

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 12 2016

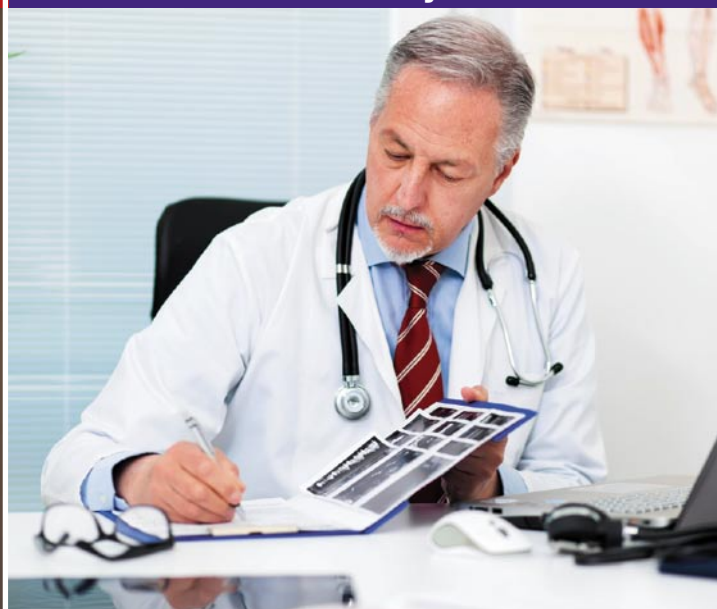
Симпозиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Беременность у женщин с герпесвирусной инфекцией
- Эпидемиологический контроль в акушерском стационаре
- Нарушение сократительной деятельности матки
- Математическая модель вероятности немассивной ТЭЛА

Коллоквиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение
- Лечение больных остеопорозом: вопросы диагностики и лечения
- Синдром микропении у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика

Страничка педиатра

• Риносинусит или банальная «простуда» • Иерсиниоз • Лечение и профилактика респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей • Адаптированная молочная смесь для детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании

Актуальная тема

• Гепатопротекторы при псориазе • Грипп у взрослых в эпидемическом сезоне 2016 года • Варикозная болезнь нижних конечностей и остеоартроз коленных суставов • Переломы проксимального отдела головки плечевой кости • Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли при обнаружении герпесвирусов в урогенитальном тракте • Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта • Иммуноterapia в лечении злокачественного наружного отита • Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ • Алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

НЕ ДАЙТЕ КАШЛЮ РАЗЫГРАТЬСЯ!

БЕЗ КРАСИТЕЛЕЙ
БЕЗ САХАРА



СИРОП ДЛЯ ДЕТЕЙ

SANDOZ A Novartis Division

Реклама

Рег. номер ЛП-002668: МНН: ацетилцистеин (acetylcysteine) ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3, тел.: (495) 660-75-09 www.sandoz.ru

Препарат АЦЦ® применяется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты. Кашель является одним из симптомов таких заболеваний.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

RU1608515482

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Лечащий Врач

№12 декабрь 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. Вереysкая, 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



Дорогие коллеги!

Вот и пролетел еще один год.

На пороге — новый, 2017-й.

*Я поздравляю всех наших авторов и читателей
журнала с наступающим Новым Годом и хочу
пожелать мирного неба над головой,
твердой земли под ногами
и уверенности в завтрашнем дне!*

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



Лечащий Врач

Medical Journal

Декабрь 2016, № 12

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Особенности нарушений микробиоценоза влагалища во время беременности у женщин с герпесвирусной инфекцией/ Т. Н. Савченко, Ю. Э. Доброхотова, В. А. Алешкин, О. В. Макаров, М. И. Агаева, С. С. Афанасьев, И. А. Кофиади, Е. А. Воропаева. 8

Features of microbiocenosis of the vagina during pregnancy in asymptomatic and latent herpes viral infection/ T. N. Savchenko, Yu. E. Dobrokhotova, V. A. Aleshkin, O. V. Makarov, M. I. Agayeva, S. S. Afanasiev, I. A. Kofiadi, E. A. Voropaeva, 8

