered its role in development of atopic dermatitis.

Keywords: epidermal barrier, atopic dermatitis, FLG, SPINK5.

С тех пор как наземная жизнь стала угрожать млекопитающим обезвоживанием, все более становятся актуальными исследования структурных, клеточных, биохимических и регуляторных механизмов организма, участвующих в поддержании гомеостаза проницаемости эпидермального барьера [1].

Кожа обеспечивает жизненно важную функцию, защищая позвоночных от повседневных и экстремальных влияний факторов внешней среды, таких как воздействие антигенов, ультрафиолетового света, моющих средств, микроорганизмов, токсинов, наночастиц и иных повреждений [2]. Таким образом, эпидермальный барьер, являясь физическим барьером [3], обеспечивает защиту организма на границе двух сред, ограничивая как потерю воды из организма, так и попадание патогенных микроорганизмов в организм [4].

Важнейшая составная часть эпидермального барьера, от которой зависит проникновение раздражителей и аллергенов, находится в нижней части рогового слоя [5]. Несмотря на минимальные размеры (толщина около 7–35 мкм), он играет определяющую роль в формировании защитного барьера и способствует предотвращению чужеродного проникновения патогенов. Кроме роли физического барьера, роговой слой участвует в терморегуляции, газообмене, гидратации, обеспечении врожденного иммунитета, а создавая определенную pH поверхности кожи (слегка кислую), обеспечивает дополнительную защиту от болезнетворных микроорганизмов [6].

Во время терминальной дифференцировки кератиноциты зернистого слоя «заменяют» свою клеточную мембрану на нерастворимый белковый слой — роговую оболочку [7]. Она придает прочность корнеоцитам и является «плат-

формой» для прикрепления липидов. Роговая оболочка в основном сформирована структурными белками, такими как лорикрин, инволюкрин, филаггрин (ФЛГ) и малыми пролин-богатыми белками. Особенно важен филаггрин, объединяющий кератиновые волокна клеток, «скручивая» кератиноциты в уплощенные диски с большой площадью поверхности [8].

Вокруг корнеоцитов расположены холестерин, фосфолипиды и церамиды, создавая многослойную мембрану из липидных пластинок [3, 9]. Последние играют важную роль в регуляции водного гомеостаза кожи, помогают сохранять воду в организме, а также предотвращают проникновение патогенных микроорганизмов и аллергенов [10].

На границе между роговым и зернистым слоями происходит секреция ламеллярных телец, содержащих предшественники липидов, а также необходимые ферменты для переработки этих прекурсоров в зрелые составляющие липидной матрицы [11]. Перед секрецией происходит сборка ламеллярных телец в пластинчатом комплексе, посредством дифференцированной их упаковки с различным содержанием [12]. Кроме вышеупомянутых метаболитов липидов, липидные тельца доставляют в межклеточное пространство рогового слоя протеолитически активные ферменты, такие как сериновые протеазы семейства калликреина, а также их ингибиторов, в том числе и лимфоэпителиальный ингибитор сериновых протеаз типа *Kazal-5* (LEKTI) [13].

Единство между корнеоцитами рогового слоя зависит прежде всего от корнеодесмосом. Подобно десмосомам, они поддерживают целостность тканей посредством молекул межклеточной адгезии с помощью кальций-зависимых взаимодействий между двумя представителями семейства кадгерина, внеклеточных трансмембранных гликопротеинов — десмоглеина и десмоколлина. Внутри корнеоцитов десмоглеин и десмоколлин соединяют кератиновые

¹ Контактная информация: levashova79@mail.ru

филламенты корнеодесмосом посредством «соединительной бляшки», состоящей из плакоглобина, десмоплакина и плакофиллина. Десмоглеин и десмоколлин перемещаются от оболочки корнеоцитов в липидную пластину между корнеоцитами и связывают воедино белки соседних клеток. Кроме того, в процессе кератинизации эпителия экспрессируется специфический белок с молекулярной массой 52 кДа — корнеодесмосин [8, 14]. После секреции в экстрацеллюлярное пространство корнеодесмосин перемещается в область между зернистым и роговым слоями и проникает в десмосому. Появление корнеодесмосина знаменует переход от десмосом к корнеодесмосомам [3, 12].

Во время «нормальной» десквамации рогового слоя самые поверхностные корнеоциты «уходят» с поверхности кожи, замещаясь кератиноцитами, подвергшимися терминальной дифференцировке [14, 15]. Таким образом, существует «тонкий» баланс между базальной клеточной пролиферацией и десквамацией рогового слоя. Это обеспечивает постоянное обновление клеток эпидермиса, а также способствует поддержанию одинаковой толщины эпителия [14, 16]. Saubert и соавт. [15] описали несколько деградиационных протеаз, которые разрушают внеклеточные корнеодесмосомальные адгезивные белки, связывающие корнеоциты вместе.

В роговом слое среди протеаз, вовлеченных в процесс десквамации, присутствуют хемотрипсиновые (SCCE) и трипсиновые ферменты (SCTE), которые экспрессируются кератиноцитами зернистого слоя и находятся во внеклеточном пространстве рогового слоя [14]. Данные протеазы гидролизуют корнеодесмосин и десмоколлин [15]. Их активность контролируется семейством специфических ингибиторов, в которое входит LEKTI [17]. При этом скорость десквамации коррелирует с количеством ингибиторов протеаз, поступивших из ламеллярных телец [3].

На барьерную функцию эпидермиса влияют структура, дифференцировка, функциональная активность кератиноцитов, качественный и количественный состав липидов рогового слоя эпидермиса, наличие веществ, относящихся к естественному увлажняющему фактору, а также pH поверхности кожи [18]. При изменении каких-либо из перечисленных показателей барьерная функция эпидермиса нарушается, что приводит к усиленному испарению воды через роговой слой. У человека эпидермальный барьер восстанавливается на 60% через 12 часов, а полное восстановление занимает 72 часа [19]. Полагают, что быстрое восстановление эпидермального барьера происходит за счет массового выброса из клеток готовых ламеллярных телец. В медленную фазу восстановления усиливается синтез жирных кислот, холестерина, церамидов, а также образование новых ламеллярных гранул. Нарушение восстановления кожного барьера приводит к обезвоживанию эпидермиса и развитию выраженной сухости кожи, что и наблюдается при развитии атопического дерматита (АД) [20].

Повреждение эпидермального барьера способствует проникновению через кожу микробов, аллергенов и различных поллютантов (токсины, раздражающие и загрязняющие вещества). Проникновение агентов с антигенными свойствами увеличивает риск сенсибилизации, поскольку взаимодействие аллергенов и аллерген-представляющих клеток кожи инициирует воспаление [14]. Степень дисфункции барьера коррелирует со степенью воспаления и тяжестью АД [11]. Впервые Y. Werner и M. Lindberg (1985 г.) привели доказательства нарушений барьерной функции кожи, изменив трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ) у лиц с АД.

Авторам удалось показать, что у больных АД нарушения эпидермального барьера отмечаются не только в очагах активного воспаления, но и на клинически неизменной коже [10, 21].

Изменения в свойствах эпидермального барьера, которые наблюдаются при АД, включают увеличение ТЭПВ, изменения pH поверхности кожи, повышение ее проницаемости, увеличение бактериальной колонизации, изменение в экспрессии антимикробных пептидов, а также нарушение его целостности. При аномалии эпидермального барьера аллергены, раздражающие и другие вещества могут проникать через кожу, способствуя обострению АД [6].

В настоящее время нарушение функции кожного барьера является одним из ведущих этиопатогенетических факторов АД. По данным разных авторов у 30–66% больных АД протекает без изменения уровня общего IgE в сыворотке крови и специфичных IgE к аллергенам. Полагают, что именно у этих пациентов нарушение функции кожного барьера играет ведущую роль в развитии и прогрессировании заболевания [22].

В последние годы определен ряд генетических мутаций, приводящих к изменениям в роговом слое эпидермиса. Так, у больных АД определяются мутации гена профилагрина [23], способствующие нарушению синтеза белка ФЛГ — одного из компонентов цитокератинового скелета, обеспечивающего ороговение кератиноцитов. В результате изменения терминальной дифференцировки кератиноцитов развивается их функциональная несостоятельность [24]. Кроме того, снижение экспрессии гена ФЛГ уменьшает уровень «натурального увлажняющего фактора» [25]. Дефицит ФЛГ и/или продуктов его дегградации способствует сухости кожи, что коррелирует с клинической картиной нарушения эпидермального барьера при АД [26]. Более того, при уменьшении ФЛГ усиливается «раздражающий» эффект аллергенов на дендритные клетки, понижая при этом порог их чувствительности к воспалению, что демонстрирует важность этого белка в предотвращении пенетрации аллергенов [27].

Кроме того, у больных АД выявлены полиморфные варианты гена *SPINK5*, приводящие к дисрегуляции синтеза ингибитора сериновой протеазы LEKTI, который в норме блокирует избыточную продукцию SCCE [28]. Активность деградиационных протеаз также значимо связана с дефектом кожного барьера при АД [23]. Разбалансировка функционирования этих ферментов ведет к усиленному отшелушиванию клеток и истончению рогового слоя, увеличивая проницаемость эпидермального барьера [14]. Установлено, что у больных АД изменена липидная мантия рогового слоя, предупреждающая ТЭПВ. Отмечается низкий уровень церамидов первого и третьего типов в сочетании с повышением уровня свободного холестерина [29]. Повышение уровня pH на поверхности кожи приводит к снижению синтеза липидов и активизации ферментов (в частности, SCCE), повреждающих корнеодесмосомы. Уменьшение количества веществ, относящихся к «натуральному увлажняющему фактору», также способствует нарушению функционирования эпидермального барьера [30].

Таким образом, у больных АД отмечается комплекс нарушений, приводящих к дисфункции кожного барьера, усилению ТЭПВ и обезвоживанию кожных покровов [14]. Из вышеуказанного следует, что пациенты с АД могут иметь дефект кожного барьера, в основе которого лежат как генетические, так и приобретенные механизмы. Этот дефект способен спровоцировать внешние факторы, такие

как царапины, использование моющих средств, микробная колонизация, а также воздействие протеаз различных аллергенов (в частности, протеаз клещей домашней пыли) [10]. Распознавание конкретных механизмов, участвующих в патогенезе воспалительных заболеваний кожи, в частности, АД, безусловно, будет способствовать поиску и разработке новых, более эффективных методов воздействия на патологический процесс с минимальным количеством системных эффектов [8]. ■

Литература

1. Elias P. M. The skin barrier as an innate immune element // *Semin. Immunopathol.* 2007. Vol. 29 (1); p. 3–14.
2. De Benedetto A., Kubo A., Beck L. A. Skin barrier disruption — a requirement for allergen sensitization? // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132 (3); p. 949–63.
3. Danby S. G., Cork M. J. New understanding of atopic dermatitis: the role of epidermal barrier dysfunction and subclinical inflammation. // *J. Clin. Dermatol.* 2010. Vol. 1 (2); p. 33–46.
4. Котлуков В. К., Кузьменко Л. Г., Антипова Н. В. Наружные дерматологические средства серии «Бепантен» в практике педиатра // *Медицинский совет.* 2012. Т. 5; с. 81–85.
5. Madison K. C. Barrier function of the skin: «la raison d'être» of the epidermis // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 121; p. 231–241.
6. Lorena S. T., Morello III A. P., Mack Correa M. C. et al. The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? // *Dermatol. Res. Pract.* 2012. Doi: 10.1155/2012/198789.
7. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005. Vol. 6; p. 328–340.
8. Michael J. C., Simon G. D., Yannis V. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129; p. 1892–908.
9. Ревякина В. А. Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей // *Лечащий Врач.* 2014. № 6, с. 38.
10. De Benedetto A., Agnihothri R., McGirt L. Y. et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129; p. 14–30.
11. Roelandt T., Thys B., Heughebaert C. et al. LEKTI-1 in sickness and in health // *Int. J. Cosmetic Sci.* 2009. Vol. 31 (4); p. 247–254.
12. Ishida-Yamamoto A., Simon M., Kishibe M. et al. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122; p. 1137–1144.
13. Ishida-Yamamoto A., Deraison C., Bonnart C. et al. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124; p. 360–366.
14. Cork M. J., Robinson D. A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118; p. 3–21.
15. Caubet C., Jonca N., Brattsand M. et al. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCCE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7 // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122; P. 1235–1244.
16. Goldstein A. M., Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair // *Int. J. Dermatol.* 2003. Vol. 42; p. 256–59.
17. Chavanas S., Bodemer C., Rochat A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25; p. 141–142.
18. Мурашкин Н. Н. Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации // *Лечащий Врач.* 2014. № 6, с. 19.
19. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства // *Косметика и медицина.* 2005. Т. 6; с. 35–38.
20. Тамразова О. Б. Синдром сухой кожи // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014. Т. 3; с. 25–31.
21. Хлебникова А. Н. Увлажняющие средства в терапии хронических дерматозов // *Клиническая дерматология и венерология.* 2010. Т. 4; с. 32–39.
22. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38 (4); p. 441–446.
23. Молочков А. В., Тамразова О. Б. Ксероз кожи — основной патогенетический фактор развития атопического дерматита // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014. Т. 4; с. 48–54.
24. Vasilopoulos Y., Cork M. J., Murphy R. et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 123; p. 62–66.
25. Smith F. J., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38 (3); p. 337–342.
26. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129 (3); p. 682–689.
27. Fallon P. G., Sasaki T., Sandilands A. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41 (5); p. 602–608.
28. Kato A., Fukai K., Oiso N. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 148; p. 665–669.
29. Пампура А. Н., Чусляева А. А. Современные подходы к терапии атопического дерматита у детей // *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014. Т. 9 (1); с. 93–98.
30. Eberlein-König B., Schafer T., Huss-Marp J. et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, transepidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children // *Acta Dermatol. Venereol.* 2000. Vol. 80; p. 188–191.

doc+

**Работа в клинике DOC+*
для терапевтов
и педиатров**

**Доход до 150 000 рублей
в месяц**

+7 499 110-56-13
hr@doconcall.ru
doconcall.ru/job

* Док плюс



Реклама

Биорегуляционные принципы антигомтоксической терапии в комбинированном лечении атопического дерматита

Т. Ф. Шерина*, ¹, кандидат медицинских наук

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

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

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

Резюме. В статье представлены результаты лечения больных атопическим дерматитом (АтД). Основу апробированного способа терапии АтД составили нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка и антигомтоксическая терапия, которая применялась на фоне использования традиционного медикаментозного лечения. Показана высокая терапевтическая эффективность комбинированного метода лечения больных АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, терапия, комбинированное лечение.

Abstract. This article describes results of treatment of patients with atopic dermatitis. A basis for the approved method of therapy is normobaric interval, hypoxic training and antihomotoxic therapy, which were applied in combination with traditional drug treatment. The efficiency of combined treatment in patients with atopic dermatitis is shown.

Keywords: atopic dermatitis, therapy, combined treatment.

В связи с постоянным ростом распространенности аллергических болезней и их выраженной тенденцией к более тяжелому течению исследование аллергодерматозов представляется одной из важнейших проблем современной клинической медицины. В структуре аллергических заболеваний значительный удельный вес имеют аллергические болезни кожи, среди которых преобладает атопический дерматит (АтД).

АтД нередко является проявлением атопической болезни — генетически детерминированного иммунопатологического заболевания, характеризующегося способностью организма к выработке высоких концентраций общего и специфических иммуноглобулинов (IgE) в ответ на действие окружающей среды [1]. Кроме того, у больных АтД часто диагностируется неблагоприятный полиморбидный фон — сопутствующие заболевания желчевыводящих путей, дисбиоз кишечника, бронхиальная астма, полиноз и др.

Хорошо известно, что Т-лимфоциты играют ведущую роль в формировании и поддержании как гуморальных, так и клеточных компонентов иммунного ответа в коже. При этом у конституциональных атопиков дифференцировка Th0-лимфоцитов в Th1- и Th2-лимфоциты проходит с преобладанием Th2-типа. Th2-клетки продуцируют интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, которые способствуют формированию очага хронического аллергического воспаления в коже (в частности, за счет стимуляции экспрессии молекул адгезии, управления синтезом специфических IgE-антител В-клетками, усиления миграции эозинофилов и моноцитов, индукции роста Т-клеток и тучных клеток) [1].

Гистоморфологически у больных АтД выявляются акантоз (увеличение числа рядов клеток шиповатого слоя эпидермиса), в дерме — спонгиоз (отек) и периваскулярные инфильтрации из лимфоидных клеток и нейтрофилов, в эпидермисе — гиперкератоз (утолщение рогового слоя) и паракератоз (незавершенное, неполноценное ороговение) [8]. Сказанное дает право пред-

положить, что в результате патофизиологических механизмов у больных АтД образуется тканевая гипоксия. Деструктивное, повреждающее действие гипоксии вызывается не непосредственно низким парциальным давлением кислорода (pO_2), а последствиями его снижения (до уровня ниже критического), такими как накопление недоокисленных продуктов, снижение скорости образования АТФ, развитие метаболического ацидоза, накопление фосфатов, нарушение ионного равновесия, изменение мембранного потенциала, повышение проницаемости мембран, структурные изменения в митохондриях, клеточных мембранах, в других органеллах клеток и в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла, в тканях (периваскулярный и перичеллюлярный отеки). При нарушении слаженной функции дыхательной цепочки накапливающиеся ионы водорода оказывают повреждающее действие на мембраны митохондрий, угнетают активность дыхательных ферментов. Накопление восстановителей при гипоксии является причиной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Именно активация ПОЛ часто является обязательным фактором, обуславливающим патологическую реакцию организма на действие различных повреждающих агентов внешней среды, который к тому же практически всегда проявляется при развитии и прогрессировании заболеваний кожи, легких, крови [2].

Существуют различные методы лечения АтД. Среди них важное место занимает многокомпонентное медикаментозное лечение. Сюда относится применение (в тяжелых случаях) глюкокортикостероидов, инфузионных и симптоматических средств (эуфиллин, диуретики) [7]. В более легких случаях используют преимущественно только противовоспалительную и противотоксическую терапию (антигистаминные препараты, кальций, рутин, пантотенат кальция, сорбенты, гепатопротекторы). Применяют также антимадиаторные препараты (кетотифен), ингибиторы протеиназ (аминокапроновая кислота). В современной терапии АтД значительное место занимают цитокины и интерфероны. В качестве иммуносупрессанта применяют антибиотик с иммуномодулирующим действием — циклоспорин. Для выведения токсинов применяют инфузионную терапию.

¹ Контактная информация: tatyana_sherina@mail.ru

С целью получения седативного эффекта используют разнообразные физиотерапевтические методы, в том числе диадинамические токи на паравerteбральные симпатические узлы, интраназальный электрофорез димедрола, новокаина, успокаивающие ванны, пунктурную физиотерапию, электросон [7]. В последние годы у детей, страдающих АтД, стала применяться также интервальная нормобарическая гипоксия [11].

Следует отметить, что в современных схемах лечения АтД особое значение придается наружной терапии, в арсенал которой включают противовоспалительные и рассасывающие средства, эпителизирующие и улучшающие трофику вещества, противо-зудные и смягчающие препараты [6]. По показаниям могут также назначаться наружные антимикробные средства и средства, улучшающие микроциркуляцию. Большое внимание уделяют также топическим глюкокортикостероидным средствам.

К сожалению, следует признать, что аллопатическая терапия не лишена побочных эффектов. Так, применение стероидов, антигистаминных препаратов, не исключаящее в целом частых рецидивов заболевания, очень часто вызывает феномен истончения кожи. Нередки также случаи, когда в процессе терапии АтД на кожу «садится» патогенная микрофлора и развивается соответствующий инфекционный процесс. Кроме того, хорошо известно, что большинство антибиотиков, применяемых для его купирования, действуют на организм как иммуносупрессорные факторы и при этом существенно нарушают микрофлору кишечника. Нужно также отметить и то обстоятельство, что даже при использовании фототерапии в небольших дозах вовсе не гарантируется абсолютное отсутствие канцерогенного эффекта. К тому же большинство физиотерапевтических мероприятий не всегда доступны пациентам и не всегда их использование в итоге дает пациенту должный терапевтический эффект.

Вышеописанные подходы в терапии представляются во многом симптоматической коррекцией АтД, поскольку делают акцент на купировании симптомов обострения заболевания и, как показывает практический опыт, даже способствуя переходу АтД в латентную стадию со слабовыраженными ремиссиями, не предотвращают в будущем развития у пациентов более тяжелой клинической картины, отражающей прогрессирование данного патологического процесса. Кроме того, на наш взгляд, аллопатическое лечение АтД совсем не учитывает полиморбидный фон пациента и не оказывает благоприятного влияния на сочетанную патологию, которая очень часто у больных АтД подходит под категорию заболеваний, чрезвычайно трудно поддающихся терапии [4].

Таким образом, чрезвычайно интересен и актуален новый подход в терапии АтД. Сложный этиопатогенез и известные проблемы в общепринятой терапии АтД заставляют искать новые терапевтические подходы к этому патологическому процессу. В свете сказанного наиболее перспективным представляется разработка программы комбинированной терапии с применением комплексных антигемотоксических препаратов инормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ).

Антигемотоксические препараты мягко внедряются в иммунологические реакции организма, оказывая иммунорегулирующее действие. Еще Х.-Х. Реккевегом была описана большая защитная система организма [12], которая объединяет ретикулоэндотелиальное звено, механизмы передней доли гипофиза и коры надпочечников, нервно-рефлекторный механизм, детоксикационные функции печени и соединительной ткани. В 1998 г. была открыта и зарегистрирована в качестве одного из механизмов действия комплексных антигемотоксических препаратов иммунологическая вспомогательная реакция, суть которой заключается в уменьшении наиболее важных медиаторов неспецифического воспаления и непрямым ингибировании

воспаления посредством регуляторных лимфоцитов (Th3-лимфоцитов) с антиген-специфическим действием.

Одним из важных механизмов действия антигемотоксических препаратов является их воздействие на матрикс и его компоненты [12]. Структура этого пространства и принципы регуляции определяют эффективность вне- и внутриклеточных каталитических процессов. Важно подчеркнуть, что внеклеточное пространство подчинено тонким регулирующим стимулам со стороны центральной нервной системы и эндокринной системы, которые реализуют свое действие через изменение функционального состояния фибробластов, итогом чего является восстановление и поддержание баланса между процессами фиброгенеза и фибролиза.

Принято считать, что терапия комплексными антигемотоксическими препаратами заключается в восстановлении нарушенных регуляторных процессов в организме, активации функций детоксикации, стимуляции иммунных механизмов защиты [9], что само по себе, несомненно, вызывает большой интерес в их использовании в программах лечения АтД.

В нашем исследовании мы обосновали назначение больным с АтД следующей антигемотоксической терапии. Рекомендовали прием препарата Нервохель (по 1 таблетке 3 раза в день в течение месяца), так как большинство больных АтД связывают обострение заболевания со стрессом.

Комплексный препарат Берберис-Гомакорд (10 капель 3 раза в день в течение всего курса лечения) нами назначался в качестве регулятора тонуса моче- и желчевыводящих путей на фоне воспалительных заболеваний, который, в частности, рассматривается и как средство для устранения «перегрузок» в иммунной системе при действии неблагоприятных факторов различной природы, в т. ч. и в результате осложнений от аллопатической терапии.

Препарат Хепель (по 1 таблетке 3 раза в день в течение всего курса лечения) применялся в качестве гепатопротектора, обладающего спазмолитическим, желчегонным, противовоспалительным действиями. Гепатопротективный аспект терапии усиливал препарат Гепар композитум (внутримышечно по 1 ампуле 3 раза в неделю на 1-й и 2-й неделе лечения). Данный препарат обладает также выраженным детоксикационным, метаболическим, кератолитическим действием и весьма показан при заболеваниях кожи воспалительного и невоспалительного характера.

Мукоза композитум (внутримышечно по 1 ампуле 3 раза в неделю на 3-й и 4-й неделе терапии) назначался пациентам как средство, обладающее иммуностимулирующим, репаративным, антигеморрагическим действием. Местно мы рекомендовали больным АтД наносить на пораженную область кожи в течение всего курса терапии мазь Камиллен-Сальбе Хель С (3 раза в день) как противовоспалительное и подсушивающее средство.

Для дополнительной активации защитных сил организма пациентов, страдающих АтД, и адаптации организма к гипоксии мы применяли метод нормобарической интервальной гипоксической тренировки, поскольку, как свидетельствует клинический опыт, у больных происходит адекватное усиление всех физиологических систем, функции которых направлены на компенсацию гипоксического состояния [2]. Таким образом, цель работы заключалась в разработке и обосновании комбинированной терапии больных АтД на основе изучения кислородных режимов организма, эффективности интервальной гипоксической тренировки и антигемотоксических препаратов.

Материалы и методы исследований

Обследовано 90 больных АтД, из них 52 — мужчин, 38 — женщин. Возраст 20—45 лет. Пациенты находились в относительной ремиссии, а также в легкой и средней степени тяжести

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей внешнего дыхания больных АтД и здоровых людей ($M \pm m$)

Показатели внешнего дыхания	Больные, страдающие атопическим дерматитом, n = 21	Здоровые, n = 20
МОД, мл/мин	4753,33 ± 487,79*	6720 ± 944,69
ДО, мл	287,53 ± 41,52*	404,0 ± 54,80
ЧД, дых. в мин	16,53 ± 1,62	16,6 ± 2,36
FE _O ₂ , %	15,80 ± 0,88	17,68 ± 2,40
FA _O ₂ , %	15,79 ± 2,23	16,32 ± 1,38

Примечание. МОД — минутный объем дыхания; ДО — дыхательный объем; ЧД — частота дыхания; FE_O₂ — содержание кислорода в выдыхаемом воздухе; FA_O₂ — содержание кислорода в альвеолярном воздухе; * $p < 0,05$ — при сравнении разных групп обследованных.

заболевания. Антигомотоксическое и аллопатическое лечение проводилось при легкой и средней степени тяжести, а ИГТ — в ремиссии. У обследованных больных наблюдались ограниченно-локализованные и распространенные поражения кожи.

Проведено клиническое обследование состояния по SCORAD [5], общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, эозинофилы), иммунологический анализ крови (Ig классов А, М, G, E). Определялись показатели внешнего дыхания (ДО, МОД, ЧД), показатели содержания кислорода в выдыхаемом (Fe_O₂) и альвеолярном воздухе (FA_O₂); показатели кровообращения и дыхательной функции крови (Sa_O₂, ЧСС, АД, МОК, УО). По специальным формулам рассчитывались кислородные режимы организма (парциальное давление кислорода, интенсивность, эффективность, экономичность транспорта кислорода на различных путях его продвижения в ткани). Высчитывалось количество потребленного кислорода тканями при аллопатическом, антигомотоксическом лечении, ИГТ тренировки и комбинированном методе лечения. Оценивалось также психофизическое состояние пациентов — тонкая координация движения (лабиринт Торндайка). Обследование пациентов проводилось до и после курсового лечения.

Все обследуемые были разделены на 5 групп. В 1-й группе (n = 20) были здоровые люди. Во 2-й группе (n = 21) пациентам назначали только аллопатическое лечение, традиционно применяемое в стационаре и оказывающее различные терапевтические эффекты:

- антигистаминный, холинолитический, седативный — супрастин 2,0 мл 2% внутримышечно каждый день, 10 дней подряд;
- ферментативный — Мезим форте по 1 драже 3 раза в день перед приемом пищи в течение 21 дня пребывания в стационаре (препарат использовался при имеющейся у пациента недостаточной секреторной и переваривающей способности желудка или кишечника, при хронических панкреатитах, гастритах);
- мембраностабилизирующий, противоаллергический, антигистаминный — кетотифен по 1 мг вечером 3–4 дня, затем 2 мг в сутки (по 1 мг утром и 1 мг вечером);
- противотоксический, противовоспалительный, десенсибилизирующий — натрия тиосульфат 30% — 10,0 мл, внутривенно, 10 дней подряд;
- противовоспалительный, иммуносупрессивный — Дипроспан — 1,0 мл внутримышечно 1 раз в 2 недели;
- адсорбирующий, детоксикационный, антидиарейный — Уголь активированный 0,5 г — по схеме 1 таблетка на 10 кг веса, в течение недели.

Местная терапия в этой группе пациентов заключалась в нанесении на кожу следующих мазевых форм — Адвантана 0,1% (2 раза

в день до исчезновения кожных проявлений) и гидрокортизона 1% (2–3 раза в день по мере необходимости).

Данный метод лечения проводился в стационаре в течение 21–27 дней. В 3-й группе (n = 19) пациентов лечили только антигомотоксическими препаратами. В 4-й группе (n = 15) применялся метод нормобарической интервальной гипоксической тренировки. В 5-й группе (n = 15) проводилось комбинированное лечение, включающее в себя аллопатические препараты, антигомотоксические средства и метод интервальной гипоксической тренировки. Антигомотоксические препараты назначались в течение 21–27 дней в последовательном применении, с учетом их действия на патогенетические звенья заболевания.

Для ИГТ гипоксическая газовая смесь подавалась от аппарата «Гипоксикатор», конвертирующего комнатный воздух в гипоксическую газовую смесь с пониженным содержанием кислорода. Курс ИГТ состоял из 15 ежедневных сеансов. Каждый сеанс включал 5 пятиминутных гипоксических воздействий (вдыхание воздуха с пониженным содержанием кислорода), которые чередовались с нормоксическими интервалами (вдыхание комнатного воздуха с 20,9% O₂) такой же длительности. В курсе ИГТ использовался принцип ступенчатой адаптации к гипоксии: в первые 5 сеансов содержание кислорода подбиралось по результатам гипоксического теста, позволяющего судить о чувствительности организма больных атопическим дерматитом к гипоксии. В последующих первых и затем вторых пяти сеансах содержание O₂ во вдыхаемой газовой смеси снижалось на 1%. Данный метод применялся в течение 15 дней.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований выявили, что все объективные показатели, оценивающие функцию внешнего дыхания, кровообращения, дыхательную функцию крови, кислородные режимы организма у здоровых, находились в пределах физиологической нормы и в большинстве своем превышали фоновые значения, полученные у больных АтД (табл. 1).

При сравнительном исследовании кислородных режимов организма у больных атопическим дерматитом и здоровых испытуемых выявлено, что у больных АтД скорость транспорта кислорода (910,76 ± 94,4 мл/мин) была ниже скорости транспорта кислорода у здоровых людей (1257,46 ± 154,35 мл/мин) на 26,7 ± 2,4% ($p < 0,01$), что свидетельствует о достоверном снижении парциального давления кислорода в тканях, интенсивности, эффективности и экономичности транспорта кислорода в организме больных АтД.

Установлено, что во 2-й группе пациентов (аллопатическая терапия) после проведенного лечения произошло существенное улучшение кожных покровов. Так, величина индекса «SCORAD общий» в конце терапии уменьшилась более чем в 2 раза (с 62,13 ± 5,31 до 29,15 ± 2,62 балла, $p < 0,01$). При этом отмечено статистически значимое уменьшение МОД_{выд.} и ДО, а такие показатели, как ЧД, FE_O₂, FA_O₂, незначительно увеличились ($p > 0,05$). Соответственно достоверно ухудшились показатели минутного объема вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, исследуемые в стандартных условиях (Vi stpd, Ve stpd) (табл. 2). Следует отметить, что после проведенного лечения у больных 2-й группы в крови определялась статистически недостоверная тенденция к снижению эозинофилов (6,57 ± 0,98% до 6,0 ± 0,63%), а также в конце курса констатируется незначительное улучшение тонкой координации физических движений.

Изучение кислородных режимов организма при применении аллопатических препаратов выявило уменьшение скорости потребления кислорода (по разнице содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови) с 234,33 ± 17,47 мл/мин до 199,02 ± 11,64 мл/мин ($p < 0,05$), что

Таблица 2

Динамика изменения показателей внешнего дыхания у больных АтД после аллопатического лечения (2-я группа) ($M \pm m$)

Показатели внешнего дыхания	До лечения	После лечения
МОД, мл/мин	4753,33 $\pm$ 487,79	4189,33 $\pm$ 626,90*
ДО, мл	287,53 $\pm$ 41,52	245,40 $\pm$ 26,88*
FiO ₂ , %	20,90 $\pm$ 2,70	20,90 $\pm$ 1,87
FE _O ₂ , %	15,80 $\pm$ 0,88	15,97 $\pm$ 0,93
FA _O ₂ , %	15,79 $\pm$ 2,23	15,97 $\pm$ 1,98
ЧД, дых. в мин	16,53 $\pm$ 1,62	17,07 $\pm$ 2,46
Vi stpd, мл/мин	4357,70 $\pm$ 249,13	3832,68 $\pm$ 538,36*
Ve stpd, мл/мин	4278,00 $\pm$ 470,97	3770,40 $\pm$ 430,85*

Примечание: FiO₂ — содержание кислорода в атмосферном воздухе; Vi stpd — МОД вдыхаемого воздуха в стандартных условиях; Ve stpd — МОД выдыхаемого воздуха в стандартных условиях; * $p < 0,05$ при сравнении с фоновым значением.

на фоне установленного достоверного снижения показателей функции внешнего дыхания свидетельствовало об отсутствии оптимизирующего влияния стандартного аллопатического лечения на кислородный потенциал организма у больных АтД. Этот факт, на наш взгляд, как раз и следует рассматривать в качестве одной из основных причин, как обуславливающих в этой группе обследованных низкие результаты проводимого психофизиологического теста, так и поддерживающих определенный патоморфологический фон, предрасполагающий к частому рецидивированию АтД на фоне традиционной терапии.

После курса антигемоксигенической терапии (3-я группа) у пациентов выявлено статистически значимое увеличение показателей внешнего дыхания (МОД, ДО) по сравнению с их фоновыми значениями, полученными при первичном обследовании (табл. 3).

Нами установлено, что у пациентов, получавших антигемоксигенические препараты, на фоне улучшения кожной симптоматики проявляется положительная тенденция к увеличению уровня гемоглобина (Hb) и кислородной емкости крови (КЕК), насыщения кислородом артериальной (SaO₂) и венозной крови (SvO₂), содержания кислорода в артериальной крови (CaO₂), несмотря на незначительную отрицательную динамику со стороны общего количества эритроцитов (Er) ($p > 0,05$) (табл. 4). Результаты оценки функции внешнего дыхания в 3-й группе, а также сравнительный анализ показателей скорости поступления кислорода в организм пациентов 2-й и 3-й групп показали существенное улучшение

Таблица 3

Динамика показателей внешнего дыхания у больных АтД после антигемоксигенической терапии ($M \pm m$)

Показатели внешнего дыхания	До лечения	После лечения
МОД, мл/мин	3979,00 $\pm$ 471,83	4625,00 $\pm$ 494,11*
ДО, мл	258,00 $\pm$ 27,46	312,50 $\pm$ 17,36*
FE _O ₂ , %	16,46 $\pm$ 1,64	16,02 $\pm$ 1,59
FA _O ₂ , %	15,05 $\pm$ 0,81	15,38 $\pm$ 1,67
ЧД, дых. в мин	15,40 $\pm$ 2,19	14,80 $\pm$ 1,44

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении с фоновым значением.

Таблица 4

Показатели дыхательной функции крови больных АтД после антигемоксигенической терапии ($M \pm m$)

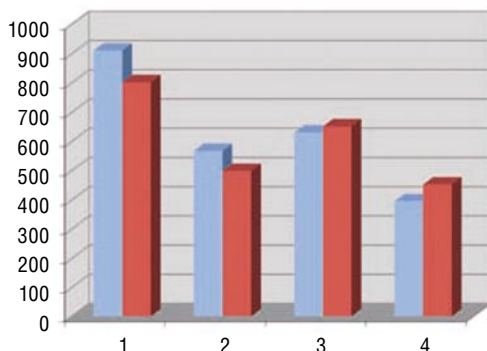
Показатель	До лечения	После лечения
Er, 10 ¹² /л	4,47 $\pm$ 0,32	4,24 $\pm$ 0,43
Hb, г/л	133,90 $\pm$ 11,28	139,50 $\pm$ 9,31
КЕК, мл/мин	182,10 $\pm$ 22,43	189,72 $\pm$ 27,65
SaO ₂ , %	96,78 $\pm$ 11,47	97,56 $\pm$ 11,29
SvO ₂ , %	63,78 $\pm$ 9,29	64,34 $\pm$ 9,59
CaO ₂ , мл/мин	174,25 $\pm$ 11,26	176,74 $\pm$ 24,57

потребления кислорода тканями именно при антигемоксигенической терапии (рис.).

Клинические наблюдения показали, что антигемоксигенические препараты целесообразно применять прежде всего в группе больных атопическим дерматитом подострой, легкой и средней степени тяжести, эритематозно-сквамозной с лихенизацией формы, взрослой фазы.

В 4-й группе больных АтД, лечение которых осуществлялось с применением интервальной гипоксической тренировки, при повторном обследовании зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей всех звеньев функциональной системы дыхания, кровообращения, дыхательной функции крови, кислородных режимов организма и тканевого дыхания. Сравнивая скорость поступления кислорода в легкие, альвеолы, скорость транспорта кислорода артериальной и смешанной венозной кровью до и после применения ИГТ, мы также обнаружили статистически значимое улучшение всех показателей. Так, скорость поэтапной доставки кислорода в легкие у пациентов данной группы увеличилась после курса проведенной терапии с 1142,27 $\pm$ 145,58 мл/мин до 1422,87 $\pm$ 114,8058 мл/мин ($p < 0,05$). Следует особенно отметить результаты терапии, полученные в пятой группе больных, получавших комбинированное лечение.

Аллопатическая терапия



Антигемоксигеническая терапия

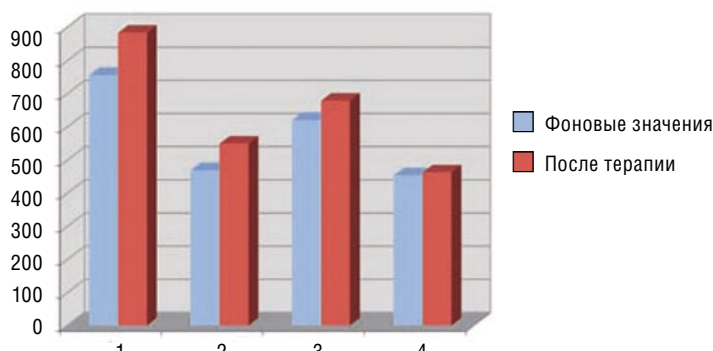


Рис. Изменение скорости поступления кислорода (мл/мин) в легкие — qIO₂ (1), альвеолы — qAO₂ (2), транспорта кислорода артериальной — qAO₂ (3) и венозной кровью — qVO₂ (4) после курса аллопатической и антигемоксигенической терапии АтД в сравнении с фоновыми значениями ($p < 0,05$)

Таблица 5

Показатели скорости потребления кислорода тканями в различных группах обследуемых ($M \pm m$)

№ группы	Характеристика групп	Показатели потребления кислорода, мл/мин
1-я группа	Здоровые люди	516,93 $\pm$ 2,12
2-я группа	Аллопатическое лечение	199,03 $\pm$ 1,15*
3-я группа	Антигомотоксическое лечение	216,91 $\pm$ 19,01*
4-я группа	ИГТ лечение	248,79 $\pm$ 12,75*
5-я группа	Комбинированное лечение	396,11 $\pm$ 5,04**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — при сравнении с фоновым значением.

Таблица 6

Динамика показателей внешнего дыхания у пациентов 5-й группы ($M \pm m$)

Показатели внешнего дыхания	До лечения	После лечения
МОД, мл/мин	4853,33 $\pm$ 557,25	6133,33 $\pm$ 908,85**
ДО, мл	355,00 $\pm$ 41,68	557,00 $\pm$ 72,23**
ЧД, дых. в мин	16,53 $\pm$ 2,24	15,72 $\pm$ 2,20**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — при сравнении с фоновым значением.

Таблица 7

Динамика изменения показателей кровообращения и дыхательной функции крови у пациентов 5-й группы ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
МОК, мл/мин	3672,5 $\pm$ 405,3	3985,4 $\pm$ 344,9**
Нв, г/л	140,00 $\pm$ 12,55	148,33 $\pm$ 15,76**
КЕК, мл/мин	190,40 $\pm$ 19,01	200,93 $\pm$ 7,53
SaO ₂ , %	96,67 $\pm$ 12,75	98,67 $\pm$ 5,33**

Примечание. МОК — минутный объем кровообращения; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении с фоновым значением.

Таблица 8

Длительность ремиссии АтД у пациентов при различных методах терапии ($M \pm m$)

Метод терапии	Длительность ремиссии, мес	SCORAD при следующем обострении, баллы
Аллопатическое лечение (2-я группа)	3,9 $\pm$ 0,61	41,6 $\pm$ 4,98
ИГТ (4-я группа)	5,4 $\pm$ 0,66	35,2 $\pm$ 3,01
Антигомотоксическое лечение (3-я группа)	4,5 $\pm$ 0,65	40,7 $\pm$ 4,24
Комбинированное лечение (5-я группа)	7,1 $\pm$ 0,5	32,68 $\pm$ 1,85

Во-первых, только у данной категории обследованных нами отмечена благоприятная динамика со стороны оцениваемых классов иммуноглобулинов — снижение в пределах диапазона нормальных значений IgA и IgM ($p < 0,05$) и существенное уменьшение уровня превышения нормальных показателей по величинам IgE и IgG (соответственно 588,9 $\pm$ 50,79 МЕ/мл и 494,57 $\pm$ 30,88 МЕ/мл, $p < 0,05$; 22,83 $\pm$ 1,63 г/л и 16,76 $\pm$ 1,85 г/л, $p < 0,05$, в сравнении с фоновыми величинами). На наш взгляд, динамика отмеченных показателей отражала уменьшение напряженности в гуморальном звене иммунитета, обусловленных более выраженным корригирующим действием комбинированной программы терапии АтД на аллергический фон пациентов.

Во-вторых, сравнивая результаты теста Трондайк во всех обследованных группах пациентов, мы обнаружили наиболее выраженное улучшение психофизиологического статуса пациентов именно в 5-й группе, о чем свидетельствовали как временные показатели тонкой координации движений при «прохожде-

нии» лабиринта (уменьшение с 1,56 $\pm$ 0,21 до 1,31 $\pm$ 0,19 мин, $p = 0,002$), так и значимое уменьшение ошибок при выполнении тонких координационных движений (с 6,5 $\pm$ 0,45 до 4,38 $\pm$ 0,07, $p = 0,001$).

В-третьих, именно в 5-й группе зарегистрированы наиболее благоприятные изменения кислородного обмена у пациентов в конце курсовой терапии. Об этом, в частности, свидетельствуют самые высокие итоговые уровни показателей скорости потребления кислорода тканями в этой группе обследованных (табл. 5), а также величины достигнутых показателей внешнего дыхания (табл. 6) и оценочных критериев состояния системы кровообращения и дыхательной функции крови при повторном обследовании (табл. 7).

Несомненно, что более выраженная коррекция гипоксического состояния в целом в организме пациентов с АтД на фоне проведенной комбинированной терапии имеет самое прямое отношение к оптимизации метаболизма непосредственно в коже. Поэтому именно с корригирующим влиянием комбинированной терапии на состояние функциональной системы дыхания и улучшением кислородных режимов организмов больных мы в первую очередь связываем достигнутые высокие результаты терапии АтД в 5-й группе.

Кроме того, следует особенно подчеркнуть доказанный определенный синергизм всех составляющих в комбинированной тактике лечения атопического дерматита. На наш взгляд, это свидетельствует о целесообразности широкого внедрения в дерматологическую практику холистических принципов терапии, реализуемых в нашем исследовании использованием антигомотоксических препаратов и метода нормобарической интервальной гипоксической тренировки. Не создавая дополнительной токсической нагрузки на организм и воздействуя во многом на фундаментальные процессы прогрессирования АтД, «разрывая» порочные метаболические круги при данном проблемном заболевании, эти терапевтические приемы существенно улучшают состояние кожных покровов, позволяют в большей степени контролировать кожную симптоматику, способствуя более благоприятному противорецидивному течению патологического процесса (табл. 8). ■

Литература

1. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. Атопический дерматит: наружная терапия. М., 2002.
2. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М., 2003.
3. Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Сборник трудов. Нальчик—Москва, 2003.
4. Рекквез Г.-Г. Гомеопатическая гомотоксикология. М., 2000.
5. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М., 2004.
6. Нестероидные противовоспалительные средства в местном лечении атопического дерматита у детей. Пособие для врачей. М., 2004.
7. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей. М., 1999.
8. Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни. Справочник. М., 1997.
9. Марьяновский А. А. Гомотоксикология: концепция здоровья и возникновения заболеваний. Антигомотоксическая терапия. М., 1996—1998.
10. Ильенко Л. И., Марьяновский А. А. Антигомотоксическая терапия и ее место в клинической медицине. Лекции по актуальным проблемам медицины. РГМУ, 2002.
11. Фидаров А. В. Интервальная нормобарическая гипокситерапия атопического дерматита у детей. Автореферат дисс. ... к.м.н. М.: РГМУ, 2000.
12. Общая терапия. Справочник по препаратам «Биологише Хайль-миттель Хесль Гмбх». 2008—2009.

Хепель

Надежная защита печени от токсинов
и факторов окружающей среды



- Препарат обладает доказанной гепатопротекторной активностью
- Защищает печень от действия токсинов и факторов окружающей среды
- Применяется при различных заболеваниях печени (воспалительных, токсических)
- Используется в комплексных схемах терапии хронических заболеваний ЖКТ и кожи
- Стандартная дозировка - по 1 таблетке 3 раза в сутки

Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией.



-Heel
www.heel.com

Качество жизни больных до и после лечения

в условиях дерматовенерологического стационара

Е. В. Бильдюк*

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

* ГАУЗ РККВД МЗ РТ, Казань

** ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Рассматривается оценка качества жизни больных до и после лечения в условиях стационара, которая является важным показателем управления эффективностью оказания больничной помощи дерматовенерологическим больным и позволяет вести мониторинг за качеством жизни больных, получавших лечение в условиях стационара.

Ключевые слова: эффективность лечения в условиях стационара, качество жизни дерматовенерологических больных, качество больничной помощи.

Abstract. Assessment of the quality of life of patients before and after treatment in hospital was considered, which is an important indicator of management efficiency in the provision of hospital care to dermatological patients and allows to monitor the quality of life of patients who received treatment in hospital.

Keywords: effectiveness of treatment in hospital, the quality of life of dermatovenereological patients, the quality of hospital care.

Высокий уровень дерматовенерологической заболеваемости на современном этапе развития человечества объясняется стремительным темпом жизни общества, увеличением эмоциональной нагрузки, требующей огромных нервных и интеллектуальных усилий. Заболеваемость хроническими дерматозами остается важной клинической проблемой, обусловленной высокой распространенностью, ростом тяжелых форм, высоким удельным весом больных, нуждающихся в стационарном лечении, что сопровождается временной, а в ряде случаев стойкой утратой трудоспособности [1–7]. В последние годы оценка качества жизни становится предметом клинического интереса, научных исследований, критерием назначения или коррекции применения лекарственных препаратов. Как известно, заболевания влияют как на физическое состояние индивидуума, так

и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, часто изменяют его место и роль в социальной жизни. Следовательно, важно получить наиболее полное представление о характере воздействия болезни на важнейшие функции человека, что позволяет сделать метод оценки качества жизни. Данные о качестве жизни дают возможность осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии. Оценка качества жизни, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния. Показатели качества жизни наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, позволяют составить полную и объективную картину болезни. Одним из важных разделов оказания специализированной дерматовенерологической помощи является работа стационаров, на которую приходится около 65,0% всех затрат из средств здравоохранения [8–10]. В то же время необходимые для эффективной реструктуризации отрасли сведения об объемах

и качестве специализированной дерматовенерологической медицинской помощи, а также внедрение новых управленческих технологий в научной литературе представлены недостаточно [11–14]. В связи с этим исследование качества жизни дерматовенерологических больных, изучение проблемы управления, обеспечивающих обоснованность стационарного лечения и надлежащее качество специализированной медицинской помощи больным дерматозами представляются весьма актуальными и имеют научно-практический интерес.

Целью настоящего исследования было изучение качества жизни как критерия эффективности лечения дерматовенерологических пациентов, находящихся на стационарном лечении, и оценка качества больничной помощи в условиях дерматовенерологического стационара.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач по оценке эффективности лечения пациентов в условиях стационара

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

нами был использован международный опросник качества жизни MOS-SF-36, в этих целях нами до и после лечения был опрошен 161 больной. При этом проводили наблюдение за лечением больных, получавших лечение в ГАУЗ РККВД МЗ РТ, через определенные сроки в зависимости от нозологии болезней. Опрос осуществлялся среди пациентов, проходивших курс лечения по поводу различных нозологий болезней, с учетом стационарных отделений, в которых получает лечение больной. Пациенты опрашивались до и после лечения, при выписке из стационара. Данная анкета по оценке качества жизни включала 11 пунктов, оценивающих три основные функции: функциональное состояние, ощущение благополучия и общее состояние здоровья, которое соответствует 8 аспектам здоровья. Оценка качества жизни пациентов осуществлялась по сумме баллов по каждому тесту. В данном случае значение шкал варьировало от 0 до 100 баллов. Клинические значения различий определялись по следующей градации отличий: 1) изменения 5–10 баллов — слабые; 2) изменения 10–20 баллов — умеренные; 3) изменения более 20 баллов — очень большие. При этом суммарный максимальный балл для оценки качества жизни пациентов с болезнями кожи был равен 100. Чем ниже балл, тем ниже качество жизни пациентов. Качество лечения пациентов в стационаре оценивалось по разнице баллов в начале и при выписке больного из стационара. Опросник MOS-SF-36 включал следующие разделы: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование (RP); боль (P); общее здоровье (GH); жизнеспособность (VT); социальное функционирование (SF); эмоциональное функционирование (RRE); психологическое здоровье (RE). Ранжирование работы дерматовенерологического стационара проводилось по индикаторным показателям по степени соответствия пяти группам критериев (организация управления медицинской деятельностью, ресурсного обеспечения, качества медицинской помощи, медицинских технологий, результатов медицинской деятельности). Используемые нами индикаторные показатели были объединены в пять групп: 1) индикаторные показатели интегральной оценки организации

и управления медицинской деятельностью; 2) индикаторные показатели интегральной оценки ресурсного обеспечения; 3) индикаторные показатели интегральной оценки качества медицинской помощи; 4) индикаторные показатели интегральной оценки медицинских технологий; 5) индикаторные показатели интегральной оценки результатов медицинской деятельности. Индикаторные показатели подбирались таким образом, чтобы учитывались обеспеченность населения медицинскими работниками, их квалификационный уровень, обеспеченность населения больничными койками, больничная летальность, эффективность работы койки, организация палат (отделений) дневного пребывания, заболеваемость среди медицинских работников, охват флюорографическим исследованием, частота расхождения диагнозов: заключительных, в поликлинике и стационаре, показатели социальной, медицинской эффективности и др. Документальной базой проведенного ранжирования по категориям послужили оценки экспертов, которые объективно и комплексно оценивали степень соответствия каждого рабочего места дерматовенерологического стационара критериям качества. Индикаторный показатель оценивался с помощью следующих показателей критерия: соответствовал качеству в 100% случаев, 80–99%, 60–79%, соответствовал качеству в 40–59% случаев. Градации критерия соответствия качеству больничной помощи имели «высокий», «средний», «низкий», «очень низкий» уровень. При этом интегральная оценка при показателях критерия 100%, градация критерия соответствия качеству «высокий» давалась равной 1,0. При наличии соответствия показателю критерия качеству 80–99% градационная оценка составила 0,75. Если показатель критерия в соответствии с нормативами составил 60–79%, при этом градационный критерий был «низким», то интегральная оценка не превышала 0,5. При регистрации показателя соответствия качества в 40–59%, и если градационный критерий был «очень низким», то интегральная оценка качества больничной помощи составила 0,25. В зависимости от значения общего интегрального коэффициента (ОИК) соответствия качества больничной помощи крите-

риям устанавливалась соответствующая категория. Так, высшая категория устанавливалась при значениях ОИК, равных от 1,0 до 0,89; первая категория 0,88–0,77; вторая категория 0,76–0,65; третья категория 0,64–0,53. При значениях ОИК < 0,52 категория не устанавливалась.

Результаты исследования

Под нашим наблюдением находился 161 больной в возрасте от 18 до 75 лет. Проведенный анализ госпитализированной заболеваемости дерматовенерологических больных показал, что значительный процент обследованных составили больные в возрастных группах от 30 до 39 лет (23,6%) и от 50 до 59 лет (21,1%). Распространенный характер течения кожных заболеваний у мужчин регистрировался в 1,9 раза чаще, чем у женщин (65,2% и 34,8% соответственно). Среди обследованных преобладали больные со средним и среднеспециальным образованием (55,9%), пациенты с высшим образованием составили 39,7%. Больные хроническими дерматозами (83 человека), средний возраст которых составил $42,8 \pm 0,8$ года, имели высокую нервно-психическую нагрузку на рабочем месте в 19,3% случаев, не удовлетворены настоящей работой 34,9% пациентов, у 28,9% больных режим дня не был организован, не соблюдали режим питания 27,7% пациентов, имели неблагоприятный микроклимат на работе 51,8% больных, в плохих жилищных условиях проживали 4,8% обследованных, наследственная отягощенность выявлена у 36,1% больных, заболевание в 45,8% случаев протекало осенью. По данным проведенного исследования, при поступлении на лечение в стационар дерматовенерологические больные по категориям качества жизни имели средний балл $49,8 \pm 2,457$, на момент выписки — $77,7 \pm 1,539$ балла ($p < 0,001$).

При суммарном измерении психологического здоровья (MCS) показатели при поступлении в стационар составляли $46,4 \pm 7,039$ балла, при выписке $79,1 \pm 1,513$ балла. Показатели физического функционирования (PF) у пациентов до получения курса лечения составляли $54,7 \pm 2,037$ балла, после получения курса лечения $81,2 \pm 1,759$ балла ($p < 0,001$). Нами также было установлено повышение ролевого физического функциони-

рования (PF) — $48,7 \pm 2,125$ балла, против $77,1 \pm 1,805$ балла. Средние показатели качества жизни по шкале общего здоровья (GH) также имели достоверные отличия до и после лечения ($45,7 \pm 2,073$ балла и $74,9 \pm 1,738$ балла соответственно, $p < 0,001$). Выявлены достоверные различия по показателям жизнеспособности (VT) у пациентов до лечения и после выписки из стационара — $47,9 \pm 2,087$ балла и $79,5 \pm 1,801$ балла соответственно. По средним значениям социального функционирования (SF) имелось достоверное различие: $53,2 \pm 2,157$ балла против $78,3 \pm 1,960$ балла соответственно. Роль эмоционального функционирования (RE) также повысилось с $49,3 \pm 2,017$ балла до $73,9 \pm 1,579$ балла ($p < 0,001$). Значение состояния психологического здоровья (MN) наблюдаемых пациентов до и после лечения в стационаре составило $46,4 \pm 7,039$ балла, против $79,1 \pm 1,513$ балла ($p < 0,001$). Следовательно, после проведенного лечения больных в условиях дерматовенерологического стационара за 15–21 день психологическое здоровье (RE) повысилось на 33,0 балла, эмоциональное функционирование (RRE) — на 24,6 балла, социальное функционирование (SF) — на 25,1 балла, жизнеспособность (VT) увеличилась на 31,6 балла, показатель общего здоровья (GH) вырос на 29,2 балла, ролевое функционирование (RP) — на 28,4 балла, физическое функционирование (PF) увеличилось на 26,5 балла, боль (P) снизилась за период лечения на 35,2 балла.