Система эпидемиологического контроля в акушерском стационаре многопрофильной больницы/ В. Н. Кузьмин 12

System of epidemiologic supervision in obstetrical department of multi-faceted hospital/ V. N. Kuzmin. 12

Биорегуляция в профилактике нарушений сократительной деятельности матки/ В. А. Крамарский, Ю. В. Трусков 17

Bioregulation in prevention of uterine activity disorders/ V. A. Kramarsky, Yu. V. Trusov. 17

Математическая модель клинического определения вероятности немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих менопаузальную гормональную терапию/ Л. И. Тюкалова, И. Б. Павлова, Е. В. Коремнина, Л. С. Сотникова, Н. Н. Варлакова, С. В. Семенова 20

Mathematical model of clinical forecasting chance for non-massive pulmonary embolism in women taking menopausal hormone therapy without control/ L. I. Tyukalova, I. B. Pavlova, E. V. Koremina, L. S. Sotnikova, N. N. Varlakova, S. V. Semenova 20

Под стекло 24

Under the glass 24

Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение/ В. В. Смирнов, Г. Е. Леонов. 26

Epigenetics: theoretical aspects and practical value/ V. V. Smirnov, G. E. Leonov. 26

Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения/ О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклистов, Н. В. Демин 31

Treatment of patients with osteoporosis in clinical practice: the issues of diagnostics and treatment/ O. A. Nikitinskaya, N. V. Toroptsova, A. Yu. Feklistov, N. V. Demin. 31

Синдром микропении у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика/ В. В. Смирнов, А. А. Никитин 36

Micropenia syndrome in children and teenagers: pathogenesis, clinical picture, diagnostics/ V. V. Smirnov, A. A. Nikitin 36

Риносинусит или банальная «простуда» у детей/ Е. П. Карпова. 42

Rhinosinusitis in pediatric practice/ E. P. Karpova 42

Страничка педиатра
Pediatrician's page
Актуальная тема
Topical theme
Alma mater

Иерсиниоз у детей: актуальность проблемы, клинический случай/	
Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова	46
Yersiniosis in children — the urgency of the problem, clinical case/	
G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova	46
Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей/	
Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, О. В. Кладова, А. Е. Анджель, А. В. Денисова	48
Immunomodulators of microbial origin in treatment and prevention of respiratory infections in children with long and frequent diseases/	
F. S. Kharlamova, O. V. Shamsheva, O. V. Kladova, A. E. Angel, A. V. Denisova	48
Опыт применения адаптированной молочной смеси у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании/	
Н. И. Кулакова, Л. К. Антонова, Е. А. Близнецова	51
Experience in using the milk mixture in infants on artificial feeding/	
N. I. Kulakova, L. K. Antonova, E. A. Bliznetsova	51
Возможности гепатопротекторов при псориазе/	
Н. Г. Кочергин	54
Possibilities of hepatoprotectors in therapy of psoriasis/	
N. G. Kochergin.	54
Грипп у взрослых в эпидемическом сезоне 2016 года и возможности противовирусной терапии/	
Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова, Я. С. Ульянова, В. В. Проворова, М. А. Литвинова, И. В. Куимова, Л. М. Панасенко	58
Influenza in adults in the epidemic season 2016 and opportunities of antiviral therapy/	
N. I. Khokhlova, E. I. Krasnova, Ya. S. Ulyanova, V. V. Provorova, M. A. Litvinova, I. V. Kuimova, L. M. Panasenکو.	58
Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов?/	
Е. В. Зубарева, О. М. Лесняк	64
Does lower extremity varicose disease influence manifestations of knee osteoarthritis?/	
E. V. Zubareva, O. M. Lesnyak	64
Перелом проксимального отдела головки плечевой кости: благополучный и осложненный исход лечения/	
А. В. Лифанов, Л. Т. Левченко, Л. Б. Резник	68
Proximal humeral fractures: successful and adverse outcomes for treatment/	
A. V. Lifanov, T. L. Levchenko, L. B. Reznik	68
Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли при обнаружении герпесвирусов в уrogenитальном тракте/	
В. П. Ковалык, В. В. Евдокимов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, Е. Е. Брагина, О. В. Масалова, Е. И. Леснова, М. А. Гомберг, А. А. Куш.	71
Analysis of the results of complex treatment of patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome with detection of herpes viruses in the urogenital tract/	
V. P. Kovalyk, V. V. Evdokimov, V. V. Malinovskaya, E. N. Vizhlova, E. E. Bragina, O. V. Masalova, E. I. Lesnova, M. A. Gomborg, A. A. Kushch.	71
Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта/	
А. А. Зубарева, Е. Н. Чичерина	77
Acute coronary syndrome and pathology of upper gastrointestinal tract/	
A. A. Zubareva, E. N. Chicherina.	77
К вопросу применения иммунотерапии в лечении злокачественного наружного отита (клинический случай)/	
В. Г. Сенченко, Т. М. Приставко, И. Е. Берест.	82
On the issue of use of immunotherapy in the treatment of malignant otitis externa (a clinical case)/	
V. G. Senchenko, T. M. Pristavko, I. E. Berest.	82
Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ/	
Ю. М. Колонтарева, Е. Н. Барабанова	85
Combined bronchial spasmolytics in COPD therapy/	
Yu. M. Kolontareva, E. N. Barabanova.	85
Алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи/	
М. А. Уфимцева, В. В. Петкау, А. С. Шубина, Д. Е. Емельянов, А. В. Дорофеев, К. Н. Сорокина	92
Algorithms for early diagnosis of melanoma/	
M. A. Ufimtseva, V. V. Petkau, A. S. Shubina, D. E. Yemelianov, A. V. Dorofeev, K. N. Sorokina	92
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