Проведенная нами интегральная оценка качества больничной помощи в ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» показала, что в 28% случаев интегральный коэффициент соответствия качества больничной помощи находился в пределах 1–0,89 единицы (высшая категория), в 59% — 0,88–0,77 (первая категория), в 13% случаев качество больничной помощи не превышало 0,76–0,65 единицы (вторая категория). Такие индикаторные показатели рекомендуются нами использовать в работе врача-ординатора стационара, заведующего отделением, заместителя главного врача и главного врача дерматовенерологического стационара для проведения мониторинга деятельности стационара, выявления дефектов в работе и принятия мер своевремен-

ного устранения обнаруженных недочетов в деятельности дерматовенерологических стационаров, где они выступают в роли «лакмусовой бумаги», но в то же время позволяют сделать серьезные выводы о деятельности дерматовенерологического стационара и отделения.

Таким образом, оценка качества жизни больных до и после лечения в условиях стационара является важным показателем управления эффективностью оказания больничной помощи дерматовенерологическим больным и позволяет вести мониторинг за качеством жизни больных, получавших лечение в условиях стационара, следовательно, оценить и качество оказания больничной помощи. Результаты исследования также показали, что с помощью индикаторных показателей оценки качества дерматовенерологического стационара можно вести мониторинг за качеством оказания дерматовенерологической помощи, своевременно внести коррективы в работу стационара, оценить деятельность различных структур больницы и рационально управлять стационарной помощью. ■

Литература

1. Амозов А. М. Система непрерывного улучшения качества оказания специализированной медицинской помощи больным хроническими дерматозами в условиях круглосуточных стационаров. Автореф. ... канд. мед. наук. 2012. 23 с.
2. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А. Эффективность лечения больных хроническими дерматозами в условиях дерматовенерологического стационара // Лечащий Врач. 2016. № 6. С. 31–37.
3. Галиуллин А. Н. Методологические и организационные основы профилактики важнейших не эпидемических заболеваний. Казань, 2004. С. 6–12.
4. Юсупова Л. А., Бильдюк Е. В. Изучение качества жизни дерматовенерологических больных, получавших лечение в условиях стационара // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9. С. 107–108.
5. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Обоснование интегральной оценки качества стационарной дерматовенерологической помощи // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 86–90.
6. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Изучение качества жизни, как критерия эффективности лечения дерматовенерологических пациентов в условиях стационара // Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 44–46.
7. Апечкин Н. Н., Галиуллин А. Н., Нуриева Э. Г. Методологическое обоснование подготовки медицинских работников лечебно-профилактических учреждений республики Татарстан к оказанию медицинской помощи в случае возникновения очагов массовых санитарных потерь // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. № 2. С. 326–329.
8. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Оценка общего интегрального коэффициента соответствия качества больничной помощи / Сб. научных работ V Всероссийского конгресса дерматовенерологов и косметологов. Казань, 2013. С. 9–10.
9. Шепин О. П., Расстегаев В. В. Проблемы правового обеспечения деятельности муниципального здравоохранения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011. № 1. С. 21–23.
10. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Роль индикаторных показателей качества в оценке уровня оказания специализированной дерматологической помощи больным / Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2014. С. 7–9.
11. Кубанова А. А., Мартынов А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Стационарзамещающие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 1. С. 4–22.
12. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Новые подходы к управлению качеством медицинской помощи в дерматовенерологическом стационаре / Сборник научных статей Юбилейной Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов», посвященной 200-летию КГМУ. Казань, 2014. С. 50–57.
13. Ямалеев Р. Г., Губайдуллин З. З., Галиуллин А. Н. Руководство по аккредитации субъектов медицинской деятельности. Казань: Медицина, 1999. 200 с.
14. Юрьев В. К., Харбедия Ш. Д., Хведелидзе М. Г. Оценка удовлетворенности пациентов качеством лечения в условиях областного кожно-венерологического диспансера // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/111-10196>.

Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков — основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике atopического дерматита (обзор)

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

Л. И. Шадыжева*

А. Р. Хасанова*

Н. А. Кливитская**, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

** ФГАОУ ВО РUDH, Москва

Резюме. В работе представлен обзор современных представлений о молекулярно-генетических исследованиях как основе персонализированного подхода к выбору патогенетически обоснованного лечения для больных atopическим дерматитом. Представлены сведения о фототерапии как лечебном методе, влияющем на различные показатели воспаления, включая цитокиновый профиль.

Ключевые слова: atopический дерматит, лечение, профилактика обострений atopического дерматита, персонализированная медицина.

Abstract. The paper provides summary of the modern concepts about molecular-genetic investigations as the basis for the personalized approach to the choice of the certain methods of the pathogenetic treatment in patients with atopic dermatitis. Phototherapy is considered to influence various inflammatory factors including cytokine profile.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, prevention of atopic dermatitis exacerbations, personalized medical approach.

Лечение atopического дерматита (АтД) представляет значительный вызов профессиональной компетенции врачей многих специальностей — дерматологов, аллергологов-иммунологов, терапевтов, педиатров и др. АтД — хроническое заболевание, начинающееся в раннем детском возрасте, нередко продолжающееся в течение всей жизни и характеризующееся стадийностью развития воспалительного процесса кожи. Это одно из наиболее распространенных заболеваний, встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. На основании представления о вариантах протекания кожного процесса при АтД сформулирован основной принцип его лечения — ступенчатость терапии: каждая ступень соответствует тяжести протекания заболевания

и является дополнением к следующей [1]. Соблюдение этого принципа и патогенетически обоснованный характер лечения позволяют предотвратить обострения кожного процесса у больных с АтД, а также переход кожного процесса в более тяжелую стадию течения. Однако остается неясным, почему у некоторых пациентов с первоначальной легкой и средней степени тяжести АтД, невзирая на адекватное лечение, высокий уровень комплаентности к нему и тщательно соблюдаемые рекомендации по профилактике, кожный процесс, тем не менее, прогрессирует.

В докладе «Организация оказания специализированной помощи по профилю «Дерматовенерология» в РФ в 2015 г.» на XVI съезде дерматовенерологов и косметологов в июне 2016 г. главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России академик РАН А. А. Кубанова привела следующие цифры: заболеваемость АтД среди

взрослого населения РФ составляет 152,7 на 100 тысяч населения, при этом на постоянном диспансерном наблюдении находятся менее трети пациентов с АтД (32%). С профилактическими целями к врачам обращаются 41% больных, что с точки зрения современных тенденций в медицине абсолютно недостаточно. Министр здравоохранения РФ В. И. Скворцова в выступлении на медицинской смене молодежного форума «Территория смыслов» в августе 2016 г. подчеркнула, что медицина XXI века обязана быть, во-первых, персонализированной и предиктивной, т. е. учитывать особенности строения генома каждого человека, обуславливающие уникальный белковый спектр каждого организма; во-вторых, профилактической, т. е. предполагающей в первую очередь сопровождение здоровых людей, а не лечение больных. В-третьих, предполагается первоочередное развитие фармакогенетического направления, обеспечивающего индивидуализиро-

¹ Контактная информация:
koshelevaiv@rmapo.ru

ванный выбор препаратов и их доз для каждого больного внутри стандартных подходов, основанный на определении индивидуальной генетической предрасположенности.

Очевидно, что значение каждого из факторов мультифакториального патогенеза АтД может быть разным для каждого больного. Следовательно, патогенетически обоснованные системы лечения и профилактики, в соответствии с современными тенденциями в медицине, обязаны быть персонализированными и учитывать степень важности того или иного патогенетического фактора для каждого конкретного больного АтД. Таким образом, основой оптимального персонализированного лечебного подхода и индивидуальной системы профилактики обострений АтД, учитывающих основные патогенетические факторы заболевания, являются молекулярно-генетические исследования.

Среди определенных к настоящему времени групп «генов-кандидатов», определяющих развитие АтД, наибольший интерес представляют изменения нуклеотидной последовательности в генах белков цитокиновой сети, в частности в генах интерлейкинов-4, 10, 13 (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), приводящих к формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в том числе к АтД, путем взаимодействия со своими рецепторами на В-клетках и активации синтеза иммуноглобулина Е (IgE). ИЛ-4 является ключевым цитокином, необходимым для дифференцировки Т-хелперов второго типа (Th2) и продукции IgE. ИЛ-4 подавляет продукцию интерферона гамма и иммунный ответ по Th1-типу, способствует синтезу IgE. Кроме того, он стимулирует экспрессию сосудистых молекул адгезии, которые обеспечивают миграцию эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления, т. е. клеточную инфильтрацию, характерную для развития поздней фазы atopической реакции. При наличии островоспалительных изменений в участках кожного поражения определялось повышение продукции ИЛ-4 [2]. ИЛ-13 функционально и структурно сходен с ИЛ-4 и опосредует ряд физиологических изменений (повышение уровня IgE, увеличение числа эозинофилов, тучных клеток и др.), которые происходят в тканях при аллергическом воспалении. ИЛ-13 принимает участие в дифференцировке Th0-лимфоцитов в Th2 в пери-

од развития эффективной фазы аллергического воспаления. ИЛ-13 тормозит продукцию провоспалительных медиаторов макрофагами и моноцитами, таких как простогландины, реактивные формы кислорода, оксид азота. Таким образом, определение сыровоточных уровней ИЛ-4 и функционально и структурно сходного с ним ИЛ-13 у больных с различными иммунологическими вариантами АтД может способствовать пониманию их роли в патогенезе заболевания у каждого конкретного больного, в частности, при IgE-зависимом варианте течения АтД. Основной функцией иммунорегуляторного ИЛ-10 является защита ткани от повреждения при воспалении. ИЛ-10 подавляет секрецию цитокинов Т-хелперами 1-го типа, контролируя таким образом баланс Th1/Th2 и осуществляя регуляцию воспалительного ответа по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-10 индуцирует терминальную дифференцировку В-клеток в плазматические, обуславливая аллергическую реактивность организма [3]. У больных АтД с повышенным уровнем ИЛ-10 в коже отмечается ослабление противоинфекционной защиты вследствие снижения содержания антимикробных пептидов [4] и, следовательно, повышается риск развития инфекционных осложнений на коже больных АтД.

Производство цитокинов кодируется генами, в которых часто определяются однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP). Эти генетические вариации вносят важный вклад в индивидуальные особенности иммунного ответа и течение иммунозависимых заболеваний. Некоторые из известных SNP генов цитокинов располагаются в регуляторных участках генов и могут напрямую влиять на их транскрипционную активность и, как следствие, концентрацию данного цитокина в плазме крови [5, 6]. Показано, что полиморфизм в различных участках генов рецепторов для цитокинов оказывает влияние на продукцию соответствующего белка, что может обуславливать изменение действия цитокинов [7]. В ряде исследований, проведенных в различных популяциях, выявлено сцепление аллергических заболеваний с хромосомной областью 5q31–33 [8], в которой локализован кластер Th2, в том числе гены ИЛ-4 и ИЛ-13, участвующие в развитии IgE-опосредованного воспаления [9]. Выявлена ассоциа-

ция замен в промоторной области гена ИЛ-10 с развитием АтД у детей в Корее, что, возможно, обуславливает повышенную продукцию ИЛ-10 [10]. Однако сведения об исследованиях полиморфизмов генов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 у пациентов с АтД в России недостаточны.

Таким образом, известно, что изменения нуклеотидной последовательности генов, кодирующих цитокины-регуляторы развития аллергического воспалительного процесса, приводят к нарушениям иммунных реакций и формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в частности АтД. Молекулярно-генетические исследования АтД последних лет значительно расширили знания о генетических факторах, обуславливающих наследственную предрасположенность к данному заболеванию, и позволили рассматривать АтД как патологию, обусловленную реализацией фенотипа, т. е. проявлением генотипа, опосредованного рядом внешнесредовых факторов. Значение цитокинов и, в частности, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 в развитии иммунного воспаления при АтД показано достаточно доказательно.

Очевидно, что способность оказывать влияние на факторы иммунопатогенеза АтД определяет эффективность метода лечения. Тенденция к ремиссии кожного процесса у больных АтД в летнее время и обострения заболевания в осенне-зимний период долгое время предопределяли климатотерапию как наиболее радикальный способ профилактики обострений кожного процесса, а также способствовали развитию фототерапии, начавшемуся с середины XX века. К настоящему времени стало известно, что фототерапия лучами УФ-спектра, применяемая для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения АтД, способна оказывать нормализующее влияние на их иммунный статус. К настоящему времени установлено, что действие УФ-облучения на организм человека может быть разным — в зависимости от параметров примененного физического фактора. Проникающая способность того или иного вида излучения через кожу человека зависит от длины волны, что важно при назначении лечения кожных болезней, когда патологический процесс локализуется в различных слоях кожи. Так, например, средневолновые лучи (УФ-В) проникают через роговой слой и достигают

шиповатого слоя эпидермиса, длинноволновые лучи (УФ-А) — сосочкового и сетчатого слоев дермы, а инфракрасные (ИК) лучи, проходя через эпидермис и дерму, достигают подкожной жировой клетчатки.

В настоящее время в дерматологии применяются следующие виды фототерапии:

- 1) фотохимиотерапия (ПУВА) — сочетание применения длинноволнового УФ-облучения (УФ-А) с фотосенсибилизаторами;
- 2) селективная фототерапия (СФТ) — комбинация средневолнового излучения при длине волн 295–330 нм с длинноволновым УФ-облучением (УФА);
- 3) узкополосная УФ-В-фототерапия с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм;
- 4) фототерапия с применением длинноволнового УФ-облучения узкого спектра (УФА-1) при длине волны 370 нм.

Научные достижения в фотоиммунологии и молекулярной биологии позволили объяснить механизм действия различных видов фототерапии при АтД. Наиболее эффективным методом признана фотохимиотерапия (ПУВА), однако именно у этого метода лечения отмечено наибольшее количество побочных явлений: пероральное применение фотосенсибилизаторов фурокумаринового ряда может сопровождаться тошнотой, эпигастральным дискомфортом, а при патологии пищеварительного тракта, которая часто сопровождает АтД, прием внутрь данных препаратов вообще противопоказан. Кроме того, применение УФ-А-облучения чревато риском развития катаракты, а также рака кожи.

Ряд исследований сообщают о воздействии длинноволнового и средневолнового облучения на программированную гибель клетки. Отмечено также, что длинноволновой спектр уменьшает воспаление кожи путем возможной модуляции лимфоцитов — «естественных киллеров» (NK), а также индуцирует выработку цитокинов, нейропептидов и простагландинов. Имеются данные о супрессивном действии средневолнового спектра на продукцию антигенов *S. aureus*, что значительно повышает эффективность терапии осложненного АтД после воздействия длинноволнового излучения [11].

Применение УФ-В-облучения (290–320 нм) является старейшим методом фототерапии. Благодаря использо-

ванию флуоресцентных и ртутных ламп, схемы с применением УФ-В-лучей оставались методами выбора на протяжении длительного времени. Показано, что УФ-В оказывает иммуносупрессивное действие, ингибируя презентацию антигена и индуцируя высвобождение иммуносупрессивных цитокинов. Данный вид фототерапии избирательно ингибирует Th1-иммунный ответ и даже способен изменять иммунные реакции в сторону Th2-типа. При длительно протекающем АтД наблюдается сдвиг в сторону Th1-реакций, и вызванная УФ-В-фототерапией иммуносупрессия оказывает положительное влияние; при этом длительно существующие на коже очаги поражения лучше отвечают на воздействие УФ-В, чем недавно появившиеся [12].

Большей эффективностью по сравнению с широкополосной УФ-В-терапией обладает комбинированная терапия УФ-А- и УФ-В-излучением. СФТ позволяет достичь клинического эффекта при лечении АтД без использования фотосенсибилизаторов. Более высокую терапевтическую эффективность имеет фототерапия УФ-В-лучами спектра 311 нм (узкополосная), которая по клиническим результатам сопоставима с ПУВА-терапией. В большей степени этот вид фототерапии исследован у больных псориазом; в частности, установлено, что положительный клинический эффект коррелирует с достоверным снижением изначально повышенных уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-2 и интерферона гамма и с повышением изначально сниженного уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 [13]. Отмечено нормализующее действие узкополосной (311 нм) фототерапии на патологически трансформированные клеточные структуры эпидермиса и дермы, что подтверждает противовоспалительный эффект узкополосного спектра ультрафиолета на кожные покровы пациентов с АтД [14]. В исследовании Т.А. Горячевой (2009) на основании мониторинга морфологических изменений пораженной кожи у больных АтД установлено выраженное нормализующее влияние узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии на патологически измененную структуру дермы и эпидермиса, включая количество тучных клеток, что также подтверждает противовоспалительное действие данного вида лечения на кожу больных АтД. При

этом данный вид фототерапии более безопасен: среди наблюдаемых в ближайшие и отдаленные сроки (от полутора до четырех лет) 44 больных с тяжелым и среднетяжелым течением АтД ни у одного из них ни клинически, ни гистологически не было обнаружено какого-либо малигнизующего или же деструктивного действия узкополосной средневолновой фототерапии [15].

По данным А.Г. Богадельниковой и соавт., в результате лечения СФТ спектра 311 нм достоверно снижался изначально повышенный уровень ИЛ-4, оставаясь, однако, выше нормы. Снижение уровня сывороточного цитокина ИЛ-4 коррелировало с улучшением кожного статуса [16]. Однако иммуномодулирующая активность этого вида фототерапии может отличаться в зависимости от возраста больных и, возможно, клинической картины и тяжести течения АтД. А.Н. Платонова (2010) в своей работе выявила влияние комплексной терапии с включением узкополосной средневолновой УФ-терапии с длиной волны 311 нм на динамику уровня противовоспалительных цитокинов у детей, страдающих АтД. В результате лечения было установлено снижение уровня ИЛ-13 в 1,5 раза по сравнению с исходными значениями, однако уровень ИЛ-4 как до, так и после лечения определялся в пределах нормы [17].

При изучении уровня в крови цитокинов у больных АтД в исследовании С.А. Монахова и соавт. (2012) было выявлено достоверное увеличение уровня ИЛ-4, что закономерно коррелировало с повышенным содержанием IgE, повышением иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8) за счет увеличения содержания CD4-хелперов и снижения содержания CD8-цитотоксических Т-лимфоцитов, сдерживающих иммунный ответ на фоне снижения общего числа Т-лимфоцитов. Исследованные в динамике под влиянием СФТ 311 нм показатели клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового статуса больных АтД свидетельствовали о том, что действие метода не ограничивается статистически значимым снижением изначально повышенного содержания ИЛ-4. Отмечено модулирующее влияние как на клеточное звено иммунитета (иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 приближался к норме из-за снижения содержания Т-хелперов и повышения цитотокси-

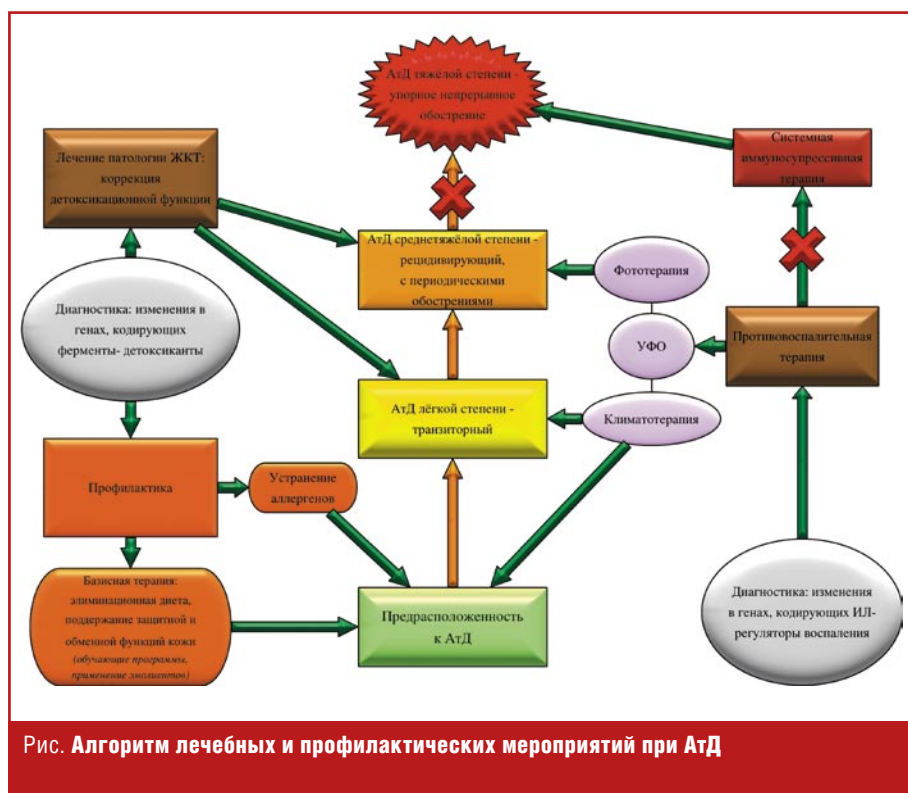


Рис. Алгоритм лечебных и профилактических мероприятий при АтД

ческих Т-лимфоцитов), так и на гуморальное (повышение содержания IgA, снижение IgM и IgE в сыворотке крови и их нормализация) [18].

Терапия, в которой применяются средние (30–40 Дж/см²) и низкие (5–20 Дж/см²) дозы ультрафиолетового излучения УФА-1-диапазона при длине волны 350–400 нм, признана действенным методом лечения пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения. В основе механизма действия УФА-1 лежат иммуномодулирующие, противовоспалительные и антифиброзные эффекты, которые опосредуются через индукцию апоптоза клеток кожи, модуляцию экспрессии клеточных рецепторов, регуляцию продукции цитокинов и других медиаторов межклеточного взаимодействия [19]. При обследовании 30 пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения благоприятный терапевтический результат отмечался более чем у 95% больных (28 человек): улучшение у 45,2%, клиническое выздоровление у 50%. Степень тяжести кожного процесса по SCORAD снижалась примерно в 4,3 раза, а продолжительность ремиссии по сравнению с исходными данными увеличивалась в 5,2 раза. Таким образом, был сделан вывод, что назначение УФА-1-терапии больным с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, получающим общепринятую терапию, повышает эффективность лече-

ния. Установлено, что УФА-1-терапия приводит к существенному снижению содержания CD4+ лимфоцитов и интерферона-гамма в очагах поражения кожи, что свидетельствует о ее иммуносупрессивном действии [20].

G. von Kobyletzki и соавт. при лечении больных АтД средними дозами УФА-1-излучения наряду с улучшением клинической картины заболевания отметили значительное снижение в крови растворимых рецепторов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также эозинофильного катионного белка, что является косвенным доказательством уменьшения активности эозинофилов и Т-хелперов [21]. N. Smit et al. и R. Musson et al. в своих исследованиях выявили, что облучение УФА-1-светом приводит к эффектам, наблюдаемым при воздействии ингибиторами кальциневрина, и способно снижать активность кальциневрина в различных клеточных культурах (клетках Т-лимфоцитов, фибробластах и кератиноцитах кожи, мононуклеарных клетках крови) [22, 23]. Кроме того, в клетках Т-лимфоцитов и мононуклеарных клетках крови авторами обнаружено уменьшение под действием данного вида облучения содержания ИЛ-4 и ИЛ-10, продукция которых контролируется путем Ca²⁺ — кальциневрина. В меньшей степени изучено влияние фототерапии на уровень ИЛ-10; M. Grewe и соавт. (1995) в исследованиях на культурах кератиноци-

тов человека выявили способность УФА-1-излучения, как и УФ-В-света, дозозависимо увеличивать экспрессию мРНК и секрецию белка ИЛ-10, оказывающего супрессивное действие на синтез интерферона-гамма и обладающего противовоспалительной активностью [24].

Таким образом, установлено, что различные виды фототерапии влияют на иммунные показатели у больных АтД, в частности, на сывороточные уровни цитокинов, регулирующих развитие воспаления, и, следовательно, являются патогенетически обоснованными. Однако анализ большинства исследований показывает, что изолированное определение цитокинов как биомаркеров АтД имеет невысокую чувствительность и специфичность, зачастую полученные результаты носят противоречивый характер, следствием чего является необходимость расширения поиска прогностических факторов развития АтД и их комбинаций. Это определяет направление научного поиска в сторону комплексного изучения генетических механизмов АтД. Комплексный анализ сывороточных уровней регулирующих возникновение и развитие воспалительного процесса интерлейкинов и генетического полиморфизма в их генах даст возможность повысить эффективность диагностики и лечения АтД, выявлять факторы риска и строить систему своевременного прогнозирования развития АтД и вариантов его протекания персонализированно для каждого больного. Полученные знания также могут быть полезными при составлении плана лечения больных АтД с индивидуальным подбором фототерапии.

В патогенезе АтД также важное значение имеют изменения генов, кодирующих ферменты-детоксиканты (глутатион-S-трансферазы), которые участвуют в метаболизме ряда эндогенных веществ, реализуют воспалительные и аллергические реакции и, следовательно, играют исключительно важную роль в развитии генетически детерминированных (но в большой степени зависящих также от факторов внешней среды) заболеваний, к числу которых относится также и АтД. Установлено, что генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы влияет на формирование и течение «атопической триады»: АтД, бронхиальной астмы и аллергического ринита. На основании оценки полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы

определены генетические маркеры благоприятного и неблагоприятного прогноза АтД. Показано, что наличие определенных генотипов (или комбинаций мутантных генотипов) ферментов детоксикации ассоциированы с риском развития тяжелого течения АтД, диффузного поражения кожи и предрасполагают к частым обострениям и раннему появлению на коже пролиферативных изменений [25, 26]. Таким образом, очевидно, что определение полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз может рекомендоваться для раннего определения прогноза клинического течения АтД, т. е. дает возможность на начальных этапах оценить риск развития тяжелых форм заболевания и разработать индивидуальную программу профилактики, исключив ряд неблагоприятных факторов: например, курение, в том числе пассивное, а также приняв меры по устранению пищевой аллергии.

Заключение

На сегодняшний день известно, что в патогенезе АтД важнейшая роль принадлежит наследственно обусловленным иммунным нарушениям и сочетанному действию факторов риска, которые при определенных условиях инициируют патологический процесс и влияют в дальнейшем на его течение. При этом роли известных патогенетических факторов у разных больных АтД неравнозначны, и стандартизованный подход к лечению зачастую приводит к его неэффективности.

Молекулярно-генетические исследования АтД последних лет значительно расширили знания о генетических факторах, обуславливающих наследственную предрасположенность к данному заболеванию. Определены гены, полиморфные варианты которых ассоциированы с АтД, однако результаты исследований характеризуются значительной межпопуляционной вариабельностью, что и определяет дальнейшее направление научного поиска в сторону выявления комбинации прогностических факторов развития АтД. Это позволит выстроить план индивидуализированной системы лечения и профилактики обострений АтД, предотвратить переход заболевания в тяжелую степень протекания и избежать, таким образом, негативных побочных эффектов от необходимости назначения «therapia magna» — системной иммуносупрессивной терапии (рис.). ■

Литература

1. Прошутинская Д. В., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkovkozhi/atopicheskiy_dermatit.
2. Чебуркин А. А., Смолкин Ю. С. Профилактика атопического дерматита // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2004. № 1. С. 59.
3. Белова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008. № 1. С. 41–55.
4. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 34. P. 1151–1160.
5. Симбирцев А. С., Громова А. Ю., Рыдловская А. В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета // Медицинский академический журнал. 2006. Т. 6. № 1. С. 144–150.
6. Ризванова Ф. Ф., Пикуза О. И., Файзуллина Р. А. и соавт. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. № 6 (45). С. 41–43.
7. Бодиевкова Г. М., Тумова Ж. В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) // Advances in Current Natural sciences. 2015. № 1. P. 616–61.
8. Barnes K. C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125 (1). P. 16–29.
9. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // Allergol. Int. 2008. Vol. 57 (1). P. 39–56.
10. Sohn M. H., Song J. S., Kim K. W. et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphism in children with atopic dermatitis // J. Pediatr. 2007. Vol. 150 (1). P. 106–108.
11. Yoshimura-Mishima M., Akamatsu H., Namura S., Horio T. // J. Dermatol. Ski. 1999. Vol. 19, № 1. P. 31–36.
12. George S. A., Bilsland D. J., Johnson B. E., Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB airconditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis // Br J Dermatol. 1993. 128 (1): 49–56.
13. Талыбова А. М. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2011. С. 24.
14. Алипов Н. В. Фототерапия при атопическом дерматите: современные возможности применения (обзор) // Дерматовенерология. 2014. С. 518–521.
15. Горячева Т. А., Самсонов В. А., Надгереева О. В., Волнухин В. А. Клинические результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 3. С. 22–25.
16. Богдельникова А., Олисова О. Влияние селективной фототерапии узкого спектра 311 нм на некоторые показатели иммунного статуса у больных атопическим дерматитом // Врач. 2007. № 2. С. 63–64.
17. Платонова А. Н. Узкополосное средневолновое УФ-излучение в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2010. С. 24.
18. Монахов С. А., Корчажкина Н. Б., Олисова О. Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. С. 25–27.
19. Волнухин В. А., Самсонов В. А. УФА-1 терапия локализованной склеродермии и других заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 52–54.
20. Авиденко И. Н., Кубанов А. А. Эффективность дальнейшей длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 61–63.
21. Von Kobyletzki G. et al. Circulating activation markers of severe atopic dermatitis following ultraviolet A1 cold light phototherapy: eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-4 receptor // Br J Dermatol. 1999; 140 (5): 966–968.
22. Smit N., Musson R., Romijn F. et al. Effects of ultraviolet A-1 radiation on calcineurin activity and cytokine production in (skin) cell cultures // Photochem Photobiol. 2010; 86 (2): 360–366.
23. Musson R. E., Mullenders L. H., Smit N. P. Effects of arsenite and UVA — 1 radiation on calcineurin signaling // Mutat Res. 2012; 735 (1–2): 32–38.
24. Grewe M., Gyufko K., Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation // J Invest Dermatol. 1995; 104 (1): 3–6.
25. Беляева Л. М., Панулина Н. И., Микельчик Н. В. и соавт. Дифференциально-диагностические признаки изолированных и сочетанных форм атопических болезней у детей // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2010. № 5. С. 25–34.
26. Ляпунова А. А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у детей с атопическим дерматитом. Автореф. дис. ... к.м.н. Новосибирск, 2004. 20 с.

Аспекты патогенеза и современной терапии акне

А. А. Кубанов, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Сысоева¹, кандидат медицинских наук

А. С. Бишарова, кандидат медицинских наук

И. Б. Мерцалова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье приведены современные данные о патогенезе, особенностях клинической картины в разные возрастные периоды, классификация, основы диагностики акне. Представлены методы лечения акне, согласно клиническим рекомендациям, с подробным описанием особенностей применения, нежелательных и побочных эффектов препаратов.

Ключевые слова: акне, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение.

Abstract. The article represents current data on the pathogenesis, clinical forms of acne vulgaris at different age periods, classification. Methods of acne treatment, with peculiarities of application and detailed description of adverse and side effect of preparations are represented.

Keywords: acne vulgaris, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment.

Акне (угри, acne vulgaris) — одно из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи, возникающее у 80% подростков и в большинстве случаев являющееся физиологической нормой. Однако у части больных акне проявляются глубокими воспалительными элементами, возникают и рецидивируют в детском или во взрослом возрасте, чаще на фоне патологических состояний, обусловленных гиперандрогемией [1, 2].

Основными этиологическими факторами этого заболевания являются генетически обусловленная на уровне кожи гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез. Известны факторы, которые способствуют реализации генетической предрасположенности и более тяжелому течению акне. К ним относят: комедогенные косметические средства, неправильный уход за кожей (косметические акне), плотно сидящие головные уборы, трение от лямок рюкзака (механические акне), эндокринные расстройства, чаще связанные с гиперандрогемией (врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром поликистозных яичников и др.), особенности питания пациента (чрезмерное употребление пищи с повышенным содержанием углеводов), прием медицинских препаратов (глюкокортикостероиды, анаболические гормоны,

некоторые противоэpileптические препараты, витамины группы В) [3].

Известно четыре взаимно влияющих друг на друга звена патогенеза акне:

- 1) увеличение продукции кожного сала;
- 2) воспаление;
- 3) избыточный фолликулярный гиперкератоз;
- 4) размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

Исследования последних лет продемонстрировали, что воспалительные реакции в сально-волосном фолликуле предшествуют гиперкератозу. Цитокины, вырабатываемые CD4+ Т-клетками и макрофагами, действуют на эндотелиальные клетки, которые в свою очередь выделяют воспалительные медиаторы, такие как молекулы-1 сосудисто-клеточной адгезии (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DR, запускающая воспалительную реакцию в сосудах вокруг сально-волосного фолликула [4].

P. acnes также способствуют воспалению в сальной железе и в фолликулярном канале. Доказано, что *P. acnes* активирует toll-подобные рецепторы 2-го типа на моноцитах и нейтрофилах [5]. Стимуляция toll-подобных рецепторов 2-го типа приводит к образованию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов-12 и 8 и фактора некроза опухолей. По данным G. F. Webster (1998) генетически детерминированной чувствительностью иммунных клеток к *P. acnes* можно объяснить, почему некоторые пациенты страдают воспалительными формами

акне, а другие только комедональными акне [6].

При формировании акне нарушается кинетика кератиноцитов в выводных протоках сальных желез и фолликулярного канала, происходит изменение взаимосвязанных процессов — пролиферации, дифференцировки, миграции клеток и их слушивания. Возникает фолликулярный гиперкератоз, образуются «микрокомедоны», которые клинически не определяются, а затем и комедоны. При гиперкератозе инфраинфундибулома (проксимальный отдел фолликулярного канала) выводное отверстие расширено, открыто, поэтому образуется открытый черный комедон, а при гиперкератозе акроинфундибулома (дистальный отдел фолликулярного канала) формируется закрытый белый комедон [7].

Избыток кожного сала является еще одним ключевым фактором развития акне. Секреция кожного сала регулируется рядом различных гормонов и медиаторов, чаще всего ее считают индикатором андрогенной активности. Рецепторы к андрогенам экспрессированы преимущественно в базальных себоцитах. На поверхности себоцитов и в цитоплазме находится фермент 5 альфа-редуктаза 1-го типа, который превращает свободный тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ) [7, 8]. ДГТ более активно, по сравнению с тестостероном, взаимодействует с рецепторами андрогенов в себоците. После связывания его с рецептором ДГТ перемещается в ядро и инициирует транскрипцию андроген-чувствительных

¹ Контактная информация:
idermatolog@gmail.com

генов, что приводит к усилению синтеза жирных кислот, триглицеридов, сквалена и холестерина. Установлено, что увеличение размера сальной железы пропорционально активности фермента 5 альфа-редуктазы 1-го типа.

Кроме этого, андрогены оказывают свое действие на сальные железы, увеличивая пролиферацию себоцитов и производство липидов через SREBP (стерол регуляторный элемент-связывающий протеин) [9]. Факторы подсемейства SREBP являются центральным звеном регуляции гомеостаза холестерина в клетке. В экспериментах было показано, что подавление SREBP снижает синтез липидов в себоците до 50%.

В сальных железах присутствуют рецепторы не только к андрогенам, но и к меланокортинам (адренокортикотропный и меланостимулирующий гормоны), к инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1), который является важнейшим эндокринным посредником соматотропного гормона в периферических тканях. Существуют доказательства того, что ИФР-1 наряду с фактором роста эпидермиса, фактором роста кератиноцитов способствует увеличению размеров сальной железы [10], а меланокортины являются маркерами дифференцировки себоцитов [11].

Известно, что избыточное салоотделение обнаруживают у лиц с повышенным тонусом вегетативной нервной системы. Усиление тонуса вегетативных нервных волокон, иннервирующих мышцу, поднимающую волос, приводит к более быстрому опорожнению кожного сала из сальных желез, связанных с волосяным фолликулом. Кроме этого, салоотделение возрастает при различных поражениях коры и подкорковых структур головного мозга (инсульт, энцефалит, паркинсонизм, дисэнцефальные нарушения), а также у больных с психическими заболеваниями (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия) [12].

Последние десятилетия большое значение в регуляции секреции сальных желез придается нейропептидам, рецепторы к которым выявлены на себоците. На себоцитах экспрессированы рецепторы к нескольким нейропептидам: кортикотропин-рилизинг-гормону, меланокортину, вазоактивному кишечному пептиду, субстанции Р. Эти рецепторы, связываясь с лигандами, стимулируют липогенез, метаболизм гормонов в себоците и выработку воспалительных цитокинов [13].

Условия, которые возникают в сально-волосяном фолликуле при его окклюзии роговыми массами, являются оптимальными для размножения резидентной

анаэробной липофильной микрофлоры. *P. acnes* активно развиваются в анаэробных условиях, поэтому в открытых и закрытых комедонах, где они получают питательный субстрат и благоприятные условия для размножения, количество микроорганизмов значительно возрастает и метаболическая активность их увеличивается. Эти микроорганизмы хотя и являются представителями нормальной флоры кожи, в таких условиях, обильно размножаясь, выделяют много веществ, повреждающих стенки протоков и желез, содержимое которых не имеет свободного выхода [3, 7, 14].

Классификация МКБ X [2]

- L70.0 Угри обыкновенные [*acne vulgaris*].
- L70.1 Угри шаровидные.
- L70.2 Угри осповидные. Угри некротические милиарные.
- L70.3 Угри тропические.
- L70.4 Детские угри.
- L70.5 *Acne excoriee des jeunes filles*.
- L70.8 Другие угри.
- L73.0 Угри келоидные.

Наиболее полной, учитывающей возрастные особенности и формы течения акне, считается клиническая классификация, предложенная Plewig и Kligman в 1993 г. [14].

1. Юношеские угри (*acne juveniles*):
 - а) комедоны (*acne comedonica*);
 - б) папулопустулезные угри (*acne papulopustulosa*);
 - в) узловато-кистозные угри (*acne nodulocystica*);
 - г) молниеносные угри (*acne fulminans*).
2. Угри взрослых (*acne adultorum*):
 - а) поздние угри (*acne tarda*);
 - б) инверсные угри (*acne inversa*; *hidradenitis suppurativa*);
 - в) «bodybuilding acne»;
 - г) конглобатные угри (*acne conglobata*);
 - д) *pyoderma faciale*.
3. Угри детского возраста (*childhood acne*):
 - а) угри новорожденных (*acne neonatorum*);
 - б) угри детей (*acne infantum*).
4. Угри, вызванные экзогенными причинами (*acne venenata, cosmetic acne, contact acne*).
5. Угри, вызванные механическими факторами (*acne mechanica*).
6. Акнеформные высыпания.

По степени тяжести акне подразделяют на:

- 1) комедональные акне;
- 2) папулопустулезные акне легкой и средней степени тяжести;
- 3) папулопустулезные акне тяжелые/узловатые акне средней степени тяжести;

- 4) тяжелые узловатые акне (конглобатные акне).

Клиническая картина

Клиническая картина акне новорожденных чаще проявляется единичными или множественными поверхностными папулопустулами, реже закрытыми и открытыми комедонами и милиумами. Возникают у 20–50% детей на фоне гормонального криза новорожденных и в большинстве случаев самостоятельно регрессируют без следа в течение 2 недель.

Детские акне наблюдаются редко. Они могут быть продолжением персистирующих акне новорожденных или возникать впервые во втором полугодии жизни и существовать до 3–4, реже до 5 лет. Причина появления акне в этот период жизни не всегда ясна, в младенческом возрасте нет физиологических причин формирования акне. Часто акне в этом возрасте связано с гиперандрогемией. Гиперпродукция андрогенов может возникнуть, например, при врожденной гиперплазии коры надпочечников, вирилизующих опухолях и др. Таким образом, для этой возрастной категории пациентов обязательной является консультация эндокринолога.

Клинически младенческие и детские акне чаще проявляются сочетанием воспалительных и невоспалительных высыпаний, реже только комедонами. Степень воспалительных акне может варьировать от поверхностных папулопустулезных до тяжелых конглобатных форм. Известно о неблагоприятном прогностическом значении детских акне. У лиц, перенесших акне в младенчестве, в пубертатном возрасте могут развиваться тяжелые формы акне [15].

Юношеские акне начинаются в препубертатный период с себореи и единичных комедонов, чаще локализованных в области центральной части лица (нос, лоб, подбородок).

У основной части пациентов, находящихся в пубертатном периоде, акне носит физиологический, ограниченный характер и легкую степень тяжести. Процесс проявляется умеренной себореей, закрытыми и открытыми комедонами, а также единичными милиарными папулопустулами, которые регрессируют без рубцовых изменений.

Примерно в 15–20% случаев юношеских акне тяжесть течения заболевания более выражена, что доставляет пациентам глубокие переживания и физические страдания, требует специального медикаментозного лечения, адекватного тяжести заболевания, побуждает пациентов обратиться к врачу.

При средней степени тяжести процесс характеризуется множественными комедонами, папулопустулами, узловыми элементами, которые могут сопровождаться формированием рубцов, поствоспалительных пятен.

Акне тяжелой степени проявляются, наряду с комедонами, глубокими воспалительными узлами. Количество таких воспалительных элементов может варьировать от единичных до множественных, сливающихся между собой в инфильтрированные очаги с формированием фистул и свищевых ходов, а затем разрешающихся тяжелыми, чаще атрофическими рубцами. Для диагностирования у пациента акне тяжелой степени и назначения адекватного степени воспаления лечения достаточно одного конглобатного элемента [16].

Акне взрослых могут быть продолжением высыпаний, существовавших с пубертатного возраста, или возникать через несколько лет после окончания юношеских акне, а в некоторых случаях, чаще у женщин, начало заболевания может приходиться на зрелый возраст (поздние акне). Поздно появляющиеся и персистирующие акне вызывают особый интерес специалистов, хотя нет четкого согласия о том, с какого возраста относить пациентов к этой группе и в каком возрасте должно закончиться естественное течение «физиологических» акне [17].

Гиперандрогенные акне у больных женского пола появляются при синдроме поликистоза яичников, врожденной гиперплазии коры надпочечников, вирилизующих опухолях яичников и надпочечников, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, болезни Иценко—Кушинга и т. д. Таким образом, необходимо дифференцировать акне, развившиеся в условиях физиологического пубертата, и акне, связанные с патологическими гиперандрогенными состояниями [2, 3, 16].

Диагностика

Диагноз «акне» устанавливается клинически. При наличии у женщин дисменореи, гирсутизма и других признаков гиперандрогенной дерматопатии необходимо гормональное исследование: на 5–7 день менструального цикла общий тестостерон и/или свободный тестостерон, дигидроэпиандростерон сульфат, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны.

В случае наличия рефрактерных к антибактериальной терапии пустул необходим посев с кожи для исключения фолликулита, вызванного грам(–) возбудителями [2, 18].

Диета

Основными диетическими мероприятиями должны являться диета с низким содержанием простых углеводов и отказ от фастфуда [18].

Лечение акне основано на принципах доказательной медицины с использованием рейтинговой схемы для оценки силы рекомендаций. Принято выделять высокий, средний и низкий уровни степени рекомендаций [2].

Рекомендации по лечению комедональных акне

Высокая степень рекомендаций:

- Нет.

Средняя степень рекомендаций:

- Топические ретиноиды (адапален).

Адапален влияет на процессы кератинизации фолликулов путем избирательного связывания специфических ядерных γ -рецепторов ретиноевой кислоты эпидермоцитов. Активация α -рецепторов влияет на активность клеточной пролиферации, а γ -рецепторов — на процесс дифференцировки. Селективность связывания адапалена только с ядерными RAR- γ -рецепторами (не взаимодействует с RAR- α) обеспечивает лучшую переносимость и минимальные побочные эффекты по сравнению с третиноином.

Адапален применяется после очищения кожи или умывания на пораженные участки кожи (лицо, туловище) 1 раз в день на ночь. Терапевтический эффект отмечается уже через 4–8 дней, стойкое клиническое улучшение — через 3 месяца, после чего необходимо применение препарата в поддерживающем режиме (2–3 в неделю) — от нескольких месяцев до нескольких лет. Особенностью препарата является возникновение шелушения кожи через 3–7 дней после начала использования, что связано с основным действием препарата на процессы кератинизации и десквамации. Это шелушение чаще всего не сопровождается раздражением и покраснением кожи и самостоятельно купируется через 10–14 дней. В период активного шелушения кожи необходимо назначение в утренние и/или дневные часы увлажнения косметическими средствами, не содержащими комедогенных веществ и ретинола [20].

Низкая степень рекомендаций:

- Бензоила пероксид.

Бензоила пероксид обладает противомикробной активностью в отношении *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis* за счет окислительного эффекта свободного кислорода, оказывает кератолитическое действие. Применение бензоила пероксида не сопровождается развити-

ем бактериальной резистентности и даже предотвращает ее появление при комбинированном сочетании с антибиотиками, в частности эритромицином. Выпускается в форме геля 2,5–5%. Применяют 1–2 раза в сутки наружно, наносят точно на воспалительные элементы. Побочное действие: в редких случаях местное покраснение, шелушение, аллергические реакции. Не рекомендуется применение геля на кожу при повреждении ее целостности. Терапевтический эффект развивается после 4 недель лечения, стойкое улучшение — после 3 месяцев лечения.

- Азелаиновая кислота.

Азелаиновая кислота нетоксична, немуtagenна и может быть назначена в период беременности и кормления грудью. Азелаиновая кислота нормализует процессы кератинизации в стенке волосяного фолликула, обладает антибактериальным (прежде всего в отношении *P. acnes*) и противовоспалительным действием. Крем (гель) наносят равномерно 2 раза в сутки на пораженную акне кожу. Улучшение наступает в среднем через 2–4 недели после начала лечения. Длительность курса составляет 3–4 месяца [21].

Рекомендации по лечению папулопустулезных акне (легкая и средняя степень тяжести)

Высокая степень рекомендаций:

- Комбинация адапалена и бензоила пероксида.

Адапален (0,1%) + бензоил пероксид (2,5%), гель применяется 1 раз в сутки перед сном, наносят на пораженные участки равномерно, тонким слоем, избегая попадания в глаза и на слизистую губ. Терапевтический эффект развивается через 1–4 недели лечения. Продолжительность лечения должна устанавливаться врачом на основании клинического состояния пациента. При необходимости курс лечения может составлять несколько месяцев [22].

- Комбинация клиндамицина и бензоила пероксида.

Клиндамицина фосфат, гель 1% или клиндамицина гидрохлорид, раствор для наружного применения 1%. Тонкий слой геля или раствора наносят на пораженную область кожи, 2 раза в день. Курс лечения составляет не более 6–8 недель.

Средняя степень рекомендаций:

- азелаиновая кислота; бензоила пероксид; топические ретиноиды;
- при распространенных поражениях — комбинация системных антибактериальных препаратов и адапалена;
- антибактериальные препараты: — доксициклин 100–200 мг в сутки перорально с общей длительностью

терапии не более 8 недель, тетрациклин 1,0 г в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель.

Применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *P. acnes* [2, 23].

Низкая степень рекомендаций:

- монотерапия голубым светом; комбинация эритромицина и третиноина; комбинация изотретиноина и эритромицина; цинк перорально;
- при распространенных поражениях — комбинация системных антибактериальных препаратов с бензоила пероксидом или адапаленом.

Рекомендации по лечению папулопустулезных акне тяжелой степени тяжести/узловатых акне средней степени тяжести

Высокая степень рекомендаций:

- монотерапия изотретиноином.

Изотретиноин 0,5 мг на кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 мг до 150 мг на кг массы тела, длительность лечения зависит от тяжести процесса и переносимости препарата и составляет от 16 до 24 недель.

Основные показания для назначения изотретиноина для перорального приема: тяжелые формы акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии; акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания; склонность к заживлению акне с образованием рубцов.

Препарат является потенциальным тератогеном и обладает побочными эффектами (наиболее часто отмечаются хейлит, сухость кожи, шелушение, реже — алопеция, конъюнктивит, головная боль, артралгии и др.) [24].

Средняя степень рекомендаций:

- системные антибактериальные препараты с комбинацией адапален + бензоила пероксид или с азелаиновой кислотой.

Низкая степень рекомендаций:

- антиандрогенные препараты в комбинации с системными антибактериальными препаратами; системные антибактериальные препараты в комбинации с бензоила пероксидом.

Рекомендации по лечению узловатых/конглобатных акне

Высокий уровень рекомендаций:

- монотерапия изотретиноином.

Средний уровень рекомендаций:

- системные антибактериальные препараты с азелаиновой кислотой.

Низкий уровень рекомендаций:

- антиандрогенные препараты + системные антибактериальные препараты;
- системные антибактериальные препараты + адапален, бензоила пероксид или комбинация адапален + бензоила пероксид.

Акне — гетерогенная группа заболеваний с полиморфными высыпаниями воспалительного и невоспалительного характера, которая может возникать в различные возрастные периоды и заставлять обращаться пациентов к врачам разного профиля: к педиатрам, дерматовенерологам, косметологам, гинекологам, эндокринологам. Основной причиной развития акне являются генетические особенности кожи пациента (анатомическое строение, рецепторное, ферментное и иммунное функционирование сальных желез, сально-волосного фолликула). Способствуют реализации генетической предрасположенности и рецидивированию акне системные эндокринные нарушения, прием некоторых медикаментозных средств, использование комедогенной косметики. Лечение акне патогенетическое, то есть каждое звено патогенеза является мишенью для терапии акне. Назначение препаратов, соответствующих форме и тяжести заболевания, с учетом особенностей обследования пациента приводит к значимому эстетическому результату, предотвращает появление рубцов и улучшает качество жизни пациентов. ■

Литература.

- Collier C. N., Harper J. C., Cafardi J. A., Cantrell W. C., Wang W., Foster K. W. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J Am Acad Dermatol. 2008, Jan. 58 (1): 56–59.
- Самцов А. В., Аравийская Е. П. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. РОДВК, 2015. С. 23.
- Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., Alikhan A., Baldwin H. E., Berson D. S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2016, May. 74 (5): 945–973.
- Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., Thomson K. F., Cunliffe W. J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J Invest Dermatol. 2003, Jul. 121 (1): 20–27.
- Kim J., Ochoa M. T., Krutjik S. R. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // J Immunol. 2002, Aug 1. 169 (3): 1535–1541.
- Webster G. F. Inflammatory acne represents hypersensitivity to Propionibacterium acnes // Dermatology. 1998. 196 (1): 80–81.
- Кубанова А. А., Акимов В. Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: Миа, 2009. 129–132 с.
- Allen M., Grachtchouk M., Sheng H. et al. Hedgehog signaling regulates sebaceous gland development // Am. J. Pathol. 2003. 163: 2173–2178.
- Shimano H., Horton J. D., Hammer R. E., Shimomura I., Brown M. S., Goldstein J. L. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1 a // J. Clin. Invest. 1996. 98: 1575–1584.
- Hodak E., Gottlieb A., Anzilotti M., Krueger J. The insulin-like growth factor I receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia // J. Invest. Dermatol. 1996. 106: 564–570.
- Zhang L., Li W. H. et al. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation // Peptides. 2006. 27: 413–420.
- Галлямова Ю. А. Себорея // Лечащий Врач. 2007. № 5. С. 23.
- Krause K., Schnitger A., Fimmel S., Glass E., Zouboulis C. C. Corticotropin-releasing hormone skin signalling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands // Horm Metab Res. 2007; 39: 166–170.
- Plewig G., Kligman A. M. Acneiform eruptions. In: Plewig G., Kligman A. M., editors. Acne and rosacea. 2 nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
- Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C., del Rosso J., Baldwin H., Friedlander S. F. et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne // Pediatrics. 2013, May. 131, Suppl 3: S163–186.
- Самцов А. В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография. М.: ООО «Ютком», 2009. 208 с.
- Shaw J. C., White L. E. Persistent acne in adult women // Arch Dermatol. 2001 Sep. 137 (9): 1252–1253.
- Bottomley W. W., Cunliffe W. J. Oral trimethoprim as a third-line antibiotic in the management of acne vulgaris // Dermatology. 1993. 187 (3): 193–196.
- Smith R. N., Mann N. J., Braue A., Makelainen H., Varigos G. A. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial // J Am Acad Dermatol. 2007 Aug. 57 (2): 247–256.
- Thiboutot D. M., Shalita A. R., Yamauchi P. S. et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study // Arch Dermatol. 2006; 142 (5): 597–602.
- Gollnick H. P., Graupe K., Zaumseil R. P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies // J Dtsch Dermatol Ges. 2004; 2: 841–847.
- Tan J., Gollnick H. P., Loesche C. et al. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients // J Dermatol Treat. 2011; 22 (4): 197–205.
- Bottomley W. W., Cunliffe W. J. Oral trimethoprim as a third-line antibiotic in the management of acne vulgaris // Dermatology. 1993. 187 (3): 193–196.
- Lee J. W., Yoo K. H., Park K. Y., Han T. Y., Li K., Seo S. J. et al. Effectiveness of Conventional, Low-dose and Intermittent Oral Isotretinoin in the Treatment of Acne: A Randomized, Controlled Comparative study // Br J Dermatol. 2010, Nov 29.

Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий

К. Ф. Хайретдинова

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные изучения выраженности тревожных и депрессивных расстройств, дерматологического индекса качества жизни больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий. Гендерные различия депрессии показали, что женщины (76,2%) были более подвержены депрессии, чем мужчины (23,8%). Тревожные расстройства средней выраженности у женщин регистрировались в 1,7 раза выше, чем у мужчин. В 88,7% случаев кожный процесс значительно влиял на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: красный плоский лишай, кожа, тревожные и депрессивные расстройства, качество жизни, триггерные факторы психологического стресса.

Abstract. The article presents the data of studying the severity of anxiety and depressive disorders, dermatological index of quality of life in patients with lichen planus, taking into account gender differences. Gender differences in depression have shown that women (76,2%) were more likely to be depressed than men (23,8%). On average, anxiety disorders severity in females was recorded 1,7 times higher than in men. In 88,7% of cases, skin process significantly influenced on the quality of life of patients.

Keywords: lichen planus, skin, anxiety and depressive disorders, quality of life, trigger factors of psychological stress.

В последние годы значительно возросла обращаемость больных с красным плоским лишаем, стали регистрироваться редко встречающиеся и трудно диагностируемые его формы. В общей структуре дерматологической заболеваемости красный плоский лишай составляет 2,5% и достигает до 35% среди болезней слизистой оболочки полости рта, у детей заболевание диагностируется в 1–10% случаев [1–4]. За последний период времени также заметно увеличилось число больных, ассоциированных с психоэндокринными и психоиммунологическими нарушениями [5–8]. Заболевание оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, может способствовать развитию тревоги и депрессии [9, 10]. По данным ряда авторов, в развитии красного плоского лишая одну из главных ролей играют психоэмоциональные расстройства, что подтверждается частым выявлением у таких больных астеноневротического, ипохондрического и депрессивного

синдромов, а также высокой корреляционной связью между реактивной тревожностью и распространенностью патологического процесса [11, 12]. Многими исследователями установлено, что стрессовые события, как правило, предшествуют развитию данной патологии [13–15]. При лечении дерматологических больных сопутствующее психическое состояние пациента и его влияние на качество жизни часто недооцениваются, что отражается на качестве проводимой терапии и продолжительности ремиссии. Высокая частота заболеваемости красным плоским лишаем, нередко с хроническим, рецидивирующим злокачественным течением, резистентность отдельных клинических форм к терапии, развитие коморбидных психических состояний определяют актуальность проблемы и диктуют необходимость более углубленного изучения этой патологии для улучшения психосоциального благополучия этих больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение выраженности тревожных и депрессивных расстройств, дерматологического индекса качества жизни больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 69 пациентов с красным плоским лишаем, из которых 53 были включены в исследование. Лица младше 18 лет, а также лица, имеющие сопутствующую психопатологию с продолжающимся лечением, были исключены из исследования. У всех пациентов диагностирован красный плоский лишай, среди них у 37 (69,8%) пациентов заболевание продолжалось более одного года, у 16 (30,2%) — менее одного года. Для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного (отношения в семье с родственниками, с друзьями, коллегами по работе, занятия спортом, сексом, социальная активность и т. д.) использовался русифицированный вариант специфического опросника дерматологического индекса качества жизни (DLQI) [16]. Психометрический метод исследования включал в себя применение следующих шкал: шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) и шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [17]. Шкала депрессии Бека

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб, была представлена в варианте опросника, включающего в себя 21 категорию симптомов и жалоб. При интерпретации данных учитывался суммарный балл по всем категориям: 0–9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная депрессия; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжелая депрессия. Шкала тревоги Гамильтона — клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств пациента, интерпретировалась следующим образом: 17 баллов и менее свидетельствовали об отсутствии тревоги; 18–24 балла — о средней выраженности тревожного расстройства; 25 баллов и выше — о тяжелой тревоге. Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ BioStat, программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007.

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 53 больных красным плоским лишаем в возрасте от 28 до 58 лет, из них женщин — 64,15%, мужчин — 35,85%. У женщин заболевание встречалось в 1,8 раза чаще, чем у мужчин.

Таблица 1
Триггерные факторы психологического стресса, влияющие на развитие красного плоского лишая с учетом гендерных различий

Триггерный фактор	Больные красным плоским лишаем		
	Женщины, n = 34	Мужчины, n = 19	Всего, n = 53
Наличие стрессового фактора			
Всего больных, перенесших стресс	17	7	24
Болезнь или утрата близкого человека	7	—	7
Проблемы на работе	4	7	11
Проблемы в семье	6	—	6
Отсутствие стрессового фактора			
Всего больных	17	12	29

Таблица 2
Влияние красного плоского лишая на качество жизни больных

Влияние КПЛ на качество жизни	Больные красным плоским лишаем		
	Женщины, n = 34 (%)	Мужчины, n = 19 (%)	Всего, n = 53 (%)
Влияет	32 (94,1)	15 (78,9)	47 (88,7)
Не влияет	2 (5,9)	4 (21)	6 (11,3)

Средний возраст больных составил $46,5 \pm 0,8$ года. Семейную предрасположенность к красному плоскому лишаю имел один пациент. У 69,8% пациентов давность заболевания составила более одного года. Стрессовую ситуацию в развитии заболевания указали 45,2% пациента, причем большинство из них были женщины (62,5%), в то время как остальные ни с чем начало или обострение заболевания не связывали. У 100% мужчин стресс как провоцирующий фактор был связан с проблемами на работе, у 41,2% женщин — с утратой или болезнью близкого чело-

века, у 23,5% женщин — с проблемами на работе и у 35,3% женщин — с проблемами в семье (табл. 1).

При оценке дерматологического индекса качества жизни DLQI было выявлено, что у 88,7% пациентов красный плоский лишай оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни пациентов (табл. 2), при этом у 76,6% степень влияния заболевания на жизнь пациента варьировала от умеренной до чрезвычайно сильной.

88,7% пациентов предъявляли жалобы на зуд/жжение/болезненность в очагах поражения, 77,3% испытывали чувство неловкости и смущения из-за

Таблица 3
Гендерные различия влияния красного плоского лишая на качество жизни этих больных

Показатели, влияющие на качество жизни пациента	Больные красным плоским лишаем			
	Наличие показателей	Женщины, n = 34 (%)	Мужчины, n = 19 (%)	Всего, n = 53 (%)
Зуд/жжение/болезненность в очагах	Имеется	31 (91,2)	17 (89,5)	47 (88,7)
	Отсутствует	3 (8,8)	2 (10,5)	6 (11,3)
Чувство неловкости и смущения	Имеется	32 (94,1,2)	9 (47,4)	41 (77,3)
	Отсутствует	2 (5,9)	10 (52,6)	12 (22,7)
Влияние заболевания на выбор гардероба	Имеется	30 (88,3)	8 (42,1)	38 (71,7)
	Отсутствует	4 (11,7)	11 (57,9)	15 (28,3)
Трудности в занятии спортом	Имеется	12 (35,3)	7 (36,8)	19 (35,9)
	Отсутствует	22 (64,7)	12 (63,2)	34 (64,1)
Трудности в других социальных активностях и досуге	Имеется	15 (44,1)	8 (42,1)	23 (43,4)
	Отсутствует	19 (55,9)	11 (57,9)	30 (56,6)
Влияние заболевания на отношения с родственниками, партнерами, друзьями	Имеется	19 (55,9)	10 (52,6)	29 (54,7)
	Отсутствует	15 (44,1)	9 (47,4)	24 (45,3)
Влияние заболевания на сексуальную жизнь	Имеется	23 (67,6)	13 (68,4)	36 (67,9)
	Отсутствует	11 (32,4)	6 (31,6)	17 (32,1)

Таблица 4

Гендерные различия у больных красным плоским лишаем с различной степенью тяжести депрессии

Степень тяжести депрессии	Больные красным плоским лишаем		
	Женщины, n = 16 (%)	Мужчины, n = 5 (%)	Всего, n = 21 (%)
Легкая депрессия	6 (37,5)	2 (40)	8 (38,1)
Умеренная депрессия	8 (50)	2 (40)	10 (47,6)
Выраженная и тяжелая депрессия	2 (12,5)	1 (20)	3 (14,3)

наличия кожных высыпаний, у 71,7% пациентов состояние кожи существенно повлияло на выбор гардероба, что сопровождалось желанием скрыть очаги поражения. У 35,8% наличие кожных высыпаний помешало занятиям спортом, а 43,4% испытывали трудности в других социальных активностях и досуге. Влияние кожного заболевания на отношения с родственниками, коллегами, друзьями отметили 54,7% пациентов, в то время как влияние на сексуальную жизнь отметили 67,9%. У женщин показатель DLQI был более высокий, чем у мужчин, — $18,7 \pm 0,6$ и $13,3 \pm 0,6$ соответственно. Сравнивая гендерные различия в отношении различных областей DLQI, никаких существенных различий не было найдено за исключением того, что женщины испытывали большее смущение и чувство неловкости в связи с состоянием кожи, что влияло на выбор гардероба и объяснялось более выраженной озабоченностью, пессимистической оценкой состояния своего здоровья, влиянием заболевания на межличностные отношения. Данные различия были статистически значимы (табл. 3).

При оценке шкалы депрессии Бека было выявлено, что у 39,6% пациентов были выявлены симптомы депрессии от легкой до тяжелой степени. Интересно то, что у 85,7% больных с симптомами депрессии стаж заболевания составил более одного года, а у 14,3% — менее одного года. При этом среди всех больных с длительно-стью заболевания более одного года симптомы депрессии были выявлены у 48,6% пациентов и у 18,7% менее одного года. Гендерные различия депрессии показали, что женщины (76,2%) были более подвержены депрессии, чем мужчины (23,8%). При оценке тяжести депрессии согласно шкале Бека у большинства больных была от умеренной до тяжелой депрессии, что составило 61,9%, с преобладанием у женщин — 76,9% (табл. 4).

При оценке шкалы тревоги Гамильтона у 24 (45,3%) из 53 пациен-

тов были выявлены тревожные расстройства средней выраженности, из них 15 (62,5%) женщин и 9 (37,5%) мужчин. У 17 (70,8%) больных с тревожными расстройствами стаж заболевания составил более одного года, а у 7 (29,1%) — менее одного года. При этом среди всех больных с длительно-стью заболевания более одного года тревожные расстройства были выявлены у 45,9% пациентов и у 43,7% менее одного года.

Выводы

В результате проведенного исследования обнаружены положительные взаимосвязи между показателями тревоги, депрессии, качеством жизни и клиническим течением больных красным плоским лишаем. Тревожные расстройства встречались в 45,3% случаев, симптомы депрессии от легкой до тяжелой степени тяжести в 39,6% случаев. Гендерные различия депрессии показали, что женщины (76,2%) были более подвержены депрессии, чем мужчины (23,8%). Тревожные расстройства средней выраженности у женщин (62,5%) регистрировались в 1,7 раза выше, чем у мужчин (37,5%). У женщин показатель DLQI был более высокий, чем у мужчин, — $18,7 \pm 0,6$ и $13,3 \pm 0,6$ соответственно. В 88,7% случаев кожный процесс значительно влиял на качество жизни пациентов. Раннее выявление и коррекция тревожно-депрессивных расстройств у больных красным плоским лишаем могут помочь в правильном планировании терапевтического маршрута, что приведет к значительному улучшению качества жизни пациентов, повысит эффективность проводимой терапии и продлит ремиссию. ■

Литература

1. Ломоносов К. М. Красный плоский лишай // Лечащий Врач. 2003. № 9. С. 35–39.
2. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая // Лечащий Врач. 2015. № 7. С. 61–65.

3. Schultz H. Y. Society for investigative dermatology skin disease Co-Morbidities Project Launch Conference Proceedings // Journal of Investigative Dermatology. 2009. 129 (3). P. 525–528.
4. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Клинический случай кольцевидной формы красного плоского лишая // Практическая медицина. 2016. № 4. Т. 2. С. 158–160.
5. Brig Y., Sharma K., Brig S. et al. Skin and psyche: diversionary symbiosis // Medical Journal Armed Forces India. 2005. 61 (2). P. 163–166.
6. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Психологические аспекты диагностики психических нарушений при красном плоском лишае. Сборник материалов 16-го Международного конгресса ESDAP. 2015. С. 42–43.
7. Kimyai-Asadi A., Usman A. The role of psychological stress in skin disease // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2001. 5 (2). P. 140–145.
8. Tawil E. L. M., Sediki N., Hassan H. Psychobiological aspects of patients with lichen planus // Current Psychiatry. 2009. 16 (4). P. 370–380.
9. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Изучение показателей депрессии и качества жизни больных красным плоским лишаем. Сборник материалов конференции РМАПО «Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Шаг в завтра». М., 2016. С. 15–17.
10. Neena S. S., Nakul A. V., Uday K. et al. A Study of Depression and Quality of Life in Patients of Lichen Planus // Scientific World Journal.
11. Юсупова Л. А., Ильасова Э. И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 13–17.
12. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Исследование клиноиммунологических и психологических расстройств больных красным плоским лишаем // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2015. № 3. С. 87–90.
13. Picardi A., Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth // Psychotherapy and Psychosomatics. 2001. 70 (3). P. 118–136.
14. Mansur A. T., Kilic Z., Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. Dermatology and Psychosomatics. 2004. 5 (3). P. 132–136.
15. Manolache L., Seceleanu-Petrescu D., Benea V. Lichen planus patients and stressful events // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2008. 22 (4). P. 437–441.
16. Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use // Clinical and Experimental Dermatology. 1994. 19 (3). P. 210–216.
17. Beck A. T., Steer R. A., Brown G. K. BDI-II, Beck Depression Inventory: Manual. 2 nd. Boston, Mass, USA: Harcourt Brace. 1996.

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей*

	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
Базисная терапия первого выбора		Ежедневно низкие дозы иГКС	Удвоенные «низкие дозы» иГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
Альтернативная базисная терапия		• АЛТП • иГКС интермиттирующими курсами	Низкие дозы иГКС + АЛТП	• Добавить АЛТП • Увеличить дозы иГКС • Добавить интермиттирующие курсы иГКС
Препараты неотложной помощи	КДБА по потребности (всем детям)			
Рассматривать этот шаг для детей с:	Нечастые вирусные хрипы, нет или единичные симптомы между приступами	Характер симптомов полностью соответствует астме и симптомы не полностью контролируются, или ≥ 3 обострений в год	Астма диагностирована и не контролируется на низких дозах иГКС	Не контролируется на двойных дозах иГКС
		Характер симптомов не соответствует астме, но эпизоды хрипов частые, например, каждые 6–8 недель. Провести диагностическое обследование через 3 месяца	В первую очередь проверка диагноза, техники ингаляции, комплаенса, экспозиции	

* В. А. Ревякина. Стероидные и/или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор в чью пользу? // Лечащий Врач. 2016. № 11.

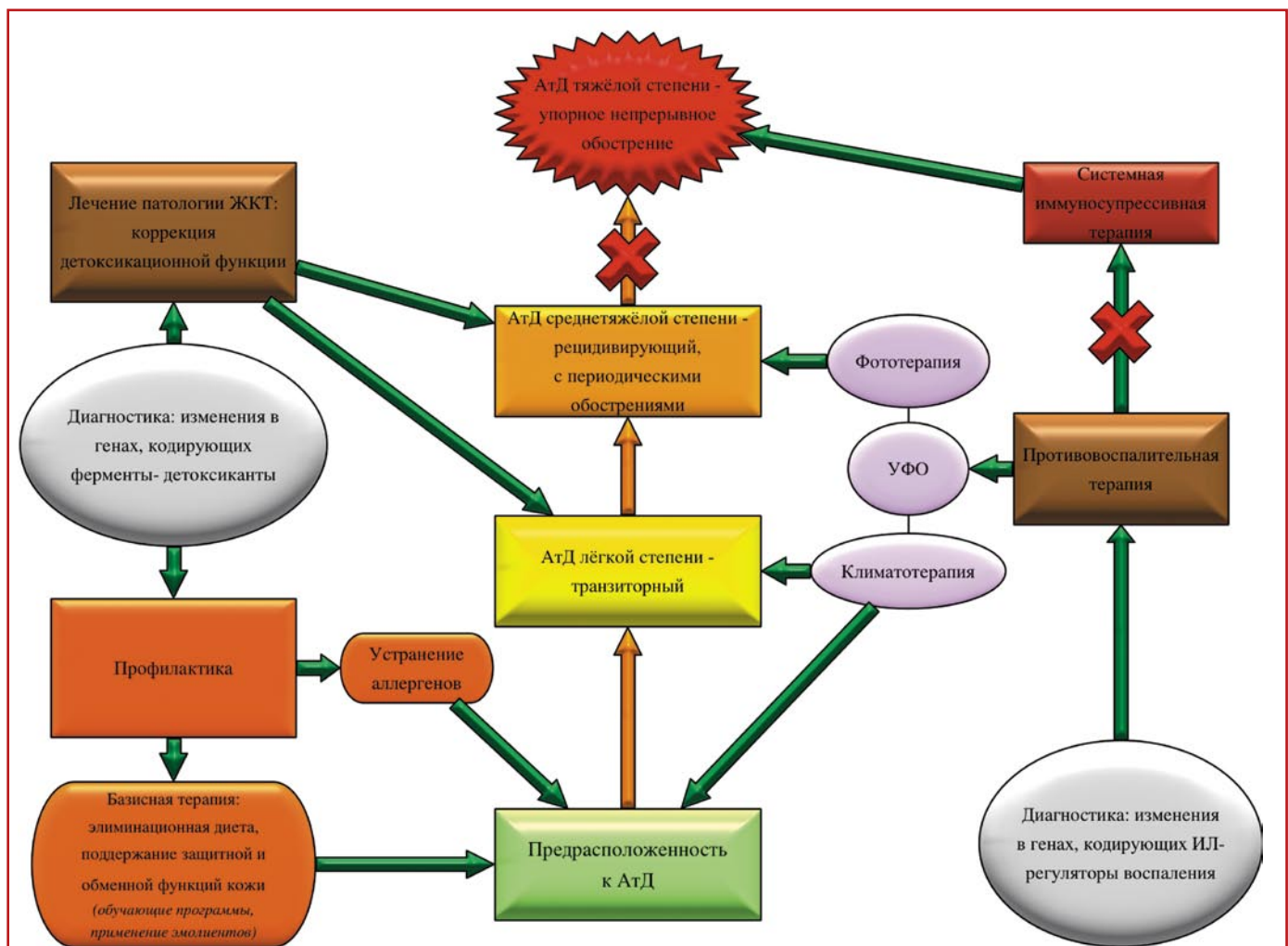


Рис. Алгоритм лечебных и профилактических мероприятий при АгД (И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, А. Р. Хасанова, Н. А. Кливитская). Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков — основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике атопического дерматита (обзор) // Лечащий Врач. 2016. № 11)

Неоптерин: новый иммунологический маркер вирусных инфекций (обзор)

Р. А. Гладких*,¹

В. П. Молочный*, *доктор медицинских наук, профессор*

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

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

* *ГБОУ ВПО ДГМУ МЗ РФ, Хабаровск*

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

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

Резюме. В статье представлены результаты научных исследований, посвященных определению концентрации неоптерина с заболеваниями, сопровождающимися активацией опосредованного интерфероном- γ иммунного ответа. Определение уровня неоптерина может быть полезным в качестве возможного маркера состояния противовирусной защиты у детей.

Ключевые слова: респираторные инфекции, неоптерин, интерферон- α , интерферон- γ .

Abstract. The article presents the results of research on determining the concentration of neopterin in conjunction with diseases involving activation of IFN- γ -mediated immune response. Determination of neopterin levels may be useful as a potential marker of antiviral protection state in children.

Keywords: respiratory infections, neopterin, interferon- α , interferon- γ .

Вопросы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), проблемы их профилактики и лечения являются одной из актуальных задач педиатрии. Это обусловлено высоким уровнем заболеваемости в детской популяции, значительной частотой развития тяжелых и осложненных вариантов течения болезней, особенно среди детей раннего возраста. Высокая заболеваемость детей респираторными вирусными инфекциями обусловлена разнообразием возбудителей и их серотипов, особенностями патогенеза болезни, а также незрелостью иммунной системы у детей раннего возраста, в том числе и в системе интерферонотенеза. При рождении детей их лимфоидная система остается функционально незрелой. Для полного развития функций системы Т-клеточного иммунитета и Т-В-кооперации должно пройти 3–9 месяцев после рождения. Дифференцировка лимфоцитов на Т-хелперы (Th) у здорового ребенка происходит постепенно на протяжении первых 3 лет жизни. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. Именно в возрасте 1,5–3 лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с имеющегося превалирования Th2-пути на Th1, типичный для инфекционного процесса у взрослого человека, т.е. происходит функциональное созревание противоинфекционного иммунитета ребенка [1].

Специфический иммунный ответ к антигенам возбудителей осуществляется Т- и В-лимфоцитами с участием вспомогательных антигенпредставляющих клеток (АПК). Особую роль в защите от респираторных вирусных инфекций играют дендритные клетки, способные эффективно активировать как «наивные» Т-клетки, никогда прежде не контактировавшие со «своим» антигеном, так и Т-клетки памяти [1]. Кроме того, дендритные клетки экспрессируют более широкий набор молекул адгезии и молекул костимулирования, чем другие АПК, и, в зависимости от условий, могут секретировать

различные цитокины. Высокий уровень секреции интерлейкина-12 (ИЛ-12) относится к важнейшим функциональным особенностям дендритных клеток. При большой концентрации ИЛ-12 «наивные» Т-хелперы (Th0) трансформируются в Th1, способствующие развитию иммунитета клеточного типа [2, 3]. Дендритные клетки секретируют также в больших количествах интерфероны I типа (α и β) и известны как «интерферон-продуцирующие клетки» [4].

Интерфероны (ИНФ) вырабатываются и содержатся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиальных клетках слизистых оболочек и отвечают за наведение и поддержание состояния невосприимчивости к вирусным инфекциям [5, 6]. ИНФ- α , как фактор врожденной резистентности организма, одним из первых цитокинов реагирует на внедрение вируса и играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза в организме человека. Противовирусный эффект ИНФ- α осуществляется опосредованно через синтезирование под его влиянием ферментов и ингибирующих пептидов, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации вирусной ДНК/РНК [4]. При внедрении вируса ИНФ- α вместе с ИЛ-12 способствует дифференцировке активированных антигеном наивных Т-хелперов в Th1-типа, продуцирующих ИНФ- γ , что обуславливает наиболее эффективный клеточный иммунный ответ [7–9]. В свою очередь ИНФ- γ активизирует клетки моноцитарно-макрофагального звена, естественные киллеры (НК-клетки), Т- и В-лимфоциты, способствуя усилению их цитотоксичности, продукции молекул адгезии и других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [10]. Исследования энтеровирусной инфекции у детей выявили определенную зависимость динамики вирусного заболевания от типа интерферона. Было высказано мнение об их взаимовлиянии, и в доказательство этого у детей, больных серозным менингитом, при низком содержании в крови ИНФ- α с первых дней болезни применялся Виферон, содержащий рекомбинантный ИНФ- α -2b с антиоксидантами (аскорбиновая кислота и токоферол ацетат). Был получен отчетливый клиниче-

ский эффект и статистически значимое увеличение содержаний ИНФ- γ в крови этих детей по сравнению с группой сравнения [11]. Доказано, что при респираторных вирусных инфекциях под воздействием патогена происходит нарушение интерферогенеза [12–13]. В.В.Малиновской (2014) проанализирован интерфероновый статус у взрослых больных с респираторными вирусными инфекциями и выявлено, что использование в лечении рекомбинантного ИНФ- α -2b с антиоксидантами (витамины Е и С) позволяет нормализовать уровень продукции ИНФ- α как при изначально высоких, так и при низких значениях и усилить синтез ИНФ- γ [13]. Кроме того, установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 1 года способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет отмечено снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами. В работе оценивался интерфероновый статус у детей с дисфункцией иммунной системы на фоне респираторной вирусной инфекции, где также было доказано положительное влияние на интерферогенез генно-инженерного ИНФ- α -2b с антиоксидантами [12].

В других исследованиях было показано, что фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) наряду с интерферонами (α , β , γ) принадлежит центральная роль в развитии и формировании противовирусного иммунитета. Установлено, что ФНО- α регулирует взаимодействие различных клеток организма человека между собой и тем самым поддерживает неизменным клеточный гомеостаз. Чрезмерная продукция ФНО- α в совокупности с другими провоспалительными цитокинами приводит к деструкции тканей и их некрозу [14].

В процессе взаимодействия клеток иммунной системы посредством цитокинов запускаются метаболические процессы, которые в той или иной степени могут косвенно отражать динамику и состояние иммунного ответа. Согласно обзору, проведенному Е.А.Свиридовым (2005), ИНФ- γ индуцирует активацию гуанозинтрифосфата, в результате чего синтезируются различные формы биоптерина. Этот метаболит служит кофактором в реакциях метаболизма фенилаланина, дофамина, серотонина, участвует в превращении аргинина в цитрулин и оксид азота, принимает участие в окислительном расщеплении эфиров липидов [15]. В настоящее время основной интерес исследователей представляет неоптерин (НП) [15–17], стабильный метаболит, образующийся в результате биосинтеза биоптерина.

В научной литературе обсуждается клиническая целесообразность определения концентрации неоптерина в биологических жидкостях. Как оказалось, НП участвует в патогенезе многих заболеваний, связанных с активацией клеточного звена иммунитета. Увеличение его концентрации коррелирует с изменениями ИНФ- γ и ФНО- α и связано с системным воспалительным ответом. Установлено, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием концентрации данных цитокинов на метаболизм иммунных клеток [15, 18–22].

Основным источником НП являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки и эндотелиальные клетки, активированные ИНФ- γ . Количество синтезируемого неоптерина прямо пропорционально количеству ИНФ- γ , а также косвенно свидетельствует о повышении ИНФ- α . Увеличение уровня неоптерина в крови коррелирует с аутоиммунными, воспалительными, опухолевыми и инфекционными заболеваниями [23–24].

Немало исследований проведено по аутоиммунным заболеваниям в сопоставлении с уровнем концентрации неоптерина в крови [3, 19, 25–29]. Доказано, что его повышение связано с активной стадией процесса, обострением или прогрессированием течения аутоиммунных заболеваний.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



реклама


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



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



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



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



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

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

для медицинских работников и фармацевтов

Согласно литературным данным, важной причиной гиперпродукции неоптерина при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, псориазе, антифосфолипидном синдроме и других аутоиммунных заболеваниях являются такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-18, увеличение концентрации которых в плазме крови закономерно при указанных заболеваниях [19, 28, 29].

У детей с острыми лейкозами исследование концентрации неоптерина проводилось в рамках формирования сердечно-сосудистых осложнений от проводимой химиотерапии. Неоптерин был отнесен к факторам, способствующим развитию повреждения миокарда [22, 24].

Изменение концентрации НП у кардиологических больных, как принято считать, связано с патогенезом самого заболевания [20, 22]. Проведенные исследования доказали повышение уровня неоптерина у больных ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, атеросклерозом аорты и периферических артерий. Доказано, что у больных с осложненным течением инфаркта миокарда (рецидивирующая стенокардия, левожелудочковая недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма) определялись более высокие показатели неоптерина. Гиперпродукция неоптерина характерна для детей с недостаточностью кровообращения II–III степени, что подтверждает патогенетическое значение активации клеточного иммунитета в развитии недостаточности кровообращения. Предполагается, что явления гипоксии усиливают синтез провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [20, 22, 25].

Прогностически важным оказалось определение неоптерина у больных после трансплантации органов (сердца, почки, печени). Процессы тканевого (органного) отторжения и реакции сопутствующего воспаления сопровождаются мобилизацией неспецифических защитных систем организма, важным проявлением которой являются острофазный ответ и активация моноцитов/макрофагов. Острое клеточное отторжение пересаженного органа сопровождается значительным повышением уровня неоптерина [25, 26].

Проводились исследования у здоровых новорожденных и детей, рожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Приведены данные, что у здоровых новорожденных ввиду наличия транзиторного иммунодефицита уровень неоптерина в крови повышен по сравнению с общепринятой нормой (менее 10 нмоль/л). Авторы полагают, что в период родов при участии неоптерина происходит активация макрофагов/моноцитов под влиянием родового стресса. Наиболее высокие показатели НП наблюдались у глубоко недоношенных детей с тяжелыми геморрагическими поражениями ЦНС (внутрижелудочковое кровоизлияние II–III степени) и сопутствующими инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, сепсис) [27, 30].

Достаточно много исследований посвящено определению концентрации неоптерина при различных вирусных инфекциях. Повышение зависимости концентрации НП от прогрессирования заболевания наблюдалось у пациентов с острыми гепатитами, краснухой, вирусом Денге, гриппом, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, парвовирусом В-19, вирусными кишечными инфекциями [16, 17, 31–33].

В исследованиях по изучению впервые возникшей острой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей до 12 месяцев (первый эпизод обструктивного синдрома) концентрация неоптерина была значительно выше, чем в группе детей с рецидивирующими заболеваниями нижних дыхательных путей [18].

Среди всех вирусных инфекций повышение уровня неоптерина оказалось наиболее значимым при мониторинге ВИЧ-

инфекции. Было показано, что уровень неоптерина повышается еще до появления первых клинических симптомов и обнаружения вируса в крови, до выявления специфических противовирусных антител. После сероконверсии концентрация неоптерина возвращается к норме в течение нескольких дней (между 2-й и 4-й неделями) после достижения его максимальных значений в крови больных [17, 34, 35].

В свете последних данных остается актуальным определение концентрации неоптерина в качестве мониторинга ИНФ-опосредованного иммунного ответа. Оценка активности неоптерина в крови детей может оказаться полезным тестом, отображающим динамику иммунных и метаболических процессов при различных инфекционных заболеваниях, и, возможно, позволит контролировать эффективность осуществляемой у детей противовирусной терапии. ■

Литература

1. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 345 с.
2. Insug O., Ku G., Ert H. C. A dendritic cell vaccine induces protective immunity to intracranial growth of glioma // *Anticancer Res.* 2002; 22: 613–621.
3. Макаренкова В. П., Кост Н. В., Шурип М. Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета, в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // *Иммунология.* 2002. № 2. С. 68–76.
4. Хмелевской В. И., Провоторов В. Я., Киселева В. В., Девянин О. А. Альфа-интерферон в клинической практике // *Архив внутренней медицины.* 2014. № 5 (19). С. 34–38.
4. Коростелев А. А., Гайфулин Р. Ш. Интерфероновый статус при хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции // *Российский иммунологический журнал.* 2013. Т. 7 (16). № 2–3. С. 138–150.
5. Железникова Г. Ф., Иванова В. В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // *Детские инфекции.* 2003. № 3. С. 58–61.
6. Van Reeth K. Cytokines in the pathogenesis of influenza // *Veterinary Microbiology.* 2000; 74: 109–116.
7. Головачева Е. Г., Афанасьева О. И., Осидак Л. В., Образцова Е. В. и др. Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей // *Педиатр.* 2014. Т. 5. № 3. С. 51–57.
8. Lohoff M., Mak T. W. Roles of interferon-regulatory factors in T helper-cell differentiation // *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5 (2): 125–135.
9. Wurster A. L., Tanaka T., Grusby M. J. The biology of Stat 4 and Stat 6 // *Oncogene.* 2000; 19 (21): 2577–2584.
10. Шпилюев М. В., Иванов В. В. Интерферон- γ — основа противовирусной защиты при острых респираторных вирусных инфекциях // *Педиатрия.* 2011. № 7 (85). С. 72–75.
11. Протасеня И. И., Молочный В. П., Обухова Г. Г. Цитокиновый статус цереброспинальной жидкости у детей, больных энтеровирусной инфекцией // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2009. № 14. С. 19–23.
12. Чеботарева Т. А., Выжлова Е. Н., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей с измененным состоянием здоровья // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013. Т. 3. № 2. С. 44–48.
13. Малиновская В. В., Чеботарева Т. А., Парфенов В. В. Клиническая эффективность применения препарата Виферон при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 35. С. 109–115.
14. Шпилюев М. В. Исследование уровня фактора некроза опухоли- α при острых респираторных вирусных инфекциях // *Медицина. Ученые записки.* 2010. С. 291–295.
15. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // *Успехи биологической химии.* 2005. Т. 45. С. 355–390.
16. Hayriri K. U., Pari S., Zafer H., Saat S. et al. Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True

- Positive HIV-1 Infection // Plos One, DOI: 10.1371/journal.pone.0152258. 2016; March 31, c. 1–14.
17. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation // Current Drug Metabolism. 2002; 3: 175–187.
 18. Kandelaki E. T., Nemsadze K. P., Chkhaidze I. G., Kavlashvili N. I. et al. Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants // Georgian Med News. 2006, Jan; (130): 76–80.
 19. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Решетняк Т. М., Попкова Т. В. и др. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 10–16.
 20. Бершова Т. В., Гасанов А. Г., Иванов А. П., Баканов М. И. и др. Метаболические и иммунные основы ремоделирования миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. № 2. С. 35–39.
 21. Васильева Е. В., Лапин С. В., Блинова Т. В., Никитина И. Ю. и др. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 5. С. 21–26.
 22. Кубенский Г. Е., Чернов С. А., Скворцов С. В., Шебанкова В. Н. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2005. № 5 (55). С. 12–15.
 23. Хышиктеев Б. С., Ринчинов З. Ц., Цыдендамбаев П. Б., Хлобыстин Р. Ю. Некоторые закономерности изменения уровня неоптерина у пациентов со злокачественными опухолями // Забайкальский медицинский вестник. 2008. № 2. С. 11–14.
 24. Теплякова Е. Д. Особенности формирования сердечно-сосудистых осложнений у детей с острыми лимфобластным лейкозом на фоне инфекционных заболеваний // Владикавказский медико-биологический вестник. 2011. Т. XIII. № 20–21. С. 169–175.
 25. Орлова О. В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца // Вестник российского государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 48–53.
 26. Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Пищулина М. Э., Цирульников И. Е. и др. Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Т. 13. № 2. С. 58–62.
 27. Муталов А. Г., Грешилов А. А., Амирова В. Р. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 5. № 1. С. 34–39.
 28. Лысак Н. В., Буерова О. В. Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2008. № 1. С. 31–35.
 29. Shady M. M., Fathy H. A., Ali A., Youness E. R. et al. Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity // J Pediatr (Rio J). 2015, July-August; 91 (4): 352–357.
 30. Федерякина О. Б., Виноградов А. Ф., Горшкова М. А., Шибеев А. Н. и др. Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 13–15.
 31. Nubling C. M., Chudy M., Volkner P., Lower J. Neopterin levels during the early phase of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, or hepatitis B virus infection // Transfusion, 2006, Nov; 46 (11): 1886–1891.
 32. Zaknun D., Weiss G., Glatz J., Wachter H. et al. Neopterin levels during acute rubella in children // Clin Infect Dis. 1993; 17: 521–522.
 33. Chan C. P. Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection // J Infect. 2006; 53: 152–158.
 34. Kiepiela P., Smith A., Rosenberg E. Laboratory markers associated with progression of HIV infection // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005; 19: 243–254.
 35. Plata-Nazar K., Luczak G., Liberek A., Dudzinska-Gehrmann J. et al. Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections // Acta Biochim Pol. 2015; 62 (1): 133–137.

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

Значение оценки гиперрегенераторной реакции нейтрофилов для ранней диагностики сальмонеллеза

Н. И. Хохлова*, ¹, кандидат медицинских наук

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

Д. В. Капустин*

О. Б. Шеронова**

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

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ГБУЗ НСО ГИКБ № 1, Новосибирск

Резюме. Изучены клинические симптомы и показатели лейкограммы у 96 больных сальмонеллезом, 41 больного дизентерией и 36 больных острым аппендицитом. Информативным для ранней диагностики сальмонеллеза оказалось выявление клинико-лабораторной триады: гиперрегенераторная реакция нейтрофилов без лейкоцитоза, лихорадка более 38 °С, диарея, которая встречалась только при сальмонеллезе.

Ключевые слова: сальмонеллез, диагностика, лейкоцитоз, гиперрегенераторная реакция нейтрофилов, клинико-лабораторная триада.

Abstract. Clinical symptoms and leukocyte indices were studied in 96 patients with salmonellosis, 41 patients with disenteria and 41 patients with acute appendicitis. The clinical and laboratory triad included hyperregenerate neutrophil reaction without leukocytosis, fever higher than 38 °C and diarrhea. It was registered only in salmonellosis patients and may be considered as an important criterion for early diagnosis of salmonellosis.

Keywords: salmonellosis, diagnosis, leukocytosis, hyperregenerate neutrophil reaction, clinical and laboratory triad.

В современный период в России сохраняется высокий уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), который превышает 500 случаев на 100 тыс. населения. Среди ОКИ уточненной этиологии значительное место занимает сальмонеллез, характеризующийся выраженным синдромом интоксикации, поражением желудочно-кишечного тракта и обезвоживанием, возможным развитием тяжелой формы заболевания и в ряде случаев — генерализацией инфекции [1]. В последнее десятилетие в России наблюдается увеличение заболеваемости сальмонеллезом, особенно в крупных городах. В 2015 г. показатель по стране составил 25,39 на 100 тыс. населения [1, 2]. Отмечены случаи инфицирования штаммами сальмонелл, резистентными к основным антибиотикам [3–5]. В большинстве стационаров РФ диагностика сальмонеллеза основана на вери-

фикации возбудителя бактериологическим методом, который выполняется в течение 4–5 дней, и выявлении антигенов в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) на 7-й и 14-й дни заболевания. Поздняя верификация возбудителя с применением данных методов затрудняет выбор адекватной терапии больного при поступлении в стационар. Это определяет необходимость использования доступных для широкой клинической практики методов ранней диагностики сальмонеллеза, его дифференцировки от других острых кишечных инфекций и острой хирургической патологии.

При острых бактериальных инфекциях одним из известных лабораторных показателей считается гиперрегенераторная реакция нейтрофилов (ГРН). Нейтрофилы являются важными участниками раннего неспецифического иммунного ответа организма, выполняя функции фагоцитоза и продукции цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-12 и 8 [6]. ГРН характеризуется значительным увеличением содержания палочкоядерных нейтрофилов в сочета-

нии с лейкоцитозом до $20\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$, реже — с нормальным или даже сниженным содержанием лейкоцитов. Из числа острых кишечных инфекций, ГРН в сочетании с лейкоцитозом наиболее часто встречается при сальмонеллезе, особенно вызванном *S. enteritidis* [7, 8]. Однако известно, что ГРН также сопровождает такие заболевания, как пневмония, гнойные абсцессы различных локализаций, некоторые формы туберкулеза, острой хирургической патологии (аппендицит, холецистит) [9]. Для оценки возможности использования ГРН для ранней диагностики сальмонеллеза необходимо исследовать ее в сочетании с другими лабораторными и клиническими показателями.

Целью настоящего исследования было изучить значение оценки гиперрегенераторной реакции нейтрофилов для ранней диагностики сальмонеллеза.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 173 пациента. В их числе было 137 больных ОКИ, госпитализированных в ГБУЗ НСО

¹ Контактная информация: talitas@bk.ru

Таблица 1

Доля пациентов с изменениями лейкограммы в группах			
Признак	Группа 1 (сальмонеллез) n = 96	Группа 2 (дизентерия) n = 41	Группа 3 (острый аппендицит) n = 36
Лейкоцитоз (% от общего числа)	33,3%	12,9%	86,1%*
Палочкоядерный сдвиг выше нормы (более 5%)	87,5%**	26,8%	58,3%
ГРН	44,8%**	0%	25,0%

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с двумя группами.

Таблица 2

Доля пациентов с различными сочетаниями показателей лейкоцитов и ГРН при сальмонеллезе и остром аппендиците		
Показатели лейкограммы	Группа 1 (сальмонеллез) n = 96	Группа 3 (острый аппендицит) n = 36
Лейкоцитоз с ГРН	5,2%	22,0%
Лейкоцитоз без ГРН	28,1%	63,9%*
ГРН без лейкоцитоза	39,6%*	2,7%
Отсутствие лейкоцитоза и ГРН	27,1%	11,4%

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению между группами.

Таблица 3

Доля пациентов с лихорадкой и наличием триады исследуемых признаков			
Признак	Группа 1 (n = 96)	Группа 2 (n = 41)	Группа 3 (n = 36)
Лихорадка более 38 °C	64,6%*	17,10%	13,90%
Триада: 1) ГРН без лейкоцитоза; 2) лихорадка более 38 °C; 3) диарея	38,5%**	0,00%	0,00%

Примечание. * $p = 0,001$; ** $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с двумя группами.

«Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в период 2014–2015 гг. Среди них: 96 больных сальмонеллезом (1-я группа) и 41 больной дизентерией (2-я группа). Диагноз у больных ОКИ был верифицирован бактериологическим методом в 100% случаев и дополнен выявлением специфических антител в РНГА у 67,1% больных. 3-ю группу составили 36 больных острым аппендицитом, госпитализированных в ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 34» г. Новосибирска в 2015 г. Диагноз у них был подтвержден гистологическим исследованием. У каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 15 лет и старше. Критериями исключения были: тяжелая соматическая патология, активные очаги хронической инфекции.

У всех больных при поступлении в стационар оценивались клинические сим-

птомы, в частности, лихорадка, рвота, диарея, боли в животе. Термометрия проводилась на момент поступления и через 3 часа, фиксировался максимальный результат. Также оценивалась гемограмма. Забор крови проводился венозным доступом. Исследовалась выраженность лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига. Лейкоцитоз фиксировался при содержании лейкоцитов более $9 \times 10^9/\text{л}$, ГРН — при показателе палочкоядерных нейтрофилов более 15%. У больных ОКИ оценивалась копрограмма в день поступления.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критериев χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью одновыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

У больных сальмонеллезом в этиологической структуре значительно пре-

обладали *S. enteritidis* (84,5% случаев), *S. typhimurium* выявлены у 11,4% больных, доля других видов сальмонелл (*S. virchow*, *S. kingston*) составила 4,1%. В группе больных дизентерией доминировали *Shigella flexneri* (77,4% случаев). *Shigella sonnei* были представлены в 17,1% случаев, *Shigella boydii* — в 5,6%.

Среди больных сальмонеллезом женщины составили 54,1%, среди больных дизентерией преобладали мужчины (60,2%), при остром аппендиците доля мужчин составила 50,2%. Возраст больных сальмонеллезом варьировал от 15 до 62 лет, дизентерией от 17 до 60 лет, острым аппендицитом — от 16 до 59 лет. Группы больных были сопоставимы по возрасту: средний возраст больных сальмонеллезом составил $30,5 \pm 2,8$ года, больных дизентерией $31,3 \pm 3,1$ года, аппендицитом $29,6 \pm 2,6$ года ($p < 0,05$).

Клинические формы болезни при сальмонеллезе в половине случаев были представлены гастроэнтеритом (52,5%), на долю гастроэнтероколита пришлось 31,1%, энтероколита — 16,4%. При дизентерии ведущей клинической формой был энтероколит — у 68,4% больных, гастроэнтероколит наблюдался в 21,1% случаев, гастроэнтерит — в 10,5%.

У больных сальмонеллезом и дизентерией ведущими клиническими синдромами были диарейный и лихорадочный. У больных острым аппендицитом ведущим синдромом был болевой. Так, диарея наблюдалась у всех больных сальмонеллезом и дизентерией и лишь у трети больных острым аппендицитом (31,4%). Средняя продолжительность диареи при сальмонеллезе составила $3,3 \pm 0,2$ дня, при дизентерии — $4,1 \pm 0,2$ дня, частота стула варьировала от 3 до 17 раз в сутки, тогда как у больных острым аппендицитом жидкий стул наблюдался менее суток, у большей части больных (89,2%) был однократным. Рвота наблюдалась у 83,5% больных сальмонеллезом и 31,6% больных дизентерией, при остром аппендиците она отмечалась лишь у 17,1% больных. Лихорадка регистрировалась при сальмонеллезе у 98,7% больных, при дизентерии — у 90,2%, достоверно чаще, чем при остром аппендиците — у 83,1% больных ($p < 0,05$). Средний показатель температуры тела при поступлении был выше у больных 1-й группы — $38,4 \pm 0,24$ °C, по сравнению со 2-й группой — $37,4 \pm 0,27$ °C ($p = 0,003$) и 3-й группой — $37,3 \pm 0,17$ °C ($p = 0,006$).

Лейкоцитоз достоверно чаще регистрировался при остром аппендиците, чем при сальмонеллезе и дизенте-

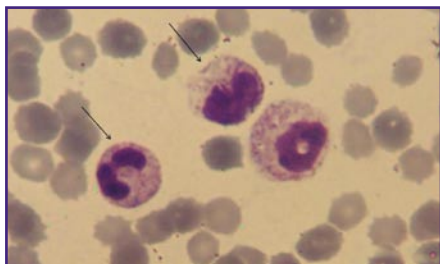


Рис. Палочкоядерные нейтрофилы в гемограмме больного сальмонеллезом (указаны стрелкой). Увеличение $\times 100$

рии (табл. 1). Однако средний показатель содержания лейкоцитов у больных сальмонеллезом ($12,6 \pm 0,63 \times 10^9/\text{л}$) достоверно не отличался от такового у больных 2-й и 3-й групп ($10,3 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$ и $14,8 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), $p > 0,05$.

Анализ показателей лейкограммы показал, что палочкоядерный сдвиг выше нормы (более 5%) регистрировался у большинства больных сальмонеллезом — 87,6%, достоверно чаще, чем у больных 2-й и 3-й групп (табл. 1). ГРН у больных сальмонеллезом встречалась в 44,8% случаев, достоверно чаще, чем при остром аппендиците (табл. 1). При дизентерии, в отличие от сальмонеллеза и острого аппендицита, не выявлялась ГРН ($p = 0,004$).

Далее были исследованы совокупные характеристики лейкограммы — лейкоцитоз и ГРН, при сальмонеллезе и остром аппендиците (табл. 2). Установлено, что при сальмонеллезе в 39,6% случаев встречалась ГРН без лейкоцитоза, достоверно чаще, чем при остром аппендиците. Тогда как при остром аппендиците достоверно чаще по сравнению с 1-й группой встречается лейкоцитоз без ГРН (табл. 2).

Так как средний показатель температуры тела был достоверно выше у больных сальмонеллезом, для более точной диагностики заболевания был исследован дополнительный клинический критерий — лихорадка более 38°C . Установлено, что она регистрировалась достоверно чаще ($p = 0,0001$) при сальмонеллезе по сравнению с дизентерией и острым аппендицитом (табл. 3).

Далее была проведена оценка встречаемости клинко-лабораторной триады, составленной из признаков, достоверно чаще выявленных при сальмонеллезе: 1) ГРН без лейкоцитоза, 2) лихорадка более 38°C и 3) диарея. Данная триада встречалась при сальмонеллезе в 38,5% случаев, тогда как при бактериальной дизентерии и остром аппендиците она не выявлялась (табл. 3).

Демонстрацией возможности использования клинко-лабораторной триады в ранней диагностике сальмонеллеза является следующий клинический пример.

Больной Н., 27 лет, поступил в приемное отделение ГИКБ № 1 г. Новосибирска на второй день болезни с жалобами на слабость, лихорадку до $38,9^\circ\text{C}$, боли в мышцах и суставах; диарею до 15 раз в сутки; тошноту, однократную рвоту, диффузные боли в животе схваткообразного характера, умеренной интенсивности. В эпидемиологическом анамнезе — употребление салата с курицей за 12 ч до начала заболевания. При осмотре выявлены: бледность кожных покровов, тургор подкожной клетчатки умеренно снижен, сухость видимых слизистых, белый налет на языке, температура тела $38,7^\circ\text{C}$, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 92 в мин. Живот при пальпации несколько вздут, урчит, болезненный вокруг пупка и по ходу толстого кишечника, больше в левой подвздошной области. Стул обильный, водянистый, без патологических примесей. В общем анализе крови при поступлении: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 156 г/л, лейкоциты $4,7 \times 10^9/\text{л}$, юные нейтрофилы 3%, палочкоядерные нейтрофилы 35%, сегментоядерные — 47%, моноциты 5%, лимфоциты 10%, тромбоциты $198 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 20 мм/ч (рис). Общий анализ мочи без патологических изменений. В копрограмме: выраженные воспалительные изменения (лейкоциты сплошь в поле зрения в тяжах слизи). На основании клинических проявлений поставлен диагноз при поступлении: «Острая кишечная инфекция, гастроэнтероколитическая форма». Выявленная клинко-лабораторная триада (лихорадка более 38°C , ГРН без лейкоцитоза) позволяла предполагать наличие у больного сальмонеллеза.

Больному была начата терапия: регидратационная инфузионная терапия раствором Трисоль в объеме 2000 мл, антибактериальная терапия ципрофлоксацином 500 мг $\times$ 2 раза в сутки, энтеросорбенты, гастропротекторы. Регресс интоксикационного и болевого синдрома произошел на вторые сутки терапии, нормализация стула — на третьи сутки. Этиология заболевания была окончательно верифицирована на четвертые сутки госпитализации: при бактериологическом исследовании кала выделена *S. enteritidis*.

Выводы

В ходе исследования диагностического значения гиперрегенераторной

реакции нейтрофилов установлено, что ГРН достоверно чаще встречалась при сальмонеллезе по сравнению с острым аппендицитом, что может быть обусловлено особенностями воздействия эндотоксина сальмонеллы на костный мозг. При дизентерии ГРН не регистрировалась. Однако для дифференциальной диагностики сальмонеллеза и острого аппендицита выявление ГРН оказалось недостаточным. Показана большая информативность для ранней диагностики сальмонеллеза выявления клинко-лабораторной триады: 1) ГРН без лейкоцитоза, 2) лихорадка более 38°C и 3) диарея. Использование данной триады в сочетании с эпидемиологическими и другими клиническими симптомами может значительно улучшить дифференциальную диагностику сальмонеллеза и выбор адекватной терапии. ■

Литература

1. Ющук Н.Д., Мартынов Н.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 402 с.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 г. // Электронный ресурс. 15.01.2016. rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525
3. World Health Organization Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Critically important antimicrobials for human medicine. 3rd Revision. World Health Organization; 2012.
4. Frasson I., Bettanello S., De Canale E., Richter S.N., Palù G. Serotype epidemiology and multidrug resistance patterns of *Salmonella enterica* infecting humans in Italy // Gut Pathog. 2016. 1; 8: 26.
5. Решетнева И.Т., Пырьанова О.В., Дмитриева Г.М. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94. № 2. С. 35–38.
6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство: руководство / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
7. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышек сальмонеллеза в Красноярском крае // Сибирское медицинское обозрение. 2007. Выпуск № 3. Т. 44.
8. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Жуикова В.И. Особенности течения сальмонеллеза у лиц пожилого и старческого возраста // Вятский медицинский вестник. 2002. Вып. № 2.
9. Медведев В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Справочник для врачей под ред. В.А. Яковлева. СПб: Гиппократ, 2006. С. 25–26.

Забываемая болезнь «дифтерия»

Е. Г. Фокина, кандидат медицинских наук

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Работа посвящена необходимости принятия новой российской классификации дифтерии с учетом обобщенного опыта последней эпидемии дифтерии в России и приведения классификации в соответствие с современными представлениями о дифтерийной инфекции.

Ключевые слова: дифтерия, коринебактерии дифтерии, дифтерийный токсин, классификация.

Abstract. The paper is concentrated on the necessity of accepting a new Russian classification of diphtherias considering generalized experience of the latest diphtherial epidemic in Russia and bringing the classification in conformity to modern concepts of diphtherial infection.

Ключевые слова: diphtheria, diphtherial corynebacteria, diphtheric toxin, classification.

Дифтерийная инфекция (ДИ) отличается клиническим многообразием от бессимптомного течения (бактерионосительство) до очень тяжелых форм [1–6].

Актуальность проблемы заключается в постоянной циркуляции штаммов в окружающей человека среде. Классическая дифтерия, вызванная *C. diphtheria* (КБД), ранее рассматривалась как исключительно антропонозная инфекция. Существование естественного резервуара ДИ проявляется клиническими случаями заболевания повсеместно и наличием эндемичных очагов высокой заболеваемости в Африке к югу от Сахары, в Индии и Индонезии. В 2013 г. дифтерия привела к гибели 3300 человек.

До сих пор остается открытым вопрос о наличии связи между массовым одномоментным выводом советских войск в 1990 г. из эндемичного по ДИ Афганистана и началом эпидемии дифтерии в 90-х годов в России и в республиках СССР. По оценкам Красного Креста в СССР в 1991 г. было 2000 случаев заболевания дифтерией, а в 1998 г. эти цифры выросли в 100 (!) раз и число смертельных исходов превысило 6000 [6, 8–11].

В настоящее время заболеваемость дифтерией находится на спорадическом уровне. Например, в 2015 г. в России официально зарегистрировано 2 случая заболевания дифтерией.

Это не дает повода успокоиться, так как наблюдается постоянная трансформация циркулирующих штаммов с изменением степени их патогенности, с одной стороны [12–14].

С другой стороны, родственная по микробиологическим характеристикам *C. ulcerans*, постоянно циркулирующая в окружающей среде, вызывает сходное по клинике с классической дифтерией заболевание. Описаны случаи экссудативного фарингита и острых респираторных заболеваний, вызванных *Corynebacterium pseudodiphtheriae*, *Nondiphtheriae Corynebacterium species* и нетоксигенными штаммами КБД. Клинические проявления заболеваний, вызванных указанной выше группой возбудителей, могут быть различными: поражения кожи, клапанов сердца, урогенитального тракта, верхних и нижних дыхательных путей [15–20].

Ранее в медицинской практике *C. ulcerans* не рассматривалась как возбудитель болезни, пока в 2000 г. официально не была зарегистрирована смерть пациентки, связанной с *C. ulcerans*. Почти все случаи инфицирования патогенными штаммами *C. ulcerans* сопровождались развитием сходных с классической дифтерией симптомов, что объясняется наличием в хромосоме возбудителя генов умеренного β-профага, несущего оперон дифтерийного токсина [21–23].

В настоящее время заболевания, вызванные различными патогенными коринебактериями, постоянно регистрируются среди животных, находящихся рядом с человеком (зоопарки, фермы, охотоведческие хозяйства)

с подтвержденной передачей возбудителя от больного животного к человеку [24–32].

Полученные материалы заставляют ученых пересмотреть точку зрения на дифтерию как на исключительно антропонозное заболевание, особенно после того, как Bonnet и Begg (1999) доказали возможность передачи инфекции от животного к человеку.

Эпидемические подъемы дифтерии в мире регистрируются в среднем каждые 25 лет. Хронологическое описание цикличности эпидемий ДИ внутри и за пределами Российской Федерации подробно представлено в монографиях Л.А. Фаворовой с соавт. (1988) и Н.М. Беляевой с соавт. (1996, переизд. 2012) [1–2].

С момента последней эпидемии 90-х годов XX века врачи утратили бдительность в отношении дифтерийной инфекции, не соблюдается требование обязательного исследования мазков из ротоглотки на наличие *C. diphtheria* при всех случаях лакунарной ангины [12–13, 35].

Ситуация усугубляется тем, что антитоксический иммунитет не защищает от заболевания дифтерией, а только обеспечивает нейтрализацию выделяемого бактериями дифтерийного токсина (ДТ). Описаны случаи повторного заболевания дифтерией, в том «токсические» формы с летальными исходами у привитых детей и взрослых [4].

До настоящего времени дифтерийная инфекция считается недостаточно изученным заболеванием. Точное высказывание N. R. Adler, A. Mahony, N. D. Friedman: «Diphtheria: forgotten, but not gone» о дифтерии как о забы-

Таблица 1

**Международная классификация
дифтерии, утвержденная ВОЗ
(Н. Бегг, 1993 г.)**

- 1) тонзиллярный
 - 2) фарингеальный
 - 3) ларингеальный (ларинготрахеальный)
 - 4) назальный
 - 5) нереспираторный:
 - поражение кожи и ран
 - конъюнктивальный
 - ушной
 - генитальный
- По тяжести выделяют:
- субклиническую, легкую, среднетяжелую и тяжелую формы

той, но не исчезнувшей болезни лучше всего подчеркивает актуальность существующей проблемы [33].

Последняя эпидемия дифтерии (90-х годов XX века) побудила международное сообщество к созданию в 2000 г. межгосударственного комитета по изучению ДИ в Европе и к принятию новой международной классификации дифтерийной инфекции, которая приводится ниже [2, 8, 10].

Предложенная классификация Н. Бегга удобна, так как позволяет вести эпидемиологический учет клинических форм дифтерии исходя из локализации первичного очага инфекции. Существенным недостатком международной классификации является полное отсутствие в ней упоминания о специфических дифтерийных поражениях внутренних органов (табл. 1).

Хотя кроме классификации ВОЗ существует еще и МКБ-10, в России врачи продолжают пользоваться классификацией дифтерии, сформулированной профессором С. Н. Розановым еще в 1949 г. (!) (табл. 2).

Действующая российская классификация дифтерии [36]

Дифтерия ротоглотки:

- дифтерия ротоглотки, локализованная с катаральным, островчатым и пленчатым вариантами
- дифтерия ротоглотки распространенная
- дифтерия ротоглотки субтоксическая
- дифтерия ротоглотки токсическая (I, II и III степеней)
- дифтерия ротоглотки гипертоксическая

Дифтерийный круп:

- дифтерия гортани (дифтерийный круп локализованный)
- дифтерия гортани и трахеи (круп распространенный)
- дифтерия гортани, трахеи и бронхов (нисходящий круп)

Дифтерия носа
Дифтерия половых органов
Дифтерия глаз
Дифтерия кожи
Комбинированные формы с одновременным поражением нескольких органов

Даже в скорректированном виде эта классификация сохранила устаревшие нозологические формы — субтоксическая, токсическая (I, II и III степеней) и гипертоксическая дифтерия, тогда как многочисленными работами было доказано, что дифтерийный токсин обнаруживается в крови при любых вариантах, включая субклиническое течение болезни (рис. 1) [2].