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)

Запущена международная обучающая программа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти во всем мире. В России показатель смертности от ССЗ остается высоким и превосходит показатели большинства стран Западной Европы.

Компания Pfizer сообщает в пресс-релизе, что для борьбы с ССЗ запущена образовательная программа «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний», разработанная совместно с Американской коллегией кардиологов (АКК). В России программа стартует в начале 2017 года.

Врачи и медицинские учреждения из 10 стран мира получают доступ к инновационной обучающей программе профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которая включает новейшие научные данные и технологии для обеспечения учебного процесса, а также дает доступ к ресурсам и практическим навыкам, необходимым для снижения роста заболеваемости, и информацию для пациентов для поддержания их здоровья.

С учетом предыдущей кардиологической образовательной программы, стартовавшей в январе 2016 года в Китае и имевшей огромный успех, принято решение расширить обучающую программу и сделать ее доступной для тысяч врачей из России, Саудовской Аравии, Египта, Объединенных Арабских Эмиратов, Мексики, Аргентины, Индонезии, Вьетнама и Малайзии.

Участники программы будут обучаться по современной системе с применением вебинар-технологий. Тематики занятий включают первичное предупреждение кардиологических заболеваний среди пациентов с множественными факторами риска и вторичную профилактику для пациентов, перенесших ССЗ. В России программа будет реализована в партнерстве с Российским кардиологическим обществом.

Минздрав предложил усилить ответственность за нападение на медработников

Минздрав разработал поправки к Уголовному кодексу (УК), ужесточающие ответственность за посягательство на жизнь и здоровье медработников во время выполнения профессиональных обязанностей. Максимальное наказание по новой статье предполагает пожизненное лишение свободы. Представители врачебного сообщества считают, что поправки необходимы, в Госдуме комментируют проект с осторожностью.