При катаральном варианте дифтерии ротоглотки (старый термин «бактерионосительство») врачи наблюдали инфекционные нефрозы и миокардиты, не характерные для безобидного «бактерионосительства» [2, 3].

Другим недостатком указанной классификации следует считать оценку степени тяжести ДИ исходя из площади отека подкожной клетчатки шеи (ПКШ), который определяет I, II или III степень тяжести «токсической» дифтерии. При локализации очага в ротоглотке развивающийся отек ПКШ помогает в первичной диагно-

стике «токсических» форм дифтерии и позволяет определиться со стартовой дозой противодифтерийной сыворотки.

Тогда как при дифтерии гортани рыхлый, тестоватой консистенции отек над областью подчелюстных лимфоузлов и на шее может отсутствовать. При дифтерийном крупе отсутствие наружного отека ПКШ часто приводит к диагностическим ошибкам [2]. Аналогичная ситуация имеет место при дифтерии половых органов с развитием выраженного отека половых органов, распространяющегося по наружной поверхности бедер [3].

Таким образом, существующая классификация специфический дифтерийный отек рассматривает как патогномоничный критерий тяжести дифтерии только при респираторном пути инфицирования и не учитывает других клинических вариантов (табл. 2).

В 1996 г. Н. М. Беляевой и сотрудниками кафедры инфекционных болезней РМАПО была предложена российская классификация ДИ, которая предполагала принципиальную замену устаревшей классификации 50-х годов XX века (табл. 3) [2].

Предложенная классификация была более удачной, так как авторы впервые указали в ней, что специфическое поражение сердца, нервной системы и почек, развивающееся при дифтерии, является не осложнениями (!), а ведущими синдромами заболевания (табл. 3).

В то же время в классификации в числе осложнений ДИ остались сывороточная болезнь и анафилактический шок, которые не имеют прямого отношения к КБД и представляют собой сопутствующую (ятрогенную) болезнь — реакцию на чужеродный белок противодифтерийной сыворот-

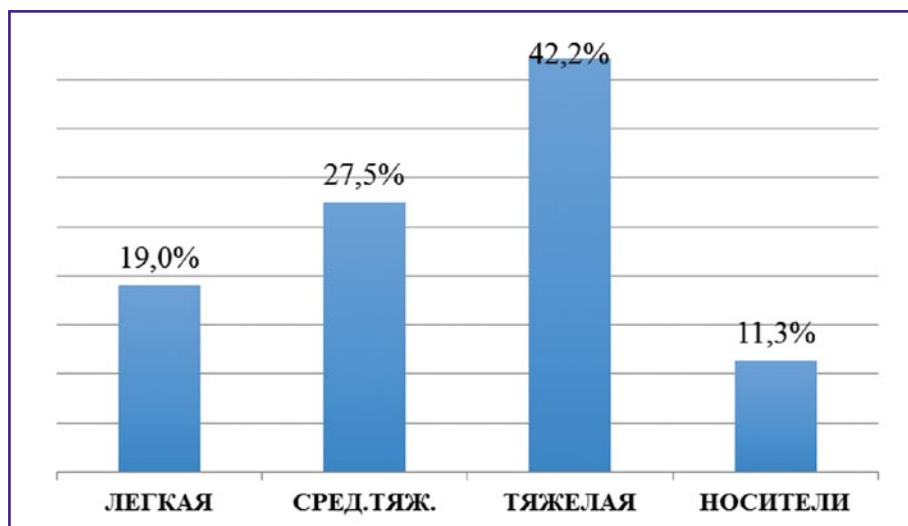


Рис. 1. Обнаружение ДТ в крови больных дифтерией, % [37]

Таблица 3

Новая классификация дифтерии (Н. М. Беляева и соавт., 1996, [37])

По локализации	По ведущим синдромам	По степени тяжести	По особенностям течения	Осложнения
Ротоглотки Гортани (круп I–III) Носа Носоглотки <i>Редкие формы:</i> глаз, половых органов, кожи и ран Комбинированная	Кардиопатии Нефропатии Нейропатии Энцефалопатии Пневмопатии Смешанные	Легкая Среднетяжелая Тяжелая Сверхтяжелая (фульминантная) С развитием: шока, ДВС, ОДН, ОПН	Атипичная (носительство «катаральная») Затяжная Дифтерия-микст (стрептококковая, стафилококковая и другие ангины)	Сывороточная болезнь Анафилактический шок Пневмония Миокардит

ки. Близкие термины «кардиопатия» и «миокардит» авторы поместили в разных разделах классификации (табл. 3).

Наше собственное исследование позволяет согласиться с выводами авторов, рассматривающих «кардиопатию» как специфическое, острое поражение сердца, затрагивающее все его анатомические отделы. Дифтерийный миокардит (с выраженным отеком сердечной мышцы, тоно- и миогенной дилатацией) сочетается с развитием перикардита (с подтвержденным высеvom КБД из перикардиальной жидкости), с поражением клапанного аппарата сердца, с нарушениями проводимости (вплоть до полной атриовентрикулярной блокады) и острой сердечной недостаточностью [34].

То же самое можно сказать о нервной системе. Дифтерийная «полинейропатия» протекает по демиелинизирующему или аксонально-демиелинизирующему типу и представляет собой специфическую картину острого поражения нервной системы (парезы черепно-мозговых нервов, бульбарный паралич, паралич диафрагмы, периферическая полинейропатия).

Дифтерийное поражение почек (инфекционная нефропатия) от полиморфного мочевого синдрома (гематурия разной степени выраженности, протеинурия) с дисфункцией мочевого пузыря до острой почечной недостаточности хорошо согласуется с современным международным термином «острое поражение почек».

Ретроспективный анализ медицинских карт больных «токсическими» формами дифтерии демонстрирует, что острое поражение сердца, нервной системы и почек встречается в абсолютном большинстве случаев тяжелой и сверхтяжелой формы ДИ и определяет летальность больных на поздних сроках болезни (рис. 3).

Слабым звеном существующей классификации остается привязка

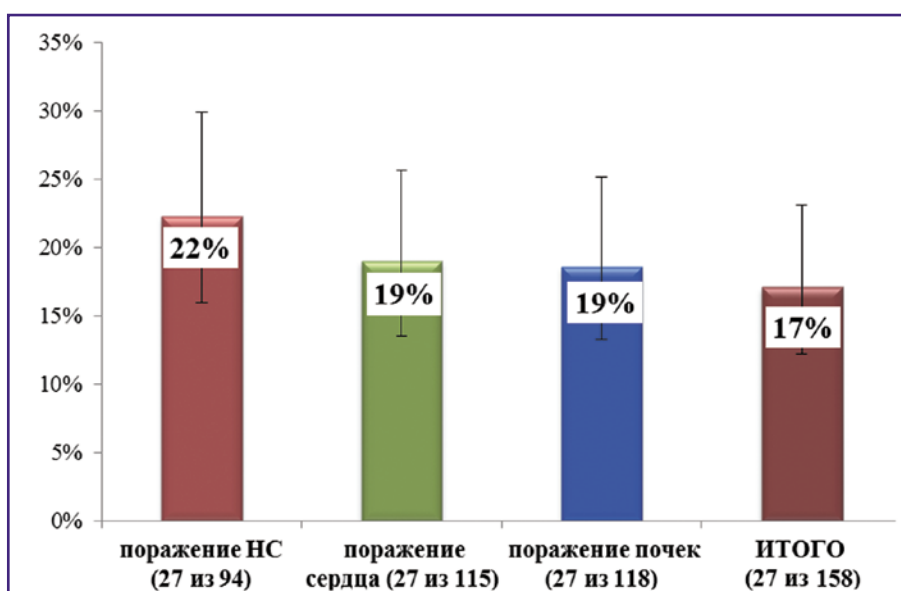


Рис. 2. Летальность при токсических формах дифтерии в зависимости от частоты поражения органов-мишеней, % (n = 158)

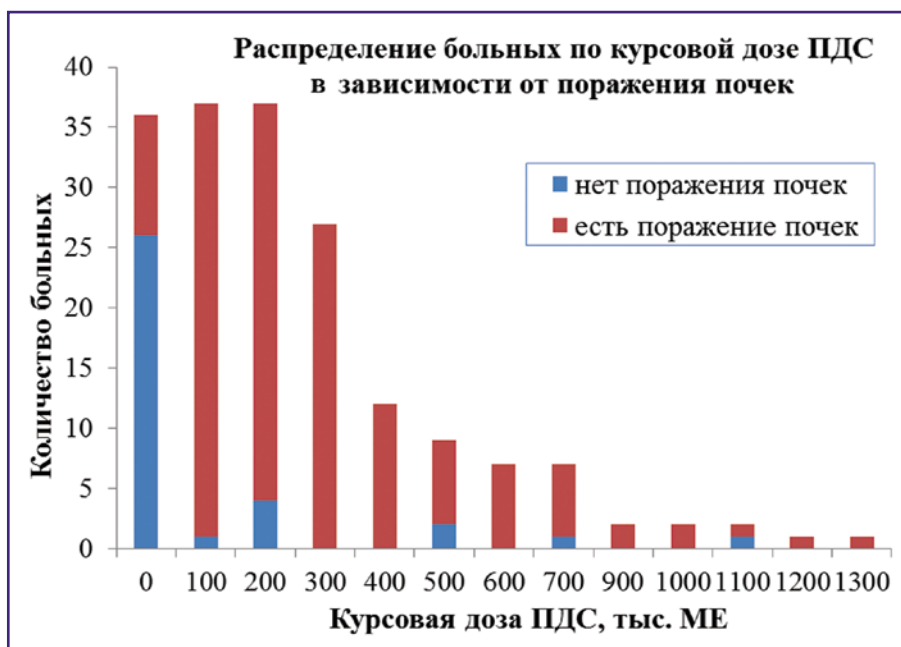


Рис. 3. Распределение больных дифтерией по курсовой дозе ПДС в зависимости от поражения почек (n = 158)

дозы противодифтерийной сыворотки к форме болезни (к степени отека ПКШ, а не к тяжести состояния боль-

ного), что приводило к рассогласованному назначению лечебных доз ПДС. В России в последнюю эпи-

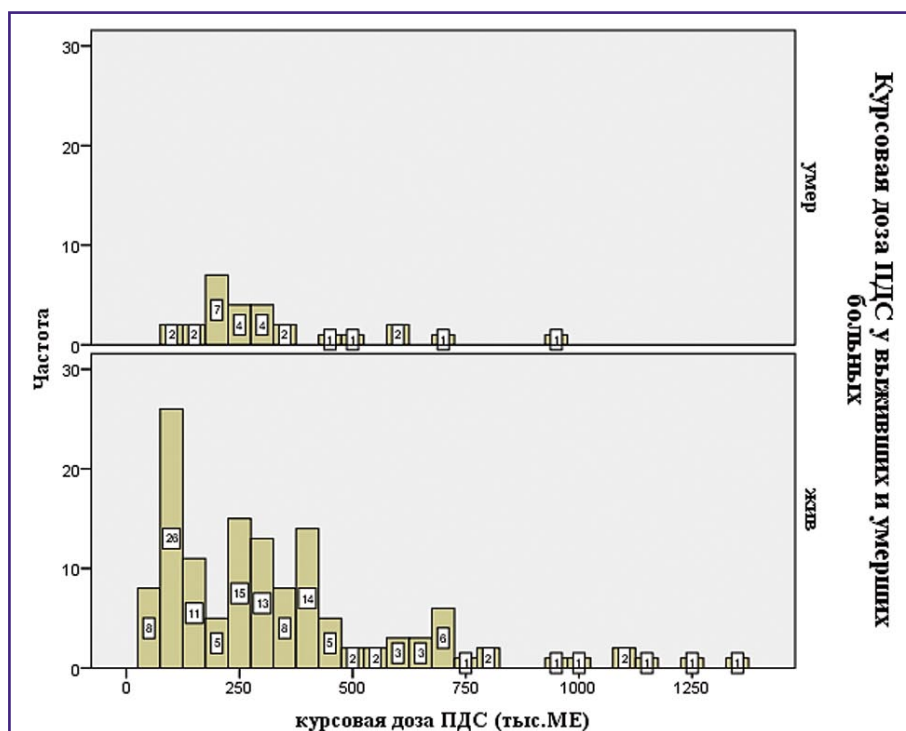


Рис. 4. Соотношение числа больных в зависимости от курсовой дозы ПДС в группе умерших ($n = 27$) и выживших ($n = 121$) больных токсическими формами ДИ (ИКБ № 2 г. Москвы, 1993–1995 гг.)

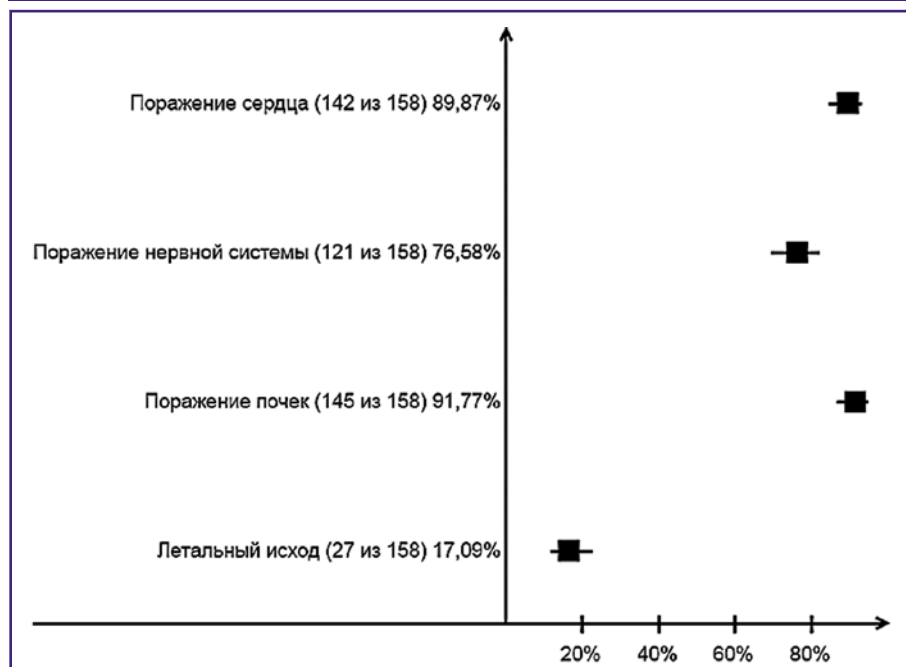


Рис. 5. Частота поражения сердца, нервной системы и почек при генерализованной (токсической) дифтерии ($n = 158$, ИКБ № 2 ДЗ Москвы, 1993–1995 гг.)

демию дифтерии курсовые дозы сыворотки колебались в интервале от 100 тысяч единиц до нескольких миллионов (!) [2, 11].

Нами была установлена взаимосвязь между сывороточной болезнью и острым поражением почек ($r = 0,229$; $p = 0,002$). Риск развития острого поражения почек на фоне сывороточной

болезни у больных дифтерией был выше в 3,6 раза.

Как демонстрирует следующий рисунок, у больных дифтерией без поражения почек средняя курсовая доза ПДС была 142 ± 41 тыс. МЕ, а у больных с поражением почек она была выше в 2 раза — $333,4 \pm 20,8$ тыс. МЕ (рис. 4).

Сывороточная болезнь не влияла статистически значимо на летальность ($r = 0,151$; $p = 0,15$), но усугубляла почечную патологию (рис. 4, 5).

Поэтому при старте сывороточной терапии целесообразно руководствоваться принципом оптимально достаточной дозы ПДС исходя из тяжести состояния больного, а наличие отека ПКШ — вспомогательный инструмент диагностики генерализованной (токсической) дифтерии и определения стартовой дозы ПДС.

Специфические органнe поражения как клинические признаки генерализации инфекционного процесса были описаны многими авторами [1–4].

Наиболее высокая плотность рецепторов ГС-ЭФР, с которыми взаимодействует ДТ, была обнаружена на клетках миокарда, нервной ткани, почек, надпочечников и эндотелия кровеносных сосудов, что объясняет «избирательность» повреждения токсинeм вышеперечисленных органов [2]. О генерализации дифтерийной инфекции свидетельствуют также работы С.Н.Кадыровой и В.А.Цинзерлинг, обнаруживших не токсин, а КБД (!) в ткани почек, в перикарде, в сердечной мышце, в легочной ткани и в головном мозге умерших больных (рис. 4) [34].

При разработке новой классификации нами учитывалась существующая международная классификация болезней (МКБ-10, с поправками 2016 г.). Согласно МКБ-10 дифтерия носа, дифтерия половых органов и комбинированная дифтерия кодируются «А36.8. Другая дифтерия», вместе с «дифтерийным миокардитом» и «полиневритом» (табл. 4).

С нашей точки зрения, комбинированную дифтерию, дифтерию носа и дифтерию половых органов правильнее обозначать отдельными кодами, так как анатомическая локализация и площадь дифтерийных пленок влияют на тяжесть заболевания [1–6].

Также в МКБ-10 под кодом «А36.0. Дифтерия глотки» расположены «Дифтерийная мембранозная ангина» и «Тонзиллярная дифтерия», между которыми нет принципиальной разницы (табл. 4). При этом МКБ-10 не учитывает различий между локализованной и генерализованной (токсической) формой болезни.

Как известно, дифтерийная пленка с миндалин часто распространяется на язычок, мягкое и твердое небо и слизистую полости рта (десны, щеки и язык). Поэтому вместо дифтерии «глотки» логично оставить анатомически менее правильный, но более при-

вычный термин дифтерии «ротоглотки» (табл. 5).

Степень тяжести дифтерии следует определять по совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных данных исходя из:

- 1) определения числа анатомических областей, вовлеченных в инфекционный процесс (с оценкой размеров фибриновой пленки);
- 2) обнаружения специфического дифтерийного отека подкожной клетчатки и окружающих тканей в области первичного очага инфицирования;
- 3) результатов лабораторного исследования на обнаружение возбудителя дифтерии и уровень ДТ-токсинемии;
- 4) клинической картины поражения органов-мишеней.

Для предварительного диагноза дифтерии и начала сывороточной терапии достаточно первого и второго пунктов.

Окончательный диагноз дифтерии устанавливают по результатам динамического наблюдения с учетом лечебного эффекта введенной ПДС, результатам бактериологического и инструментального исследования (ларингоскопия и др.) и клинической картины поражений органов-мишеней.

Ниже предлагаются варианты формулировки клинического диагноза (табл. 5):

1. Локализованная дифтерия носа, легкое течение (КБД *gravis tox +*).
2. Генерализованная дифтерия ротоглотки и гортани, тяжелая форма. Стеноз гортани II–III ст. Дифтерийное поражение сердца (миокардит, неполная АВ-блокада, НК I). Дифтерийное поражение нервной системы (парез IX–X пары ЧМН). Дифтерийное поражение почек (протеинурия, гематурия). Диагноз установлен клинически (в мазке со слизистой ротоглотки КБД не обнаружена). Осложнения: левосторонняя нижнедолевая пневмония. ДН I.

Обобщая результаты вышеизложенного материала, можно сделать следующие выводы:

- 1) генерализация возбудителя дифтерии за пределы первичного очага, незавершенный фагоцитоз КБД, выход депонированного ДТ из лимфоузлов объясняют волнообразный характер поражения органов-мишеней и дают основание заменить термин «токсическая» дифтерия на «генерализованная» дифтерия;
- 2) отек ПКШ — диагностический признак генерализованной (токсиче-

Классификация дифтерийной инфекции согласно МКБ-10

Таблица 4

Дифтерия		
Клинический вариант (по локализации дифтерийных пленок)	Форма (по степени тяжести)	По поражению внутренних органов
Миндалины/ротоглотка Нос/носоглотка Гортань/гортаноглотка Трахея и бронхи Полость рта Глаза, уши, кожа Половые органы Комбинация разных локализаций Локализованная дифтерия Генерализованная дифтерия*	Субклиническая** Легкая Среднетяжелая Тяжелая Сверхтяжелая	Острое дифтерийное поражение: • сердца • нервной системы • почек • других органов (с указанием)
Ятрогенные заболевания: сывороточная болезнь, анафилактический шок.		
Примечание: * Ранее использовался термин «токсическая» дифтерия; ** ранее использовался термин «бактерионосительство».		

Новая российская классификация дифтерии (В. И. Покровский, Е. Г. Фокина, 2016 г.)

Таблица 5

А36	Дифтерия
A36.0	Дифтерия глотки: • дифтерийная мембранозная ангина • тонзиллярная дифтерия
A36.1	Дифтерия носоглотки
A36.2	Дифтерия гортани. Ларинготрахеит дифтерийный
A36.3	Дифтерия кожи
A36.8	Другая дифтерия: Конъюнктивальная дифтерия (H13.1*) Дифтерийный: миокардит (I41.0*), полиневрит (G63.0*)
A36.9	Дифтерия неуточненная

ской) дифтерии ротоглотки, который удобно использовать для начала сывороточной терапии и подбора стартовой дозы ПДС. Определиться с дальнейшей тактикой введения сыворотки позволяет динамическое наблюдение за скоростью исчезновения фибриновых пленок и регресса дифтерийного отека;

- 3) наличие клинической картины болезни при отсутствии токсигенного штамма КБД в результатах бактериологических посевов не исключает диагноз дифтерии;
- 4) для окончательного диагноза следует учитывать картину острого дифтерийного поражения органов-мишеней в разгаре болезни;
- 7) синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и развитие любого из осложнений типа: острая дыхательная недостаточность (ОДН), острая почечная недостаточность (острая патология почек — ОПП), острая сердечная недостаточность (ОСН), острая недостаточность кровообращения (ОНК) и клиническая манифестация ДВС («геморрагическая» дифтерия) служат ранними предикторами неблагоприятного исхода болезни.

Замена прежней классификации дифтерии на более современный вариант — актуальная задача практического здравоохранения. ■

Литература

1. Фаворова Л. А., Астафьева Н. В., Корженкова М. П. Дифтерия. М.: Медицина, 1988. 208 с.
2. Беляева Н. М., Турьянов М. Х., Царегородцев А. Д. и др. Дифтерия. СПб: Нестор-История, 2012. 254 с.
3. Ляшенко Ю. И., Финогеев Ю. П., Павлович Д. А. Дифтерия редких локализаций у взрослых // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3. № 1. С. 45–52.
4. Батаева С. Е., Харченко Г. А., Буркин В. С. Токсические формы дифтерии у привитых детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 53–55.
5. Митрофанов А. В., Овчинникова Т. А., Комарова Т. В., Гасилина Е. С. Сочетание субтоксической дифтерии ротоглотки и острой цитомегаловирусной инфекции на фоне персистенции Эпштейна–Барр вируса у ребенка 5 лет (клиническое наблюдение) // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010. № 4. С. 338–341.

За полным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Роль комплаенса ВИЧ-инфицированных пациентов в дифференциальной диагностике и лечении вторичных поражений ЦНС: клинический случай

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

В. Ф. Элярт**

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

* *ТБ № 1 ФКУЗ МСЧ-24 ФСИН России, Красноярск*

** *ФКУЗ МСЧ-24 ФСИН России, Красноярск*

*** *КГАУЗ КМБ № 5, Красноярск*

Резюме. Поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов является одной из ведущих причин летальности. Несмотря на доступность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ-терапии) в пенитенциарных учреждениях, количество отказов от терапии остается довольно высоким, что в первую очередь связано с низкой комплаентностью спецконтингента.

Ключевые слова: комплаентность, ВИЧ-ассоциированный, менингоэнцефалит, ВИЧ-ассоциированный васкулит.

Abstract. Central nervous system affections in HIV-infected patients are one of the leading causes of mortality. Despite the availability of highly active antiretroviral therapy (HAART-therapy) in penitentiary institutions, the number of therapy refusals remains quite high (according to our data, at least 20%), primarily due to low compliance of the prisoners.

Keywords: compliance, HIV-associated meningoencephalitis, HIV-associated vasculitis.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения клиническими маркерами IV стадии ВИЧ-инфекции являются: диссеминированное поражение организма как специфическими, так и неспецифическими бактериальными и вирусными агентами, включая поражение центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции является следствием непосредственного действия вируса на нервные клетки, а также на клетки CD₄, наибольшее количество которых содержится в ЦНС. Так, у каждого десятого ВИЧ-инфицированного, не получавшего высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), обнаруживается менингоэнцефалит [2]. Летальность от поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов без ВААРТ занимает 4-е место после генерализованной туберкулезной инфекции, вирусного гепатита С в стадии цирроза и инфекционного эндокардита [3]. Несмотря на наличие круглосуточной медицинской помощи, доступность ВААРТ-терапии в пенитенциарных учреждениях, разъяснительную работу медицинского персонала о соотношении риска и пользы проводимой терапии, наличие клиничко-лабораторного мониторинга за развитием побочных эффектов и, в случае их возникновения, проведение своевременной коррекции схемы лечения, количество

отказов от терапии остается довольно высоким (по нашим данным не менее 20%). Низкая комплаентность (терапевтический альянс, приверженность к лечению) обусловлена психосоциальными особенностями спецконтингента, которая зависит от ряда факторов: недостаточная информированность о ВААРТ-терапии, низкий социальный статус пациентов, высокая степень недоверия к медицинскому персоналу, наличие когнитивных нарушений вследствие длительной наркозависимости, ВИЧ-ассоциированной и экзогенно-токсической энцефалопатии [4–6].

Все вышеизложенное способствует высокой летальности среди ВИЧ-инфицированных осужденных даже в эру антиретровирусной терапии.

Согласно исследованиям, проведенным П. Н. Казберовым и соавт. (2015), приверженность к лечению зависит от краткосрочных и долгосрочных эффектов терапии. Так, при незначительном и временном улучшении усиливается приверженность к лечению, и, наоборот, при ухудшении состояния следует отказ от проводимой ВААРТ-терапии. ВИЧ-инфицированные осужденные мужчины глубоко и длительно переживают факт выявления у них ВИЧ-инфекции, имеют значимо меньшую комплаентность по сравнению с другими категориями пациентов. Около 40% исследуемых предпочитают быть постоянно занятыми, «не думать о болезни», замыкаются в себе. У 25% пациентов наблюдается стойкое снижение настроения, неверие в выздоровление, в лечение, вероятны суицидальные намере-

¹ Контактная информация: tonus2006@yandex.ru

ния (в основном у мужчин) [6]. Это объясняет снижение критики пациентов к своему состоянию, отказ от диагностических и лечебных манипуляций, что приводит к поздней обращаемости, зачастую уже в терминальной стадии заболевания [5–7].

С другой стороны, медленное прогрессирование неврологической симптоматики на фоне выраженной иммуносупрессии в сочетании с полиинфекцией, отсутствие типичных клинических проявлений обуславливают трудности дифференциальной диагностики, лечения и, как результат, высокую летальность среди данной категории пациентов. Зачастую у больных наблюдаются отсутствие характерных жалоб, продромального периода, стертость клинических проявлений. Такой вариант наблюдается в первую очередь у больных, длительно получающих специфическую и неспецифическую терапию [9]. В этих условиях у пациента создается ложное впечатление о «легкости» своего состояния («поболит — перестанет», «само пройдет» и т. п.), что при условиях длительного страдания трансформируется во мнение о «бесполезности» терапии, что в свою очередь приводит к снижению доверия к лечащему врачу.

В литературе описаны отдельные случаи, при которых в ликворе не было найдено повышенного давления спинномозговой жидкости, лимфоцитарного цитоза и увеличения содержания белка [10, 11]. При этом клиническая картина в большей или меньшей степени соответствовала картине туберкулезного менингоэнцефалита, однако в случае летальных исходов на аутопсии диагноз туберкулезного менингоэнцефалита не был подтвержден [10, 12]. Такой вариант развития менингоэнцефалита все чаще наблюдается в клинической практике в последнее время.

В то время как неврологические нарушения, вызванные оппортунистическими инфекциями, описаны в литературе достаточно подробно [11, 12], проблема цереброваскулярных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов остается мало изученной. Большинство ВИЧ-ассоциированных васкулитов возникают в состоянии прогрессирования ВИЧ-инфекции. При этом васкулиты являются относительно редким и зачастую единственным проявлением ВИЧ-инфекции с заболеваемостью менее 1%. Они могут быть как первичными, так и возникать в результате ВИЧ-ассоциированных инфекций (вируса гепатита В и С, ветряной оспы, *Varicella zoster*, цитомегаловирусной инфекции). При отсутствии экстрацеребральных проявлений диагностика их весьма затруднена [14]. В этих условиях ВИЧ-ассоциированный васкулит является случайной патологоанатомической находкой [14, 15].

Вторичные церебральные васкулиты на поздних стадиях ВИЧ-инфекции встречаются как реакция на оппортунистическую инфекцию, обусловленную *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* spp., цитомегаловирусной инфекцией, герпес-вирусами, токсоплазмой и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [13, 16]. Характерной особенностью клиники ВИЧ-ассоциированных васкулитов является их волнообразное течение, постепенное нарастание неврологических симптомов при отсутствии экстрацеребральных клинических проявлений.

Несмотря на наличие в современных медицинских учреждениях методов нейровизуализации, не всегда удается с уверенностью дифференцировать этиологию и патоморфологию поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции. Так, например, многоочаговое поражение белого вещества у ВИЧ-инфицированных встречается примерно в 15% случаев и представлено первичным или вторичным васкулитами, обусловленными непосредственно ВИЧ, или с присоединением оппортунистической инфекции и/или употреблением наркотиков [2, 9, 16].

Кроме того, не все лечебные учреждения, особенно отдаленных регионов России, обладают возможностями высокотехнологичных методов исследования (МРТ, КТ, оборудованием для специфического ликворологического исследования, позитронно-эмиссионной томографии и т. п.).

В условиях минимизации возможностей параклинических исследований успех диагностики, дифференциальной диагностики и лечения зависит не только от опыта клинициста, но и от желания пациента к терапевтическому сотрудничеству, его мотивации на выздоровление (улучшение качества жизни).

Клинический пример. Больной К., 41 год, поступил в филиал Туберкулезной больницы № 1 г. Красноярск 12.11.2015 в экстренном порядке после судорожного приступа с потерей сознания, возникшего впервые, с жалобами на головные боли в теменной области, общую слабость, «потягивание» левой половины тела периодического характера, высыпания в паховой области, зуд в паховой области.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение месяца, когда впервые отмечался эпизод подергиваний левых конечностей без потери сознания, за медпомощью не обращался. В течение последнего месяца отмечает периодические «подергивания» левых конечностей при засыпании.

Анамнез жизни: страдает ВИЧ-инфекцией с 2009 г., CD₄ от 07.08.2015 — 434 клетки. ВААРТ-терапию не получал. Гепатит В и С с 2010 г. Наркозависимость с 2000 по 2015 гг., полинаркомания. Последний эпизод употребления наркотиков в апреле 2015 г. ГДУ IV по контакту с больным туберкулезом с 09.2015 г. Получал профилактическое лечение. Венерические заболевания отрицает. Страдает хронической инфекцией носоглотки. Удаление селезенки в 2014 г. (вследствие ножевого ранения).

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы: цианоз кистей и стоп, ангидроз стоп и ладоней, в паховых областях определяют участки гиперемии кожных покровов со следами лихенификаций размерами 5 × 7 и 3 × 5 см. Температура тела — 36,7 °C. Видимые слизистые бледного оттенка, влажные, чистые. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудная клетка правильной формы, перкуторный звук — легочный. Дыхание проводится по всем полям, ЧДД — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС — 64 в мин. АД = 130/80. Живот обычной конфигурации, доступен глубокой пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги. При пальпации безболезненная. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого (–) с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, критика снижена: пациент интересуется, когда его отпустят из больницы, ориентирован в месте, времени, собственной личности. Передвигается самостоятельно. Черепномозговые нервы: глазные щели d = s, зрачки d = s, горизонтальный мелкоразмашистый нистагм в крайнем левом отведении, исчезающий при взгляде вверх. Фотореакции s = d, содружественные, живые, гиппус с обеих сторон. Слабость конвергенции слева. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично. Слух сохранен. Провисание небной занавески справа, легкая девиация языка влево. Глотание, фонация не нарушены. Сухожильные рефлексы: трехглавая мышца плеча — s = d, торпидные, двуглавая мышца плеча, s = d, торпидные, карпорадиальные s = d, abs. Коленные s = d, нормальные, ахилловы s = d, abs. Периферических парезов нет, дисметрия левой кисти (проба с молоточ-

ком) слабо выражена. Коленно-пяточную пробу выполняет уверенно, в позе Ромберга устойчив. Ригидность мышц затылка (-), симптомы Брудзинского (-), симптом Кернига — 180 °С обеих сторон. Тактильная гипестезия левых конечностей. Пастозность, цианоз кистей, гипотрофии межостных мышц стоп, цианоз стоп.

На основании анамнеза, жалоб, данных клинического неврологического осмотра был поставлен диагноз: «Симптоматическая эпилепсия с парциальными припадками, впервые выявленная. Состояние после генерализованного судорожного приступа. Экзогенно-токсическая полинейропатия с легкими сенсомоторными, вегетативно-трофическими нарушениями, медленно прогрессирующее течение».

Дифференциальный диагноз проводился с менингоэнцефалитом неясной этиологии, субарахноидальным кровоизлиянием, сосудистым мальформатом/аневризмой правой височной области. Диагностику осложнял факт отказа пациента от проведения люмбальной пункции, полученный в приемном покое, несмотря на проведенные разъяснения о возможных рисках и клинических исходах его состояния.

Проведение МРТ в день поступления было невозможно по техническим причинам. Пациент поступил в неврологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

Результаты параклинических методов исследования. Флюорография (ФЛГ) (12.11.2015): легкие и сердце без патологии. В сравнении с ФЛГ 24.08.2015 — Р-картина стабильная. Развернутый анализ крови (РАК) при поступлении: Нв — 147 г/л, лейкоциты — 10,4, эритроциты — 5,0, ЦП — 0,88, тромбоциты — 94, п/я — 1, с/я — 46, лимфоциты — 38, моноциты — 13. ЭКГ (12.11.2015): синусовый ритм с ЧСС 87 в мин, ЭОС отклонена влево. Рентгенография черепа (12.11.2015): определяется округлое образование шишковидной железы. Основная пазуха развита, пневматизирована достаточно.

С учетом имеющихся в лечебном учреждении диагностических возможностей больному были назначены обследования: ежедневная 2-кратная термометрия (утро/вечер), консультация окулиста, посев из носа на микрофлору, УЗИ органов брюшной полости, повторный забор крови с определением тромбоцитов, анализ крови на инфекции-оппортунисты (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, токсоплазмоз), иммунный статус с определением CD₄, МРТ головного мозга, рентгенография придаточных пазух носа, консультация терапевта, консультация ЛОР-врача. Назначена симптоматическая терапия: противосудорожные, ноотропы с антиоксидантным действием, блокаторы NMDA-рецепторов, нестероидные противовоспалительные средства.

Течение заболевания в стационаре: 14.11.2015 пациент осмотрен дежурным терапевтом: отмечалось некоторое улучшение состояния в виде уменьшения головной боли, отсутствия повторных судорожных приступов. Однако, несмотря на наличие в анализе крови тромбоцитопении, дополнительных исследований пациенту назначено не было.

Невролог 16.11.2015: сохраняются жалобы на слабые головные боли в левой теменно-затылочной области, «неловкость» в левой руке. В неврологическом статусе — без динамики. Менингеальные знаки отсутствуют. Температура тела нормальная. Пациент неоднократно просил лечащего врача выписать его в связи с субъективным улучшением самочувствия, несмотря на неоднократные разъяснения врача о возможных рисках его состояния и предложение начать эмпирическую антибактериальную и антиретровирусную терапию.

Развернутый анализ крови (16.11.2015): Нв — 149 г/л, СОЭ — 9 мм/ч, лейкоциты — 8,5, эритроциты — 5,0, ЦП — 0,89, тромбоциты — 118, п/я — 0, с/я — 25, лимфоциты — 56, моноциты — 15, эозинофилы — 4. Биохимический анализ крови (16.11.2015): общий белок — 69,3 г/л, билирубин общий — 10,0 г/л, билирубин непрямой — 10,0 г/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, АЛТ — 0,2, АСТ — 0,18, мочевины — 4,6 ммоль/л, ПТИ — 60%, фибриноген — 2500 г/л.

Рентгенография придаточных пазух носа (17.11.2015): пневматизация лобных и верхнечелюстных синусов сохранена. Травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено.

Дерматовенеролог (18.11.2015). Диагноз: «Микоз паховых складок». Назначен флуконазол per os 150 мг 1 раз в сутки ежедневно, 10 дней.

За 10-дневный период нахождения в стационаре состояние больного оставалось стабильным, нарастания неврологического дефицита не отмечалось, однако сохранялись головные боли в левой теменно-затылочной области постоянного характера, периодически возникающее чувство «потягивания» в левых конечностях. Температура тела не повышалась.

ФЛГ (23.11.2015): очаговых и инфильтративных теней не определяется. Корни фиброзно изменены. Купол диафрагмы ровный, четкий, синусы свободны, средостение обычно расположено.

Окулист (23.11.2015): диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розового цвета, границы четкие. Слева ДЗН меньше в размерах. Артерии узкие, извитые, симптом «серебряной проволоки». Вены резко сужены. Периферия и макула без особенностей. Диагноз: «Ангиосклероз сетчаток обоих глаз».

23.11.2015 проведена МРТ головного мозга (рис. 1а, б, в, г).

Согласно рис. 1 у пациента помимо структурных изменений вещества головного мозга выявлены признаки латеральной дислокации срединных структур мозга влево на 0,8 см.

Кроме того, пациенту было проведено скрининговое исследование сосудов головного мозга (рис. 2а, б; рис. 3а, б).

Врачом-рентгенологом рекомендовано дообследование, консультация нейрохирурга. Однако по техническим причинам исследование головного мозга с контрастированием пациенту проведено не было.

Консультация нейрохирурга (27.11.2015): с учетом данных МРТ-исследования у больного имеет место поражение правого полушария головного мозга, более вероятно опухоль глиального ряда, но не исключается энцефалитическое поражение головного мозга. Рекомендуются проведение противовоспалительной терапии, МРТ-контроль через 2 месяца с последующим осмотром нейрохирурга.

При неврологическом осмотре 27.11.2015 на фоне сохраняющихся жалоб на головные боли, периодически возникающее «потягивание» и «неловкость» в левых конечностях у больного впервые за весь период госпитализации отмечался подъем температуры тела до 38 °С. При этом нарастания неврологического дефицита выявлено не было, менингеальные знаки по-прежнему отсутствовали. После проведения аллергологической пробы пациенту назначен цефтриаксон 2 г 2 раза в день внутривенно капельно на растворе натрия хлорида 0,9% 150 мл. Через 12 часов после введения антибиотика температура тела нормализовалась и более не повышалась в течение всего периода курации.

ФЛГ (27.11.2015): корни с элементами фиброза. Очагов и инфильтрации по легочным полям не определяется. Купол

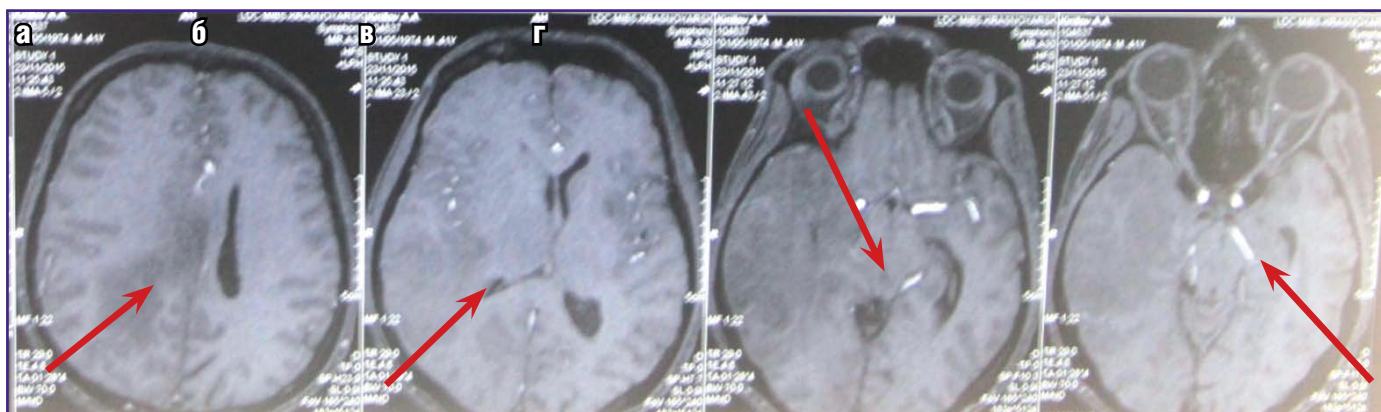


Рис. 1. Признаки структурных изменений правой теменно-височной области с дислокацией срединных структур головного мозга у ВИЧ-инфицированного пациента К., 41 год

диафрагмы ровный, четкий, синусы свободны. Средостение не смещено. Больной оставлен под наблюдение дежурного терапевта.

Иммунный статус (27.11.2015): CD_4 — 39, CD_8 — greater then 2000, CD_4/CD_8 — less then 0,02, CD_4/CD_3 — 0,02, CD_8/CD_3 — greater then 0,83. В связи с отказом от катетеризации подключичной вены, взятие анализа крови на инфекции-оппортунисты и иммунный статус оставалось проблематичным.

При осмотре невролога 02.12.2015 отмечалось нарастание очаговой симптоматики в виде анизорефлексии, слабости в левых конечностях до 4 баллов, неустойчивости в позе Ромберга, усиление головной боли, вялости. Однако при отсутствии описания характера МР-изменений и данных люмбальной пункции, подтверждающей наличие у пациента ВИЧ-ассоциированного поражения ЦНС, верификация клинического диагноза по-прежнему оставалась проблематичной. Пациент продолжал получать ноотропную, противосудорожную, антибактериальную, противовоспалительную, дегидратационную, противогрибковую и симптоматическую терапию анальгетиками. От проведения люмбальной пункции отказывался.

Инфекционист (02.11.15): «ВИЧ-инфекция IV Б фаза прогрессирования без АРВТ. Хронический вирусный гепатит С, В, минимальной биохимической активности. Кандидоз слизистой полости рта». Рекомендовано: анализ крови на РНК, ВИЧ, контроль CD_4 через 1 мес. Обследование на оппортунистические инфекции (ЦМВ, герпес). Противогрибковая терапия, консультация ЛОР-врача, анализ кала на патогенные грибы. Несмотря на ухудшение состояния, получен отказ пациента от ВААРТ-терапии.

Инфекционист центра СПИД (02.12.2015): «ВИЧ-инфекция IV Б, фаза прогрессирования без АРВТ».

Нарколог (02.12.15): «Зависимость от опиоидов, психостимуляторов, средняя стадия. Ремиссия в условиях, исключаящих употребление».

Помимо отказа от проведения ВААРТ-терапии пациент отказался от проведения эмпирической противовирусной терапии, мотивируя свой отказ «проблемами с печенью», боязнь ухудшить состояние за счет «неизвестных» побочных эффектов, «бесполезности» терапии, несмотря на проведенную лечащим врачом разъяснительную работу о соотношении риска и пользы предполагаемого лечения. В то же время пациент попросил связаться с его родственниками в экстренном порядке, по-видимому, отдавая себе отчет о возможных исходах своего состояния.

04.12.2015 у больного нараста отрицательная динамика в виде усиления головных болей, нарастания неустойчиво-

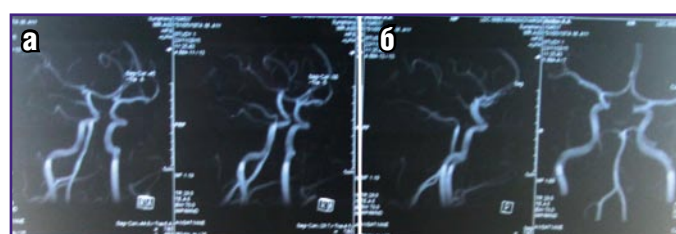


Рис. 2. Умеренная асимметрия кровотока по интракраниальным отделам позвоночных артерий пациента К., 41 год

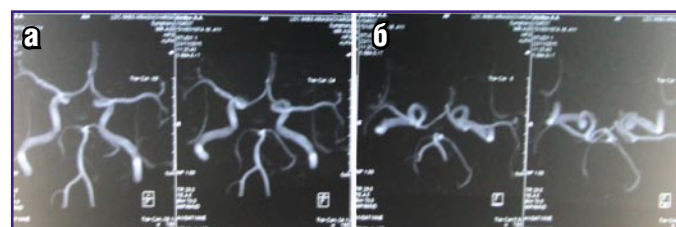


Рис. 3. Вариант развития сосудов Веллизиева круга пациента К., 41 год

сти при ходьбе, появления симптома Кернига слева — 160°. Пациент по-прежнему отказывался от проведения спинномозговой пункции.

Обзорная рентгенография органов грудной полости (07.12.2015): динамика — отрицательная. Отмечаются усиление и деформация легочного рисунка по всем легочным полям, больше в прикорневых отделах. Корни фиброзно изменены, не расширены. Купол диафрагмы ровный, четкий. Синусы свободны. Средостение не расширено. Рекомендован рентген-контроль в динамике.

Фтизиатр: учитывая анамнез IV ГДУ с 09.2015 г., выраженную иммуносупрессию: CD_4 — 39 клеток, изменения в легочной ткани, можно думать о специфическом генерализованном туберкулезном процессе.

07.12.2015 проведена Центральная врачебная консультативная комиссия (ЦВКК): «ВИЧ-инфекция IV Б, фаза прогрессирования в стадии вторичных заболеваний и с развитием генерализованного туберкулеза с поражением легких: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы с обеих сторон. Туберкулезный менингоэнцефалит, опухоль головного мозга глиального ряда с метастазированием в легкие и лимфоузлы средостения. Микоз паховых складок, кандидоз слизистой полости рта. ГДУ I А».

Рекомендовано добавить в антибактериальную терапию раствор левофлоксацина 500 мг — 100 мл в/в капельно ежедневно, раствор Пасконата 400,0 мл в/в капельно ежедневно, Капоцин 1 г после пробы в/в струйно медленно на растворе хлорида натрия 0,9% — 200 мл ежедневно, табл. пиразинамид 2 г *per os* ежедневно, табл. этамбутол 1 г ежедневно, табл. протинамид 0,7 г ежедневно.

Следует отметить, что заключение ЦВКК о менингоэнцефалите туберкулезной этиологии процесса не было подтверждено результатами люмбальной пункции, тем не менее, учитывая наличие контакта больного по туберкулезу, пациенту была назначена специфическая терапия.

Несмотря на коррекцию антибактериальной терапии 07.12.2015 при неврологическом осмотре обращали на себя внимание сильные головные боли, выраженная слабость, отказ от приема пищи, сонливость, амнезия на текущие и предшествующие события, дезориентация в пространстве и времени, отсутствие реакции на болевые раздражители. Выявлено повышение тонуса левых конечностей, анизокория, (+) симптом Барре слева, нарастание парезов левых конечностей до 3 баллов, патологические стопные знаки слева, анизорефлексия, ригидность мышц затылка 2 см. Температура тела оставалась нормальной. В связи с ухудшением состояния 07.12.2015 больной переведен в реанимационное отделение, где был переведен на парентеральное питание. Рекомендовано продолжать антибактериальную, противосудорожную, дегидратационную, симптоматическую терапию.

В неврологическом статусе (08.12.2015): сознание сопор, отсутствие речевого контакта, реакции на болевые раздражители, миоз, фотореакции вялые $s = d$, диффузная мышечная гипотония, патологические стопные знаки слева, ригидность затылочных мышц отсутствует. Рекомендован ЭКГ-контроль, симптоматическая и патогенетическая терапия. Наблюдался эпизод носового кровотечения. Осмотрен ЛОР-врачом, назначена гемостатическая терапия.

ЭКГ (08.12.2015): электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена резко влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Ритм синусовый с ЧСС 87 в мин. Очаговые изменения перегородочной области левого желудочка. Не исключается перегрузка левого предсердия. По жизненным показаниям 08.12.2015 была проведена люмбальная пункция с определением полимеразной цепной реакции (ПЦР) на туберкулез: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз 5 клеток, 5 лимфоцитов, 480 свежих эритроцитов, белок — 1,2 г/л, хлориды — 108, глюкоза — 3,8. Реакция Панди — +++++, реакция Нонне—Аппельта — +++++. Анализ крови на цитомегаловирус, вирус простого герпеса, токсоплазмоз, бактериологическое исследование ликвора, ПЦР ликвора на туберкулез в работе.

Нейрохирург (08.12.2015): с учетом МРТ головного мозга — сугубо прогрессирующее течение, поражение головного мозга, каких-либо нейрохирургических вмешательств не показано.

Общий анализ крови (08.12.2015): Нб — 169 г/л, СОЭ — 11 мм/ч, лейкоциты — 13,1, эритроциты — 5,3, ЦП — 0,95, тромбоциты — 121, п/я — 4, с/я — 41, лимфоциты — 40.

Несмотря на проводимую интенсивную гемостатическую, специфическую и неспецифическую антибактериальную терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления отека головного мозга, полиорганной недостаточности и 8.12.2015 в 18 ч 35 мин произошла остановка сердечной

деятельности. Констатирована смерть пациента К., 41 год, в реанимационном отделении.

Посмертный диагноз: «В 20. ВИЧ-инфекция IV Б в стадии вторичных заболеваний, фаза прогрессирования без АРВТ с поражением центральной нервной системы в виде опухоли головного мозга глиального ряда, менингоэнцефалита, быстро прогрессирующее течение с выраженной стволотой симптоматикой. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, туберкулез внутригрудных лимфоузлов бронхопульмональной группы с обеих сторон».

Фоновое: «Полинаркомания. Зависимость от опиоидов, психостимуляторов, средняя стадия. Ремиссия в условиях, исключающих употребление».

Хронический вирусный гепатит С, В, минимальной степени активности. Ангисклероз сетчаток обоих глаз».

Осложнения: «Отек и набухание вещества головного мозга».

Сопутствующий: «Хронический вирусный гепатит С, В, минимальной степени активности. Ангисклероз сетчаток обоих глаз. Кандидоз слизистой полости рта. Микоз паховых складок».

Анализ ликвора: ПЦР ликвора на туберкулез (08.12.2015): отр. Иммунологическое исследование крови: IgG ЦМВ — +1,5 (норма 0,4). IgM — отр. IgM ЦМВ — отр. IgG к токсоплазмозу — +236,7 МЕ/мл (норма 10 МЕ/мл). IgG герпесвирус 1-го, 2-го типа — положительно титр 1:320. IgM герпесвирус 1-го, 2-го типа — отр. Исследование гистологического материала на микобактерии туберкулеза (посев роста не дал).

Гистологическое исследование аутопсийного материала № XXX:

- Головной мозг: выраженные некробиотические изменения нейроцитов, деструктивный периваскулярный, перипеллюлярный отек, расстройства кровообращения, массивные диапедезные кровоизлияния, тяжелые дистрофические изменения нейроцитов, макрофагальная и микроглиальная реакция. Густые полиморфноклеточные воспалительные инфильтраты в виде муфт вокруг сосудов, густая очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов в веществе головного мозга и оболочках: серозно-гнойный менингоэнцефалит, наиболее вероятно на фоне ВИЧ-ассоциированного васкулита.
 - Легкие: в ткани легких определяется очаговое отложение угольного пигмента, стенки межальвеолярных перегородок утолщены за счет отека, полнокровия. В сосудах микроциркуляции стаз, сладж эритроцитов. Эпителий бронхов отечен, местами слущен в просвет, периваскулярный, перибронхиальный склероз.
 - Патологоанатомический диагноз:
 - Основной: «ВИЧ-инфекция IV Б в стадии вторичных заболеваний, фаза прогрессирования без АРВТ, с поражением ЦНС с ВИЧ-ассоциированным васкулитом головного мозга».
 - Фоновое: «Полинаркомания. Зависимость от опиоидов, психостимуляторов, средняя стадия. Ремиссия в условиях, исключающих употребление».
 - Осложнения: «Серозно-гнойный менингоэнцефалит. Отек и набухание вещества головного мозга с вклиниванием стволотых отделов. Дистрофические изменения внутренних органов».
 - Сопутствующий: «Мелконодулярный цирроз печени. Хронический вирусный гепатит С, В, минимальной степени активности. Ангисклероз сетчаток обоих глаз. Кандидоз слизистой полости рта. Микоз паховых складок».
- Таким образом, при сличении посмертного и патологоанатомического диагноза получено полное их совпадение.

Выводы

Согласно представленным данным, у пациента имела место сочетанная патология центральной нервной системы в виде ВИЧ-ассоциированного васкулита и менингоэнцефалита, в результате полиинфекции. При наличии исходной тромбocyтopenии, преобладании очаговой симптоматики над обще-мозговой, впервые возникшим судорожным синдромом проведение дифференциальной диагностики с объемным процессом, сосудистым мальформатом/аневризмой головного мозга, осложнившимся кровоизлиянием в головной мозг, клинически оправдано. Наличие высоких титров IgG крови к цитомегаловирусу, токсоплазмозу и вирусу герпеса 1-го и 2-го типа служит косвенным подтверждением мультифакториальной этиологии менингоэнцефалита при отсутствии соответствующих данных ПЦР ликвора пациента.

Причиной гипердиагностики легочного и внелегочного туберкулеза послужило наличие в анамнезе контакта с больным туберкулезом, в связи с которым пациент К. получал длительную специфическую терапию. Однако диагноз туберкулезного менингоэнцефалита, установленный ЦВКК, не был подтвержден данными ликворологического исследования, так как рутинный анализ цереброспинальной жидкости (клинический и биохимический) не выявил изменений, характерных для специфического поражения ЦНС. С учетом анамнестических данных, выраженной иммуносупрессии, исключить туберкулезное поражение центральной нервной системы у данного пациента позволило исследование ликвора методом ПЦР-диагностики. Однако следует отметить отсутствие характерных для серозно-гнойного энцефалита ликворологических изменений при наличии белково-клеточной диссоциации и нормальном содержании сахара и хлоридов.

В целом наличие ВИЧ-ассоциированного васкулита центральной нервной системы, без предшествующих экстрацеребральных клинических проявлений, отсутствие патогномичных симптомов менингоэнцефалита, включая ликворологическое исследование, невозможность проведения контрастного МРТ-исследования, резкое падение CD клеток, отсутствие адекватной противовирусной терапии, ВААРТ-терапии, связанной с отказом пациента на фоне низкого терапевтического альянса, существенно ограничили терапевтические возможности и послужили причиной летального исхода пациента.

Заключение

Проблема комплаентности ВИЧ-инфицированных осужденных является результатом их психологической неподготовленности к адекватному восприятию своего состояния, индивидуальных особенностей личности, часто при наличии когнитивного дефицита различной степени выраженности, что значительно снижает эффективность лечения ВИЧ у данной категории пациентов.

Несмотря на современные представления об этиологии воспалительного поражения ЦНС при ВИЧ, менее изучены как проблема ВИЧ-ассоциированных васкулитов, так и тактика лечения сочетанного поражения нервной системы.

Существующие рекомендации ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированными васкулитами являются скорее конгруэнтными схемами ведения ВИЧ-негативных и не отвечают требованиям как врачей, так и пациентов. В настоящее время отсутствуют протоколы терапии воспалительных изменений (менингоэнцефалита) в сочетании с ВИЧ-ассоциированным васкулитом, а также недостаточно изучена

эффективность терапии полиинфекции при ВИЧ с применением препаратов разнонаправленного действия (ВААРТ, противовирусной, специфической и неспецифической антибактериальной терапии).

С учетом вышеизложенного ВИЧ-ассоциированная патология центральной нервной системы является мультидисциплинарной проблемой и требует внимания врачей многих специальностей (неврологов, нейрохирургов, инфекционистов, клинических фармакологов), а также проведения дальнейших мультицентровых научных исследований. ■

Литература

1. Красавцев Л. В. Лимфопролиферативные заболевания у ВИЧ-инфицированных [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://uzgoikb.by/up/Krasavcev-2015-03-03.pdf>.
2. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система. Под ред. Н. А. Белякова, Т. Н. Трофимовой, В. В. Расохина. Медицинский тематический архив. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. 122 с.
3. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Дмитриева М. И. и др. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина, г. Санкт-Петербург // Эпидемиология и организация здравоохранения. 2012. Т. 93. № 3. С. 522–525.
4. Радзиховская М. В. Организация антиретровирусной терапии в пенитенциарных учреждениях Челябинской области: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.09, 14.02.03. СПб., 2010. 22 с.
5. Гончарова С. И., Шнайдер Н. А., Шевченко С. А. Опыт реабилитации пациента с наследственной сенсомоторной нейропатией Шарко-Мари-Тута IX типа в университетской клинике // Неврологический вестник. Журнал имени В. М. Бехтерева. 2016. Т. XLVIII, вып. 1. С. 77–90.
6. Актуальные вопросы пенитенциарного здравоохранения. Под ред. Кононца А. С., Бобрика А. В. М.: Акварель, 2011. 120 с.
7. Казберов П. Н., Москвитина М. М., Новиков В. В. Психологическая комплаентность ВИЧ-инфицированных осужденных в местах лишения свободы [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://vzacone.netdo.ru/news/7187/06.05.2015>.
8. Руксин Д. В. Научное обоснование системы медицинских и организационных мероприятий по оптимизации лечебно-профилактической помощи ВИЧ-инфицированным в пенитенциарных учреждениях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2013. 23 с.
9. Перегудова А. Б., Шахильдян В. И., Цветкова О. О. и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 11.
10. Laguna F., Adrados M., Ortega A. et al. Tuberculous meningitides with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients // AIDS. 2007. Vol. 21. Is. 3. P. 373–374.
11. Глустова Т. В. Туберкулезный менингоэнцефалит у ВИЧ-инфицированных // Новости медицины и фармации. Неврология. 2011. № 3.
12. Кочкин А. В., Филиппова Т. П., Новицкая О. Н. и др. Случай нетипичного течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированного больного // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 6. С. 268–270.
13. Корсунская Л. Л. Особенности патогенеза и клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов // Международный неврологический журнал. № 4 (42). 2011. С. 66–70.
14. Rheumatology NetWork. CNS Vasculitis: A Protean Manifestation of HIV/AIDS. [Electronic recourse]/URL: (<http://www.rheumatologynetwork.com>), 2011.
15. Balasobramanien P., Pratistadevi R. K., Datshana N. P. HIV-associated large-vessel vasculopathy: a review of the current and emerging clinicopathological spectrum in vascular surgical practice // Cardiovascular Journal of Africa. 2015. Vol. 26, № 2. P. 70–81.
16. Покровский В. В. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции. В кн.: ВИЧ-инфекция и СПИД: клинич. рекомендации / Под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 192 д. с.

Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа

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

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

Е. В. Симонова*

И. М. Дроздова**

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

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Резюме. Изучены этиология, клинические проявления и варианты течения инфекционного заболевания, сопровождающегося поражением нервной системы с акцентом на герпесвирусные инфекции, в частности, на инфекцию герпеса человека. **Ключевые слова:** дети, герпесвирусная инфекция, поражение ЦНС.

Abstract. The article describes etiology, clinical manifestations and variants of clinical course of the infectious disease accompanied by nervous system affection, with the stress on herpes-viral infections, in particular, on the infection of human herpes.

Keywords: children, herpes-viral infection, CNS affection.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются важной медико-социальной проблемой современного здравоохранения. По данным ВОЗ до 90% населения Земли инфицированы вирусами семейства герпеса, среди которых известно 8 антигенных серотипов: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа), ветряной оспы — опоясывающего герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна—Барр (ЭБВ), вирусы герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов (ВГЧ 6-го типа, ВГЧ 7-го типа и ВГЧ 8-го типа) [1].

Первичная инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа, встречается у детей первых 3 лет жизни, более 90% всех случаев приходится на возраст до 2 лет. Пик заболеваемости ВГЧ 6-го типа регистрируется в возрасте от 7 до 13 мес, а ВГЧ 7-го типа — между первым и вторым годами жизни. Около 95% взрослых имеют антитела к ВГЧ 6-го типа [2].

Способность герпесвирусов к персистенции и латенции в инфицированном организме, высокая мутабельность позволяют им избегать иммунного надзора и вызывать хроническую и латентную инфекцию у человека. Серологические исследования ВГЧ 6-го типа показали широкую распространенность случаев инфекции ВГЧ 6-го типа,

она обнаруживается во всех странах, где проводились исследования.

Высокий титр IgG у детей при рождении за счет материнских антител снижается к 3–4 мес жизни и достигает 70% к 15 мес жизни. ДНК вируса выявляется у 10% детей до 1 мес жизни, что отражает перинатальную передачу ее от матери ребенку. Для ВГЧ 6-го типа, как и для других герпесвирусов, характерна способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека [3].

ВГЧ 6-го типа был впервые выделен и идентифицирован в 1986 г. у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, был назван В-лимфотропным вирусом и первоначально получил название человеческого В-лимфотропного герпес-вируса (HBLV — human B-lymphotropic virus) [4].

В последующем было установлено, что существует два вида ВГЧ 6-го типа — ВГЧ 6А и ВГЧ 6В, отличающихся по биологическим, молекулярным и генетическим характеристикам, эпидемиологии и клиническим проявлениям.

Вирион ВГЧ 6-го типа, как и у других герпесвирусов, представляет собой довольно крупную частицу (150–200 нм в диаметре) и состоит из нуклеокапсида и наружной оболочки (суперкапсида). Нуклеокапсид (или сердцевина) организован по типу кубической симметрии и состоит из 162 капсомеров. Суперкапсид пронизывают гликопротеиновые шипы, образованные белками ядерной мембраны, обеспечивающие прикрепление и проникновение виру-

сов в клетку хозяина. Между нуклеокапсидом и суперкапсидом расположен покровный слой-тегумент, содержащий белки, необходимые для начала воспроизводства новых вирусов. Геном ВГЧ 6-го типа был полностью расшифрован в 1995–1996 гг. Он состоит из 102 генов. Белки, кодируемые геномом ВГЧ 6-го типа, на 65% гомологичны цитомегаловирусным и на 21% — остальным герпесвирусам [5].

Заражение начинается с прикрепления комплекса гликопротеинов ВГЧ 6-го типа к клеточному гликопротеиновому рецептору CD46, экспрессируемому на мембране практически всех клеток человека. ВГЧ 6А эффективно инфицирует клетку, взаимодействуя с рецептором CD46, а ВГЧ 6В, прикрепляясь к клетке, использует не только рецептор CD46, но и дополнительные корецепторы [6].

ВГЧ 6-го типа способен инфицировать эпителиоциты, эндотелиоциты, гепатоциты, эмбриональные астроциты, олигодендроциты, предшественники глиальных клеток, микроглии, фибробласты, стволовые клетки (CD34+), дендритные клетки, мононуклеарные клетки крови, но наиболее эффективно ВГЧ 6-го типа реплицируется (*in vitro*) в CD4+ Т-лимфоцитах, проявляя цитопатическое действие. Вирус проявляет тропизм к широкому спектру клеток хозяина: его обнаруживают в лимфатических узлах, клетках почек, в слюнных железах, мозге [7].

После взаимодействия ВГЧ 6-го типа с CD46 происходит слияние оболочки

¹ Контактная информация:
kharlamova47@bk.ru

вируса с плазматической или эндосомальной мембраной. Тегумент и нуклеокапсидные протеины направляют вирусный капсид к ядру клетки. Лишенный оболочки капсид транспортируется при участии цитоскелета клетки через цитоплазму к порам ядерной мембраны, через которые ДНК ВГЧ 6-го типа попадает в ядро клетки и замыкается в кольцо, а капсидная оболочка остается в цитоплазме возле ядерных пор [3, 8].

В ядре клетки макроорганизма происходят транскрипция, репликация вирусной ДНК и сборка капсидов. Отличительной особенностью ВГЧ 6-го типа, как и других герпесвирусов, является большое число кодируемых ими ферментов, вовлеченных в синтез молекулы ДНК. Все вирусные белки синтезируются в цитоплазме, а транскрипция ДНК ВГЧ 6-го типа происходит в ядре.

В последующей сборке вириона различают несколько этапов: 1) сборку пустых В-капсидов, представляющих собой белковый каркас будущего нуклеокапсиды и накапливающихся в ядре клетки; 2) упаковывание вирусной ДНК в сформировавшиеся пустые капсиды; 3) приобретение нуклеокапсидом тегументного слоя.

Процесс одевания капсиды в оболочку протекает очень быстро. Вирионы накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме и покидают клетку путем экзоцитоза. Общее время от инфицирования до появления новых вирионов ВГЧ 6-го типа составляет около 72 часов [9]. Ростовой цикл вируса длится 4–5 дней.

После первичного заражения ребенка ВГЧ 6-го типа возможны несколько вариантов развития болезни: от классической Roseola infantum (внезапной экзантемы) до возникновения недифференцируемых заболеваний, сопровождающихся лихорадочным состоянием без видимого очага инфекции, судорожным синдромом и сыпью. По данным ряда авторов от 13% до 33% первых эпизодов фебрильных судорог приходится на манифестацию первичной инфекции ВГЧ 6-го типа. Триггером почти трети всех судорожных приступов, регистрируемых у детей в возрасте до 2 лет, является ВГЧ 6-го типа, что свидетельствует об активном размножении вируса в центральной нервной системе (ЦНС) [10].

Было показано, что ВГЧ 6-го типа обладает тропизмом к линиям глиобластомы и нейробластомы так же, как и к эмбриональной глии, хотя эти клетки поддерживают рост вируса менее эффективно, чем лимфоциты. Это и является объяснением тому, что вирус

способен инфицировать ЦНС и вызывать энцефалиты и менингиты во время экзантемы субитум или других серологически подтвержденных острых заболеваний у детей, вызванных ВГЧ 6-го типа. Доказано, что ВГЧ 6-го типа может инвазировать клетки ЦНС во время первичной инфекции, которые в последующем могут служить сайтом латенции для ВГЧ 6-го типа. Активная инфекция ВГЧ 6-го типа вызывает изменения продукции цитокинов [11–13].

В момент острой инфекции возбудитель может быть выделен из крови. После заражения инфекция ВГЧ 6-го типа приобретает латентное течение. Место латентного содержания вируса не изучено, но полагают, что вирус остается латентным некоторое время в моноцитах и макрофагах. Вирус инфицирует слюнные железы и выделяется из них. Обнаружение вируса в крови характерно лишь в периоде фебрильной стадии внезапной экзантемы и при реактивации и генерализации инфекции в условиях иммуносупрессии [14, 15].

Клетки, инфицированные вирусом ВГЧ 6-го типа, могут малигнизироваться и вызывать рост опухоли. Американская ассоциация по исследованию рака в 2010 г. опубликовала сведения о том, что ВГЧ 6-го типа запускает этот процесс с помощью DR7 онкопротеина [16].

С высокой частотой ДНК ВГЧ 6-го типа обнаруживалась в биоптатах из глиом, а также высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли α и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) в экссудате кистозных образований глиом. Японские ученые утверждают, что данные этих исследований убедительно свидетельствуют об участии инфекции ВГЧ 6-го типа в патогенезе глиомы.

В редких случаях геном ВГЧ 6-го типа может интегрироваться в хромосомы человека, при этом развивается особая форма инфекции, характеризующаяся необычно высокой вирусной нагрузкой в крови.

Проведенные в Японии исследования показали, что распространенность таких форм инфекции ВГЧ 6-го типа составляет 0,2% случаев среди зараженных пациентов, в Великобритании этот показатель достиг соответственно 0,8% и 1,5%. У детей, госпитализированных с судорожным синдромом или энцефалитом, чаще выявлялась инфекция ВГЧ 6-го типа, интегрированная в геном человека, показатель которой достигал 3,3%.

При инфекции ВГЧ 6-го типа патология ЦНС сопровождается нарушени-

ем памяти, усталостью и трудностями в познавательной деятельности, судорогами и острым лимбическим энцефалитом [17].

Судороги являются типичным клиническим проявлением этой инфекции, при этом МРТ головного мозга в таких случаях демонстрирует вовлечение медианных отделов височных долей головного мозга. Появились доказательства того, что ВГЧ 6А играет роль в развитии рассеянного склероза (РС), нередко выступая в качестве активатора других вирусов — EBV или эндогенных ретровирусов (HERV-W). В настоящее время большое внимание в развитии РС придается роли ВГЧ 6-го типа, наряду с ЭБВ, *Chlamydia pneumoniae* и человеческих эндогенных ретровирусов (HERVs) [18, 19].

Показано, что определенные структуры, кодирующиеся геномом ВГЧ 6-го типа, идентичны антигенам основного белка миелина. Важно, что и количество Т-клеток, и титр антител к этим аминокислотным последовательностям были существенно выше у пациентов с РС. Кроме того, инфицированные в пробирке глиальные клетки продемонстрировали способность ослаблять клеточный иммунный ответ и увеличивали число олигодендроцитных маркеров, что свидетельствует о возможности инфекции ВГЧ 6-го типа влиять на механизмы восстановления нервной ткани [17, 20].

Существуют многочисленные данные о менингитах, энцефалитах, энцефаломиелитах, ассоциированных с герпетической инфекцией 6-го типа [21, 22].

Группа ученых Национального института неврологических нарушений в Бетесде, США (Viral Immunology Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS, Bethesda) предприняли попытку выяснить, как вирус герпеса 6-го типа может проникнуть в мозговую ткань. Авторы, проанализировав образцы со слизистой оболочки носа, обнаружили в ней ВГЧ 6-го типа в 50% случаев. В дальнейших экспериментах авторы установили, что глиальные клетки, сопровождающие обонятельный тракт от носовых рецепторов до мозга, чувствительны к этому вирусу и могут служить ему проводниками в проникновении в нейроглиальные клетки: олигодендроциты, микроглию и астроциты — фагоцитирующие макрофагальные клетки ЦНС [23].

Известно, что глиальные клетки выполняют опорную, разграничительную, трофическую функции, участвуют в росте нервной ткани, поддерживают гомеостаз за счет обратного захвата меди-

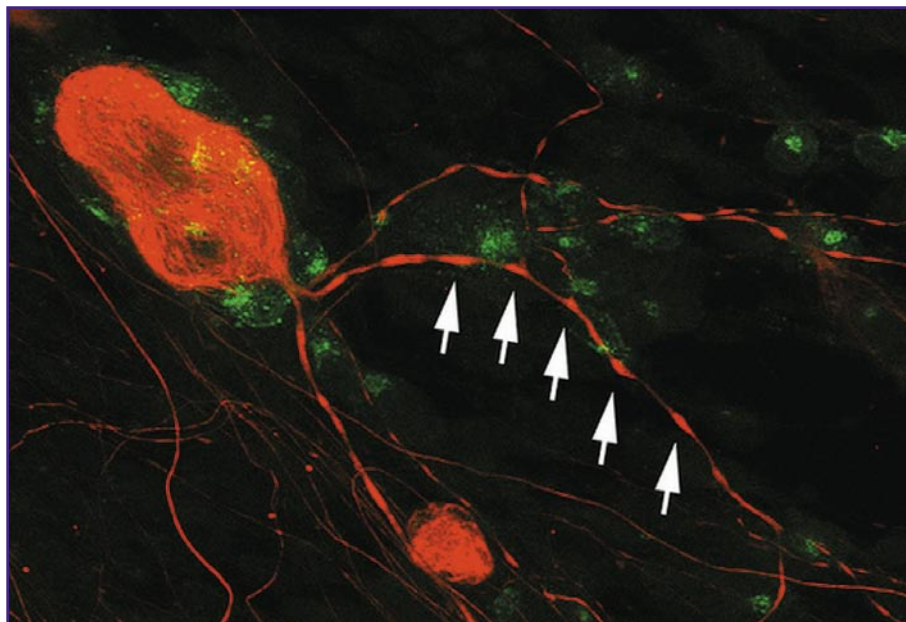


Рис. 1. Выход вируса герпеса (зелёный) из нейрональных отростков; в местах выхода вируса наблюдается «вспучивание» отростка нейрона (фото TheJCB)

торов и ионов калия, извлечения глутамата и ионов калия из синаптической щели после передачи сигнала между нейронами; гематоэнцефалический барьер; участвуют в генерации кальциевых сигналов в ответ на нейрональную активность, контроль кровотока. Олигодендроциты и астроглия участвуют в миелинизации аксонов ЦНС, изоляции аксона и, как следствие, — миелинизации (возможности быстрого сальтаторного проведения нервных импульсов — по перехватам Ранвье, остающимся между изолированными участками, а также в трофической функции) [24].

Американскими учеными продемонстрировано, каким образом вирус герпеса 6-го типа распространяется по нервной системе и нарушает передачу нервных импульсов (рис. 1).

Митохондрии, являясь внутриклеточными органеллами клеток нейроглии, отвечают за снабжение их энергией, взаимодействие с другими клетками (контакты между аксонами отдельных нейронов) и саморазрушение инфицированной клетки. Их активность и направление движения определяются, в частности, концентрацией кальция во внутриклеточном матриксе. В норме максимум содержания кальция в аксоне наблюдается в момент получения сигнала от другого нейрона. Митохондриальный белок Mito позволяет митохондриям зафиксировать этот момент и переместиться на участок синапса, где наблюдается выброс кальция. Там белок Mito останавливает митохондрии, и они обеспечивают энергией процесс передачи нервного импульса.

При попадании вируса герпеса 6-го типа внутрь нервной клетки возрастает уровень внутриклеточного кальция. Белок Mito останавливает митохондрии, тем самым блокируя передачу нервных импульсов. При этом передвижение митохондрий осуществляется вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки, при помощи моторных белков динеина и кинезина-1. Поскольку при повышенной концентрации кальция митохондрии лишены способности двигаться, кинезин-1 оказывается свободным, при этом вирус герпеса 6-го типа использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки.

Этими механизмами достаточно четко объясняется блок потребления кальция и водно-электролитных нарушений в синаптической ткани, следствием чего является судорожный синдром при инфицировании ВГЧ 6-го типа [25].

Врожденные дисплазии и мальформации мозга, гипертермия, подострый энцефалит, метаболические дисфункции и другие причины (разрушающие промежуточные нейроны) способствуют появлению постоянной залповой активности, которая в конечном итоге и приводит к развитию прогрессирующих миоклоний. В развитии когнитивных у детей в первом десятилетии жизни важную роль играет именно активация функции гиппокампа и уменьшение гипервозбудимости незрелого неокортекса. Мезиальный склероз и атрофия гиппокампа становятся базовыми генераторами эпилептической активности в подавлении памяти [26].

Рассогласование механизма созревания в комбинации с транзиторными воспалительными процессами на фоне перманентной спайк-волновой активности, гипертермии, стресса, преморбидной предрасположенности приводит к развитию разрушительных форм эпилепсии у детей. Но наиболее актуальными сегодня в неврологии являются фебрильные судороги и фебрильно-провоцируемая эпилепсия [27–29].

При проведении исследований в Японии были обследованы пациенты с повторными (больше трех) приступами фебрильных судорог в анамнезе, у которых в 80% случаев был выявлен ВГЧ 6-го типа в спинномозговой жидкости по сравнению с 14% у больных с изолированным эпилептическим приступом (Kondo, 1993). Недавние исследования, проведенные Nagasawa и соавт. (2006), показали, что ВГЧ 6-го типа может приводить к судорогам во время реактивации инфекции. Предложено называть это состояние «ВГЧ-6-энцефалопатия с судорожными пароксизмами во время реактивации».

Японские ученые впервые показали, что ВГЧ 6В может быть частой причиной височной эпилепсии. При проведении трех из шести резекций средних отделов височной доли ими были выявлены положительные результаты ДНК-диагностики на ВГЧ 6-го типа.

По данным Fotheringham (2007) у 16 пациентов с медианной височной эпилепсией (МВЭ) была выполнена лечебная резекция участков височных долей, из них у 11 определялись высокие уровни ДНК ВГЧ 6-го типа в ткани мозга, в то время как у 7 пациентов группы контроля ДНК этого вируса не было обнаружено. Было установлено, что у 11 из 16 больных имело место нейроинфекция ВГЧ 6В, причем у пациентов контрольной группы положительные результаты диагностики ВГЧ 6-го типа не были получены ни в одном случае. Кроме того, исследователи показали, что вирус концентрируется в височной доле и смежных областях, но не в лобных или затылочных долях [30].

Гиппокамп является частью лимбической системы головного мозга (обонятельного мозга), который участвует в механизмах формирования эмоций, консолидации памяти. Две трети пациентов с медианной височной эпилепсией фактически страдают хронической нейроинфекцией этиологии ВГЧ 6-го типа.

ВГЧ 6-го типа вызывает дисфункцию астроглии, что оказывает проэпилептогенное влияние на чувствительные нейроны в гиппокампе, с последующим развитием эпилепсии.

Интерес к вопросу ассоциации ВГЧ 6В и МВЭ существенно возрос после публикации результатов исследований, проведенных учеными из NINDS с 2003 г., которые диагностировали высокие уровни ДНК ВГЧ 6В в ткани мозга у пациентов с диагнозом МВЭ. Была исследована мозговая ткань пациентов, у которых провели удаление секции мозга в качестве терапии рефрактерной эпилепсии. Явным аспектом патогенеза судорог при герпесвирусной инфекции явилось повреждение ткани гиппокампа. Авторами доказано, что ВГЧ 6-го типа обуславливает дефицит транспортера глутамата и угнетает обратный захват глутаминовой кислоты. Глутаматная транспортная дисфункция заканчивается поражением нейронов в гиппокампе, и это вызывает развитие МВЭ [31, 32].

При травме мозга или его заболеваниях нарушения связывают с повреждением транспортной системы глутамата, с последующим избыточным накоплением внутриклеточно кальция, ингибирующего функцию митохондрий, что может приводить даже к гибели клетки (феномену, получившему название эксайтотоксичности).

Механизмы клеточной смерти, помимо вышеизложенного, включают $\text{Glu}/\text{Ca}^{2+}$ опосредованную промоцию факторов транскрипции проапоптотических генов или снижение транскрипции антиапоптотических генов [33].

У ВГЧ 6В и ВГЧ 6А имеются различия в тропизме к человеческим глиальным клеткам, что позволяет полагать о возможности последними вызывать различные формы заболевания. ВГЧ 6А, который чаще вызывает рассеянный склероз, обуславливает инфицирование астроцитов с цитопатическим эффектом и формированием высокой нагрузки вирусной ДНК, в то время как ВГЧ 6В не вызывает морфологических изменений при поражении астроцитов. При этом сохраняются низкие уровни внутриклеточной вирусной ДНК и отсутствует подающаяся обнаружению ДНК патогена. Meeuwse и соавт. определили, что воздействие ВГЧ 6В на астроциты приводит к изменению реакции инфицированных клеток на провоспалительные цитокины и другие иммуномодулирующие факторы в период воспаления, что может приводить к эпилептогенезу. Эти результаты дают возможность предположить, что ВГЧ 6В способен сохраняться на низком уровне активности в течение многих лет, что обуславливает дисрегуляцию деятельности астроцитов и усиление глутаматергической эксайтотоксичности,

в то время как ВГЧ 6А больше связан с прямой деструкцией ключевых компонентов нервной системы [32].

При нейроинфекции ВГЧ 6-го типа излюбленная локализация поражения такая же, как и в случае HSV-1-энцефалита (преимущественно медиальные отделы височных долей, а также близлежащие структуры), что, по-видимому, определяется механизмом проникновения вируса в головной мозг (через обонятельные нервы), хотя описан лишь гематогенный механизм заражения ЦНС. Таким образом, речь идет о так называемом лимбическом энцефалите (limbic encephalitis), при котором страдает гиппокамп, медиальные отделы височных долей и близлежащие структуры мозга. В последнее время описаны случаи ромбэнцефалита (rhombencephalitis), вызванного ВГЧ 6-го типа, когда поражаются преимущественно ствол мозга и мозжечок и в меньшей степени — большие полушария головного мозга.

Клиника наиболее типичной формы — лимбического энцефалита — определяется функциональной принадлежностью лимбической системы мозга, которая отвечает за память, эмоциональную окраску получаемой информации, а также регуляцию вегетативных функций. Ядро клинической картины обычно составляют шесть симптомов: ажитация; бессонница; спутанность сознания; субфебрилитет; снижение памяти и внимания; обонятельные галлюцинации и судороги. Поначалу развивается температурная реакция, которая варьирует от субфебрилитета до фебрильных цифр, а у больных с тяжелым иммунодефицитом может отсутствовать вовсе. Общемозговая симптоматика часто слабо выражена, что несколько затрудняет диагностику. Нарушение сознания проявляется в виде оглушения и летаргии, реже — сопора и комы, однако в некоторых случаях четкие признаки угнетения сознания могут отсутствовать, а наоборот, преобладают признаки психомоторного возбуждения, бессонницы и ажитации, поэтому такие больные часто ошибочно попадают в психиатрические лечебницы. Остро или подостро развиваются когнитивные нарушения — снижение памяти и внимания, которые у пожилых людей (а это группа риска по энцефалиту, вызванному ВГЧ 6-го типа) [22, 26].

Диагноз острой герпетической инфекции, вызванной ВГЧ 6-го типа, основывается на совокупности клинических данных и комплекса лабораторных методов. Одним из самых распространенных иммунобиологических методов для обна-

ружения специфических антител является иммуноферментный анализ (ИФА). Его чувствительность 99%, специфичность 95%. Серодиагностика дает ретроспективную информацию о наличии вируса. Недостатками серологических тестов при диагностике оппортунистических инфекций являются: высокая частота носительства у здоровых, наличие антител класса IgG означает лишь ответ на инфекцию, но не свидетельствует об активности инфекционного процесса, отсутствие антител не означает отсутствия возбудителя (иммунодефицит вызывает снижение продукции антител), хроническая инфекция не всегда сопровождается выявлением антител IgM, не позволяют различить ВГЧ 6А и ВГЧ 6В. Если в качестве скринингового метода рекомендуется использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), ИФА и реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), то в качестве подтверждающего — метод выявления антигенов герпесвируса в клетках крови на чувствительных клеточных культурах.

Таким образом, согласно современным представлениям в генезе развития судорог у детей на фоне вирусных инфекций важное значение имеет не только гипертермический синдром, но и повреждающее влияние инфекции ВГЧ 6-го типа, которая патогенетически может являться пусковым механизмом в возникновении повторных эпизодов судорог, с угрозой развития FIRES-синдрома с признаками разрушительной эпилептической энцефалопатии или формирования прогрессирующего энцефалита (ВГЧ 6-го типа) с выраженными резидуальными расстройствами и нередко опасностью летального исхода [26].

В настоящее время накапливается все больше данных о труднокурабельных формах эпилептической энцефалопатии, ассоциированных с вирусными инфекциями, в том числе и с инфекцией ВГЧ 6-го типа. При этом данные литературы свидетельствуют о течении клинически бессудорожных форм эпилептической энцефалопатии на фоне данной инфекции, которая не поддается противосудорожной терапии и требует от педиатра и невролога своевременной этиологической герпесвирусной расшифровки и назначения специфической этиотропной терапии в комплексном лечении этой категории больных. Аналогичные подходы в диагностике и лечении необходимы при развитии лимбического энцефалита, в развитии которого важное значение отводится инфекции ВГЧ 6-го типа, о чем свидетельствуют и наши данные наблюдений.

Варианты патологии нервной системы у детей на фоне течения инфекции ВГЧ 6-го типа (n = 96)

Вариант течения инфекции		Судорожный синдром		Эпилепсия	Энцефалит	Нейропатия
		Один эпизод судорог, n = 16	Повторные судороги, n = 25			
Острая инфекция, n = 84	Моно-, n = 32	6	13	4	7	2
	Микст-, n = 52	6	10	16	15	5
Персистирующая инфекция, n = 12	Моно-	0	0	0	0	0
	Микст-, n = 12	4	2	2	2	2
Всего		n = 16	n = 25	22	24	9

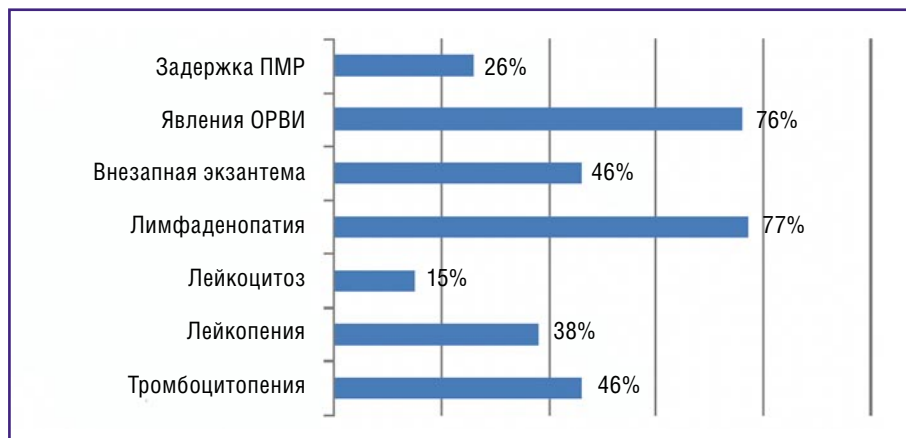


Рис. 2. Спектр клинических симптомов у детей с поражением ЦНС на фоне ВГЧ 6-го типа в моно- и микст-вариантах

Целью настоящего исследования было изучение этиологии, клинических проявлений и вариантов течения инфекционного заболевания, сопровождающегося поражением нервной системы, с акцентом на герпесвирусные инфекции, в частности, на инфекцию герпеса человека 6-го типа.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в инфекционных и неврологических отделениях клинической базы (в Морозовской детской городской клинической больнице и ДКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского) кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова находилось 96 детей (42 девочки и 54 мальчика) в возрасте от 6 месяцев до 16 лет.

В клинической характеристике наблюдавшихся 96 детей регистрировался следующий спектр неврологической патологии: судорожный синдром у 41, из них повторные эпизоды регистрировались у 25 детей; эпилепсия у 22 детей; энцефалит — у 24 и нейропатия — у 9 детей.

Критериями включения в исследование являлись:

- больные с судорожным синдромом, возникшим однократно;

- больные с судорожным синдромом, возникшим повторно;
- дети с эпилепсией;
- с энцефалитом;
- с нейропатией.

Критериями исключения являлись: больные с органическими поражениями ЦНС, генетическими и митохондриальными мутациями (кортикальная мозжечковая атрофия, синдром Драве, энцефалит Расмуссена, гиповитаминоз пиридоксина, подострый склерозирующий панэнцефалит).

Диагнозы устанавливались на основании клинико-anamnestических данных и лабораторных методов исследования.

Клинические анализы крови, мочи, биохимические исследования, ИФА для определения специфических антител, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с целью идентификации антигенов герпесвирусов 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов в клетках крови, ПЦР в реальном времени на ДНК вирусов семейства герпесов. По показаниям проводились люмбальная пункция, видеомониторинг ЭЭГ, НСГ, КТ, МРТ, определение уровня нейроспецифической енолазы, сывороточных антител против основного белка миелина и антител к NMDA-рецепторам.

Результаты и их обсуждение

Спектр вариантов течения инфекции ВГЧ 6-го типа представлен в табл.

Из них острая форма инфекции ВГЧ 6-го типа зарегистрирована у 84 (87%) детей: у 32 (33%) — в моноварианте, а у 52 (54%) пациентов в микст-варианте. Остальные 12 (13%) детей имели активно текущую персистирующую инфекцию ВГЧ 6-го типа, из них 3 — в сочетании с другими герпесвирусами (табл., рис. 2).

Критериями постановки диагноза острой инфекции являлись: обнаружение антител IgM, ДНК и антигенов вируса в клетках крови.

У 41 (43%) ребенка — 19 девочек и 22 мальчиков (в возрасте от 7 мес до 5 лет), поступавших в стационар, диагностировали судорожный синдром на фоне ОРВИ, у которых зарегистрирована моноинфекция ВГЧ 6-го типа у 19 (20%), а у остальных 22 (23%) детей микст-инфекция в виде различных сочетаний герпесвирусов: у 9 детей инфекция ВГЧ 6-го типа сочеталась с ЭБВ, у 7 — с ЦМВ-инфекцией, у 4 — с ВПГ и у 2 — с ЦМВ + ЭБВ + ВПГ (рис. 3).

В эту подгруппу вошли дети с фебрильными судорогами, возникшими впервые или имевшимися в анамнезе, а также у одного ребенка диагностировали FIERS-синдром на фоне активно персистирующей инфекции ВГЧ 6-го типа в сочетании с персистирующей ВПГ-инфекцией.

В своей практической работе мы руководствовались классификацией S.Livingston, приведенной в работе *The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children* [34]. Автор впервые предложил термин «простые фебрильные судороги», к которым относил те припадки, которые возникают у детей до 6 лет жизни, носят генерализованный характер, кратковременные (до 5 мин), не повторяются в течение лихорадочного периода и не сопровождаются изменениями на ЭЭГ. К сложным фебрильным судорогам S.Livingston относил припадки, которые имеют большую про-

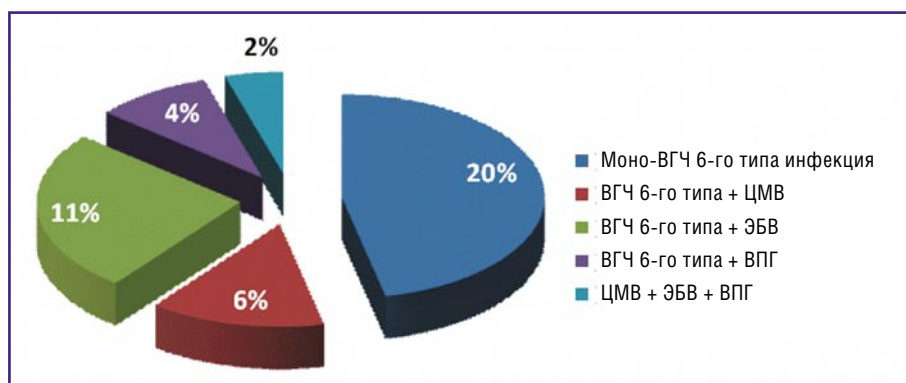


Рис. 3. Спектр герпесвирусных инфекций у детей с судорожным синдромом на фоне ОРВИ (n = 41)

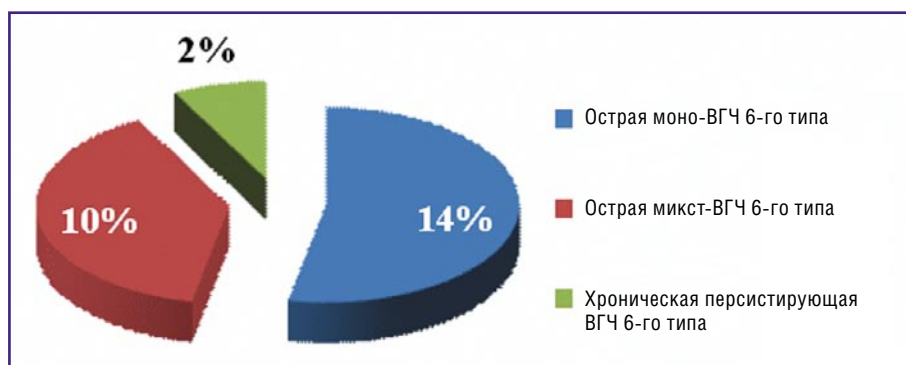


Рис. 4. Спектр моно- и микст-вариантов течения инфекции ВГЧ 6-го типа у детей с повторными судорогами

должительность, чем простые фебрильные (по современным воззрениям больше 15–20 мин и выше), или повторяются в течение первых суток лихорадочного периода, могут иметь парциальный характер, при которых выявляются изменения на ЭЭГ, и часто возникают на патологически измененном преморбидном неврологическом фоне.

В нашем исследовании судороги отмечались у детей преимущественно в возрасте от 1 года до 3 лет. У 16 детей имел место только один эпизод судорог на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а у 25 — возникли повторные судороги, которые регистрировались на фоне лихорадочного состояния.

Повторные судороги отмечались у 25 (26%) пациентов: из которых моноинфекция ВГЧ 6-го типа была зарегистрирована у 13 (13,5%) детей, у 12 (12,5%) в сочетании с другими герпесвирусами (табл., рис. 4). Острая инфекция ВГЧ 6-го типа выявлена у 23 (24%) пациентов, из них у 13 (13,6%) детей в виде моноинфекции, у 10 (10,4%) и у 2 (2%) — персистирующая микст-ГВИ.

В спектре микст-инфекции ВГЧ 6-го типа у детей с повторными судорогами регистрировались следующие варианты сочетаний герпесвирусов: ВГЧ 6-го типа + ЦМВ + ЭБВ + ВПГ — 1 ребенок; ВГЧ

6-го типа + ЭБВ — 4 детей; ВГЧ 6-го типа + ЦМВ — 2 детей и ВГЧ 6-го типа + ВПГ — 5 детей.

Формирование эпилепсии отмечено у 22 (23%) детей, дебют которой приходился на возраст до 1 года жизни. В маркерном спектре у этих больных чаще имела место смешанная герпесвирусная инфекция и только у одного ребенка моноинфекция ВГЧ 6-го типа (рис. 5).

Острая инфекция ВГЧ 6-го типа регистрировалась у 20 (21%) детей, из них у 4 (4%) — в виде моноинфекции и у 16 (17%) в варианте острой микст-инфекции; хроническая персистирующая микст-инфекция ВГЧ 6-го типа выявлена только у 2 (2%) детей.

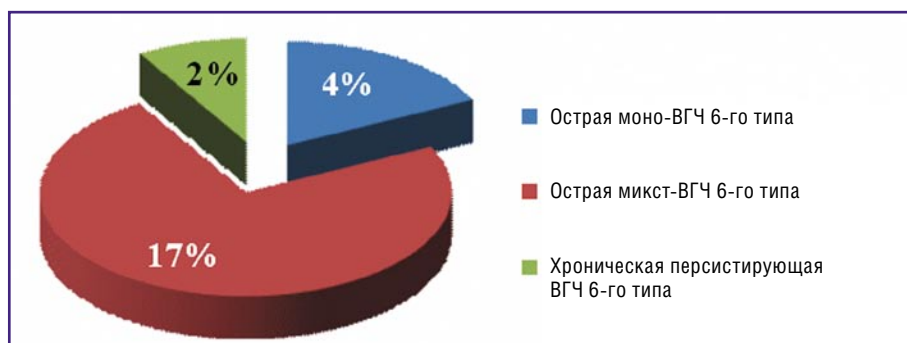


Рис. 5. Спектр моно- и микст-вариантов течения инфекции ВГЧ 6-го типа у детей при эпилепсии

Приступы судорог или другие пароксизмальные проявления, развивающиеся во время текущего инфекционного заболевания, свидетельствуют об истинной эпилепсии, поэтому важное значение имеют данные анамнеза, лабораторных и параклинических исследований.

В наших наблюдениях эпизоды судорог в большинстве случаев являлись первыми клиническими симптомами заболевания, их возникновение в остром периоде герпетического энцефалита у детей, особенно в возрасте до 4 лет, явилось в определенной степени патогномичным симптомом, что должно быть учтено при дифференциальной диагностике энцефалита от других заболеваний. При острых вирусных энцефалитах характерен полиморфизм ЭЭГ-проявлений, не являющихся нозологически специфическими, но отражающих тяжесть и локальность повреждения мозга. При доброкачественном течении энцефалитов происходит нормализация биоэлектрической активности мозга, а при неблагоприятном течении — ЭЭГ-изменения приобретали эпилептиформный характер с наличием продолженного регионального замедления и очагов спайк-волновой активности.

Значительный риск формирования симптоматической эпилепсии в раннем периоде реконвалесценции после первичных энцефалитов требует клинко-электрофизиологического наблюдения пациентов, а при выявлении эпилептизации головного мозга по данным ЭЭГ без возникновения приступов необходим постоянный контроль с назначением противоэпилептической терапии в соответствии с формой эпилепсии. В спектре микст-вариантов течения инфекции ВГЧ 6-го типа при эпилепсии выявлялись такие сочетания, как: ВГЧ 6-го типа + ВПГ — 6 детей, ВГЧ 6-го типа + ЦМВ — 3 детей, ВГЧ 6-го типа + ЭБВ — 8 детей и ВГЧ 6-го типа + ЦМВ + ВПГ — 2 детей.



Рис. 6. Топика поражения ЦНС у детей с судорожным синдромом на фоне инфекции ВГЧ 6-го типа (по данным ЭЭГ, КТ, МРТ)

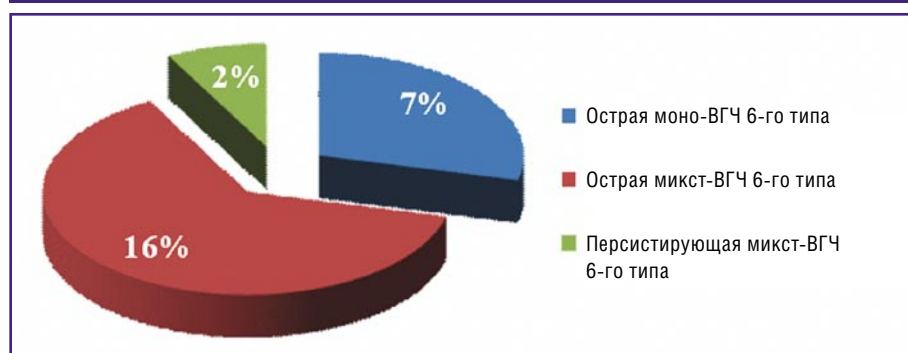


Рис. 7. Спектр моно- и микст-вариантов течения инфекции ВГЧ 6-го типа при энцефалите

Топика поражения ЦНС у детей с судорожным синдромом на фоне инфекции ВГЧ 6-го типа представлена на рис. 6

В данную группу вошли дети с локализационно-обусловленными, генерализованными формами эпилепсии, а также со специфическими синдромами:

- очаговая эпилепсия у детей с изменениями теменных и височных долей на МРТ, возникшая после перенесенной внезапной экзантемы;
- криптогенная фокальная эпилепсия у детей с фебрильными судорогами после перенесенного энцефалита неустановленной этиологии в анамнезе;
- криптогенная эпилепсия с трансформацией височно-теменных долей у детей с внутриутробным инфицированием, подтвержденным лабораторно при обследовании матерей;
- генерализованная эпилепсия после перенесенной вирусной инфекции, на фоне которой у части пациентов впервые возникал судорожный синдром, перешедший в статусное течение приступов без эпиактивности.

Можно заключить, что на фоне инфекции ВГЧ 6-го типа наиболее часто выявляется криптогенная эпилепсия. Диагноз

выставлялся с учетом характера судорог, характерных изменений на ЭЭГ, результатов нейровизуализации, а также отсутствия клиники и лабораторных данных, характерных для нейроинфекции.

Острый энцефалит — диагностировали у 24 (25%) детей, из которых острая инфекция ВГЧ 6-го типа была у 22 (23%) детей; у 7 (7%) в виде моноинфекции ВГЧ 6-го типа и у 15 (16%) — в виде микст-варианта; у 2 (2%) детей энцефалит развился на фоне персистирующей микст-инфекции ВГЧ 6-го типа (рис. 7).

В спектре микст-инфекции ВГЧ 6-го типа у больных с острым энцефалитом определялись следующие сочетания вирусов герпеса: ВГЧ 6-го типа + ВПГ — у 3 детей; ВГЧ 6-го типа + ЭБВ + ЦМВ — у 6 детей; ВГЧ 6-го типа + ВПГ + ЦМВ — у 3 детей и ВГЧ 6-го типа + ЭБВ — у 5 детей.

Нейропатия на фоне инфекции ВГЧ 6-го типа отмечена у 9 (9,4%) детей: у 6 (6,2%) имело место поражение зрительного нерва в виде диплопии, косоглазия, снижения остроты зрения и у 3 детей (3,2%) диагностировали парез нижних конечностей. Острая моноинфекция ВГЧ 6-го типа регистрировалась у 2 (2,1%) детей с поражением зрительного нерва, у 5 (5,2%) — острая микст-инфекция ВГЧ 6-го типа

и у остальных 2 (2,1%) имела место хроническая персистирующая моноинфекция ВГЧ 6-го типа в стадии реактивации.

Пациентам, у которых выявлялась герпетическая инфекция, назначалась противовирусная и интерферонотерапия, на фоне которой достигалось купирование острой инфекции ВГЧ 6-го типа или снижение активной персистенции ВГЧ 6-го типа наряду с другими герпесвирусами.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что герпесвирусные инфекции выявляются у 87% детей с неврологической патологией, что указывает на достаточно большую вероятность того, что эти инфекционные агенты, особенно ВГЧ 6-го типа, играют роль в генезе развития фебрильных судорог, эпилепсии и нейрорпатии.

У детей первого года жизни существует вероятность ложноположительных результатов, что связано с выявлением материнских IgG герпесвирусных инфекций в крови. При обследовании матерей можно исключить диагноз первичного или внутриутробного инфицирования. Выявление у больного ДНК вируса, IgM и антигенов вируса в мононуклеарах исключает ложноположительный результат и свидетельствует о течении острой инфекции.

Существует вероятность получения ложноотрицательного результата у детей раннего возраста, при обследовании которых отсутствовали маркеры инфекции ВГЧ 6-го типа, в то же время у их матерей в крови обнаруживались высокие диагностические титры IgM ВГЧ 6-го типа, что не исключало латентное течение данной инфекции у этих детей.

Таким образом, комплексное обследование пары мать—ребенок полным спектром анализов (ИФА, НРИФ, ПЦР) на выявление маркеров вирусов семейства герпесов важно для постановки верного диагноза.

Диагноз хронической инфекции нелегко доказать при помощи стандартных лабораторных исследований, поэтому пациенты должны быть обследованы полным спектром анализов: ИФА для определения специфических антител, НРИФ с целью идентификации антигенов герпесвирусов 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов в клетках крови, ПЦР в реальном времени на ДНК вирусов семейства герпесов. В возрастной группе до 7 лет имеет смысл обследование матери тем же набором исследований для исключения риска внутриутробного инфицирования, ложноположительного

результата у детей первого года жизни, имеющих титры IgG, а также для исключения течения латентной инфекции у детей с низким антительным ответом.

Острая инфекция ВГЧ 6-го типа в моноварианте регистрируется у 34% пациентов с вирусными энцефалитами и у детей с атипичными или повторными эпизодами судорог.

Инфекция ВГЧ 6-го типа может сохраняться в мозговой ткани даже после того, как специфические антитела, выработанные во время первичной инфекции, уже не выявляются в плазме крови.

Острая микст-инфекция ВГЧ 6-го типа чаще регистрируется при формировании эпилепсии. У 68% детей с эпилепсией в анамнезе имеет место атипичное течение фебрильных судорог.

Персистирующая моноинфекция ВГЧ 6-го типа, по нашим данным, не встречалась ни в одной из групп. В то время как при инфекции ВГЧ 6-го типа в сочетании с другими герпесвирусами регистрируются поражения нервной системы, что может свидетельствовать о реактивации ВГЧ 6-го типа при микст-инфицировании.

Дети с такими диагнозами, как судорожный синдром, эпилепсия, нейропатия, нуждаются в обследовании полным спектром анализов (ИФА, НРИФ, ПЦР) на выявление маркеров вирусов семейства герпесов, с акцентом на ВГЧ 6-го типа. Пациентам, у которых выявляется герпетическая инфекция, необходимо назначение противовирусной и интерферонотерапии с целью купирования активности ГВИ. Кроме того, такие дети нуждаются в ноотропной терапии, динамическом наблюдении и обследовании до полной ликвидации репликативной активности вируса. ■

Литература

- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей СПб, 2006. С. 8.
- Caserta M. T., Hall C. Bro, Schnabel K. et al. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children // J. Pediatr. 1998; 133: 386–389.
- Long S. S., Pickering L. K., Charles G. Principles and practice of pediatric infectious diseases edited // Prober Churchill Livingstone Inc. 1997. P. 1821.
- Salahuddin S. Z., Ablashi D. V., Markham P. D. et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // Science. 1986; 234: 596–601.
- Abdel-Haq N. M., Asmar B. I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection // Indian J. Pediatr. 2004; 71 (1): 89–96.
- Mori Y. Recent topics related to human herpesvirus 6 cell tropism // Cell Microbiol. 2009, Jul; 11 (7): 1001–1006.
- Mori Y., Seya T., Huang H. L., Akkapaiboon P., Dhepakson P., Yamanishi K. Human herpesvirus 6 variant A but not variant B induces fusion from without in a variety of human cells through a human herpesvirus 6 entry receptor, CD46 // Journal Virol. 2002, Jul; 76 (13): 6750–6761.
- Braun D. K., Dominguez G., Pellett P. E. Human herpesvirus 6 // Clin Microbiol Rev. 1997.
- Абатуров А.Е., Шостакович-Корецкая Л.П. HHV-6-инфекция у детей // Здоровье ребенка. 2007, 3 (6).
- Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum // Lancet. 1988; 1: 1065–1067.
- Josephs S. F., Salahuddin S. Z., Ablashi D. V., Schachter F., Wong Staal F., Gallo R. C. Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV) // Science. 1986; 234: 601–603.
- Takahashi K., Sonoda, Higashi K., Kondo T., Takahashi H., Takahashi M. et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus // J. Virol. 1989; 63: 3161–3163.
- Liberto M. C., Iannello D., Capozza A. B. Altered cytokine production after human herpes virus type 6 infection // New Microbiol. 1999, Oct; 22 (4): 293–300.
- Bressollette-Bodin C., Nguyen T. V., Illiaquer M., Besse B., Pelier C., Chevallier P., Imbert-Marcille B. M. Quantification of two viral transcripts by real time PCR to investigate human herpesvirus type 6 active infection // J. Clin. Virol. 2014, Feb; 59 (2): 94–99.
- Каражас Н.В., Малышев И.А., Рыбалкина Т.И., Калугина М.Ю., Бошняк П.Е. и др. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Методические рекомендации № 41. М., 2007. С. 118.
- Lacroix A., Collot-Teixeira S., Martzvirin L., Jaccard A., Petit B., Piguat C., Sturtz F., Preux P. M., Bordessoule D., Ranger-Rogez S. Involvement of human herpesvirus-6 variant B in classic Hodgkin's lymphoma via DR7 oncoprotein // Clin Cancer Res. 2010, Oct 1; 16 (19): 4711–4721.
- Chi J., Gu B., Zhang C., Peng G., Zhou F., Chen Y., Zhang G., Guo Y., Guo D., Qin J., Wang J., Li L., Wang F., Liu G., Xie F., Feng D., Zhou H., Huang X., Lu S., Liu Y., Hu W., Yao K. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma // J. Infect Dis. 2012, Nov; 206 (9): 1394–1398.
- Challoner P. B., Smith K. T., Parker J. D. et al. Plaque-associated expression of human herpes virus 6 in multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995. Vol. 92, p. 7440–7444.
- Soldan S. S., Berti R., Salem N., Voumvourakis K. I., Kitsos D. K., Tsiodras S., Petrikos G., Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis // Mayo Clinic Proceedings. 2010, vol. 85, № 11, p. 1023–1030.
- Birnbaum T., Padovan C. S., Sporer B., Rupprecht T. A., Aufferer H., Jaeger G., Pfister H. W. Severe Meningoencephalitis Caused by Human Herpesvirus 6 Type B in an Immunocompetent Woman Treated with Ganciclovir // Clin Infect Dis. 2005, Mar 15; 40 (6): 887–889.
- Nora-Krukke Z., Chapenko S., Logina I., Millers A., Platkajis A., Murovska M. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis // Medicina (Kaunas). Литва. 2011; 47 (10): 527–31. J. Neurovirol. 2001 Dec; 7 (6): 564–569.
- Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2011, № 5.
- Harberts E., Yao K., Wohler J. E., Maric D., Ohayon J., Henkin R., Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011, 108 (33): 13734.
- Kamei A., Fujiwara T., Hiraga S., Onuma R., Ichinohe S. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection // Eur J. Pediatr. 1997; 156 (9): 709–712.
- Tal Kramer, Lynn W. Enquist. Alphaherpesvirus Infection Disrupts Mitochondrial Transport in Neurons. 2012, Vol. 11, Issue 5, p. 504–514.
- Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей // Международный неврологический журнал. 2012, 6 (52).
- Epstein L. G., Shinnar S., Hesdorffer D. C., Nordli D. R., Hamidullah A., Benn E. K. T., Pellock J. M., Frank L. M., Lewis D. V., Moshe S. L., Shinnar R. C. Shumei Sun and the FEBSTAT study team. Epilepsia; Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. Published Online: June 14, 2012.
- Ward K. N., Gray J. J. Primary human herpesvirus 6 infection is frequently overlooked as a cause of febrile fits in young children // J. Med. Virol. 1994; 42: 119–123.
- Kondo K., Nagafuji H., Hata A., Tomomori C., Yamanishi K. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions // J. Infect Dis. 1993; 167: 1197–1200.
- Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A., Cermelli C., Cassiani-Ingoni R., Vortmeyer A., Heiss J. D., Cogen P., Gaillard W. D., Sato S., Theodore W. H., Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections // Neurology. 2003, Nov 25; 61 (10): 1405–1411.
- Shigeri Y., Seal R. P., Shimamoto K. «Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs // Brain Research Reviews. 2004. 45 (3): 250–265.
- Meeuwse S. et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6 a // J. Neuroimmunol. 2005. V. 164, № 1. P. 37–47.
- Okubo Y., Sekiya H., Namiki S., Sakamoto H., Inuma S., Yamasaki M., Watanabe M., Hirose K., Iino M. Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. 107 (14): 6526. DOI: 10.1073/pnas.0913154107.
- Livingston S. The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children». Springfield: Charles C. Thomas, 1954.

Стероидные и/или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор в чью пользу?

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Резюме. Рассмотрены возможности фармакотерапии бронхиальной астмы, подходы к выбору препарата базисной терапии, в том числе у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фенотипы, лекарственная терапия.

Abstract. The options of bronchial asthma pharmacotherapy were considered, as well as approaches to selection of preparation for basic therapy, including in children with different phenotypes of bronchial asthma.

Keywords: children, bronchial asthma, phenotypes, drug therapy.