Минздрав предлагает внести в УК РФ новую ст. 238 — «Посягательство на медработника в связи с осуществлением профессиональных обязанностей». Так, применение насилия, не опасного для жизни или здоровья, либо угроза применения насилия будут наказываться штрафом в размере до 200 тыс. руб. или лишением свободы на срок до пяти лет. Случаи насилия, опасного для здоровья, будут грозить лишением свободы на срок до десяти лет. Посягательство на жизнь медработника будет наказываться лишением свободы на срок от 12 до 20 лет либо пожизненным лишением свободы. Предполагается, что законопроект вступит в силу 1 июля 2018 года. «Я думаю, медицинское сообщество примет поправки с большой радостью, потому что мало что в последнее время было направлено на защиту прав медицинских работников», — отмечает директор НИИ организации здравоохранения Д. Мелик-Гусейнов.

Пресс-служба Общественной палаты РФ приводит слова члена ОП РФ Л. Виноградовой: «Минздрав предлагает внести в УК РФ новую ст. 238. Профессия врача — одна из самых социально значимых, следовательно, за покушение на жизнь человека, оказывающего медицинскую помощь, должна быть ужесточена уголовная ответственность. Вместе с тем я бы призвала законодателей к взвешенному подходу при принятии решения по этому вопросу, поскольку вырисовывается неприглядная картина: на многочисленные эпизоды ненадлежащего исполнения врачами своих обязанностей, приведшего к смерти пациентов, субъекты законодательной инициативы не реагируют. Не замечено обсуждение законопроектов, направленных

на установление справедливого наказания для нерадивых работников, принявших клятву Гиппократов.

Так, за неоказание помощи больному без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать в соответствии с законом или со специальным правилом, если это повлекло по неосторожности смерть больного либо причинение тяжкого вреда его здоровью, частью второй статьи 124 Уголовного кодекса Российской Федерации предусмотрено самое строгое наказание в виде лишения свободы на срок до четырех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

Согласно части третьей статьи 293 УК РФ, за халатность, то есть неисполнение или ненадлежащее исполнение должностным лицом своих обязанностей вследствие недобросовестного или небрежного отношения к службе либо обязанностям по должности, если это повлекло по неосторожности смерть двух или более лиц, предусмотрено самое строгое наказание в виде лишения свободы на срок до семи лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

Видят ли авторы законодательной инициативы разницу, которую повлечет принятие указанной поправки в Уголовный кодекс? Не слишком ли большой отрыв от семи лет до «пожизненного»? И не нужно ли, регламентируя ответственность за «посягательство на медицинского работника», одновременно усилить ответственность этого работника за жизни других людей?»

Упорядоченные лентивирусные CRISPR-библиотеки отмечены наградой в категории «Аналитика и тестирование»

Компания «Мерк» получила престижную награду R&D 100 Award за разработку упорядоченных лентивирусных CRISPR-библиотек (Sanger Arrayed Lentiviral CRISPR Libraries) — первых подобных библиотек на основе технологии CRISPR. Победители были объявлены 3 ноября на 54-й ежегодной торжественной церемонии R&D 100 Awards. Данная премия в области передовых инновационных научно-технологических достижений известна как своего рода «Оскар для ученых».

В пресс-релизе компании, посвященном данному событию, приводятся слова У. Батры, члена исполнительного совета и управляющего директора подразделения «Лайф Сайнс»: «Успехи в разработке средств генной инженерии, такие как технология CRISPR, позволяют нашим клиентам создавать новые средства для лечения сложнейших нарушений здоровья. Мы продолжим сотрудничать с представителями международного научного сообщества, чтобы ускорить процесс внедрения инноваций и предоставить людям в любой точке мира возможность прожить полноценную здоровую жизнь».

Разработка — упорядоченные лентивирусные CRISPR-библиотеки (Sanger Arrayed Lentiviral CRISPR Libraries) — победила в категории «Аналитика и тестирование». Это первые упорядоченные лентивирусные библиотеки CRISPR на основе генома мышей и человека, предназначенные для выделения и скрининга генов. Они позволяют выявлять гены, отвечающие за устойчивость к лекарственным препаратам, определяющие склонность человека к определенным заболеваниям, а также влияющие на большое количество других биологических процессов. Исследователи могут использовать библиотеку целиком для скрининга всего генома или выбрать конкретные гены и генные последовательности для скрининга соответствующих клонов.