Бронхиальная астма — высокораспространенное, жизнеугрожающее и дорогостоящее заболевание. Официальная заболеваемость в России: 4,5 на 1000 детского населения. Показатели ее распространенности в различных регионах Российской Федерации, установленные по результатам эпидемиологического исследования «The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)» — «Международное исследование астмы и аллергических болезней у детей», значительно выше и составляют 3–10% [1–3]. Высокая заболеваемость бронхиальной астмой у детей связана с увеличением аллергенной нагрузки на детский организм в жилых помещениях, изменением образа жизни и питания, бесконтрольным применением медикаментозных средств, пассивным и активным курением, широким использованием средств бытовой химии, психоэмоциональными стрессами [4]. Эпидемиологические исследования выявляют также высокую частоту встречаемости коморбидных состояний: бронхиальной астмы и аллергического ринита, бронхиальной астмы и атопического дерматита у одних и тех же пациентов. Бронхиальная астма в сочетании с этими заболеваниями протекает гораздо тяжелее, с частыми обострениями, требующими большего объема медикаментозного лечения, что увеличивает расходы на лечение.

Бронхиальная астма у детей в большинстве случаев является атопическим заболеванием с IgE-опосредуемой патогенетической основой. Под действием генетических и средовых факторов у больных бронхиальной астмой формируется хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях, в развитии которого принимают участие многие клетки иммунной системы. Хроническое воспаление связано с гиперреактивностью дыхательных

путей, которое приводит к повторяющимся эпизодам: свистящих хрипов, нарушенного дыхания, чувства давления, тяжести в грудной клетке, кашля в особенности ночью или ранним утром. Гетерогенность заболевания и неодинаковый ответ на фармакотерапию у детей с бронхиальной астмой позволили выделить различные ее клинические фенотипы, формирование которых может происходить с участием патофизиологических процессов на молекулярном уровне. Фенотипы бронхиальной астмы у детей на сегодняшний день включают вирус-индуцированную, аллерген-индуцированную, тяжелую астму, резистентную к фармакотерапии, а также астму физического напряжения [5].

Наши представления о бронхиальной астме постоянно меняются. В последние годы наряду с оценкой тяжести предложено оценивать контроль течения болезни. Контроль — это устранение проявлений болезни на фоне текущей базисной противовоспалительной терапии. Этот показатель включает оценку симптомов болезни, частоту и тяжесть обострений, оценку показателей функции внешнего дыхания (у детей старше 5 лет), потребность в препаратах неотложной помощи, ответ на проводимую базисную противовоспалительную терапию. Бронхиальная астма считается контролируемой, если в течение последних 4 недель у ребенка полностью отсутствуют ночные симптомы болезни и ограничения физической активности, а дневные проявления беспокоят не чаще 1 раза в неделю [6].

Внедрение в клиническую практику препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, позволяют улучшить течение и прогноз заболевания, значительно уменьшить число летальных случаев, обеспечить хорошее качество жизни больному ребенку и членам его семьи. Стратегия противовоспалительной терапии при бронхиальной астме у детей на начальном этапе определяется ее тяжестью. Базисную (противовоспалительную) терапию следуют назначать при следующих показаниях:

Таблица

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Базисная терапия первого выбора		Ежедневно низкие дозы ИГКС	Удвоенные «низкие дозы» ИГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
Альтернативная базисная терапия		• АЛТП • ИГКС интермиттирующими курсами	Низкие дозы ИГКС + АЛТП	• Добавить АЛТП • Увеличить дозы ИГКС • Добавить интермиттирующие курсы ИГКС
Препараты неотложной помощи	КДБА по потребности (всем детям)			
Рассматривать этот шаг для детей с:	Нечастые вирусные хрипы, нет или единичные симптомы между приступами	Характер симптомов полностью соответствует астме и симптомы не полностью контролируются, или ≥ 3 обострений в год	Астма диагностирована и не контролируется на низких дозах ИГКС	Не контролируется на двойных дозах ИГКС
		Характер симптомов не соответствует астме, но эпизоды хрипов частые, например, каждые 6–8 недель. Провести диагностическое обследование через 3 месяца	В первую очередь проверка диагноза, техники ингаляции, комплайенса, экспозиции	

- если характер симптомов соответствует диагнозу «бронхиальная астма» и течение болезни не контролируется;
- и/или приступы удушья частые (три и более за сезон) или редкие, но протекают тяжело под воздействием респираторных вирусов;
- пробная (эффективная) базисная терапия помогает в сомнительных случаях для подтверждения диагноза «бронхиальная астма».

Среди лекарственных средств базисной терапии, влияющих на хроническое аллергическое воспаление в дыхательных путях, выделяют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые препараты, кромоны, пролонгированные теофиллины и антитела к IgE. В клинической практике врача аллерголога или пульмонолога достаточно часто возникает вопрос, какому лекарственному средству отдать предпочтение. И это несмотря на разработанный и предложенный в Международных и Национальных программах ступенчатый подход в терапии бронхиальной астмы (табл.). Каждая конкретная клиническая ситуация требует обоснованного, а не шаблонного подхода для выбора препарата базисной терапии для ребенка с бронхиальной астмой и предупредить возможные будущие риски (побочное действие лекарства).

Несмотря на то, что ИГКС продолжают занимать важное место в терапии бронхиальной астмы, их применение может сопровождаться развитием нежелательных реакций. Низкая приверженность пациентов с бронхиальной астмой к ИГКС обусловлена следующими факторами:

1. Стероидофобия, которая до сегодняшнего дня является одной из причин непринятия этих средств самим пациентом или родителями больного ребенка.
2. Монотерапия ИГКС не всегда позволяет добиться полного контроля заболевания.
3. Развитие толерантности к ИГКС при длительном применении.
4. Не предотвращают прогрессирование и хронизации воспалительного процесса в дыхательных путях.

В связи с этим перед врачом постоянно возникает проблема — правильно определить показания к использова-

нию ИГКС, уменьшить объем их использования за счет комбинирования с другими лекарственными средствами или применить другие противовоспалительные препараты.

В таких случаях на первой-второй ступенях терапии бронхиальной астмы используются антилейкотриеновые препараты. Применение антилейкотриеновых препаратов представляет собой общепризнанную терапевтическую практику лечения бронхиальной астмы у детей с легким течением болезни и служит в первую очередь интересам самого больного ребенка. Кроме того, ступенчатый подход предусматривает пересматривать терапию каждые 3 месяца для решения вопроса об осторожном снижении на ступень вниз от соответствующей степени тяжести заболевания. В последующем базисная терапия подбирается с учетом достигнутого контроля бронхиальной астмы.

Альтернативной терапией ингаляционным кортикостероидам может быть их комбинация с антагонистами лейкотриеновых рецепторов при среднетяжелом и тяжелом течении бронхиальной астмы и в качестве монотерапии при легком течении болезни. В последнее время антагонисты лейкотриеновых рецепторов стали широко применяться в терапии бронхиальной астмы у детей. Среди этих препаратов важное место в лечении бронхиальной астмы занимает монтелукаст (Сингуляр), который блокирует лейкотриеновые рецепторы 1-го типа, находящиеся на иммунocyтах, гладких мышцах и эндотелии слизистой оболочки дыхательных путей. Цистеинил-лейкотриены (ЦисЛТ) являются эндогенными медиаторами воспаления и играют важную роль в аллергических заболеваниях дыхательных путей, стимулируя бронхоспазм, выработку слизи, отек и воспаление слизистой оболочки, инфильтрацию дыхательных путей эозинофилами и созревание дендритных клеток. Роль цистеинил-лейкотриенов в развитии аллергического процесса хорошо доказана. При первичном воздействии антигена происходит формирование аллергенспецифичных IgE-антител, которые связываются с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах. При связывании молекул IgE

на поверхности тучных клеток с антигеном происходит развитие аллергической реакции и высвобождение медиаторов воспаления, например, гистамина, лейкотриенов (включая цистеинил-лейкотриены), простагландинов, тромбоксанов, а также гепарина, протеаз и фактора активации тромбоцитов воспаления. Среди этих медиаторов важную роль играют цистеинил-лейкотриены и гистамин. После воздействия аллергена в течение часа наблюдается увеличение содержания ЦисЛТ и гистамина в носовом секрете, что коррелирует с появлением симптомов: зуд и заложенность носа, чихание и ринорея. Эта ранняя фаза аллергического ответа. Через несколько часов развивается поздняя фаза аллергического ответа. Эта фаза характеризуется скоплением воспалительных клеток и высвобождением из них медиаторов (включая лейкотриены и цитокины), которые способствуют дальнейшему развитию воспалительного ответа и пролонгируют его. Во время поздней фазы реакции продукция цистеинил-лейкотриенов наблюдается одновременно с повторным появлением носовых симптомов. Таким образом, цистеинил-лейкотриены участвуют в развитии как ранней, так и поздней фазы ответа.

Применение монтелукаста (Сингуляр) достаточно эффективно при бронхиальной астме у детей. Как показали многолетние клинические наблюдения, препарат предупреждает дневные и ночные симптомы бронхиальной астмы, эффективен при аспириновой бронхиальной астме, предупреждает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, уменьшает проявления сопутствующего сезонного и круглогодичного аллергического ринита. В качестве монотерапии препарат может использоваться для контроля легкой бронхиальной астмы. В комбинации с ингаляционными кортикостероидами он эффективен при терапии детей с тяжелым течением бронхиальной астмы и позволяет снизить дозу гормонов. Поскольку синтез ЦисЛТ в дыхательных путях не тормозится ингаляционными кортикостероидами, назначение монтелукаста дает дополнительный положительный эффект. Он может применяться на этапе отмены или уменьшения дозы ингаляционных кортикостероидов для сохранения достигнутого контроля бронхиальной астмы. Эффективность и безопасность этого препарата доказана в многочисленных клинических исследованиях [7–9].

Хотелось бы подчеркнуть, что все эти исследования проведены с использованием оригинального препарата Сингуляр.

Предназначенный вначале для лечения бронхиальной астмы монтелукаст в настоящее время активно используется в терапии аллергического ринита и особенно эффективен у больных с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

Монтелукаст (Сингуляр) применяется у детей и подростков. Разрешен с 2 лет. Выпускается в виде жевательных таблеток (4 мг, 5 мг, 10 мг в зависимости от возраста). Назначается 1 раз на ночь. Длительность курсового лечения от 1–3 месяцев и более.

Таким образом, монтелукаст (Сингуляр) — это:

- высокоэффективный препарат для контроля бронхиальной астмы;
- удобен в применении, прежде всего у детей;
- может применяться в качестве препарата первой линии терапии бронхиальной астмы;
- является альтернативой:
 - повышению дозы иГКС;

— применению других препаратов для контроля бронхиальной астмы;

- обладает отличным профилем безопасности;
- быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте;
- биодоступность его составляет 64%, причем прием пищи не влияет на его биодоступность;
- максимальная концентрация в крови (C_{max}) достигается через 3 часа после приема препарата. У детей (после приема жевательной таблетки 5 мг) биодоступность — 73% и C_{max} достигается через 2 часа после приема.

В последнее время интерес к данному препарату резко возрос. Расширены показания к его применению у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы. Монтелукаст рекомендуется при особом фенотипе: бронхиальной астме в сочетании с ожирением. Отложение жировой ткани в области грудной клетки и брюшной полости приводит к ограничению легочных объемов и усиливает воспаление в нижних дыхательных путях и влияет на течение болезни. Бронхиальная астма + ожирение снижают возможность контроля, меняют ответ на прием ингаляционных кортикостероидов и приводят к утяжелению течения заболевания. Обсуждается положительное влияние данного препарата на течение бронхиальной астмы, сопровождающейся ожирением. Этот фенотип бронхиальной астмы делает обоснованным применение монтелукаста.

Терапия монтелукастом имеет определенные преимущества у курящих подростков с бронхиальной астмой как в отношении улучшения функции легких, так и достижения контроля. Препарат может применяться у них как в качестве монотерапии при легком течении бронхиальной астмы и у больных с низкой приверженностью к ингаляционным кортикостероидам, а также дополнительной терапии, усиливающей влияние ингаляционных кортикостероидов у курящих подростков со среднетяжелым течением заболевания.

Таким образом, монтелукаст (Сингуляр) используется для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы у детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновых чувствительных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Облегчение симптомов аллергического ринита (сезонного и круглогодичного) у детей начиная с 2-летнего возраста

Следует обратить внимание на то, что монтелукаст в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета2-агонисты короткого действия). Не следует прекращать прием монтелукаста в период обострения астмы. Дозу иГКС, применяемых одновременно с монтелукастом, можно постепенно снижать под наблюдением врача, им нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС.

Больные с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным препаратам не должны принимать эти препараты в период лечения монтелукастом, так как он, улучшая дыхательную функцию у больных атопической бронхиальной астмой, не может полностью предотвратить вызванную у них бронхоконстрикцию.

Препарат обладает высоким профилем безопасности, однако у некоторых пациентов на фоне его применения могут отмечаться нарушение внимания, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, раздражительность, беспокойство и тремор, сомнамбулизм, тревожность, депрессия. Однако эти нежелательные лекарственные реакции встречаются очень редко ($< 1/10000$).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, которые обычно используют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или лечения аллергического ринита. Рекомендуемая терапевтическая доза монтелукаста не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизона, преднизолона, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадина, дигоксина и варфарина.

Монтелукаст является дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения монтелукастом можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров. Комбинированное лечение с ИГКС обеспечивает дополнительный терапевтический эффект больным, применяющим ИГКС. По достижении стабилизации состояния можно начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероида под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, однако резкая замена ИГКС на монтелукаст не рекомендуется.

Таким образом, наличие различных противоастматических средств расширяет возможности фармакотерапии бронхиальной астмы у пациентов. При выборе препарата базисной терапии следует учитывать фенотипы бронхиальной астмы, тяжесть заболевания и приверженность больных к данной терапии. ■

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008, 2013.
2. Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н., Филатова Т. А. Аллергологическая помощь детям — проблемы и пути их решения. В кн.: Аллергические заболевания у детей — от эпидемиологии к терапии / Под ред. А. Н. Евстропова. Новосибирск, 2000. С. 5–18.
3. Genne H. A. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2012, т. 91, № 3, с. 76–82.
4. Балаболкин И. И., Булгакова В. А. Бронхиальная астма у детей. Из-во «Медицинское информационное агентство», 2015. 144 с.
5. Global atlas of asthma. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. 179 p.
6. International consensus on (ICON) pediatric asthma. John Wiley & Sons A/S. 2012.
7. Genne H. A., Малахов А. Б., Старостина Л. С. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012, № 3, с. 16–21.
8. Holgate S. T., Bradding P., Sampson A. P. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // J Allergy Clin Immunol. 1996; 98: 1–13.
9. Pelkonen A. S., Malmstrom K., Sarna et al. The effect of montelukast on respiratory symptoms and lung function in wheezy infants // Eur Respir J. 2013; 41: 664–670.

Первый ход в терапии астмы¹

Сингуляр (монтелукаст) – оригинальный негормональный препарат с выраженным противовоспалительным эффектом²

Для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы, начиная с 2-летнего возраста²

По 1 таблетке 1 раз в день 4, 5 или 10 мг в зависимости от возраста²

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)



Ключевая информация по безопасности

Противопоказания: Возраст пациентов младше указанного в инструкции для каждой из доз. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 и 5 мг, содержат аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержат лактозы моногидрат). Особые указания: СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС. Побочные эффекты: В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Общая частота побочных эффектов при лечении СИНГУЛЯРом сопоставима с плацебо. У пациентов, принимавших препарат СИНГУЛЯР, были описаны психоневрологические нарушения: агитация, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение и т. д. Связь развития этих симптомов с приемом препарата до конца не установлена. В случае появления подобных симптомов необходимо сообщить лечащему врачу.

1. Global initiative on asthma (GINA) <http://www.ginasthma.org/>, updated 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сингуляр 4, 5 и 10 мг

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



ООО «МСД Фармасьюткалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, Бизнес-центр «Павловский»
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru

RESP-1128082-0007; 09.2015

Реклама

Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом

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

А. А. Букш

ФГАУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (ДЦП). Обсуждаются значение ожирения, гипотрофии, мальнотриции и факторов риска по их развитию. Отдельно рассматривается микронутриентный статус при ДЦП. Статья печатается с продолжением.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, нутритивный статус, питание, энерготраты, ожирение, мальнотриция, гипотрофия, дети.

Abstract. Abnormalities in nutritional status of children with cerebral palsy (CP) are considered. The significance of obesity, hypotrophy, malnutrition and risk factors for its development are discussed. Micronutrient status in patients with CP is specially addressed. The article will be continued.

Keywords: cerebral palsy, nutritional status, nutrition, energy expenditure, obesity, malnutrition, hypotrophy, infants, children.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 9, 2016 г.

Понятие «состав тела» предусматривает оценку содержания воды, жиров и нежировых твердых веществ (костной и мышечной тканей) — тощей массы тела. Для оценки состава тела используются различные способы (калиперометрия, биоэлектрический, биоимпедансный анализ, плетизмография, ультразвуковое исследование (УЗИ) подкожной жировой клетчатки и мышечной ткани, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская абсорбциометрия и т.д.). На состав тела оказывают влияние соотношение количества жировой и мышечной ткани, изменения объемов общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Особенности состава тела у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) школьного возраста была посвящена работа К. Berg и B. Isaksson (1970) [1].

Состав тела при ДЦП

Q. W. Spender и соавт. (1988) при помощи калиперометрии исследовали распределение жировой ткани у 95 детей с ДЦП, выявив у них значительное обеднение жировых отложений в области трехглавой мышцы по сравнению с таковыми в подлопаточной области (с учетом существующих в США популяционных стандар-

тов для разных полов, возраста и расовой принадлежности) [2]. Предполагается, что столь дифференцированное распределение жировой ткани было сопряжено с высоким показателем сниженного нутритивного статуса (мальнотриции), наблюдаемого в группе обследуемых пациентов [2]. А. Yakut и соавт. (2006) продемонстрировали, что толщина кожной складки над трицепсом — оптимальный показатель в оценке нутритивного статуса при ДЦП [3].

Исследования состава тела у пациентов с ДЦП (возраст 13–20 лет) выполнены L. G. Bandini и соавт. (1991) — в сопоставлении с пациентами, страдающими миелодисплазией [4]. При этом анализировались уровни метаболизма в состоянии покоя (RMR), общие энерготраты (TEE), использованы метод непрямой калориметрии и дважды меченой воды. У пациентов обеих подгрупп такие показатели, как обезжиренная масса тела (FFM), RMR и TEE, оказались существенно сниженными по сравнению со здоровыми сверстниками. Авторы заключили, что у детей с ДЦП (и миелодисплазией) потребности в пищевой энергии снижены ввиду наличия низких показателей FFM и двигательной активности. Они предположили, что конкретный тип имеющегося паралича оказывает влияние на энерготраты в состоянии покоя [4].

Паттерн состава тела и уровни энерготрат при спастическом тетрапарезе исследовали V. A. Stallings и соавт. (1995), а затем

М. О. Azcue и соавт. (1996) [5, 6]. Под наблюдением V. A. Stallings и соавт. (1995) находились 136 детей (возраст 2–12 лет); при этом были использованы антропометрические методы и определение общего содержания воды в организме [5]. По сравнению с контрольной группой (39 детей), у пациентов со спастическими тетрапарезами состав тела и показатели нутритивного статуса были значительно снижены, как и уровень возраст-зависимого прироста тощей (обезжиренной) массы тела, что свидетельствовало о частой встречаемости мальнотриции при этой форме ДЦП [5].

В свою очередь, М. О. Azcue и соавт. (1996) предприняли попытку изучить взаимосвязь между уровнем энерготрат в состоянии покоя и клеточной массой тела у детей со спастическим тетрапарезом (по сравнению со здоровыми сверстниками) [6]. С этой целью были обследованы 13 пациентов с ДЦП и 15 здоровых детей. Исследователи определяли у пациентов энерготраты в состоянии покоя (непрямая калориметрия), а также использовали ряд методов определения состава тела (измерение толщины кожных складок, методы разведения, биоимпедансный анализ и т.д.). В целом REE у детей со спастическим тетрапарезом оказался существенно ниже, чем у здоровых индивидов. Корреляционные связи между REE и массо-ростовыми показателями были слабыми. У 9 из 13 детей с ДЦП имелось значительное снижение REE на единицу

¹ Контактная информация:
studenikin@nczd.ru

тощей ткани или внутриклеточной воды. М. О. Azcue и соавт. (1996) сформулировали постулат, в соответствии с которым центральной нервной системе принадлежит определяющая роль в регуляции энергии, а для поддержания адекватного нутритивного статуса у детей со спастическим тетрапарезом следует учитывать индивидуальные энерготраты таких пациентов [6].

К. К. Bell и P. S. Davies (2003) применили метод биоэлектрического импедансного анализа для определения общего содержания воды у детей с нетяжелыми формами ДЦП (амбулаторные пациенты) [7]. В дополнение к этому английские исследователи изучали у них индексы обезжиренной массы тела и процентное содержание жировой ткани в организме. При этом не было обнаружено никаких статистически или биологически значимых различий по сравнению со здоровыми детьми [7].

При спастическом тетрапарезе (возраст 5–14 лет) D. L. Johnson и соавт. (2009) обнаружили феномен инфильтрации жировой ткани в скелетную мускулатуру [8]. При этом был применен метод МРТ с исследованием мышечной ткани в области средней трети бедра. Оказалось, что при ДЦП в исследуемой области отмечалось повышение жировой ткани в 2,3 раза большее, чем у здоровых детей аналогичного возраста; содержание мышечной ткани у пациентов со спастическим тетрапарезом было меньше на 51%. Авторы предполагают, что значительный уровень жировой инфильтрации скелетной мускулатуры при спастическом тетрапарезе ассоциирован со сниженной физической активностью пациентов [8].

Адекватное или неадекватное потребление пищевых веществ определяет состав тела при ДЦП. E. A. Calis и соавт. (2010) считают, что потребление энергии не коррелирует с показателями нутритивного статуса при тяжелых формах ДЦП с интеллектуальными нарушениями; большее значение они придают энерготратам, на основании которых рекомендуется строить индивидуализированные рационы питания (во избежание мальнутриции и ожирения) [9].

J. L. Walker и соавт. (2012) искали взаимосвязь между потреблением пищевой энергии, макронутриентами и составом тела при ДЦП в дошкольном возрасте, сопоставляя навыки грубой моторики пациентов с таковыми у здоровых детей [10, 11]. Под наблюдением находились 73 ребенка с ДЦП и 16 здоровых детей (средний возраст $2,8 \pm 0,9$ года). Потребление пищи оценивалось на осно-

вании 3-дневной регистрации фактического рациона питания, состав тела определялся с использованием методов изотопной дилиции. Была выявлена достоверная взаимосвязь между потреблением энергии и тощей (обезжиренной) массой тела (ее выраженность преобладала у здоровых детей); значимых корреляций между потреблением пищи и другими показателями состава тела не обнаруживалось. У неамбулаторных пациентов, получающих зондовое питание, имело место значительно меньшее потребление белка (по сравнению с детьми, получающими пищу оральным путем). Полученные данные позволяют предполагать, что взаимосвязь между потреблением пищи и составом тела, не вполне очевидная в обследованной группе, появляется с течением времени, а уровень физической активности в этом возрасте обладает более значимым влиянием на состав тела [10, 11].

Нутритивный статус при ДЦП на фоне клинического питания

В качестве отдельной проблемы следует рассматривать нутритивный статус пациентов с ДЦП, получающих нутриенты посредством методов клинического питания (гастростома, энтеральное питание). Одними из первых на этот аспект обратили внимание J. L. Pitts и соавт. (1961) [12].

G. R. Rempel и соавт. (1988) описали особенности нутритивного статуса и физического развития у 57 детей с тяжелыми формами ДЦП (во всех случаях имелись нейромоторные и орофациальные нарушения, интеллектуальная недостаточность), получающих питание через гастростому [13]. При оценке по центильным таблицам до установки гастростомы свыше 90% пациентов оказались на уровне ниже 5-й центили по росту и массе тела, а у 80% детей отмечался дефицит веса по отношению к имеющемуся росту. После гастростомии у 33% пациентов сохранялся дефицит веса и роста, а у 21% детей отмечена избыточная масса тела по отношению к росту (в большинстве случаев показатели роста и веса сохранялись на уровне ниже центили 5). Нормализация линейного роста достигалась реже, чем восстановление массы тела. Пациенты с ДЦП, у которых гастростома была установлена на первом году жизни, с большей вероятностью превышали центиль 5 по росту и весу. Хотя механизмы задержки физического развития у детей с тяжелыми формами ДЦП неизвестны, предполагается, что одним из основных факторов в этом аспекте является недо-

статочное питание. Поэтому в указанной ситуации вскармливание через гастростому может улучшить нутритивный статус пациентов, хотя не ликвидирует задержку в физическом развитии [13].

При обследовании группы детей с ДЦП, перманентно получающих зондовое питание через гастростому, R. N. Dickerson и соавт. (2003) обнаружили, что у пациентов с нормотермией ($t = 36,9 \pm 0,4$ °C) средний уровень энерготрат составил 783 ± 81 ккал/сут или $29,0 \pm 10,9$ ккал/кг/сут, а при сопутствующей хронической гипотермии ($t = 35,5 \pm 0,4$ °C) — 606 ± 11 ккал/сут или $19,5 \pm 8,5$ ккал/кг/сут ($p < 0,005$), что требовало коррекции при индивидуальном расчете питания [14].

F. Arrowsmith и соавт. (2010) изучили влияние зондового питания через гастростому на содержание в организме белка и минерализацию костей у детей (21 пациент, возраст 4–18 лет) со спастическим тетрапарезом (уровень V по GMFS) и мальнутрицией [15]. Использовались антропометрические методы (регистрация массы тела, роста, толщина кожной складки), исследование костной минерализации (метод рентгеновской абсорбциометрии), определение общего содержания белка в организме (нейтронно-активационный анализ) до и после начала вскармливания через гастростому. Средняя продолжительность вскармливания через гастростому составила 19,4 мес. Существенное улучшение ($p < 0,005$) было получено по средним показателям массы тела ($15,4$ – $23,3$ кг), стандартным отклонениям по весу (от $-4,8$ до $-3,0$), росту ($105,4$ – $118,3$ см), процентному содержанию жира ($10,7$ – $16,3\%$), общему содержанию белка ($2,4$ – $3,4$ кг), процентному содержанию белка применительно к росту ($83,4$ – $99,0$), а также по содержанию минеральных веществ в костях (469 – 626 г). Таким образом, после инициации вскармливания через гастростому у детей с тетрапарезом и нарушениями питания отмечался значительный прирост содержания жира и белков в составе тела. Существенных нарушений в минерализации костей, оцениваемых с учетом возраста и роста пациентов, отмечено не было [15].

Поскольку при тяжелых формах ДЦП нередко отмечается сниженное потребление минеральных веществ (по сравнению со здоровыми сверстниками), остается не ясным, является ли такое пониженное потребление этих нутриентов достаточным. J. E. McGowan и соавт. (2012) исследова-

ли содержание в организме детей (возраст 2–17 лет) с тяжелыми формами ДЦП (неамбулаторные пациенты), получающими зондовое питание через гастростому, натрия, калия, фосфора и воды [16]. Нутритивный статус оценивался на основании исследования крови и мочи, антропометрических показателей, а также 3-дневной регистрации полученного питания. В 37,5% случаев результаты исследования мочи указывали на наличие возможной дегидратации, поскольку осмоляльность мочи составляла > 600 ммоль/кг⁻¹; у 60% пациентов с удовлетворительной гидратацией (низкая осмоляльность мочи) отмечен потенциальный дефицит алиментарного натрия, о чем свидетельствовала очень низкая концентрация Na в моче (< 20 ммоль/л⁻¹). У детей с потенциальной недостаточностью пищевого Na отмечалось существенно сниженное потребление этого нутриента ($48 \pm 15\%$ от уровня адекватного потребления) по сравнению с пациентами без его дефицита ($73 \pm 20\%$ от уровня адекватного потребления, $p = 0,031$). У 1 пациента выявлен дефицит фосфора, но ни в одном случае не отмечалось недостаточности калия. Среди наблюдаемых детей с ДЦП превалировал дефицит Na. Авторы заключили, что потребление Na при зондовом питании необходимо поддерживать на уровне адекватного потребления по возрасту, а при назначении гиперкалорийных смесей уровень гидратации следует мониторировать [16].

Влияние нарушений нутритивного статуса на ЖКТ и нервную систему

Нутритивный статус определяет влияние на многие органы и системы организма, но при ДЦП особое значение приобретает его взаимосвязь с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и функциями центральной нервной системы (ЦНС). Около четверти детей с ДЦП страдают пищевыми дисфункциями, что требует большей продолжительности времени для приема пищи. У многих пациентов, помимо основного заболевания, имеются сопутствующие патологические состояния, являющиеся следствием поражения гастроинтестинальной системы, в частности, оральная, фарингеальная или эзофагеальная дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и др.

Нередко имеются проблемы со стороны полости рта, включая зубной кариес, гипоплазию эмали, аномалии прикуса, а также бруксизм. Все это препятствует

формированию нормального навыка жевания, измельчения и глотания пищи; может формироваться гиперчувствительность слизистых ротовой полости к некоторым продуктам питания, а также стойкая привычка отказа от твердой пищи. У части пациентов с ДЦП, получавших фенитоин для контроля эпилептических пароксизмов, может развиваться гиперплазия десен.

Исследование G. Erkin и соавт. (2010) нацелено на выявление проблем с питанием и ЖКТ при ДЦП [17]. Авторы оценивали взаимосвязь указанных проблем с тяжестью ДЦП. С этой целью были обследованы 120 пациентов в возрасте 2–12 лет (средний возраст $6,0 \pm 2,4$ года); среди них были дети с диплегией, гемиплегией и тетрапарезами (по шведской классификации). Тяжесть ДЦП устанавливали на основании системы GMFC, а имеющуюся у пациентов пищевую дисфункцию рассматривали как легкую, умеренную и тяжелую. Авторы проводили сопоставление нарушений приема пищи и ЖКТ с тяжестью ДЦП с использованием χ -теста. Из 120 наблюдаемых детей у 46 было выявлено отсутствие аппетита (38,3%), у 37 (30,8%) — сиалорея, у 30 (25%) — запоры, у 23 (19,2%) — нарушения глотания, у 26 (21,7%) — пищевая дисфункция. Основываясь на системе GMFC, G. Erkin и соавт. (2010) обнаружили, что частота нарушений со стороны ЖКТ и пищевой дисфункции была значительно выше у детей с ДЦП, отнесенных к группе с тяжелыми проявлениями болезни [17]. Пациентам с пищевой дисфункцией требовалось гораздо больше времени для приема пищи. С. Е. Erasmus и соавт. (2012) подтверждают частые затруднения при глотании пищи у пациентов с ДЦП [18].

Нарушения нутритивного статуса при ДЦП в виде мальнотриции могут влиять не только на функции ЖКТ, но и на неврологические функции. А. Campanozzi и соавт. (2007) указывают, что у большинства детей с ДЦП имеются ГЭРБ и хронические запоры, что сочетается с плохой координацией моторных функций [19]. Авторы приняли попытку оценить взаимосвязь между мальнотрицией и проблемами со стороны ЖКТ, а также роль питания в грубой моторике у детей с ДЦП и интеллектуальной недостаточностью. Были обследованы 10 детей в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,8 \pm 4,7$ года); использовались методы нутритивной оценки (вычисление индекса массы тела, определение жировой

и обезжиренной массы тела), 24-часовой интраэзофагеальный pH-мониторинг и/или эндоскопическое исследование с анализом биоптата до и после 6-месячного лечения омега-3 и диетотерапии (повышение суточного уровня потребления калорий на 20%), а также оценка моторной функции с использованием GMFM до и через 6 месяцев после начала нутритивной реабилитации. У 11 детей (52%) индекс массы тела по возрасту составлял ≤ 5 перцентили, а у 15 пациентов (71%) обезжиренная масса тела соответствовала $\leq 80\%$ от идеального значения по росту. ГЭРБ наличествовал у 14 детей (67%), причем 9 из этих пациентов страдали и ГЭРБ, и хроническими запорами. Среди пациентов с обезжиренной массой тела $\leq 80\%$ ГЭРБ присутствовала в 11 случаях (73%), а хронические запоры — в 9 (60%). При рассмотрении группы детей с индексом массы тела ≤ 5 перцентили оказалось, что ГЭРБ имела место у 11 пациентов (82%), а хронические запоры — у 7 (64%). Шестимесячный курс назначенной диетотерапии завершили 14 детей с мальнотрицией (обезжиренная масса тела $\leq 80\%$); показатели их стартового и окончательного индекса массы тела составили соответственно $13,56 \pm 1,31$ и $14,15 \pm 1,85$ ($p = 0,08$). Значения GMFM существенно улучшились у 9 из 14 пациентов группы А ($p < 0,05$), оставшись неизменными у 5 из 14 детей группы В. Среди 9 пациентов с ГЭРБ и мальнотрицией, завершивших 6-месячный курс медикаментозного лечения и диетотерапии, усредненное значение изначальной массы тела составляло $10,1 \pm 2,9$ кг, а окончательное равнялось $12,7 \pm 4,0$ кг ($p < 0,05$). Выраженное снижение симптомов ГЭРБ было отмечено у 4 из 9 детей (44,4%), а у 5 из 9 пациентов (55%) проявления ГЭРБ персистировали ко времени отмены омега-3, несмотря на успешную нутритивную реабилитацию с достижением индекса массы тела ≥ 25 перцентили. А. Campanozzi и соавт. (2007) констатировали, что сочетание мальнотриции с гастроинтестинальными нарушениями чрезвычайно часто встречается при ДЦП, а нормализация нутритивного статуса (особенно набор обезжиренной массы тела) оказывает положительное влияние на двигательные функции у детей, страдающих этой патологией [19].

Проблема дифференцированного обеспечения потребности детей и подростков с ДЦП энергией и макронутриентами для профилактики/коррекции

нутритивного статуса рассматривается специалистами с середины 20-го века. F. E. Arrowsmith и соавт. (2012) подчеркивают, что так называемая «нутритивная реабилитация» (адекватно подобранное лечебное питание) позволяет повысить энерготраты в состоянии покоя у детей с церебральными параличами, страдающих мальнутрицией [20]. ■

Литература

1. Berg K., Isaksson B. Body composition and nutrition of school children with cerebral palsy // Acta Paediatr. Scand. Suppl. 1970. Vol. 204 (Suppl.): 41.
2. Spender Q. W., Cronk C. E., Stallings V. A. et al. Fat distribution in children with cerebral palsy // Ann. Hum. Biol. 1988. Vol. 15 (3): 191–196.
3. Yakut A., Dinleyici E. C., Idem S. et al. Serum leptin levels in children with cerebral palsy: relationship with growth and nutritional status // Neuro Endocrinol. Lett. 2006. Vol. 27 (4): 507–512.
4. Bandini L. G., Schoeller D. A., Fukugawa N. K. et al. Body composition and energy expenditure in adolescents with cerebral palsy or myelodysplasia // Pediatr. Res. 1991. Vol. 29 (1): 70–77.
5. Stallings V. A., Cronk C. E., Zemel B. S. et al. Body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy // J. Pediatr. 1995. Vol. 126 (5 Pt1): 833–839.
6. Azcue M. O., Zello G. A., Levy L. D. et al. Energy expenditure and body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy // J. Pediatr. 1996. Vol. 129 (6): 870–876.
7. Bell K. L., Davies P. S. Body composition of ambulatory children with mild cerebral palsy // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 12 (2): S57.
8. Johnson D. L., Miller F., Subramanian P. et al. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy // J. Pediatr. 2009. Vol. 154 (5): 715–720.
9. Calis E. A., Veugelers R., Rieken R. et al. Energy intake does not correlate with nutritional state in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29 (5): 617–621.
10. Walker J. L., Bell K. L., Boyd R. N. et al. Energy requirements in preschool-age children with cerebral palsy // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96 (6): 1309–1315.
11. Walker J. L., Bell K. L., Stevenson R. D. et al. Relationships between dietary intake and body composition according to gross motor functional ability in preschool-aged children with cerebral palsy // Ann. Nutr. Metab. 2012. Vol. 61 (4): 349–357.
12. Pitts J. L., White B. D., Coates M. L. An approach to meeting the nutritional needs among tube-fed severely retarded spastic children // Am. J. Ment. Defic. 1961. № 65: 489–494.
13. Rempel G. R., Colwell S. P., Nelson R. P. Growth in children with cerebral palsy via gastrostomy // Pediatrics. 1988. Vol. 82 (6): 857–862.
14. Dickerson R. N., Brown R. O., Hanna D. L. et al. Energy requirements of non-ambulatory, tube-fed adult patients with cerebral palsy and chronic hypothermia // Nutrition. 2003. Vol. 19 (9): 741–746.
15. Arrowsmith F., Allen J., Gaskin K. et al. The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy // Dev. Med. Child Neurol. 2010. Vol. 52 (11): 1043–1047.
16. McGowan J. E., Fenton T. R., Wade A. W. et al. An exploratory study of sodium, potassium, and fluid nutrition status of tube-fed nonambulatory children with severe cerebral palsy // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2012. Vol. 37 (4): 715–723.
17. Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy // Int. J. Rehab. I. Res. 2010. Vol. 33 (3): 218–224.
18. Erasmus C. E., van Hulst K., Rotteveel J. J. et al. Clinical practice: swallowing problems in cerebral palsy // Eur. J. Pediatr. 2012. Vol. 171 (3): 409–414.
19. Campanozzi A., Capano G., Miele E. et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy // Brain Dev. 2007. Vol. 29 (1): 25–29.
20. Arrowsmith F. E., Allen J. R., Gaskin K. J. et al. Nutritional rehabilitation increases the resting energy expenditure of malnourished children with severe cerebral palsy // Dev. Med. Child Neurol. 2012. Vol. 54 (2): 170–175.

ОДИН НОМЕР
бесплатно



Опыт применения адаптированной молочной смеси у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании

Н. И. Кулакова¹, кандидат медицинских наук

Л. К. Антонова, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Блинецова

ФГБОУ ВО ТвГМУ МЗ РФ, Тверь

Резюме. Представлены результаты клинического исследования применения адаптированной молочной смеси у детей первого полугодия жизни. Выявлена хорошая переносимость молочной смеси, адекватная прибавка массы тела у детей. Рекомендовано применение смеси у детей первого полугодия жизни, не получающих грудного вскармливания.

Ключевые слова: дети, вскармливание, адаптированная молочная смесь.

Abstract. The paper presents the results of a clinical trial of milk mixture used in infants. The researchers have revealed good tolerance of the mixture, adequate increase in the body mass. It is recommended to use the mixture in children on artificial feeding in the first 6 months of their lives.

Keywords: babies, feeding, adapted milk mixture.

Грудное молоко является уникальным видоспецифическим и крайне сложным продуктом, повторить состав которого не представляется возможным ни в настоящее время, ни, скорее всего, в ближайшем будущем. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что только грудное молоко обеспечивает соответствующее метаболическое программирование и защищает от болезней цивилизации в дальнейшей жизни [1–3]. Согласно современным рекомендациям, каждый ребенок должен находиться исключительно на грудном вскармливании (ГВ) в первые 4–6 месяцев жизни с последующим частичным ГВ до 1,5–2 лет [4–6]. К сожалению, на практике приходится сталкиваться с проблемой, когда невозможно обеспечить ребенка материнским молоком, и вынужденным переводом его на смешанное или искусственное вскармливание. При организации искусственного вскармливания большое внимание должно уделяться правильному выбору «заменителей» женского молока с учетом индивидуальных особенностей здоровья, физического развития и аппетита [7–10].

Сухая молочная адаптированная смесь Нутрилак Премиум 1 является продуктом, предназначенным для вскармливания детей первого полугодия жизни, лишенных материнского молока. Белковый компонент представлен легкоусвояемы-

ми сывороточными белками (с полным набором заменимых и незаменимых аминокислот) и казеином в соотношении 60:40. Смесь с улучшенным жировым составом без пальмового и рапсового масла с натуральным молочным жиром. Молочный жир важен для правильного развития ребенка, в том числе интеллекта, только он, как и грудное молоко, является источником необходимых компонентов (ганглиозидов, фосфолипидов, бета-пальмитата, сфингомиелина). Как и грудное молоко, молочный жир смеси содержит холестерин, который правильно формирует обмен веществ и защищает в будущем от сердечно-сосудистых заболеваний. В жировой компонент смеси введены длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов омега-3 (докозагексаеновая) и омега-6 (арахидоновая), которые способствуют становлению иммунных процессов, росту и развитию центральной нервной системы (ЦНС). Углеводный компонент представлен мальтодекстрином и лактозой. Смесь содержит пищевые волокна: галакто- и фруктоолигосахариды (0,4 г/100 мл готового продукта), обладающие пребиотическими свойствами. Нуклеотиды, включенные в смесь в количестве 3,2 мг/100 мл смеси, обеспечивают интенсивные процессы роста и развития, стимулируют иммуногенез. Лютеин, содержащийся в смеси в количестве 12 мкг в 100 мл, является природным каротиноидом и способствует защите глаза от вредных воздействий повреждающего спектра ультрафиолетовых лучей.

Для оценки клинической эффективности смеси в детской больнице № 2 г. Твери с февраля по май 2015 г. проведено открытое сравнительное клиническое исследование по использованию адаптированной молочной смеси Нутрилак Премиум 1.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 46 доношенных ребенка в возрасте от 2–4 суток до 1 месяца жизни с диагнозом «перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС II степени». Все дети были лишены возможности грудного вскармливания и получали смесь Нутрилак Премиум 1 как основной компонент рациона в качестве заменителя женского молока. Родители всех детей, включенных в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись наличие сопутствующей патологии в виде тяжелого перинатального поражения ЦНС, тяжелых форм дерматита любой этиологии, наличие врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта; наличие у родителей ребенка признаков непереносимости коровьего молока; возникновение острых тяжелых инфекционных заболеваний во время проведения клинических испытаний.

Для получения 100 мл восстановленной смеси 3 мерные ложки сухого порошка разводили 90 мл теплой, кипяченой воды

¹ Контактная информация:
kulakowa@mail.ru

Таблица 1

Показатели физического развития детей

Показатели физического развития	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 16	
	При рождении	1 месяц	При рождении	1 месяц
Масса тела, г	3510,3 ± 157,9	4295,0 ± 193,3	3564,4 ± 260,2	4192,0 ± 322,7
Длина тела, см	52,5 ± 2,4	54,3 ± 2,4	53,0 ± 4,1	54, ± 3,9

Таблица 2

Некоторые показатели белкового и углеводного обмена у детей

Биохимические показатели	Основная группа (n = 30)		Группа сравнения (n = 16)	
	2–4 дня жизни	1 месяц	2–4 дня жизни	1 месяц
Общий белок, г/л	61,2 ± 2,75	61,9 ± 2,78	64,9 ± 4,9	62,0 ± 4,8
Мочевина, ммоль/л	3,0 ± 0,13	2,9 ± 0,13	3,8 ± 0,29	3,6 ± 0,28
Креатинин, ммоль/л	62,7 ± 2,82	60,2 ± 2,71	72,7 ± 6,3	65,2 ± 5,7
Глюкоза, ммоль/л	3,9 ± 0,18	4,4 ± 0,19	4,1 ± 0,32	4,2 ± 0,32

40–45 °С. В ходе проведения клинической апробации использовалась следующая схема назначения продукта: смесь вводили в рацион постепенно, начиная с 10 мл 3–4 раза в сутки. Объем смеси постепенно увеличивали до необходимого количества, что составляло 200–800 мл в сутки.

Продолжительность применения смеси для каждого ребенка составляла 4 недели, в течение которых ежедневно оценивались суточный объем питания, частота и интенсивность срыгиваний, наличие или отсутствие кожных высыпаний, частота и конституция стула, динамика течения функциональных кишечных колик. При этом наряду с перечисленными выше признаками оценивался соматический статус ребенка, а также прирост массы тела и длины тела за истекший период, дважды проводилось исследование общего анализа крови, мочи, копрограмма и биохимический анализ крови на белок, глюкозу, креатинин, мочевину, кальций.

Продукт получали 30 детей основной группы в возрасте с 2–4 суток жизни до 1 месяца жизни. Средняя масса детей при рождении была 3510,3 ± 157,9 г, средняя длина тела при рождении — 52,5 ± 2,4 см. Группа сравнения составила 16 доношенных детей того же возраста, которые получали стандартную адаптированную молочную смесь. Достоверных различий в массе и длине тела в группах не отмечалось.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что период адаптации к апробируемому продукту протекал у детей основной группы вполне удовлетворительно. Все дети положительно отнеслись к предлагаемому питанию, спокойно выдерживали промежутки между кормлениями.

На фоне применения смеси аллергических высыпаний на коже у детей не отмечалось. Срыгивания отмечались только

у 2 детей на первой неделе жизни, редкие. Показатели физического развития при рождении и в возрасте 1 месяца жизни обследованных детей представлены в табл. 1.

У всех детей основной группы отмечалась возрастная прибавка массы тела, хороший эмоциональный тонус. Средняя масса тела основной группы в возрасте 1 месяца жизни составила 4295,0 ± 425 г; длина тела — 54,3 см. Средняя прибавка массы тела за 1 месяц жизни составила 784,7 ± 35,9 г, а роста — 2,5 см, что соответствует нормам для этой возрастной группы.

У детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта отмечалась положительная динамика в виде уменьшения или прекращения колик, постепенной нормализации консистенции стула (на 4–6 дни приема смеси), возобновления дефекации с физиологической частотой. Частота стула составила до 2–4 раз в сутки у всех детей. За время наблюдения интеркуррентных заболеваний отмечено не было.

Микроскопические исследования кала подтвердили хорошую усвояемость апробируемого продукта, что выражалось в отсутствии патологических примесей и хорошей перевариваемости.

Показатели красной крови у наблюдаемых детей соответствовали средневозрастным стандартам, уровень гемоглобина в возрасте 1 месяца колебался в пределах 120–140 г/л, число эозинофилов в крови в целом не нарастало и составляло в среднем 2–4%. Общие анализы мочи находились в пределах возрастной нормы. Некоторые показатели белкового и углеводного обмена у обследуемых детей представлены в табл. 2.

По данным табл. 2 в биохимическом анализе крови у детей основной группы уровень общего белка увеличился с 61,2 ± 2,75 г/л при поступлении до 62,9 ± 2,78 г/л при выписке. Уровень мочевины уменьшился с момента посту-

пления до выписки с 3,0 ± 0,13 ммоль/л до 2,9 ± 0,13 ммоль/л, а креатинина с 62,7 ± 2,82 ммоль/л до 60,2 ± 2,71 ммоль/л. Уровень глюкозы увеличился с 3,9 ± 0,18 г/л при поступлении до 4,43 г/л при выписке. Достоверных различий с группой сравнения нет. Уровень кальция в крови на фоне кормления смесью остался на прежнем уровне.

Таким образом, проведенное клиническое исследование смеси свидетельствует об удовлетворительной переносимости и хорошем усвоении смеси, адекватной прибавке массы тела и отсутствии чрезмерного увеличения массы тела. Отмечено уменьшение частоты дисфункций желудочно-кишечного тракта. Увеличение уровня общего белка при исследовании в динамике говорит о хорошем усвоении белка молочной смеси Нутрилак Премиум 1, а уменьшение в динамике показателей мочевины и креатинина — о снижении нагрузки на почки детей. Что касается стабильности уровня кальция, то для доношенных детей первого месяца жизни не характерно снижение этого показателя, а полученные данные являются вариантом нормы. Таким образом, адаптированная молочная смесь Нутрилак Премиум 1 может успешно применяться для вскармливания детей первого месяца жизни, частично или полностью лишенных материнского молока. ■

Литература

1. Богданова С. В. и др. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсбилизации при различных видах вскармливания у здоровых детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015, 60 (5), 135–142.
2. Давыдовская А. А., Грибакин С. Г., Гаранкина Т. И. Скрытые опасности при введении искусственной смеси в рацион ребенка: пути минимизации негативных воздействий // Вопр. совр. педиатрии. 2013, 6, 53–60.
3. World Health Organization. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Publication date: 2013, ISBN: 978924 1505307.4. Детское питание. Рук-во для врачей. 3-е изд. / Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. М., 2013.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2010.
6. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants // Rev. Obstet. Gynecol. 2009; 2 (4): 222–231.
7. Кешишян Е. С., Алямовская Г. А., Демкина Е. Ю., Хавкин А. И. Опыт применения детской молочной смеси Celia Expert 1, созданной на основе новой технологии обработки белка коровьего молока // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011, 3, 71–74.
8. Санникова Н. Е. и др. Опыт применения и современные подходы к выбору адаптированной молочной смеси для детей, находящихся на искусственном вскармливании // Вопросы современной педиатрии. 2014, 4, 140–144.
9. Шаафсма А., Давыдовская А. А., Гаранкина Т. И., Грибакин С. Г. Переносимость детских молочных смесей и проблема качественного состава белка // Вопросы современной педиатрии. 2013, 12 (1), 93–97.
10. Kramer M. S. Breastfeeding and allergy: The evidence // Ann. Nutr. Metab. 2011; 59 (Suppl. 1): 20–26.

Современная диагностика низкорослости у детей

Н. Ю. Филина¹, доктор медицинских наук

Н. В. Болотова, доктор медицинских наук, профессор

К. А. Назаренко

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Статья посвящена проблеме диагностики задержки роста у детей. С целью изучения структуры и возрастно-половых особенностей нанизма обследовано 128 детей с задержкой роста. Выявлено, что только 30% детей имеют эндокринную природу задержки роста и 70% — неэндокринные формы, из них 56% — конституциональная задержка роста.

Ключевые слова: задержка роста, нанизм, конституциональная задержка роста, молекулярно-генетическая диагностика, костный возраст, половое развитие.

Abstract. The article deals with the diagnosis of growth retardation in children. Study of the structure, age and gender characteristics of growth retardation in children was conducted. 128 children with a diagnosis of growth retardation were examined. It was revealed that only 30% of children have endocrine nature of growth retardation, and 70% — non-endocrine form, 56% of them — constitutional growth retardation.

Keywords: growth retardation, nanism, constitutional growth retardation, molecular genetic diagnosis, bone age, sexual development.

Проблема задержки роста у детей является одной из актуальных проблем современной педиатрии [1, 4, 5]. По данным популяционных исследований 3% детского населения Российской Федерации страдают низкорослостью [1, 2].

Причины задержки роста гетерогенны, в связи с чем необходимо проведение своевременного комплексного обследования для дифференциальной диагностики клинических вариантов, от правильного определения которых зависит дальнейшая тактика ведения больного [2, 3, 6].

Расширение современных возможностей диагностики эндокринных и неэндокринных причин низкорослости, расшифровка молекулярно-генетических основ гормональной регуляции роста ребенка позволяют установить этиологию у подавляющего числа детей с задержкой роста [6, 7].

Целью настоящего исследования было изучить структуру задержки роста у детей в возрастно-половом аспекте на основании применения современных методов диагностики.

Материалы и методы исследования

Обследовано 128 детей с диагнозом «задержка роста», находящихся в стационаре клиники пропедевтики детских болезней Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева г. Саратова в период с 2014 по 2015 г. Мальчиков — 92 и девочек — 36. Возраст обследуемых составил от 1 до 17 лет.

В исследование не включались дети с задержкой роста, обусловленной генетическими и хромосомными заболеваниями, а также дети с тяжелой сопутствующей соматической патологией.

Методы исследования включали в себя: сбор жалоб и анамнестических данных с оценкой роста родителей пациента, комплексную оценку физического развития: антропометрию, подсчет показателей коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста, индекса массы тела (ИМТ), SDS_{ИМТ} при помощи программы «Медицинский калькулятор Auxology». Половое развитие оценено соответственно стадиям по шкале Таннер, дополнительно у мальчиков проведена орхиометрия орхиометром Прадера с определением объема яичек. Костный возраст

детей, а также его степень отставания от паспортного были определены при рентгенографии запястья кисти с помощью радиологического атласа (W. W. Greulich, S. I. Pyle, 1959). Лабораторные исследования включали в себя: определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) сыворотки крови, базальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ), Т4 св, гонадотропинов (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон), тестостерона методом иммуноферментного анализа. Соматотропный гормон (СТГ) — стимулирующие пробы (клофелиновая и инсулиновая проба) проводились по строгим показаниям: SDS роста — 2 и более, отставание костного возраста на 2 года и более. Референсные значения: выброс СТГ более 10 нг/мл — отсутствие СТГ дефицита, СТГ от 7 до 10 нг/мл — парциальный дефицит, СТГ менее 7 нг/мл — тотальный дефицит СТГ. При подтвержденном диагнозе «СТГ-дефицит» пациентам проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, а также молекулярно-генетическое исследование на панели custom Amliseq_HP (панель гипопитуитаризма).

¹ Контактная информация:
natalya-filina@rambler.ru

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что задержка роста в 2,5 раза чаще встречалась у мальчиков во всех возрастных группах (72% — мальчики, 28% — девочки соответственно). Медиана возраста обращения составила 11 лет [9,8–11,7] у девочек, 12 лет [11,2–12,9] у мальчиков.

При оценке возраста обращения было выявлено, что 70% детей обратились за медицинской помощью в возрасте старше 10 лет, 24% — в 4–9 лет и 5,5% — в возрасте 1–3 лет. При оценке сроков начала видимого отставания в росте выявлено, что только у 13% задержка роста впервые была зафиксирована старше 10 лет, в то время как у 39% — с 1–3 лет, у 13% — от 4 до 6 лет, у 11% — от 7 до 10 лет, у 11% — с рождения. Анализ полученных данных указывает на преобладание детей с задержкой роста в старшей возрастной группе. Однако выявленное несоответствие сроков начала отставания в росте со средним возрастом обращения детей свидетельствует о низкой настороженности к проблеме задержки роста в младшем возрасте, несмотря на ежегодную диспансеризацию.

При оценке физического развития было отмечено, что SDS роста составлял у 25% детей $-1,8/-2,0$; у 55% пациентов $-2,0/-3,0$; и 20% больных имели SDS роста ниже $-3,0$. Медиана SDS роста составила $-2,3$ (min $-1,8$, max $-4,6$). По показателям SDS_{ИМТ} 53% имели нормальные показатели веса, у 34% — отмечено пониженное питание, 8% — избыток массы тела и у 5% — ожирение I ст.

При оценке полового развития было выявлено, что 78% детей вступили в возраст пубертата. Однако 16% из них имели сочетание задержки роста и полового развития, причем у мальчиков подобное нарушение встречалось в 7 раз чаще.

При оценке костного возраста детей было отмечено, что у 37% — костный возраст отставал от паспортного менее чем на 2 года, у 13% костный возраст отставал на 2–3 года, у 34% — более чем на 3 года. У 16% обследуемых

детей костный возраст соответствовал паспортному, в данной подгруппе в 3% случаев имелась семейная отягощенность по низкорослости.

Следуя алгоритму обследования, всем детям была проведена оценка функции щитовидной железы и половых желез. Результаты гормонального профиля позволили исключить гипотиреоз и первичный гипогонадизм как причины эндокринно-зависимой задержки роста.

По стандарту обследования 48 детям с выраженным отставанием костного возраста от паспортного, а также по показателям SDS роста -2 и более были проведены СТГ-стимулирующие тесты для выявления дефицита гормона роста. По результатам обследования 33% больных имели тотальный дефицит гормона роста, у 46% детей выброс СТГ соответствовал парциальному дефициту, 21% детей имели выброс СТГ выше 10 нг/мл, что исключало диагноз СТГ-дефицит.

38 детям с подтвержденным диагнозом «СТГ-дефицит» была проведена МРТ головного мозга с целью исключения органических причин нарушения секреции гормона роста. У 4 детей были выявлены структурные изменения гипофизарной области в виде гипоплазии гипофиза, септооптической дисплазии, аплазии межжелудочковой перегородки, аденомы и микроаденомы гипофиза.

Следуя алгоритму обследования, детям с подтвержденным СТГ-дефицитом ($n = 38$), с целью выявления генетических дефектов — как причины нарушения функции гипофиза, было проведено молекулярно-генетическое обследование методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent) на панели custom Amliseq_HP. Данная панель охватывает 45400 пар оснований генов (95,6%), ответственных за развитие гипопитуитаризма. У 4 обследуемых детей были выявлены известные гемизиготные мутации генов, описанные при задержке роста: p. L139R в гене GLI2, p. D310V в гене IGSF1, p. S4R в гене GNRHR, p. S241Y в гене SPRY4.

В ходе обследования группы детей с подтвержденным СТГ-дефицитом ($n = 38$) достоверной связи между структурными изменениями гипоталамо-гипофизарной области и генетическими дефектами не было выявлено.

Таким образом, результаты комплексного обследования позволили установить структуру и этиологию задержки роста у детей.

Выводы

1. В структуре низкорослости СТГ-дефицит составил 30%, конституциональная задержка роста — 56%, конституциональная задержка роста и пубертата — 12% и семейная низкорослость — 2%.
2. Выявлены половые различия: у мальчиков низкорослость встречалась в 2,5 раза чаще, чем у девочек, и в 7 раз чаще сочеталась с задержкой пубертата.
3. Установлено несоответствие сроков начала отставания в росте со средним возрастом обращения детей, что свидетельствует о позднем обращении и низкой настороженности к проблеме задержки роста в младшей возрастной группе, несмотря на ежегодную диспансеризацию.
4. Применение современных методов обследования позволяет уточнять этиологию различных вариантов низкорослости у детей в подавляющем числе случаев. ■

Литература

1. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт. 1998.
2. Касаткина Э. П. Задержка роста у детей: дифференциальная диагностика и лечение: метод, рекомендации / М., 2003.
3. Вельтищев Ю. Е. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Прилож. 80.
4. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. 2002.
5. Кравец Е. Б. Особенности психологической адаптации детей и подростков с низкорослостью // Российский педиатрический журнал. 2001. № 4. С. 17–20.
6. Петеркова В. А., Касаткина Э. П. Задержка роста у детей. Дифференциальная диагностика и лечение, методическое пособие. М.: ИМА-пресс. 2009.
7. Кучумова О. В. Факторы риска и клинико-патогенетическая характеристика различных форм низкорослости у детей. Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. 2008.

Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения

Н. Е. Санникова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Бородулина*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Тиунова*, кандидат медицинских наук

С. В. Никитин*

Н. С. Соколова**

* ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

** ГБУЗ Березовская ЦГБ, Березовский

Резюме. Установлены высокая частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и низкий уровень секреторного иммуноглобулина А у детей, находящихся на искусственном вскармливании, особенно рожденных оперативным путем. Вскармливание адаптированными молочными смесями, в состав которых входят пробиотики (бифидобактерии), способствует снижению частоты функциональных нарушений ЖКТ, повышению местного иммунитета.

Ключевые слова: бифидобактерии, функциональные нарушения, оперативное родоразрешение, искусственное вскармливание.

Abstract. High frequency of functional disorders of gastrointestinal tract (GIT) and low level of secretory immunoglobulin in children on artificial feeding were identified, in particular, in those born through operation. Feeding with adapted artificial milk mixtures, with probiotics as their components (bifidobacteria), contributes to reduction in GIT functional disorders, and increase of local immunity.

Keywords: bifidobacteria, functional disorders, operative births, artificial feeding.

Пищеварительная система детей первого года жизни имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, которые могут способствовать развитию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ).

Клинические симптомы функциональных нарушений наблюдаются при отсутствии органических изменений пищеварительного тракта и являются одной из самых распространенных проблем, особенно у детей первого полугодия жизни. По данным различных авторов, ФН ЖКТ отмечаются у 50–80% младенцев этой возрастной группы [1, 2].

В соответствии с Римскими критериями III, к ФН ЖКТ у детей относят:

- G1. Синдром срыгивания;
- G2. Синдром руминации;

- G3. Синдром циклической рвоты;
- G4. Младенческие кишечные колики;
- G5. Синдром функциональной диареи;
- G6. Болезненность и затруднения при дефекации (дисхезия);
- G7. Функциональный запор.

Наиболее часто встречаются синдром срыгивания, кишечные колики и функциональный запор. Необходимо отметить, что более чем у половины детей наблюдается сочетание различных синдромов функциональных нарушений пищеварения [1, 2].

Отягощенный акушерский анамнез, психоэмоциональные нагрузки, нарушения режима дня и питания у кормящей матери, нарушение техники кормления и перекорм при естественном и искусственном вскармливании, неправильное разведение молочных смесей, употребление алкоголя и курение женщины являются наиболее частыми причинами ФН ЖКТ у ребенка со стороны матери. В основе

¹ Контактная информация: nesannikova@mail.ru

причин развития функциональных нарушений пищеварительного тракта со стороны ребенка, помимо анатомо-физиологических особенностей и нарушения регуляции работы желудочно-кишечного тракта вследствие незрелости центральной и периферической нервной системы (кишечника), можно выделить перенесенную ante- и перинатальную хроническую гипоксию, а также особенности формирования кишечной микробиоты [1, 2].

Функциональные нарушения зачастую сопровождаются нарушением процессов секреции и всасывания, обусловленными снижением ферментативной активности пораженного энтероцита, снижением активности ферментов и повышением проницаемости тонкой кишки вследствие гипоксии [2].

В последние годы большое внимание уделяется роли микробиоты кишечника в возникновении ФН ЖКТ. У детей с функциональными расстройствами выявляются изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и снижением защитной флоры — бифидобактерий и особенно лактобацилл [2, 3].

Микробное сообщество пищеварительного тракта вырабатывает большое количество метаболитов, оказывающих местное и системное влияние на организм, и одним из основных веществ являются короткоцепочечные жирные кислоты. Рост условно-патогенной микрофлоры, который часто сопровождает ФН ЖКТ, приводит к продукции изоформ короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) с негативным влиянием на моторику, процессы переваривания и всасывания [4]. В свою очередь нарушение двигательной активности ЖКТ приводит к изменению внутренней среды полости кишечника, что отражается на состоянии микробного сообщества.

Давно известно и подтверждено многочисленными исследованиями, что становление микрофлоры у детей на естественном и искусственном вскармливании происходит по-разному. В научной литературе последних лет большое внимание уделяется особенностям микрофлоры у детей в зависимости от способа родоразрешения.

Формирование кишечного биоценоза человека начинается внутриутробно и зависит от влияния многих факторов: гестоз, очаги хронической инфекции у матери, внутриутробное инфицирование, антибактериальная терапия матери во время беременности могут привести, в частности, к нарушению формирования рецепторов к «родственным» микроорганизмам на слизистой оболочке кишечника плода [5].

В дальнейшем преждевременные роды, раннее излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий, способ родоразрешения, состав микробиоты матери, санитарное состояние окружающей среды, характер вскармливания могут отрицательно влиять на становление микрофлоры ребенка [6].

В процессе родов именно контакт с материнской вагинальной, кишечной и кожной флорой является важным источником для начала колонизации организма ребенка. По данным разных авторов у детей, рожденных естественным путем и получающих грудное вскармливание, относительно стабильная кишечная микробиота с преобладанием бифидобактерий устанавливается к концу первой недели жизни [7, 8].

У детей, рожденных оперативным путем, кишечная микробиота имеет особенности состава и задержку сроков

формирования: отсроченная колонизация облигатными анаэробами и доминирование в ранние сроки после рождения аэробных факультативных микроорганизмов, высокая частота колонизации и персистенции различных видов факультативных микроорганизмов. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более низкое содержание бифидобактерий в возрасте одного месяца по сравнению со сверстниками, рожденными вагинальными родами [9].

В одном из последних исследований зарубежных авторов показано, что дети, рожденные через естественные родовые пути, были колонизированы преимущественно лактобациллами, в то время как после кесарева сечения в составе микрофлоры детей обнаружено сочетание потенциально патогенных бактерий, которые обычно находятся на коже медперсонала и в окружающей среде лечебного учреждения, таких как стафилококк и *Acinetobacter* spp. [10].

Важную роль в местной иммунной защите играет секреторный иммуноглобулин А (sIgA). Он препятствует фиксации и проникновению бактерий и вирусов через эпителий, связывая патогены, попадающие в пищеварительную систему, а также нейтрализует вирусы внутри эпителиальных клеток. Однако у новорожденных детей отмечается физиологический дефицит местной иммунной защиты кишечника, который компенсируется протективными факторами грудного молока [11]. Вскармливание материнским молоком является «золотым стандартом» питания ребенка первого года жизни и после рождения чрезвычайно важно, так как способствует выработке у ребенка sIgA [12].

Дети, рожденные оперативным путем, требуют особого внимания в плане развития дисбиотических нарушений и связанной с ними более высокой частотой ФН ЖКТ.

Одним из основных методов коррекции и лечения функциональных нарушений пищеварительного тракта является диетотерапия. Учитывая важнейшую роль состояния микробиоты кишечника, одной из основных задач является нормализация микробного сообщества с помощью введения в рацион ребенка продуктов функционального питания. Обогащение продуктов витаминами, витаминоподобными соединениями, минералами, про- и (или) пребиотиками, а также другими ценными пищевыми веществами, за счет которых они приобретают свойства благоприятного влияния на различные функции организма, улучшая состояние здоровья человека и предупреждая развитие различных заболеваний, делают их функциональными. Более половины всех функциональных продуктов питания, особенно обогащенных про- или пребиотиками, направлены на формирование нормальной микрофлоры кишечника [13, 14].

Грудное молоко содержит пребиотики — олигосахариды, которые, являясь питательным субстратом, способствуют росту нормальной микрофлоры, и пребиотики — бифидо- и лактобациллы, что позволяет считать его функциональным продуктом питания.

Позднее начало и становление лактации при кесаревом сечении приводит к тому, что дети, рожденные оперативным путем, часто лишены грудного молока, важнейшего стимулятора роста физиологической кишечной флоры.

По разным причинам дети первых месяцев жизни нередко находятся на искусственном вскармливании. При отсутствии грудного молока, особенно для вскармливания детей, рожденных оперативным путем, необходимо рекомендовать высокоадаптированные молочные смеси, которые по модели грудного молока содержат функциональные компонен-

Таблица 1

Состав изучаемых смесей по основным ингредиентам

Показатель (в 100 мл готовой смеси)	Смесь с содержанием ВВ-12	Стандартная смесь
Белки, г	1,4	1,4
Жиры, г	3,4	3,6
Углеводы, г	7,4	7,4
Пребиотики: галактоолигосахариды	0,25	–
Минеральные вещества	Ca, P, K, Na, Mg, Cu, Mn, Fe, Zn, Cl, J, Se	Ca, P, K, Na, Mg, Cu, Mn, Fe, Zn, Cl, J, Se
Витамины	A, E, Д, К, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ , РР, С, фолиевая кислота, биотин	A, E, Д, К, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ , РР, С, фолиевая кислота, биотин
Нуклеотиды, мг	2,6	2,7
Лютеин, мкг	12	12
Бифидобактерии	1×10^7	–

ты, оказывающие влияние на микробиоту ЖКТ ребенка: пребиотики и пробиотики для формирования и становления нормальной микробной экосистемы кишечника.

Галактоолигосахариды в составе искусственных молочных смесей препятствуют адгезии патогенных микроорганизмов и улучшают выживаемость бифидобактерий в условиях желудочно-кишечного тракта [15, 16].

Проспективное исследование выполнено сотрудниками кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государственного медицинского университета на базе муниципального автономного учреждения «Детская городская больница № 15» (г. Екатеринбург) и детской поликлиники Центральной городской больницы г. Березовского Свердловской области.

Целью настоящего исследования было оценить влияние адаптированной молочной смеси, содержащей функциональные компоненты, на состояние желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни, с учетом способа родоразрешения.

Методы исследования

Дизайн исследования

В исследование включали детей со сроком гестации 38–40 недель, оценкой по шкале Апгар 7–9 баллов, отсутствием в анамнезе тяжелой инфекционной и перинатальной патологии, находящихся на искусственном вскармливании. Исключались из исследования дети с низкой (менее 2500 г) массой тела при рождении, а также в случае отказа от приема продукта, появления или усиления симптомов функциональных нарушений ЖКТ, непереносимости белков коровьего молока, приема антибактериальных и биологических препаратов в период проведения исследования.

Оценивали индивидуальную переносимость смеси и ее влияние на частоту функциональных нарушений ЖКТ, динамику показателей физического развития и лабораторных показателей (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма). Определено содержание sIgA в кишечном содержимом.

Всего в исследовании приняли участие 90 детей в возрасте до 4 месяцев.

Дети основной группы ($n = 30$) получали сухую адаптированную смесь Нутрилак (Nutrilak) Premium Caesaria БИФИ, обогащенную бифидобактериями ВВ-12 в количестве не менее 1×10^7 КОЕ/г. Бактерии ВВ-12 содержатся не только в кишечнике здорового ребенка, но и в грудном молоке и являются в настоящее время наиболее изученным и официально признанным штаммом с «абсолютно дока-

Таблица 2

Динамика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей исследуемых групп до и после приема сухой адаптированной молочной смеси Нутрилак (Nutrilak)® Premium Cesaria БИФИ

ФНК	Основная группа (подгруппа А), $n = 14$		Основная группа (подгруппа В), $n = 16$		Группа сравнения, $n = 30$		Контрольная группа, $n = 30$
	Исходно	Через 30 суток	Исходно	Через 30 суток	Исходно	Через 30 суток	
Кишечные колики, абс. (%)	18 (57,1)	2 (14,2)*	12 (75,0)	3 (18,75) *	5 (16,6)	5 (16,6)***	3 (10)
Функциональная задержка стула, абс. (%)	5 (35,7)	–**	4 (25,0)	–**	5 (16,6)	4 (13)***	2 (6,6)
Срыгивания 1–2 балла и кишечные колики, абс. (%)	3 (21,4)	–**	2 (12,5)	–**	2 (6,6)	2 (6,6)	6 (20)
Кишечные колики и функциональная задержка стула, абс. (%)	7 (50)	–**	5 (31,25)	–**	3 (10)	–	

Примечание. * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p > 0,005$.

Таблица 3

Особенности копрограммы и уровень sIgA в исследуемых группах

Показатель	Основная группа, n = 30				Группа сравнения, n = 30		Контрольная группа, n = 30
	Подгруппа А (n = 14)		Подгруппа В (n = 16)		Исходно	Через 30 суток	
	Исходно	Через 30 суток	Исходно	Через 30 суток			
Йодофильная флора, абс. (%)	3 (21,4)	—**	12 (75)	3 (18,75)*	22 (73,3)	18 (60)***	8 (26,6)
Нейтральный жир, абс. (%)	10 (71,4)	1 (7,1)	9 (56,2)	1 (6,2)*	17 (56,6)	14 (46,6)***	5 (16,6)
Жирные кислоты, абс. (%)	4 (28,5)	—**	11 (68,75)	2 (12,5)*	13 (43,3)	9 (30)***	2 (6,6)
Слизь и лейкоциты, абс. (%)	1 (7,1)	—**	2 (12,5)	—**	4 (13,3)	2 (6,6)***	1 (3,3)
pH кала, абс. (%)	6,13 ± 0,55	6,53 ± 0,47	6,11 ± 0,48	5,81 ± 0,59	6,03 ± 0,47	6,18 ± 0,43	5,98 ± 0,33
sIgA (мг/мл)	136,53 ± 109,61 σ = 26,17	184,57 ± 127,09 σ = 28,43***	127,08 ± 64,12 σ = 26,17	165,08 ± 115,15 σ = 66,48***	Н/о	Н/о	443,63 ± 278,55 σ = 54,62

Примечание. * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p > 0,005$. Н/о – не определяли.

занной безопасностью» (статус GRAS), обладают выраженной функциональной активностью, хорошей устойчивостью в ЖКТ, высокой адгезией к клеткам слизистой кишечника. В составе углеводного компонента исследуемой смеси содержатся также пребиотики галактоолигосахариды.

В зависимости от характера родоразрешения дети основной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа А — дети, рожденные физиологическим путем ($n = 14$), и подгруппа В — дети, рожденные оперативным путем ($n = 16$).

Дети группы сравнения ($n = 30$) получали стандартную высокоадаптированную молочную смесь, которая по составу соответствовала испытываемой по содержанию основных макро- и микронутриентов, но в ней отсутствовали пребиотики (табл. 1).

Дети контрольной группы ($n = 30$) находились на исключительно грудном вскармливании.

Средний возраст детей в указанных группах составил $1,72 \pm 0,67$, $1,66 \pm 0,65$ и $1,59 \pm 0,58$ месяца ($p \geq 0,001$) соответственно.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол № 2 от 20.02.2015 г.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США); произведена оценка количественных (среднее $\pm$ стандартное отклонение) данных. Сравнение парных значений (до/после) количественных признаков выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты исследования

В основной группе средняя масса тела детей при рождении составила $3230,5 \pm 220,0$ г, средняя длина тела $51 \pm 2,8$ см. В ходе наблюдения установлено, что большинство детей этой группы (93,3%) исходно имели признаки функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. У детей подгруппы А ($n = 14$) диагностированы следующие отклонения: у 8 человек (57,1%) кишечные колики, у 5 детей (35,7%) функциональная задержка стула, из них у 3 младенцев (21,4%) — срыгивания 1–2 балла и кишечные колики, сочетание кишечных колик и функциональной задержки стула отмечено у 7 детей (50,0%).

Обращает внимание, что в группе детей, рожденных путем кесарева сечения (подгруппа В, $n = 16$), функциональные расстройства ЖКТ встречались чаще, чем у детей подгруппы А, но не достоверно: кишечные колики у 12 детей (75,0%), функциональная задержка стула у 4 человек (25,0%), сочетание срыгиваний 1–2 балла и кишечных колик у 2 детей (12,5%), сочетание кишечных колик и функциональной задержки стула отмечено у 5 детей (31,25%) (табл. 2).

В группе сравнения средняя масса тела детей при рождении составила $3050,5 \pm 262,07$ г, средняя длина тела при рождении $50,07 \pm 3,61$ см. Функциональные нарушения в группе сравнения диагностировались у каждого второго ребенка (50,0%): кишечные колики у 5 детей (16,6%), функциональная задержка стула у 5 человек (16,6%), у 2 детей (6,6%) отмечены срыгивания (1–2 балла) и кишечные колики, у 3 младенцев (10,0%) кишечные колики сопровождались функциональной задержкой стула.

В контрольной группе обследованные дети имели следующие показатели: средняя масса тела при рождении

Nutrilak[®] Premium

CAESAREA БИФИ



ЗАСЕЛЕНИЕ БИФИДОБАКТЕРИЯМИ кишечника детей, рожденных путем КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ



+ САМАЯ ВЫСОКАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ BB-12[®]
в желудочно-кишечном тракте среди
пробиотических культур*

+ МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ BB-12[®]
в комбинации с пребиотиками (ГОС)

Клинически
доказано

Вскармливание смесью
CAESAREA БИФИ позволяет достичь уровня
содержания бифидобактерий в кишечнике,
как при грудном вскармливании**

* M. Jungersen «The Science behind the Probiotic Strain B. animalis subsp. Lactis BB-12[®]», J. Microorganisms 2014

** Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. «Влияние новой отечественной смеси, обогащенной бифидобактериями BB-12[®] на состояние кишечного иммунитета», Екатеринбург 2015.

На правах рекламы. Товар сертифицирован. Перед применением проконсультируйтесь со специалистом. Важно! Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание.



8-800-100-99-69
www.nutrilak.com

нии $3045,5 \pm 368,07$ г, средняя длина тела при рождении $51,05 \pm 3,21$ см. Частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта составила 36,6%: кишечные колики у 3 детей (10,0%), функциональная задержка стула у 2 человек (6,6%), у 6 младенцев (20,0%) отмечены срыгивания (1–2 балла) и кишечные колики.

Исследуемую смесь вводили в рацион начиная с 10 мл 3–4 раза в день. Объем увеличивали постепенно: в течение 5–7 дней доводили до 600–800 мл в сутки. Период адаптации к апробируемой молочной смеси протекал у детей основной группы удовлетворительно. Дети охотно употребляли предложенную смесь и имели хорошую переносимость продукта. Продолжительность приема адаптированной молочной смеси с функциональными компонентами составила 30 дней. Стандартную молочную смесь в контрольной группе вводили также постепенно, объемом и кратностью аналогично исследуемой.

У всех детей основной группы в динамике наблюдения отмечались адекватные возрастные прибавки в массе и длине тела: в массе тела прибавка составила $866,0 \pm 170,31$ г, в длине тела $3,1 \pm 1,67$ см. Нервно-психическое развитие соответствовало возрастным показателям. За время наблюдения интеркуррентных заболеваний не зарегистрировано. У 4 человек основной группы в начале исследования выявлена железодефицитная анемия — уровень гемоглобина $105,4 \pm 3,2$ г/л, у остальных детей показатели красной крови соответствовали средневозрастным стандартам.

При исследовании показателей периферической крови через 30 дней приема апробируемой смеси уровень гемоглобина и эритроцитов соответствовал возрастным нормам у всех детей (гемоглобин — $128,4 \pm 13,2$ г/л, эритроциты — $4,7 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$).

У детей основной группы (подгруппа А) с функциональными нарушениями ЖКТ в ходе проведения клинической апробации отмечалось достоверное снижение частоты кишечных колик, а также возобновление дефекации с физиологической частотой до 2–3 раз в сутки у всех наблюдаемых детей.

В группе детей, рожденных путем кесарева сечения (подгруппа В), имеющих до начала использования апробируемой смеси более высокую частоту функциональных нарушений, также достоверно снизилась распространенность кишечных колик ($p < 0,005$), а частота стула соответствовала физиологической норме (табл. 2).

Уменьшения частоты срыгиваний удалось достичь благодаря правильным расчетам суточного и разового объемов пищи. В группе детей, получающих стандартную смесь, частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта не имела отчетливой положительной динамики.

При копрологическом исследовании у детей на искусственном вскармливании в обеих группах выявлена: йодофильная флора, которая служит косвенным признаком нарушения микрофлоры кишечника (подгруппа А (21%)/подгруппа В (75%)), и умеренная стеаторея (+, ++), в сравнении с детьми, находящимися на грудном вскармливании, у которых йодофильная флора, нейтральный жир и жирные кислоты обнаружены в единичных случаях; рН кала в среднем составил 6,13 на искусственном и 5,98 на грудном вскармливании (табл. 3).

После использования смеси с функциональными компонентами микроскопическое исследование кала подтвердило хорошую усвояемость исследуемого продукта, что выра-

жалось в отсутствии патологических примесей и хорошей перевариваемости, значительном снижении нейтрального жира и жирных кислот, уменьшении/отсутствии йодофильной флоры.

Однако в группе детей, получающих стандартную смесь, аналогичные нарушения при первом исследовании сохранялись в динамике наблюдения.

рН кала после окончания апробации составил в среднем $6,53 \pm 0,47$ у детей основной группы. В группе детей после оперативных родов рН приблизился к показателю рН детей на естественном вскармливании и составил $5,81 \pm 0,59$. рН кала детей на стандартной смеси существенно не изменился.

При оценке местного иммунитета установлены более низкие значения sIgA кала у детей на искусственном вскармливании (физиологические роды $136,53 \pm 109,61$ мг/мл/оперативные роды $127,08 \pm 64,12$ мг/мл), статистически достоверные по сравнению с детьми, находящимися на грудном вскармливании ($443,63 \pm 178,55$ мг/мл, $p < 0,001$).

После использования апробируемой смеси наблюдалась тенденция к повышению концентрации sIgA у детей основной группы, в том числе рожденных путем кесарева сечения.

Обсуждение

Наличие симптомов функциональных расстройств пищеварения отмечается у 20–70% детей первых 6 месяцев жизни, с более высокой их частотой у детей, рожденных путем кесарева сечения. К числу основных этиологических факторов функциональных расстройств пищеварения относятся нарушения колонизации кишечника и дисбиотические нарушения [17, 18]. В основной группе детей, получающих исследуемую смесь, отмечено снижение частоты функциональных нарушений процессов пищеварения, таких как колики, склонность к запорам.

В ходе нашего исследования исходно установлена высокая частота стеатореи у детей на искусственном вскармливании. Выявленные нарушения усвоения пищевых веществ в том числе могут быть связаны с высокой частотой функциональных нарушений. Снижение частоты функциональных нарушений процессов пищеварения при диетологической коррекции с использованием апробируемой смеси, содержащей синбиотический комплекс, способствовало нормализации усвоения пищевых веществ и отсутствию/снижению нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме.

Установлено, что у всех детей, получающих грудное вскармливание, показатели местного иммунитета слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта по уровню sIgA оказались выше, чем у детей на искусственном вскармливании.

Позитивное влияние смеси с содержанием галактоолигосахаридов и бифидобактерий BB-12 на ЖКТ детей, рожденных физиологическим путем, подтверждается результатами копрологического исследования — отсутствием йодофильной флоры и повышением содержания sIgA в 1,4 раза. У детей, рожденных оперативным путем, также отмечается положительная динамика клинических проявлений функциональных нарушений ЖКТ и изменений в копрограмме, однако процессы восстановления кишечной микробиоты протекали медленнее, уровень sIgA увеличился в 1,3 раза.

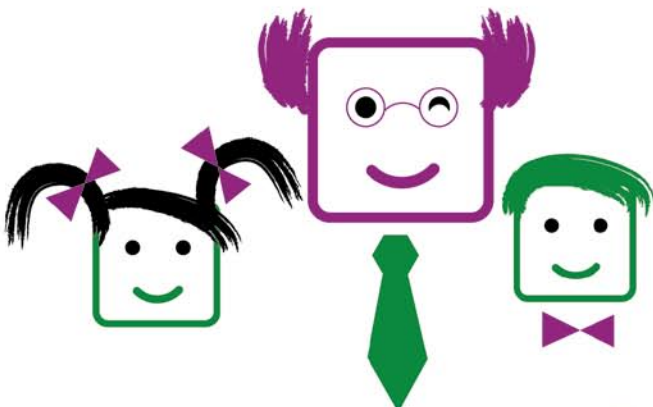
Заключение

Результаты изучения эффективности адаптированной молочной смеси с содержанием бифидобактерий BB-12 свиде-

тельствуют об ее удовлетворительной переносимости и хорошем усвоении, что сопровождалось уменьшением частоты симптомов функциональных нарушений ЖКТ. В ходе применения данной смеси отмечено повышение содержания sIgA в кишечном содержимом. Исследуемая смесь может успешно применяться при искусственном и смешанном вскармливании, особенно у детей, рожденных путем кесарева сечения, с повышенным риском развития дисбиотических нарушений кишечника и при наличии функциональных нарушений ЖКТ. ■

Литература

1. Богданова Н. М. Нарушения пищеварения у детей раннего возраста: возможности коррекции продуктами функционального питания // Лечащий Врач. 2013, № 6.
2. Скворцова В. А., Яцык Г. В., Звонкова Н. Г., Грибакин С. Г., Боровик Т. Э. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста: роль диетотерапии // Лечащий Врач. 2011, № 6.
3. Немченко У. М. Микроэкологический пейзаж кишечного биоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011, № 8, с. 89–93.
4. Малкон А. В., Бельмер С. В., Солдатская М. Д. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора // Педиатрическая фармакология. 2009, т. 6, № 5.
5. Захарова И. Н., Суркова Е. Н., Дмитриева Ю. А., Багашвили Л. В. Формирование микробиоценоза кишечника у детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании // Вопросы современной педиатрии. 2010, № 2, т. 9.
6. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Микробиоценоз кишечника у детей: современные представления // Педиатрия. 2013, № 3, с. 74–79.
7. Cho C. E., Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring // Am J Obstet Gynecol. 2013, Apr; 208 (4): 249–254.
8. Neu J., Rushing J. Cesarean versus Vaginal Delivery: Long term infant outcomes and the Hygiene Hypothesis // Clin Perinatol. 2011, Jun; 38 (2): 321–331.
9. Николаева И. В., Анохин В. А., Купчихина Л. А., Герасимова Е. С. Состав кишечной микрофлоры у детей, рожденных путем кесарева сечения // Вестник уральской медицинской академической науки. 2008; № 2: 108–110.
10. Walker W. A. From Birth to «Immunohealth» Allergies and Enterocolitis Houghteling PD // J Clin Gastroenterol. 2015.
11. Latuga M. S., Stuebe A., Seed P. C. A review of the source and function of microbiota in breast milk // Semin. Reprod. Med. 2014. Vol. 32, № 1. P. 68–73.
12. Амирова В. Р., Нетребенко О. К., Азнабаева Л. Ф. и др. Состояние местного иммунитета у новорожденных детей, получающих различные виды вскармливания // Педиатрия. 2011; № 1, с. 84–89.
13. Макарова С. Г. Пробиотики как функциональный компонент питания ребенка // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 5. Т. 12 ю С. 8–17.
14. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // Педиатрическая фармакология. 2015. № 1. Т. 12. С. 38–45.
15. <https://wao.confex.com/wao/2015/wac/webprogram/Paper8125.html/1130> A Synbiotic Mixture of Scgos/Lcfof and Bifidobacterium Breve M-16 V Is Able to Restore the Delayed Colonization of Bifidobacterium Observed in C-Section Delivered Infants
16. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J. E., Stuer-Lauridsen B., and Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® // Microorganisms. 2014. 2, 92–110; doi:10.3390/microorganisms2020092.
17. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells // Int. Rev. Immunol. 2013. Vol. 32, № 5–6. P. 511–525.
18. Захарова И. Н., Сугян Н. Г., Андрюхина Е. Н., Дмитриева Ю. А. Тактика педиатра при младенческих кишечных коликах // Российский медицинский журнал. 2010. 18 (1: 11–15).



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1980 руб.

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

Реклама

Д. П. Кроучук, А. Дж. Манч
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 2016 г.

16+

Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению

И. В. Ситкали

О. В. Колоколов¹, доктор медицинских наук

А. В. Фисун

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Рассмотрены формы, клинические проявления, особенности диагностики, причины развития и подходы к лечению периферических полиневропатий.

Ключевые слова: невропатическая боль, полиневропатия, диагностика, лечение.

Abstract. Forms, clinical manifestations, features of diagnostics, reasons for development and approaches to treatment of peripheral polyneuropathies were considered.

Keywords: neuropathic pain, polyneuropathy, diagnostics, treatment.

В современной русскоязычной научно-медицинской литературе невропатиями принято называть заболевания нервной системы с преимущественным поражением периферических нервов. Традиционно выделяют мононевропатии, обусловленные вовлечением одного из периферических нервов и проявляющиеся клиническими симптомами и признаками, строго соответствующими известным зонам иннервации. Формы, обусловленные множественным (системным) поражением периферических нервов, называют полиневропатиями (ПНП) [1].

Термин «нейропатия» обычно используют как синоним «невропатии», однако некоторые зарубежные авторы подразумевают под нейропатией не только вовлечение аксонов и миелиновой оболочки периферических нервов, но и нейронов, что, на наш взгляд, не корректно (поражение нейронов в классической невропатологии принято называть нейронопатией).

Согласно данным европейских регионов, общая распространенность периферических невропатий в популяциях составляет в среднем 2400×10^{-5} , а среди лиц пожилого возраста достигает 8000×10^{-5} . Первичная заболеваемость невропатиями обычно не превышает 40×10^{-5} в год [3]. В России диагноз полиневропатии регистрируют не менее чем у 60% пациентов с признаками поражения периферической нервной системы [4].

В МКБ-10 мононевропатии относят к рубрикам G50–G53, G56–G59, полиневропатии — к рубрикам G60 (наследственные и идиопатические), G63 (воспалительные) и G63 (другие) [5], что очевидно не отражает многообразия форм и причин развития этой патологии.

В настоящее время отсутствует единая и удобная клиническая классификация ПНП.

По характеру клинической картины выделяют моторные, сенсорные, вегетативные и смешанные формы ПНП.

В зависимости от течения заболевания ПНП классифицируют на острые, подострые и хронические.

Согласно электронейромиографии (ЭНМГ) различают: 1) аксональные, характеризующиеся снижением амплитуды М-ответа при нормальной или незначительно сниженной скорости проведения импульса (СПИ) по нервам; 2) демиелинизирующие, характеризующиеся снижением СПИ по моторным и/или сенсорным волокнам; 3) смешанные (аксонально-демиелинизирующие) ПНП.

В соответствии с этиологией выделяют идиопатические ПНП, значительная часть которых генетически детерминирована, этиология других форм остается неизвестной.

Для обозначения ПНП, являющихся проявлением или осложнением других известных медицине заболеваний (инфекционные, эндокринные, онкологические заболевания, диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ), экзогенные интоксикации, заболевания внутренних органов и др.), не существует единого термина, однако по сути они являются вторичными (симптоматическими). Именно

эта патология периферической нервной системы является одним из наиболее частых поводов обращения пациентов к врачам различных специальностей.

В зарубежной литературе используют понятие «болевые невропатии» и активно рассматривают проблемы купирования нейропатической боли [2]. Однако надо иметь в виду, что, с одной стороны, любое поражение периферических нервов так или иначе проявляется или сопровождается болью (для одних форм боль — обязательное проявление и критерий диагностики, для других — осложнение, вызванное прогрессированием заболевания с развитием мышечно-тонических нарушений, контрактур, деформаций скелета и др.), с другой стороны, не всегда боль (в силу указанных выше причин) при невропатии является нейропатической.

Согласно классическим канонам невропатологии, ПНП характеризуются наличием нарушений чувствительности по полинейропатическому типу и болевым синдромом, преимущественно выраженными в дистальных отделах конечностей; слабости мышц, ограничения амплитуды движений в конечностях и двигательной активности в целом (в т. ч. нарушением ходьбы), сопровождающихся атрофией и гипотонией мышц, угасанием сухожильных и периостальных рефлексов, а также вегетативных нарушений. Одними из ключевых критериев, позволяющих диагностировать ПНП, является преимущественное поражение дистальных отделов конечностей и относительная симметричность патологического процесса.

Диагностика ПНП как синдрома (топическая) обычно не вызывает

¹ Контактная информация:
kolokolov@inbox.ru

значительных клинических сложностей, однако нередко возникают затруднения при определении этиологии и нозологической принадлежности ПНП. Так, даже при тщательном (в т. ч. нейрофизиологическом) обследовании в специализированных европейских клиниках причина ПНП остается не установленной примерно в 25% случаев, а в медицинских учреждениях общего профиля затруднения в определении нозологического диагноза возникают при обследовании 50% больных [6, 7].

В силу вариабельности клинических проявлений ПНП, в перечень для дифференциальной диагностики приходится включать значительное число других нервно-мышечных заболеваний, таких как радикулопатия, миастения, нейронопатия и другие. Особые трудности возникают при обследовании лиц пожилого возраста, поскольку более 90% из них страдают коморбидной патологией, такой как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и онкологические заболевания. Не меньшие сложности испытывают доктора в процессе лечения ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих оппортунистическими заболеваниями.

В настоящее время известно не менее 200 причин развития ПНП, среди которых интоксикации (воздействие промышленных токсинов и солей тяжелых металлов, употребление наркотических препаратов и злоупотребление алкоголем), инфекции (вирусные, такие как ВИЧ, и бактериальные, такие как бруцеллез), системные заболевания соединительной ткани, дефицит витаминов, особенно группы В (B_6 , B_{12}), злокачественные новообразования (лейкозы, лимфогранулематоз и др.), эндокринные заболевания (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и др.), ятрогенное воздействие лекарственных препаратов (антибактериальных, в т. ч. противотуберкулезных, и антиретровирусных препаратов, антиаритмических и гиполипидемических средств и др.), сывороток и вакцин [8].

Боль является одной из наиболее частых причин обращения пациентов с ПНП к доктору. По результатам исследования EPIC, проведенного в 2008 г., выявлено, что из всех пациентов, амбулаторно обратившихся к неврологам, 39% обращались по поводу болевого синдрома, а 18% предъявляли жалобы, характерные для проявлений нейропатии [9].

Боль при ПНП наиболее часто носит нейропатический характер, однако она может быть и ноцицептивной, и смешанной.

Наиболее часто в клинической практике встречаются дисметаболические ПНП, среди которых значительно преобладает диабетическая. Среди пациентов с сахарным диабетом ПНП диагностируют более чем в 50% случаев [10, 11]. Хроническая нейропатическая боль выявляется у 16–26% пациентов при сахарном диабете.

Патогенез боли при различных дисметаболических ПНП аналогичен, но наиболее изучен на модели поражения периферических нервов при сахарном диабете.

Одним из основных механизмов нейропатической боли является повышение возбудимости мембран нервных волокон, связанное с повышением экспрессии потенциал-зависимых натриевых каналов [12]. В ходе ряда экспериментов установлено, что в поддержании нейропатической боли важную роль играют патологические взаимодействия периферических сенсорных волокон: при дегенерации эфферентных волокон нерва отмечается спонтанная эктопическая нейрональная активность в интактных С-волокнах, сенситизация нейронов на фоне экспрессии цитокинов и нейротрофических факторов. Сенситизация нервных волокон, возникновение термической гипералгезии обусловлены действием серотонина. Возникновение боли при этом связывают с работой основных натриевых каналов: Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9 [13]. Увеличение численности Na-каналов способствует развитию воспаления и вторичной центральной сенситизации. Показано, что каналы Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 экспрессированы на тонких ноцицептивных волокнах и участвуют в проведении болевой афферентации [14–17]. Повышенная экспрессия каналов Nav1.3, которые в норме у взрослых лишь в небольшой степени представлены в периферической нервной системе, и Nav 1.6 может играть важную роль в повышении возбудимости нейронов и развитии нейропатической боли при повреждении периферических нервов и спинного мозга [18, 19].

Другой механизм развития боли при ПНП обусловлен повреждением Аδ- и С-волокон [20, 21]. При нейропатической боли определяется более низкий порог активации Аβ- и Аδ-волокон на механическую стимуляцию, а также отмечается увеличение спонтанной активности в С-волокнах. Установлено, что аллодиния, возникающая при диабетической ПНП, является следствием гибели С-волокон с дальнейшей центральной сенситизацией, а повреждение Аδ-волокон, воспринимающих холодо-

вые стимулы, ведет к холодовой гипералгезии.

Имеются данные об увеличении высвобождения нейротрансмиттеров при активации вольтажзависимых кальциевых каналов. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом отмечается увеличение плотности кальциевых каналов с $\alpha 2\Delta$ -1 субъединицей, что обуславливает развитие аллодинии.

В ряде экспериментальных работ показано, что при сахарном диабете интенсивность боли обусловлена быстрой активацией как MARK-киназы (the mitogen-activated protein kinase), так и внеклеточной сигнал-зависимой киназы — компонента ERK-каскада (extracellular signal-regulated protein kinase) не только в поврежденных, но и в интактных нейронах [22].

Среди токсических преобладает алкогольная ПНП, выявляющаяся у 12–30% пациентов, наблюдающихся по поводу хронического алкоголизма [23]. При проведении ЭНМГ ПНП выявляется у 97–100% больных, хронически злоупотребляющих алкоголем [24]. Механизм развития ПНП обусловлен токсическим действием ацетальдегида и пировиноградной кислоты, приводящим к аксональной дегенерации, а в патогенезе демиелинизации основное значение имеет дефицит витаминов группы В и никотиновой кислоты [25]. Поражение тонких волокон при алкогольной ПНП приводит к избирательной потере болевой или температурной чувствительности, парестезиям, дизестезиям, спонтанной боли.

Другой разновидностью токсических являются ПНП, обусловленные применением химиотерапии. Наиболее часто поражение периферических нервов развивается при применении винкристина, цисплатина, оксалиплатина и карбоплатина [26].

Патофизиология нейропатических нарушений наиболее изучена на экспериментальных моделях винкристиновой ПНП, при назначении которого в патогенезе болевого синдрома важную роль играет активация протеинкиназ А и С, оксида азота, способствующих возникновению механической гипералгезии [27].

Кроме того, экзогенные токсические полинейропатии могут быть следствием интоксикации солями тяжелых металлов, органическими, в том числе и фосфорорганическими, соединениями и лекарственными препаратами. В основе патологического процесса лежит аксональная дегенерация, а вторичная демиелинизация чаще всего имеет сегментарный характер и менее выражена.

Среди больных соматической патологией наиболее часто клинические при-

знаки ПНП выявляют при тяжелых хронических заболеваниях печени, почек, желудочно-кишечного тракта, легких. Так, при билиарном циррозе ПНП диагностируется у 60–70% больных. Уремическую ПНП выявляют почти у 50% больных с хронической почечной недостаточностью [28, 29]. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением питания и мальабсорбцией, развитие ПНП часто связано с дефицитом витаминов группы В [30, 31].

Среди пациентов, страдающих инфекционными заболеваниями, ПНП наиболее часто возникает у ВИЧ-инфицированных. Различные варианты периферической нейропатии клинически проявляются у 20–35% больных ВИЧ, а при аутопсии признаки поражения периферических нервов обнаруживают в 95% случаев [32]. Механизм боли преимущественно связан с поражением С-волокон, опосредующих восприятие тепловых стимулов [33], а также непосредственным токсическим действием антиретровирусных препаратов.

При воспалительных полинейропатиях боль является следствием поражения аксонов на фоне нарушения распределения натриевых каналов и выброса воспалительных медиаторов, что приводит к раздражению ноцицептивных рецепторов. В данном случае боль обусловлена повышением уровня циклооксигеназы-2, ПГ2 как в нейронах дорсального ганглия, так и задних рогах спинного мозга [34, 35].

Среди идиопатических воспалительных наиболее часто встречается острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ОВДП, синдром Guillain-Barré). Заболеваемость ОВДП составляет $1,1\text{--}1,8 \times 10^{-5}$ и возрастает с увеличением возраста: у лиц до 16 лет она составляет $0,4\text{--}1,4 \times 10^{-5}$, а у лиц старше 60 лет — $3,3 \times 10^{-5}$ в год [36, 37].

Нейропатическая боль при васкулитах и ДБСТ также обусловлена увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов в периферических нервах [38]. Частота возникновения ПНП при различных формах ДБСТ различна. Так, у пациентов с системной красной волчанкой ПНП развивается в 8–56% случаев; при ревматоидном артрите ПНП диагностируют практически у всех пациентов; при системной склеродермии и синдроме Шегрена — у 5–10% больных, при саркоидозе — у 5–15% пациентов [39–43].

Паранеопластические ПНП составляют около 1% всех ПНП и встречаются приблизительно у 5% больных

с онкологическими заболеваниями [44]. Наиболее часто ПНП возникают у больных раком легких или дыхательных путей — 2,5–5,5% случаев, при миеломной болезни — в 5%. По данным ЭНМГ, изменения периферических нервов обнаруживают почти у 30% пациентов с впервые установленным диагнозом онкологического заболевания [45–47]. В таких случаях ПНП не связана со сдавлением нервов опухолью, метастатическим поражением нервной ткани или побочными эффектами химиотерапии и лучевой терапии, метаболическими, сосудистыми, гормональными изменениями. В ходе исследований выявлена связь паранеопластических синдромов с определенным типом онкогенных антител к антигенам Hu, CV2 [48, 49].

Около 25% случаев нейропатических нарушений неясной этиологии обусловлены наследственными ПНП. Среди которых выделяют наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) и ряд ПНП, встречающихся при других наследственных заболеваниях. Наличие метаболического дефекта выявлено при некоторых наследственных ПНП: метакроматической лейкоцистозии, болезни Фабри, болезни Рефсума, болезни Бассейна–Корнцвейга и некоторых других.

При болезни Фабри — врожденном заболевании, характеризующемся наследственным дефицитом фермента альфа-G4-галактозидазы, ПНП обусловлена отложением сфингогликолипидов и гликопротеидов в тканях и нервных ганглиях. Нейропатическая боль является одним из ведущих клинических синдромов. Боль носит характер «кризов», в виде приступов интенсивных мучительных жгучих болей в руках и ногах, с иррадиацией в другие части тела, продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней, лихорадки, каузалгии.

Прогрессирующая болевая ПНП встречается у пациентов при семейном варианте амилоидоза, парапротеинемиях и в 10% случаев первичного амилоидоза [50]. В настоящее время описано более 40 мутаций белка транстретина (Amiloid-Transtretin — A-TTR), ассоциированных с отложением амилоидных включений, которые выявляются при биопсии нервов.

ПНП, как правило, имеют хроническое течение, медленно прогрессируя на протяжении нескольких лет. Во многих случаях своевременно установить правильный нозологический диагноз и назначить адекватное лечение ПНП можно, применяя пошаговые алгоритмы с анализом анамнестических сведе-

ний, результатов осмотра и доступных лабораторных исследований (рис.).

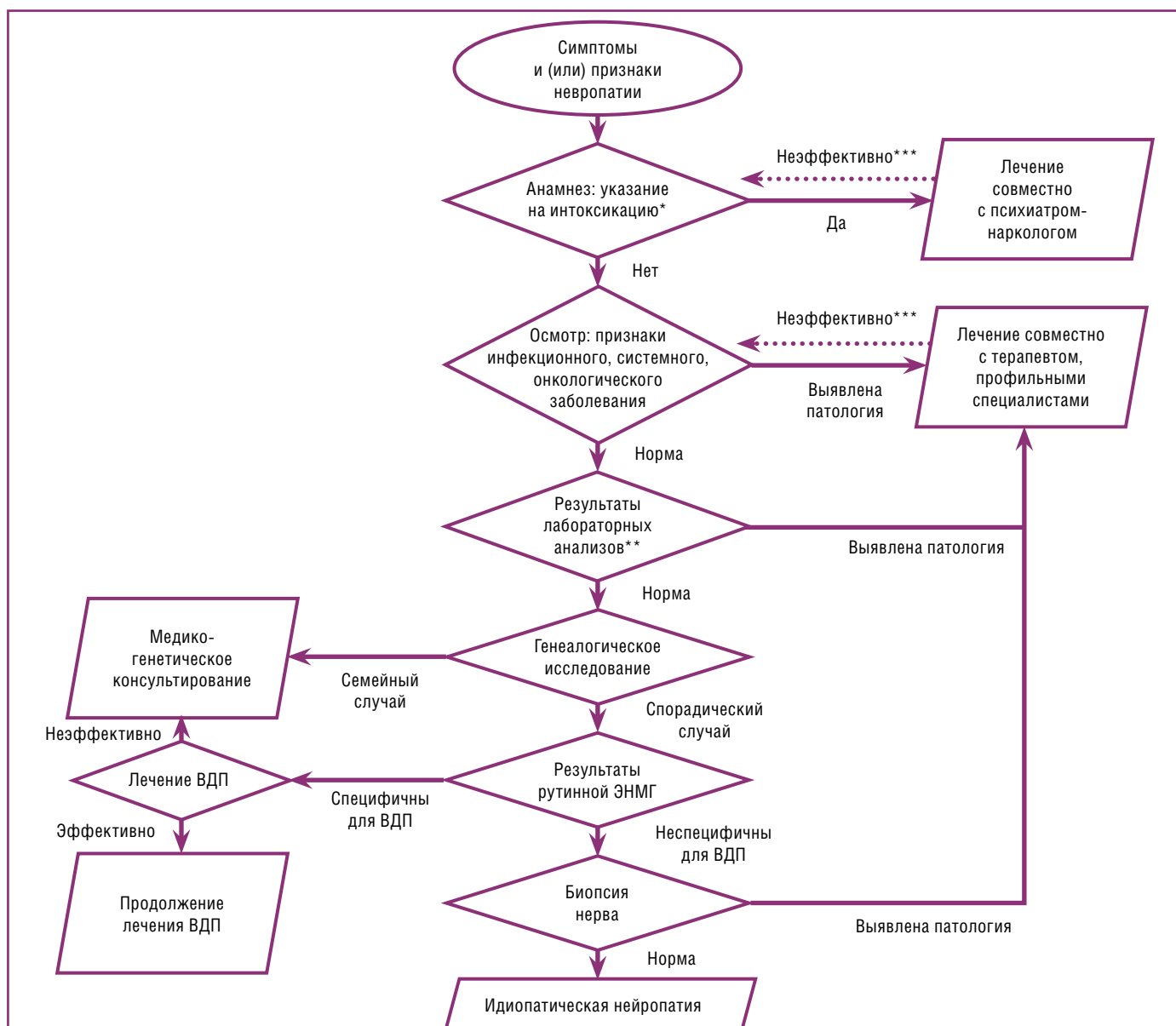
Прежде всего больного следует расспросить о злоупотреблении алкоголем, воздействии токсических веществ и приеме лекарственных препаратов. В случае выявления показаний пациента необходимо направлять на консультацию к психиатру-наркологу. При подозрении на наличие нежелательных явлений лекарственных препаратов важно своевременно провести коррекцию терапии (шаг 1).

Устранение этиологических факторов при токсической ПНП позволяет надеяться на значительное улучшение состояния пациента. Патогенетическое лечение может включать дезинтоксикационную терапию, препараты тиоктовой кислоты (при алкогольной ПНП), витамины группы В (при ПНП, вызванной употреблением алкоголя, противотуберкулезных препаратов и др.). Симптоматическое лечение направлено на купирование боли.

Следующим шагом необходимо оценить соматическое состояние пациента и, с учетом анамнеза и жалоб, назначить обследование с целью исключения инфекционной патологии (в первую очередь — ВИЧ-инфекции, сифилиса, бруцеллеза, боррелиоза). При выявлении инфекционного заболевания пациента необходимо направить к профильным специалистам (шаг 2).

Своевременное и адекватное этиотропное лечение (специфическая антиретровирусная или антибактериальная терапия) позволяет в ряде случаев добиться улучшения или стабилизации состояния больного. Патогенетическая терапия является вспомогательной и недифференцированной. Симптоматическое лечение (купирование боли) может потребоваться в начале этиотропной терапии или на терминальных стадиях заболеваний. При ВИЧ-ассоциированных ПНП в случаях незначительной боли предлагают использовать ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в сочетании с гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы), при умеренной боли — НПВП в сочетании с легкими опиоидными анальгетиками, при сильной боли — опиоидные анальгетики. В качестве адъювантной терапии рекомендуют антидепрессанты и (или) антиконвульсанты [51].

С целью скрининга эндокринных заболеваний и патологии внутренних органов при выявлении симптомов и признаков ПНП в рутинной практике рекомендуют: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.



Примечания: * злоупотребление алкоголем, употребление наркотических и токсичных препаратов, при указании на воздействие лекарственных препаратов — коррекция лечения совместно с назначившим его доктором; ** общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, комплексный биохимический анализ (для оценки функции печени и почек), определение уровня гликемии, ТЗ и ТТГ, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, при необходимости — более глубокое обследование (см. текст); *** в случае неэффективности лечения диагноз должен быть пересмотрен и проведено повторное обследование для уточнения диагноза; **** основные направления дифференцированного лечения указаны в таблице.

Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения полиневропатии****

Основные направления дифференцированного лечения

Таблица

Форма ПНП	Лечение		
	Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
Токсическая*	—	Дезинтоксикация, тиоктовая кислота, витамины группы В	Купирование боли
Инфекционная	Противовирусное, антибактериальное	Малоэффективно	Купирование боли
При системных заболеваниях	—	Назначает ревматолог	Купирование боли
При онкологических заболеваниях	Назначает онколог	Малоэффективно	Купирование боли
При эндокринных заболеваниях	—	Компенсация обмена (назначает эндокринолог), тиоктовая кислота, витамины группы В	Купирование боли
При дефиците витаминов группы В	—	Витамины группы В	Купирование боли
Наследственная	—	Малоэффективно	Купирование боли
ВДП	—	ВВИГ и (или) плазмаферез	Купирование боли
Идиопатическая (неясной этиологии)	—	Малоэффективно	Купирование боли

мический анализ, позволяющий оценить функцию печени и почек, определение уровня гликемии, ТЗ и тиреотропного гормона, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. В случае отклонения результатов лабораторных анализов от референсных значений пациент должен быть проконсультирован терапевтом или эндокринологом с целью уточнения этиологического диагноза для последующего назначения или коррекции уже имеющейся терапии (шаг 3). При необходимости обследование дополняют определением уровня HbA_{1c}, тестом на толерантность к глюкозе.

Если причина ясна и клиническая картина типична для определенной формы ПНП (например, при диабетической ПНП), соответствующее патогенетическое лечение в дополнение к этиотропному (например, заместительной терапии инсулином при сахарном диабете) может быть начато без дальнейшего обследования и включать препараты тиоктовой кислоты (при диабетической ПНП), витамины группы В (при ПНП, возникшей на фоне дефицита витамина В₁₂). Симптоматическое лечение направлено на купирование боли. Наиболее эффективным считается назначение антиконвульсантов, достаточно эффективны — антидепрессанты, капсаицин, чрескожная стимуляция нервов.

Если причина ПНП по-прежнему не ясна, в дальнейшем необходимо предпринять попытку провести поиск онкологических заболеваний, ДБСТ и иной соматической патологии.

Зарубежные авторы рекомендуют включать в план обследования электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией, исследование активности ангиотензин-превращающего фермента, определение уровня антинуклеарных антител (АТ), Р-ANCA, С-ANCA, исследование на наличие паранеопластических АТ (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-Ma, anti-CV2), антисульфатидных АТ, криоглобулинов, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, при необходимости выполнить позитронно-эмиссионную томографию [3, 8].

Однако, прежде чем проводить указанное выше углубленное обследование, необходимо исключить наследственный характер ПНП. При указании на повторные случаи в семье заболеваний со сходной клинической картиной необходимо проведение медико-генетического консультирования, включающего консультацию генетиком и молекулярно-генетические

исследования, доступные в настоящее время (шаг 4). В спорадических случаях углубленное медико-генетическое консультирование может быть проведено параллельно с обследованием внутренних органов.

К сожалению, в большинстве случаев генетически детерминированных заболеваний патогенетическое лечение не разработано, а симптоматическая терапия недостаточно эффективна. Исключение составляют единичные заболевания, например, болезни Фабри. При своевременной диагностике заболевания и раннем назначении заместительной ферментной терапии (агальсидаза бета) можно рассчитывать на стабилизацию состояния больного и уменьшение боли.

Если причина ПНП остается неясной или клиническая картина заболевания атипична, обязательным является выполнение электронейромиографии [6, 8]. Основные задачи нейрофизиолога: определить уровень (распространенность), характер (аксональный, демиелинизирующий или смешанный) и выраженность поражения периферических нервов (шаг 5).

Аксональная ПНП, согласно результатам ЭНМГ, может быть сенсорной или моторно-сенсорной. Среди причин, большинство из которых можно уточнить при сборе анамнестических сведений, наиболее частыми являются заболевания щитовидной железы и сахарный диабет, алкогольная и другие интоксикации, дефицит витаминов группы В. Значительно реже аксональные ПНП развиваются вследствие интоксикации солями тяжелых металлов, порфирии, паранеопластическом синдроме. Хроническая аксональная ПНП может быть идиопатической (наследственная моторно-сенсорная нейропатия II типа) или вторичной (ПНП при мультисистемных заболеваниях).

В случае выявления по данным ЭНМГ изменений демиелинизирующего характера, крайне важно оценить симметричность патологического процесса. Если снижение скорости проведения импульсов обнаружено при анализе ЭНМГ всех исследованных нервов, следует заподозрить наследственную моторно-сенсорную нейропатию I типа и направить пациента для проведения медико-генетического консультирования.

Иная ЭНМГ-картина наблюдается при демиелинизирующих воспалительных ПНП. Для хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии характерны мультифокальные нарушения с частичным блоком проведения по моторным нервам.

В случае выявления воспалительной ПНП должно быть начато адекватное патогенетическое лечение — согласно отечественным и Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) рекомендациям, курсовое внутривенное введение IgG (ВВИГ) и (или) плазмаферез. При хронической ВДП в дополнение возможно назначение кортикостероидов. Важное значение для верификации диагноза ВДП имеет динамическое наблюдение, включающее оценку изменения клинических и ЭНМГ-признаков в ответ на лечение, исследование цереброспинальной жидкости, определение anti-MAG IgM, АТ к ганглиозидам [8]. Симптоматическая терапия направлена на купирование боли и включает антиконвульсанты, НПВП и (или) легкие опиоидные анальгетики.

В 10% случаев демиелинизирующая ПНП обусловлена парапротеинемией.

Если в ходе диагностики так и не удастся установить причину ПНП, рекомендуют провести гистологическое исследование биоптата нерва. Чаще всего в таких случаях обнаруживают признаки васкулита.

Однако, даже после выполнения всего спектра доступных современной медицине обследований, в 25% случаев причина ПНП по-прежнему остается неизвестной. Идиопатические хронические формы заболевания чаще всего наблюдают у лиц пожилого возраста, они представляют собой сенсорные медленно прогрессирующие ПНП.

Во всех случаях ПНП одним из важнейших направлений лечения является немедикаментозная реабилитация, которая направлена на сохранение или восстановление функции ходьбы и включает активную и пассивную лечебную физкультуру (ЛФК) под контролем методиста и врача ЛФК, массаж с целью профилактики контрактур; профилактику пролежней, гипостатической пневмонии, тромбозов глубоких вен; контроль и коррекцию нарушений глотания, дыхания, состояния функций мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящее время отсутствует единый подход к классификации и тактике ведения пациентов с ПНП. Учитывая высокую распространенность ПНП и значительный фенотипический полиморфизм, для практического здравоохранения крайне важно наличие простого доступного алгоритма диагностики и лечения, который бы позволял в условиях многопрофильных

медицинских учреждений рационально планировать мероприятия по обследованию и реабилитации больных ПНП. ■

Литература

1. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 1040. ISBN: 978-5-9704-0665-6.
2. Marchettini P., Lacerenza M., Mauri E., Marangoni C. Painful Peripheral Neuropathies // Current Neuropharmacology. 2006; 4: 175–181.
3. Hughes R.A. Clinical review: peripheral neuropathy // BMJ. 2002; 324: 466–469.
4. Жулев Н.М. Невропатии. Руководство для врачей / Под ред. Н.М. Жулева. СПб: СПбМАПО, 2005. 416 с.
5. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/G60-G64> (дата обращения: 25.09.2016).
6. Imreova H., Pura M. Differential diagnosis of peripheral neuropathy // Cas Lek Cesk. 2005; 144 (9): 628–635.
7. Smith A.G., Singleton J.R. The Diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy // Arch Intern Med. 2004; 164: 1021–1025.
8. Azhary H., Farooq M.U., Bhanushali M. et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // Am Fam Physician. 2010; 81 (7): 887–892.
9. Яхю Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (EPIC Study). Лечение невропатической боли // Consilium medicum. Неврология 2008; 2: 64–70.
10. Bhadada S.K., Sahay R.K., Jyotsna V.P. et al. Diabetic Neuropathy: Current Concepts // Journal of Indian Academy of Clinical Medicine. 2001; 2: 304–318.
11. Kaur S., Pandhi P., Dutta P. Painful diabetic neuropathy: an update // Annals of Neurosciences. 2011; 18 (4): 168–175.
12. Dworkin R.H. Advances in neuropathic pain // Arch. Neurol. 2003; 60: 1524–1534.
13. Craner M.J., Klein J.P., Renganathan M. et al. Changes of sodium channel expression in experimental painful diabetic neuropathy // Annals of Neurosciences. 2002; 52: 786–792.
14. Minett M.S., Falk S., Santana-Varela S. et al. Pain without Nociceptors? Nav1.7-Independent Pain Mechanisms // Cell Reports. 2014; 6 (2): 301–312.
15. Thakor D.K., Lin A., Matsuka Y. et al. Increased peripheral nerve excitability and local Nav1.8 mRNA up-regulation in painful neuropathy // Molecular Pain. 2009; 5: 14.
16. Ahn H.S., Black J.A., Zhao P. et al. Nav1.7 is the predominant sodium channel in rodent olfactory sensory neurons // Molecular Pain. 2011; 7: 32.
17. Huang J., Han C., Estacion M. et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na (v)1.9 in painful neuropathy // Brain. 2014; 137 (6): 1627–1642.
18. Sittl R., Lampert A., Huth T. et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype Nav1.6-resurgent and persistent current // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012; 109 (17): 6704–6709.
19. Alessandri-Haber N., Alcaraz G., Deleuze C. et al. Molecular determinants of emerging excitability in rat embryonic motoneurons // The Journal of Physiology. 2002; 541 (1): 25–39.
20. Строчков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2001; 6: 47–54.
21. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies // Med Clin North Am. 2004; 88: 947–999.
22. Schafers M., Lee D.H., Brors D. et al. Increased sensitivity of injured and adjacent uninjured rat primary sensory neurons to exogenous tumor necrosis factor-alpha after spinal nerve ligation // J. Neuroscience. 2003; 23: 3028–3038.
23. Beghi E., Monticelli M.L. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities // J. Clin. Epidemiol. 1998; 51: 697–702.
24. Dyck P.J., Thomas P.K. Peripheral neuropathy. W.B. Saunders Company. 1984; 2: 1912–1931.
25. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // Ann Neurol. 2003; 54 (1): 19–29.
26. Quasthoff S., Hartung H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy // J. Neurol. 2002; 249: 9–17.
27. Aley K.O., Levine J.D. Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat // Neuroscience. 2002; 111: 389–397.
28. Bolton C.F. Peripheral Neuropathies Associated With Chronic Renal Failure // Canadian Journal of Neurological Sciences. 1980; 7: 89–96.
29. Janda K., Stompor T., Gryz E. et al. Evaluation of polyneuropathy severity in chronic renal failure patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis or on maintenance hemodialysis // Przegl Lek. 2007; 64 (6): 423–430.
30. McCombe P.A., McLeod J.G. The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency // Journal of the neurological sciences. 1984; 66: 117–126.
31. Koike H., Misu K., Hattori N. et al. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71: 357–362.
32. Estanislao L., Hart P., Simpson D. HIV neuropathy and selected infectious neuropathies // Continuum. 2003; 9 (6): 118–145.
33. Martin C., Solders G., Sonnerborg A. et al. Painful and non-painful neuropathy in HIV-infected patients: an analysis of somatosensory nerve function // Eur. J. Pain. 2003; 7: 23–31.
34. Ma W., Eisenach J.C. Morphological and pharmacological evidence for the role of peripheral prostaglandins in the pathogenesis of neuropathic pain // Eur. J. Neuroscience. 2002; 15: 1037–1047.
35. Ma W., Du W., Eisenach J.C. Role for both spinal cord COX-1 and COX-2 in maintenance of mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury // Brain Res. 2002; 937: 94–99.
36. Hughes R.A., Rees J.H. Clinical and epidemiologic features of Guillian-Barre syndrome // J. Infect Dis. 1997; 176: 92–98.
37. McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E. et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review // Neuroepidemiology 2009; 32 (2): 150–163.
38. Heuss D., Schlotter-Weigel B., Sommer C. Diagnosis and therapy of vasculitic neuropathy // Fortschr Neurol Psychiatr. 2003; 71: 172–186.
39. Bougea A., Anagnostou Konstantinos G. et al. A systematic review of peripheral and central nervous system involvement of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome, and associated immunological profiles // International Journal of Chronic Diseases. 2015; 2015: 910352.
40. Agarwal V., Singh R., Wiclaw et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol 2008; 27: 841–844.
41. Sim M.K., Kim D.Y., Yoon J. et al. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis who complain of neurologic symptoms // Annals of Rehabilitation Medicine. 2014; 38 (2): 249–255.
42. Cojocaru I.M., Cojocaru M., Silosi I. et al. Peripheral Nervous System Manifestations in Systemic Autoimmune Diseases // Mædica. 2014; 9 (3): 289–294.
43. Said G., Lacroix C., Planté-Bordeneuve V. et al. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients // Brain 2002; 125: 264–75.
44. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сибирское медицинское обозрение. 2010; 1: 12–16.
45. Grisold W., Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy // Curr. Opin. Neurol. 1999; 12 (5): 617–625.
46. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сибирское медицинское обозрение. 2010; 1: 12–16.
47. Forman A.D. Peripheral neuropathy and cancer // Current oncology reports. 2004; 6 (1): 20–25.
48. Antoine J.C., Honnorat J., Camdessanche J.P. et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy // Ann. Neurol. 2001; 49: 214–221.
49. Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J. et al. Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case // Muscle Nerve. 1998; 21 (7): 850–857.
50. Plante-Bordeneuve V., Ferreira A., Lulu T. et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) // Neurology. 2007; 69: 693–698.
51. <https://aidsetc.org/guide/pain-syndrome-and-peripheral-neuropathy> (дата обращения: 25.09.2016).
52. Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. Treatment of painful diabetic neuropathy // Ther Adv Chronic Dis. 2015; 6 (1): 15–28.

Изучение эффективности обеззараживателя воздуха нового типа — генератора диоксида хлора на примере вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в составе аэрозоля

В. В. Зарубаев*¹, кандидат биологических наук

А. А. Штро*, кандидат биологических наук

Е. Н. Свентицкий**, доктор технических наук, профессор

* **ФГБУ НИИ группа МЗ РФ, Санкт-Петербург**

** **ГосНИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург**

Резюме. Рассмотрены подходы к профилактике респираторных вирусных инфекций, включая применение средств инактивации внеклеточного вируса на поверхностях и в объеме помещений, что позволяет предотвратить инфицирование людей в местах их скопления.

Ключевые слова: респираторные вирусные инфекции, грипп, инфекционная активность, санитарные меры, профилактика.

Abstract. Approaches to prevention of respiratory viral infections were considered, including application of inactivation drugs for extracellular virus on the surfaces and inside the facilities, which allows to prevent contamination in gathering of people.

Keywords: respiratory viral infections, influenza, infectious activity, sanitary measures, prophylaxis.

Грипп представляет собой широко распространенную во всем мире респираторную инфекцию. Он является наиболее тяжелым заболеванием, вызываемым респираторными вирусами человека. Грипп вызывает ежегодные эпидемии, быстро распространяющиеся из страны в страну, вовлекая в тяжелых случаях (пандемии) значительную часть человеческой популяции земного шара. Он также является причиной 20 000–40 000 смертельных исходов в США в год [1]. Он остается трудно контролируемой инфекцией, несмотря на успехи, достигнутые в области химиотерапии, вакцинопрофилактики и иммунологии. Это обусловлено высокой генетической изменчивостью возбудителя и долговременными осложнениями после острой стадии, приводящими к «скрытой», или вторичной, смертности [2, 3].

Наиболее эффективным средством профилактики гриппа является вакцинация. Однако вследствие постоянной смены антигенных свойств возбудителя требуется постоянный мониторинг и разработка новых вакцинных штаммов, соответствующих циркулирующим в человеческой популяции в каждый конкретный эпидемический сезон.

Наряду с вакцинацией для предотвращения и лечения заболевания применяются химиопрофилактика и химиотерапия гриппа. В настоящее время для этих целей доступен широкий спектр патогенетических, иммуномодулирующих, общеукрепляющих препаратов наряду со средствами специфической противогриппозной терапии. Этиотропные препараты для лечения гриппа представлены соединениями двух групп, отличающимися по механизму действия и вирусным мишеням. Ремантадин и амантадин блокируют белок М2 вируса гриппа, препятствуя тем самым процессу расщепления гемагглютинина и слияния мембран вируса и лизосомальной вакуоли [4]. Препараты второй группы ингибируют вирусную нейраминидазу, необходимую для почкования и распространения вирусных частиц. Сюда относятся занамивир (Реленца®), осельтамивир (Тамифлю®), перамивир (Рапиваб®) и лантанамивир (Инавивир®) [5], последние два в России не зарегистрированы. Кроме того, в Японии, Корее и Китае используется препарат Т-705 (Фавипиравир), являющийся нуклеозидным аналогом [6–8], направленный на вирусную полимеразу и обладающий, активностью не только против вируса гриппа, но и против широкого круга других вирусов [9].

В отношении группы производных адамантана можно отметить сравнительно высокую токсичность и узкий спектр действия (препараты активны против гриппа А, но не против гриппа В, не имеющего белка М2). Для ингибиторов нейраминидазы характерна высокая стоимость синтеза, что делает эти препараты менее доступными для широкого использования. Кроме того, к препаратам обеих групп вирус гриппа способен вырабатывать устойчивость [10, 11].

Однако для более надежного контроля заболеваемости наряду с вакцинопрофилактикой и химиотерапией важную роль играют средства инактивации внеклеточного вируса на поверхностях и в объеме помещений. Такие меры позволяют во многом предотвратить инфицирование людей в местах их скопления, таких как общественные места, массовые мероприятия и т.п. Для обеззараживания поверхностей и объемов помещений используются ультрафиолетовые лампы различного спектрального диапазона и химические средства дезинфекции.

Преимуществом ультрафиолетового облучения является его комплексный механизм. Эффективность такого воздействия на патогены обусловлена как прямым воздействием излучения, так и реакционно-способными молекулами озона O₃, генерируемыми при взаимодействии ультрафиолетовых квантов с кислородом воздуха. Следует, однако, отметить, что доза облучения падает пропорционально квадрату расстояния от источника и для инактивации вируса на поверхностях в помещениях потребуется время, также пропорциональное квадрату линейных размеров помещения. Кроме того, для эффективного обеззараживания поверхностей требуется прямая их экспозиция к облучению, что не всегда достижимо в помещениях сложного профиля и с установленным оборудованием и мебелью. В этом случае основной эффект дезинфекции достигается за счет диффузии молекул озона, имеющей меньшую эффективность.

В России в настоящее время для обеззараживания помещений из дезинфицирующих средств в форме аэрозоля применяют [12]:

- 37%-е растворы формальдегида;
- 20%-й раствор параформальдегида с добавлением 1% едкой щелочи;
- 24%-й раствор глutarового альдегида;
- 30%-й раствор алкамона;
- препарат надуксусной кислоты;
- 10%-й раствор перекиси водорода с добавлением 1% муравьиной кислоты.

¹ Контактная информация: vladimir.zarubaev@influenza.spb.ru

Для дезинфекции воздуха и поверхностей помещений в присутствии животных в форме аэрозоля применяют молочную кислоту, йод, триэтиленгликоль и гипохлорит натрия. Следует указать на такие недостатки этих препаратов, как:

- высокая токсичность для человека;
- необходимость направленного распыления при обработке поверхностей;
- необходимость дополнительной очистки или нейтрализации после обработки деконтаминантом (например, 25% аммиак после обработки формальдегидом и глутаральдегидом, раствор железосинеродистого калия после обработки алкамоном и пр.);
- высокие нормы расхода препарата дезинфектанта (15–90 мл/м³ или 100–200 мл/м² при обработке поверхностей).

Грипп представляет собой наиболее тяжелое и опасное заболевание из группы острых респираторных вирусных инфекций. Список химических дезинфицирующих агентов [14], активных в отношении вируса гриппа птиц H5N1, на 13 марта 2008 г. включает более 100 зарегистрированных коммерческих препаратов, содержащих химические соединения нескольких классов. Активные компоненты дезинфектантов могут быть подразделены на несколько типов по механизму действия.

1. Химические окислители. Сюда входят такие соединения, как кислоты (фосфорная, соляная, лимонная и др.), соли хлорсодержащих кислот (хлориты, гипохлориты), перекись водорода, йод и пр. Такие вещества оказывают неспецифическое разрушающее действие на все материалы, и степень этого разрушения зависит от устойчивости материала к окисляющим агентам, при этом биологические соединения, составляющие бактерии и вирусы, оказываются более уязвимыми по сравнению с материалами самих помещений, мебели и оборудования, чем и обусловлен эффект дезинфекции. Окислители могут применяться как для протирания поверхностей, так и для обеззараживания воздуха посредством аэрозольирования. В любом случае, однако, лишь некоторые из них (перекись водорода) впоследствии распадаются при взаимодействии с компонентами воздуха. Многие другие дезинфектанты этой группы (кислоты, йод и пр.), напротив, сохраняют свою химическую активность и реакционную способность, чем создают потенциальную опасность для человека и животных, находящихся в дальнейшем в обработанных помещениях. В особенности актуален этот аспект при аэрозольной обработке и с учетом летучести активных соединений. Например, пары йода представляют опасность для слизистых оболочек ротовой полости, глаз и носоглотки и при попадании на них могут привести к побочным последствиям. Кроме того, соединения, действующие при помощи активного хлора (например, препараты Хлорокс (компания Clorox), Жавель солид (компания «Жазол») и др.), имеют ограниченный срок действия вследствие малой стабильности хлора. Поэтому при проведении дезинфекционных мероприятий следует либо готовить рабочие растворы непосредственно перед дезинфекцией, либо контролировать концентрацию активного хлора, что дополнительно усложняет процедуру деконтаминации [15].

2. Поверхностно-активные вещества. Как правило, аммониевые производные жирных кислот (C₁₂–C₁₈). Их активность обусловлена воздействием на липидные оболочки и белковые капсиды вирусов, и их использование ограничивается в основном дезинфекцией поверхностей. Эти соединения не распадаются со временем, поэтому после обработки требуется дополнительная процедура промывки дезинфицированных поверхностей водой или другим дезинфектантом.

3. Фиксирующие и денатурирующие агенты. Сюда относятся этанол, фенол, формальдегид, глутаральдегид и пр. Активность соединений этого класса является следствием их способности к дегидратации (этанол), денатурации (фенол) или образованию перекрестных сшивок (формальдегид) в биологических молекулах. К характерным особенностям этих соединений относится их высокая летучесть, с одной стороны, обеспечивающая их высокую проникающую способность, а с другой — представляющая потенциальную опасность при контакте с органами дыхания.

К примеру, одним из основных средств деконтаминации против гриппа птиц за рубежом является препарат Виркон (Virkon®S) производства DupontAnimalHealthSolutions или KRKA, представляющий собой смесь соединений перекиси, поверхностно-активных веществ, органических кислот и неорганических буферных систем [13]. Главным компонентом состава является калия персульфат 50%. Препарат обладает антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий (кроме микобактерий туберкулеза), вирусов (включая ВИЧ, гепатит В, герпес, грипп, полиомиелит, ротавирус, энтеровирусы и др.), грибов рода *Candida*, дерматофитов. В отношении спор бактерий препарат не проявляет активности.

С целью оценки дезинфицирующих свойств персонального обеззараживателя воздуха нового типа (генератора диоксида хлора) как средства инактивации возбудителей воздушно-капельных вирусных инфекций было проведено исследование его вирулицидного действия в аэрозольной камере с распыленным вирусосодержащим аэрозолем, содержащим вирус гриппа А. После активации средства (извлечения кассеты из герметичной алюминиевой упаковки) запускается медленное испарение активного компонента (диоксида хлора), который уничтожает болезнетворные вирусы и бактерии в окружающем воздухе.

Материалы и методы исследования

Подготовка обеззараживателя воздуха для тестирования

Обеззараживатель воздуха индивидуальный (генератор диоксида хлора производства Global Product Planning Co., Ltd.) извлекали из защитного пакета, выдерживали в течение 1 часа в открытом состоянии и помещали в аэрозольную камеру в воздухонепроницаемый пакет. Момент открывания пакета считали нулевой временной точкой эксперимента.

Исследование защитных свойств обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора) 3,0 мл суспензии вируса (5 × 10⁷ ЕИД₅₀/мл) распыляли в течение 10 минут в камере объемом 0,4 м³ с помощью вихревого пневматического генератора аэрозоля типа ВАГ-2, расположенного в центре камеры и обеспечивающего получение аэрозоля с расчетной концентрацией 3,8 × 10⁴ ЕИД₅₀/л с массовым медианным диаметром частиц 3,6 мкм. Для равномерного распределения аэрозоля в объеме камеры использовали постоянно работающий вентилятор. Система для отбора проб воздуха включала насос, измеритель скорости потока и микроциклон для улавливания частиц аэрозоля, содержащий 10 мл физиологического раствора.

Отбор проб воздуха в микроциклоны для определения концентрации вируса, находящегося в воздушной фазе объема камеры, проводили в течение 2 минут при скорости потока 7,2 л/мин, что приблизительно соответствует режиму дыхания человека. Забор материала проводили в периоды 1–3, 3–5 и 10–12 мин после начала экспозиции обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора).

В контрольной серии экспериментов те же манипуляции проводили в отсутствие изучаемого обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора).

Вирус

В работе использовали вирус гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09. Вирус культивировали в течение 48 часов при 36 °С в аллантоисной полости 10–12-дневных куриных эмбрионов. В качестве исходного инфекционного материала использовалась аллантоисная жидкость.

Подготовка инфекционного материала

Вирусосодержащую аллантоисную жидкость центрифугировали в течение 30 минут при 4 °С и 4000 об./мин. После осаждения фрагментов мембран и крупных контаминирующих частиц надосадов центрифугировали при 36 000 g и 4 °С в течение 1 часа. Осажденные вирионы ресуспендировали в физиологическом растворе, равном по объему исходному количеству аллантоисной жидкости. Полученная вирусная суспензия имела физические характеристики, близкие к таковым для воды. Это позволило использовать ее для создания аэрозоля, что было затруднительно при использовании аллантоисной жидкости с высоким содержанием белков и, как следствие, большой

Таблица

Инактивирующая активность обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора) в отношении вирусосодержащего аэрозоля

Интервал отбора проб воздуха, мин	Титр вируса в пробах воздуха, IgID ₅₀ /0,2 мл		
	Без обеззараживателя	С обеззараживателем	Эффективность, %
1–3	3,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5	90
3–5	2,5 ± 1,0	1,0 ± 0,5	97
10–12	2,0 ± 0,5	0,0 ± 0,0*	99
Контроль заражающего вируса	7,0 ± 0,0		

Примечание. * Различия с группой контроля значимы при $p < 0,05$.

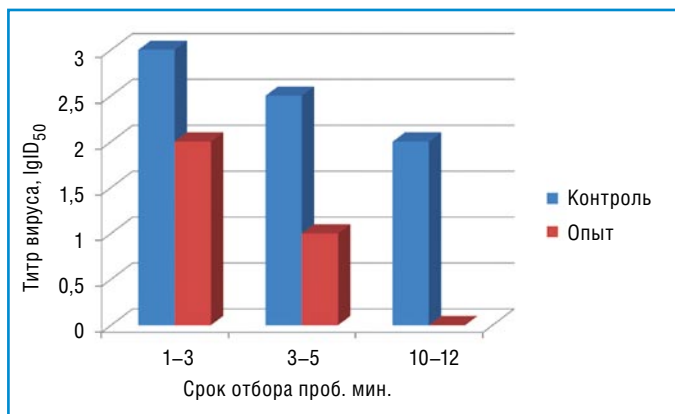


Рис. Инфекционная активность вируса гриппа в аэрозоле в условиях экспозиции с обеззараживателем воздуха (генератором диоксида хлора) «Барьерный риф»

вязкостью. Для замедления высыхания частиц аэрозоля, приводящего к быстрой потере инфекционной активности, к вирусной суспензии добавляли глицерин до конечной концентрации 5%.

Титрование инфекционной активности вируса

Аликвоты физиологического раствора отбирали из микроциклонов и готовили из них серию десятикратных разведений на фосфатном буфере. 10–12-дневные куриные эмбрионы заражали серийными десятикратными разведениями вирусного материала от 100 до 10–6 по 0,2 мл на эмбрион и инкубировали в термостате при 36 °C в течение 48 часов. По окончании срока инкубации эмбрионы охлаждали, вскрывали и переносили аллантоисную жидкость (0,1 мл) в лунки планшета для иммунологических реакций, после чего добавляли равный объем 1% куриных эритроцитов в физиологическом растворе.

Уровень репродукции вируса в эмбрионах оценивали по реакции гемагглютинации эритроцитов. За титр вируса принимали величину, обратную наибольшему разведению вируса, способного вызвать положительную реакцию гемагглютинации, и выражали в логарифмах 50% инфекционной дозы вируса (IgID₅₀). На основании полученных результатов на каждом сроке эксперимента оценивали эффективность инактивации — снижение титра вируса в% от контроля.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов оценки активности проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные по титрованию проб воздуха на инфекционную активность вируса гриппа суммированы в табл. (для наглядности представлены на рис.).

Как следует из представленных данных, титр вируса в аэрозоле в начале эксперимента составлял 3,0 IgID₅₀/0,2 мл, что примерно на порядок ниже, чем следует из расчетных данных. Такое падение инфекционной активности вируса следует объяснять его инактивацией при высыхании частиц аэрозоля, негативно влияющей на биологические свойства вирионов.

С течением времени от 1 до 10 мин эксперимента отмечалось некоторое снижение инфекционной активности вируса в составе аэрозоля, что можно объяснить коагуляцией его частиц и последующей их седиментацией, что приводит к снижению количества инфекционного вируса в воздушной фазе. Тем не менее, на каждом из этапов эксперимента воздействие обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора) снижало инфекционный титр вируса на 1–2 порядка. При 10-минутной экспозиции инфекционный вирус в воздухе не обнаруживался.

Выводы

Таким образом, в условиях аэрозольной камеры применение обеззараживателя воздуха индивидуального (генератора диоксида хлора) приводит к инактивации вируса гриппа в составе аэрозоля, что позволяет прогнозировать его использование в качестве средства инактивации вируса гриппа в воздухе. Более детальные исследования спектра активности, механизма и кинетики обеззараживания являются главными направляющими будущих экспериментов для объективной оценки перспективности данной новой технологии. ■

Литература

1. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. (ред.). Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб, 2003. 244 с.
2. Покровский В.И. (ред.). Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. СПб, 2005. 269 с.
3. Киселев О.И. Генном пандемического вируса гриппа A/H1N1 v-2009. СПб-М., 2011. 163 с.
4. Scholtissek C., Quack G., Klenk H.D., Webster R.G. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives // Antiviral Res. 1998; 37: 83–95.
5. Fiore A.E., Fry A., Shay D. et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza // Recomm. Rep. 2011; 60 (1): 1–26.
6. Kiso M., Takahashi K., Sakai-Tagawa Y. et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107: 882–887.
7. Sleeman K., Mishin V.P., Deyde V.M. et al. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A (H1N1) viruses // Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 2517–2524.
8. Smeets D.F., Hurst B.L., Wong M.H. et al. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice // Antimicrob. Agents Chemother. 2010; 54: 126–133.
9. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K. et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections // Antiviral Res. 2009; 82: 95–102.
10. Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza drug resistance // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2011; 32: 409–422.
11. Thorlund K., Awad T., Boivin G., Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors // BMC Infect. Dis. 2011; 11: 134.
12. Проведение ветеринарной дезинфекции объектов животноводства (инструкция Госагропромышленного Комитета СССР). М., 1988.
13. <http://www.thepoultrysite.com/articles/124/avian-influenza-decontamination-procedures-for-the-cleaning-and-disinfection-of-farm-premises>.
14. http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/avian_flu_products.htm.
15. <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/Annex7.pdf>.

Барьерный риф

Защита от
вирусов гриппа
и простуды

Эффективен

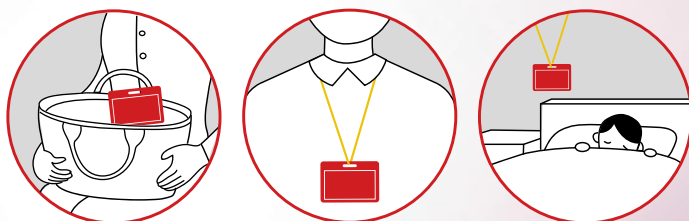
30
дней

Создает
«КУПОЛ ЧИСТОТЫ»

Уничтожает:

- вирусы гриппа, в т.ч. птичий A H5N1 и свиной A H1N1¹
- возбудителей других респираторных инфекций

Варианты использования:



Области применения:



 Разработано и произведено в Японии

Инструкция и подробная информация
о средстве **barrierreef.ru**

1. Инструкция по применению средства №05-2016RU от 09.06.2016, разработана ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора.

ПРОДАЕТСЯ В АПТЕКАХ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе

О. А. Попова

К. И. Чуйкова¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Л. Якимов, кандидат медицинских наук

Ю. В. Минакова, кандидат медицинских наук

Е. И. Петрова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. В статье отражены результаты применения противовирусных препаратов в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение получали 187 детей, больных инфекционным мононуклеозом. Применение противовирусной терапии привело к уменьшению тяжести заболевания и позволило сократить сроки выздоровления детей.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, лечение.

Abstract. This review presents the results of using antiviral treatment in the complex therapy of infectious mononucleosis in children. A total of 187 children with infectious mononucleosis received the treatment. The antiviral treatment decreased severity of the disease and allowed to speed up recovery of those children.

Keywords: children, infectious mononucleosis, treatment.

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является одним из самых распространенных из группы герпесвирусов [1, 4–6]. При наличии острого периода определение этиологии возбудителя при различных видах герпесвирусных инфекций дает возможность клиницистам подбирать этиотропное лечение, что ускоряет период выздоровления пациента, снижает риск развития рецидивов и переход заболевания в манифестную хроническую форму. По данным литературы до 90% человеческой популяции инфицировано ВЭБ, причем большинство инфицируется еще в раннем детстве и уже к трем годам до 20–70% становятся его носителями [2, 3]. Инфекционный мононуклеоз (ИМ), который расценивается как острая форма ВЭБ-инфекции, встречается во всех странах мира. В последние годы во всем мире наметился рост заболеваемости этой инфекцией [2, 5], что может быть связано как с истинным увеличением заболеваемости ИМ, так и с улучшением диагностики, даже с гипердиагностикой заболевания [3]. Между тем лечение ИМ, как и других герпесвирусных инфекций, представляет по-прежнему определенную проблему. По данным литературы наиболее выраженный терапевтический эффект при лечении ИМ отмечается при раннем назначении иммуномодулирующих противовирусных препаратов: Виферон, Циклоферон, Цитовир-3, Реаферон-ЛИПИНТ, Ганцикловир, Анаферон детский [2, 4, 7–10].

Препарат Анаферон детский создан на основе релиз-активных антител к γ -интерферону человека. Клиническая эффективность

Анаферона детского обусловлена повышением противовирусной резистентности организма, восстановлением функциональной активности регулярных звеньев иммунного ответа. Одним из механизмов лечебного действия препарата Анаферон детский является коррекция показателей интерферонового статуса [36].

Виферон — препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Положительный опыт применения Виферона в комплексной терапии у детей встречается в работах Л.В.Крамарь, О.А.Карпущина, Т.Л.Катаныховой, К.И.Чуйковой, в которых отмечается, что на фоне применения препарата наступает более быстрый регресс симптомов заболеваний и более раннее выздоровление.

Для изучения наиболее оптимальных схем терапии ИМ целесообразно проведение сравнительного анализа, разных способов лечения ИМ в острый период и с последующим наблюдением данных пациентов в катамнезе.

Целью работы явилось сравнительное изучение клинико-лабораторных показателей в острый период ИМ у детей при лечении препаратами Анаферон детский и Виферон и длительное наблюдение за пациентами в катамнезе.

Объекты и методы исследования

Дизайн исследования включал подбор пациентов, формирование исследуемых групп, лечение и динамическое наблюдение. Всего было включено 207 больных острым ИМ, госпитализированных в стационар со средней степенью тяжести в возрасте 1–14 лет.

Включение пациентов в группы было произвольным, сравниваемые группы были идентичны по возрасту и полу. Были

¹ Контактная информация: infp@mail.ru

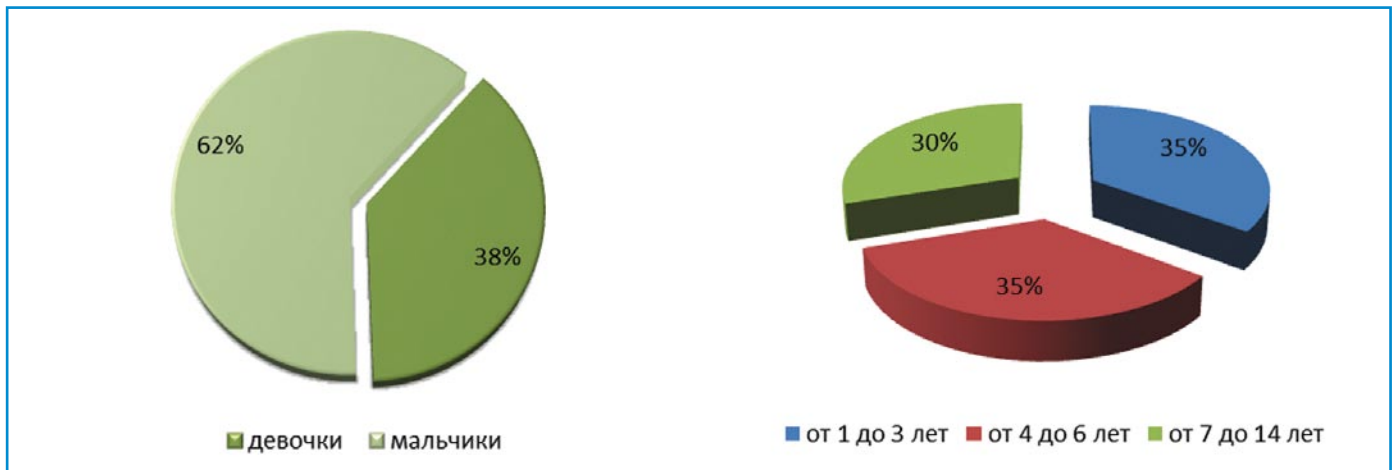


Рис. 1. Распределение детей с инфекционным мононуклеозом по полу и возрасту в исследуемых группах

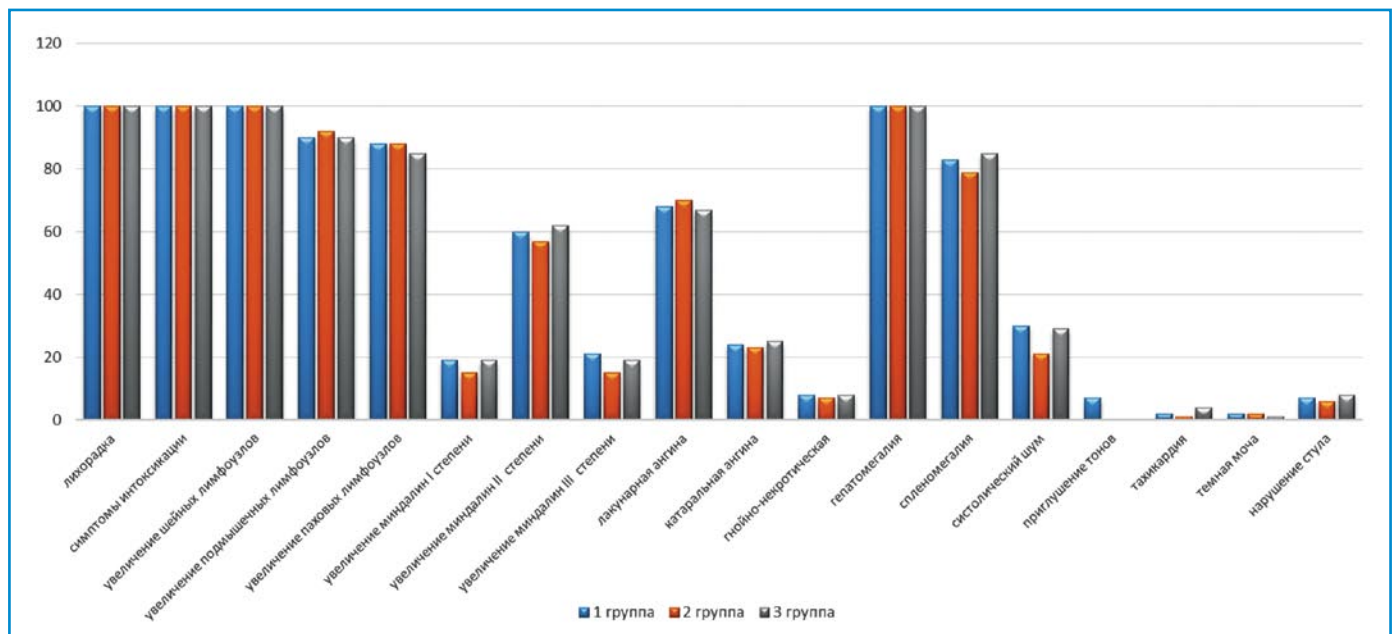


Рис. 2. Симптомы острого ИМ средней степени тяжести у детей при поступлении в стационар

сформированы три группы: I группа ($n = 75$) получала Анаферон детский, II ($n = 72$) — Виферон, III ($n = 40$) группа — только антибактериальную и симптоматическую терапию, а также 20 практически здоровых детей — группа для контроля лабораторных показателей. Наблюдение за пациентами с разными схемами лечения осуществлялось как в острый период, так и в течение 6 лет после выписки из стационара. Через 1 и 6 месяцев после выписки наблюдались все пациенты в исследуемых группах. После первого года наблюдения количество обследуемых в группах начало сокращаться в связи со следующими причинами: переезд на новое место жительства; присоединение ЦМВ, описторхозной инвазии у пациентов в обследуемых группах; наличие заболеваний, повлекших назначение иммуномодулирующей терапии других групп препаратов. Таким образом, через 1 год после выписки в I группе наблюдалось 62 ребенка, во II — 68, в III — 35; через 3 года после выписки в I группе осталось 45 детей, во II — 40 и в III — 28; через 6 лет после выписки в I группе было 32 ребенка, во II — 30 и в III — 22.

При распределении по полу заболевание чаще регистрировалось у мальчиков. Частота заболеваний в возрастных группах от 1 года

до 3 лет и от 4 до 6 лет была одинаковой, и несколько меньшую группу составили пациенты в возрасте от 7 до 14 лет.

Критерии включения в группу исследования были: диагноз — ИМ средней степени тяжести; возраст больного — от 1 до 14 лет; положительные результаты теста в полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК к ВЭБ; наличие IgM VCA (+) в сыворотке крови; полученный полноценный курс терапии препаратами Анаферон детский и Виферон; отсутствие хронических заболеваний; информированное согласие пациентов.

Критериями исключения из группы исследования были: пациенты с тяжелой и легкой формой инфекционного мононуклеоза; возраст пациентов до 1 года и старше 14 лет; наличие микст-инфекции; ВИЧ-инфекция; предшествующий прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, глюкокортикостероидов в течение последних 6 месяцев; наличие других вирусных инфекций или описторхозной инвазии.

Методы исследования

У всех пациентов проводили: объективный осмотр, общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК), анализ мочи, мазки из зева и носоглотки для исключения дифтерии, ИФА к ВЭБ, ИФА

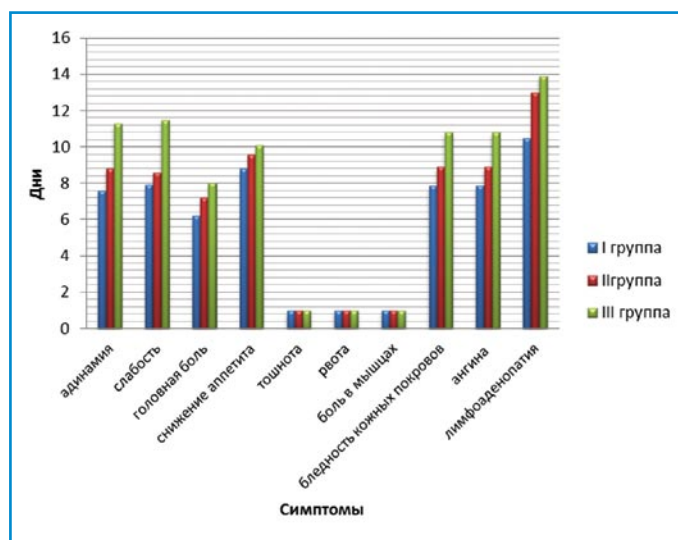


Рис. 3. Динамика исчезновения клинических проявлений в трех группах детей с ИМ средней степени тяжести при разных видах терапии (дни)

к ЦМВ, ВПГ 1-го и ВПГ 2-го типа, ПЦР к ВЭБ, анализ на ВИЧ, иммунологический анализ крови, кал на яйца гельминтов трехкратно.

Анаферон детский и Виферон назначались на фоне основной терапии, в первый день поступления при клинической верификации диагноза. Основную терапию составляли: десенсибилизирующие препараты, симптоматические средства (полоскание полости рта антисептическими растворами, аэрозоли — Гексорал, капли в носовые ходы — Називин и др.). Для лечения ангины (катаральной или лакунарной) у всех пациентов назначались антибактериальные препараты. В I группе пациентов Анаферон детский назначался сублингвально дополнительно к основной терапии по схеме: в первые сутки 5 таблеток, каждые 30 минут, затем 3 таблетки до конца дня через равные промежутки времени. Со второго дня — по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения составлял 14 дней.

Во II группе пациентов Виферон назначался детям в первый день, к основной терапии. Детям от 1 года до 7 лет назначался Виферон 1, от 7 до 14 лет — Виферон 2; два раза в день через 12 часов, в течение 10 дней. В III группе пациенты получали только основную терапию. Критерием клинической эффективности терапии острого ИМ явились сроки и темпы исчезновения основных симптомов заболевания и тенденция к нормализации основных лабораторных показателей в катанезе в разные сроки наблюдения.

Результаты и обсуждение

Пациенты поступали в стационар с 1-го по 3-й день от начала заболевания. При анализе клинической симптоматики в обследуемых группах все пациенты имели среднюю степень тяжести острого ИМ. Среди клинических проявлений ИМ у всех больных при поступлении наблюдались: лихорадка, синдром интоксикации, полилимфаденопатия, синдром ангины с преобладанием лакунарной формы, гепатомегалия, заложенность носа, спленомегалия (рис. 2).

С первого дня поступления в стационар пациенты получали различные виды терапии. При изучении клинической эффективности разных способов лечения оказалось, что в I группе больных температура нормализовалась до нормальных цифр на $6,3 \pm 0,29$ дня, во II группе пациентов, получавших Виферон, на $7,4 \pm 0,1$, в III группе пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию, — $10,5 \pm 0,6$ дня соответственно ($p \leq 0,05$).

Симптомы интоксикации у детей, получавших Анаферон детский и Виферон, проявляли тенденцию к более быстрому купированию,

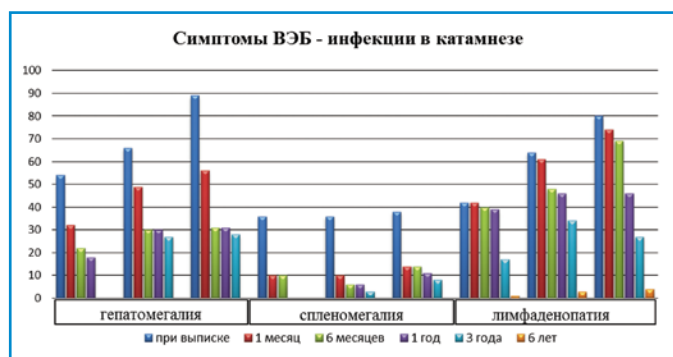


Рис. 4. Динамика клинических симптомов у пациентов с перенесенным инфекционным мононуклеозом с различными видами терапии в катанезе

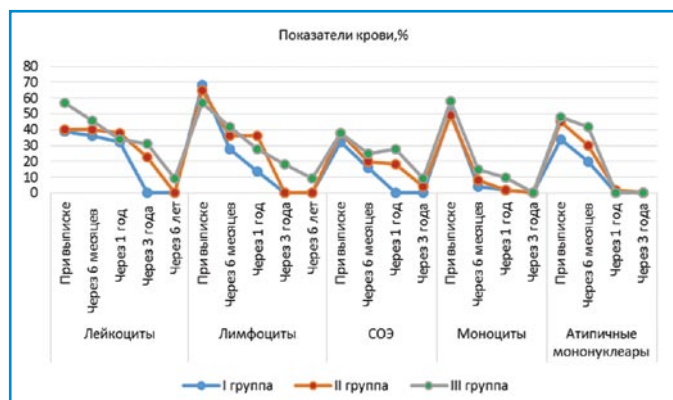


Рис. 5. Показатели общего анализа крови у детей из трех групп, переболевших ИМ средней степени тяжести в катанезе

чем в III группе, что проявлялось улучшением самочувствия, аппетита, исчезновением бледности кожных покровов и уменьшением лимфаденопатии (рис. 3).

Сокращение размеров шейной группы лимфоузлов проходило на 2 дня раньше в I группе по сравнению со II ($p \leq 0,05$) и на 4 дня раньше по сравнению с III группой детей, больных острой формой ИМ. Применение антибиотикотерапии в сочетании с Анафероном детским привело к достоверному сокращению продолжительности гнойно-воспалительных процессов в ротоглотке на $2,7 \pm 0,12$, а заложенности носа на $4,6 \pm 0,2$ ($p \leq 0,05$) дня. При использовании Виферона и антибиотиков клинические проявления ангины исчезали на $3,1 \pm 0,12$, а в группе детей только с антибиотикотерапией на $3,3 \pm 0,16$ ($p \leq 0,05$) дня. Заложенность носа проходила на $5,2 \pm 0,14$ и $5,7 \pm 0,28$ ($p \leq 0,05$) дня соответственно. Уменьшение размеров печени до нормальных показателей отмечалось на $9,5 \pm 0,37$ в I группе, тогда как во II и III группах было на $10,4 \pm 0,1$ и $11,53 \pm 0,25$ ($p \leq 0,05$) дня соответственно. Нормализация размеров селезенки наступала к 5–7 дню лечения, что не было статистически значимым для сравниваемых групп.

При анализе биохимических показателей крови на фоне лечения Анафероном детским и Вифероном и в группе только с патогенетической терапией выраженных различий найдено не было. Пациентов с желтушной формой и поражением печени в обследуемых группах не было. Что касается основных показателей общего анализа крови на фоне проводимой терапии, то статистически значимым оказалось более быстрое исчезновение числа атипичных мононуклеаров на фоне лечения Анафероном детским по сравнению с группой, получавших Виферон, и группой патогенетической терапии ($7,2 \pm 0,29$, $7,5 \pm 0,27$ и $8,6 \pm 0,32$ ($p \leq 0,05$) дня соответственно). Нормализация СОЭ наступила раньше в I и II группах по сравнению с III группой сравнения ($6,2 \pm 0,27$; $7,7 \pm 0,31$ и $10,4 \pm 0,55$ дня ($p \leq 0,05$) соответственно).

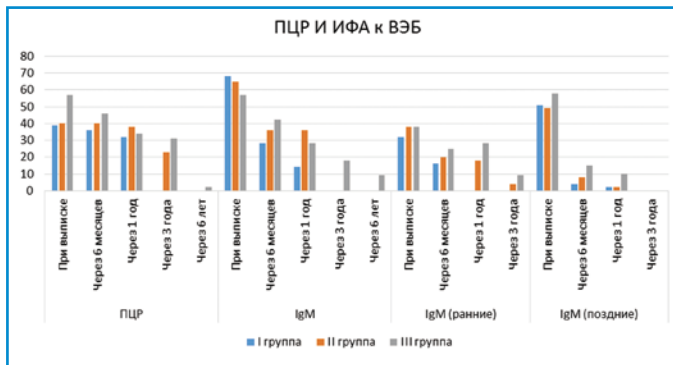


Рис. 6. Показатели ПЦР и иммуноглобулинов крови в катмнезе у детей из трех групп, переболевших ИМ средней степени тяжести

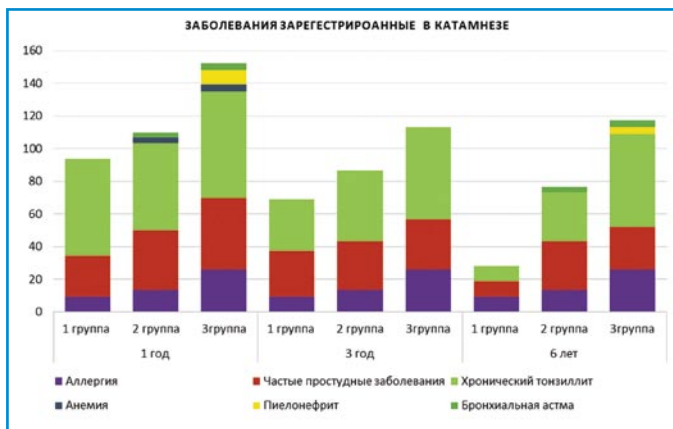


Рис. 7. Заболевания, зарегистрированные в катмнезе у детей из трех групп, переболевших ИМ средней степени тяжести

С целью определения эффективности проводимой терапии пациенты из трех обследуемых групп находились под наблюдением после проведенного лечения в течение 6 лет. Частота возникновения различных заболеваний (острых респираторных, аллергических процессов, хронических соматических заболеваний и др.) оценивалась при обращении пациентов за медицинской помощью и по анализу данных лабораторного обследования.

Как видно из рис. 4, гепатомегалия сохранялась при выписке у пациентов всех трех групп, наибольший процент больных с гепатомегалией был в III группе наблюдения. Через 1 месяц после выписки из стационара симптомы гепатомегалии сохранялись в I группе у 20%; во II группе у 30% пациентов; в III группе обследуемых у 66%. К трем годам наблюдения гепатомегалия регистрировалась только у пациентов II и III групп. Спленомегалия через 1 месяц после выписки из стационара наблюдалась у пациентов I и II групп у 10%, в III группе — у 14% обследуемых. Через 1 год наблюдения в первой группе пациентов симптомов спленомегалии уже не наблюдалось, тогда как у пациентов II и III групп спленомегалия регистрировалась до 3 лет наблюдения. Лимфаденопатия во всех трех группах регистрировалась на протяжении 6 лет наблюдения.

Как видно из рис. 5, во всех трех группах нормализация числа моноцитов и атипичных мононуклеаров крови происходила через 1 год после перенесенного заболевания, к 3 годам отмечалась нормализация СОЭ. Лейкоцитоз регистрировался до 1 года наблюдения во всех трех группах. Относительный лимфоцитоз сохранялся у пациентов I и II групп до 3 лет, а в III группе даже до 6 лет наблюдения. При поступлении отмечалось только увеличение показателя АЛТ в 2 раза, тенденция к нормализации показателя отмечалась во всех трех сравниваемых группах к моменту выписки. Изменения в био-

химическом анализе крови проявлялись умеренным повышением АЛТ и АСТ после выписки во всех трех группах обследуемых только в течение первого месяца после выписки.

Большой интерес представляет собой динамика показателей ПЦР и специфических иммуноглобулинов.

Положительные показатели ПЦР и IgM наблюдались в течение 3 лет после выписки из стационара во всех трех группах, а через 3 года только во II и III группах. Через 6 лет после перенесенного заболевания во всех трех группах детей отмечались отрицательные показатели ПЦР и IgM, за исключением 2 детей III группы наблюдения.

Как показано на рис. 7, во всех трех группах у детей отмечались частые простудные заболевания, хронический тонзиллит и аллергия. Во II и III группах у детей была зарегистрирована анемия через 1 год после перенесенного заболевания. В III группе обследуемых у детей были зарегистрированы пиелонефрит и бронхиальная астма, которые перешли в хроническое течение и регистрировались в течение всех 6 лет наблюдения.

Выводы

1. При проведении терапии Анафероном детским и Вифероном отмечается более быстрое исчезновение ряда клинических симптомов и нормализация лабораторных показателей у детей, больных острым инфекционным мононуклеозом, по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию, при этом наиболее эффективным в этот период оказалось лечение Анафероном детским.
2. При наблюдении в течение 6 лет после выписки трех групп детей, получавших в острый период три разных вида терапии, оказалось, что более раннее исчезновение клинических проявлений (лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия), нормализация лабораторных показателей (ОАК, БАК, ИФА, ПЦР) выявляются у детей, получавших Анаферон детский.
3. При наблюдении в катмнезе в группе детей, получавших терапию Анафероном детским, по сравнению с лечением Вифероном и патогенетической терапией несколько реже регистрировались острые вирусные инфекции с затяжным течением, а также и другие заболевания неинфекционной этиологии. ■

Литература

1. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Григорян А. В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2007. № 7. С. 36–41.
2. Чуйкова К. И., Журавлева Л. А. Эффективность лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 66–69.
3. Крамарев С. А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus Amicus. 2003. № 4. С. 8–9.
4. Блохина Е. Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2. № 3. С. 65–70.
5. Karrera U., Nadalb D. Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose // Schweiz Med Foru. 2014. Vol. 11 P.226–232.
6. Luzuriaga K., Sullivan J. L. Infectious mononucleosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1993–2000.
7. Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Современные подходы к лечению Эпштейна-Барр вирусных инфекций у взрослых // Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 64–68.
8. Железникова Г. Ф., Васькина Л. И., Монахова Н. Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунология, аллергология, инфектология. 2000. № 4. С. 84–94.
9. Симованьян Э. Н., Сизякина Л. П., Сарычев А. М. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей // Доктор.Ру. 2006. № 2. С. 34–42.

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	22.11–05.12	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	29.11–26.12	1 мес
Двигательные расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.11–26.12	1 мес
Поражение почек в практике клинициста	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	25.11–22.12	1 мес
Акушерство и гинекология (с курсом гинекологии детского возраста)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	29.11–26.12	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, хирурги, инфекционисты, дерматологи, оториноларингологи	29.11–26.12	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
Вирусные гепатиты	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии л/ф, Москва	Инфекционисты, терапевты, врачи других специальностей	12.12–24.12	0,5 мес
Современные возможности ранней диагностики предраковой патологии и начальных стадий рака	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, эндоскописты	28.11–23.12	1 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи, врачи общей практики, терапевты	28.11–23.12	1 мес
Оториноларингология	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи	17.10–25.11	1 мес
Актуальные вопросы психосоматических и пограничных психических расстройств	РНИМУ, кафедра психиатрии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, неврологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики	28.11–23.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	01.12–28.12	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Клинические микологи	28.11–24.12	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	02.12–29.12	1 мес

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 ПАО «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 1980 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 1980 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 2016 г.

16+

Реклама

Оригинальный детский противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ любой вирусной этиологии, в том числе гриппа у детей с 1 месяца жизни¹



Пер.№ 000372/01

- Снижает риск возникновения ОРВИ и гриппа у детей более, чем в 2 раза²
- При профилактическом приёме поддерживает высокую готовность организма к встрече с вирусом³
- В ответ на инфекцию избирательно повышает способность клеток производить ИФН-γ и ИФН-α/β и повышает чувствительность рецепторов к интерферонам³



1. На основе инструкции по медицинскому применению препарата Анаферон детский
2. В.А.Петров, А.В.Горелов, Детские инфекции №3, 2012
3. И.К.Волков, Н.А.Геппе, Трудный пациент №2, т 12, 2014

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
Тел./факс: (495) 276-15-71, www.materiamedica.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