Поддержка старшего поколения в России

В Общественной палате РФ состоялся круглый стол «Социальные инвестиции в программы поддержки старшего поколения в России. Как добиться системности и результативности?». Организатором выступила Комиссия ОП РФ по социальной политике, трудовым отношениям и качеству жизни граждан, сообщает пресс-служба Общественной палаты РФ.

В последние годы в России наметился значительный рост социальных и благотворительных программ, направленных на поддержку старшего поколения.

Благодаря получаемой помощи люди старшего поколения вовлекаются в общественную активность, получают медицинскую и психологическую помощь, осваивают новые технологии, находят работу или сами создают рабочие места. Рост социальных инвестиций в программы поддержки людей «серебряного» возраста благоприятно сказывается на качестве жизни пожилых в регионах.

Как можно измерить эффективность реализуемых программ? Каким образом повысить эффективность социальных инвестиций? Какие проекты в сфере поддержки пожилых наиболее интересны бизнесу и фондам? Эти и другие важные вопросы обсудили участники круглого стола, в котором приняли участие эксперты, представители бизнеса, СМИ, некоммерческих организаций, частных и корпоративных фондов, органов власти: руководитель программ Благотворительного фонда Елены и Геннадия Тимченко В. Самородов, директор АНО «Эволюция и филантропия» О. Евдокимова, директор по коммуникациям и связям с общественностью, аффилированные компании «Филип Моррис Интернэшнл» в России И. Жукова, директор Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ» М. Черток, президент благотворительного фонда «Система» Е. Чернышкова, советник заместителя председателя правления АО «ОМК», член попечительского совета БФ «ОМК-Участие» А. Кастровец, исполнительный директор Фонда социально-экономической поддержки регионов «СУЭК-РЕГИОНАМ» М. Лисовая.

«Зона риска»: ТОП-5 стран, где российские туристы чаще всего попадают в неприятности

Составлен список стран, в которых путешествующие россияне чаще всего испытывали проблемы со здоровьем в 2016 году и были вынуждены обращаться в свою страховую компанию за организацией медицинской помощи, сообщает аналитический центр компании «АльфаСтрахование».

На первом месте оказалась Болгария, на нее приходится 7,3% всех обращений застрахованных. Вторую строчку занимает Испания — 5,4% обращений. Таиланд (4,2%) замыкает тройку «лидеров». На четвертом месте находится Индонезия — 4% обращений, на пятом — Индия (2,9%).

Среди популярных причин обращений в Болгарии отмечены такие проблемы, как ОРВИ и ОРЗ (45% от обращений из страны), расстройства желудка и отравления (18%), ушибы, переломы и травмы различной степени тяжести (11%), конъюнктивиты и прочие заболевания глаз (5%).

В Испании самой частой причиной обращений россиян стали также простуды (41% от общего числа обращений в стране). На втором месте — заболевания желудочно-кишечного тракта и расстройства пищеварения (15%), на третьем — травмы (14%).

Одно из самых популярных и любимых направлений для отдыха у россиян — Таиланд принес путешественникам следующие проблемы: 30% обращений к страховой компании пришлось на отравления, по 16% на ЛОР-заболевания и простуды. Частой причиной обращений являются также укусы животных (кошек, собак, обезьян, морских обитателей) — 13% всех страховых случаев.

В Индонезии помимо традиционных для этого региона обращений в связи с проблемами ЖКТ (15%), простудами и ЛОР-заболеваниями (13%), травмами (6%), отмечается также как обычная лихорадка, так и характерная для тропического климата лихорадка Денге (10%).

В Индии путешественники часто обращались в страховую компанию при острых расстройствах желудка (33%), простудах и вирусных инфекциях (24%), реже среди обращений резаные раны (4%), полученные чаще всего в ходе ДТП, зубная боль (2%).

При этом с каждым годом растет число нетипичных обращений от туристов, и все чаще наши соотечественники подвергаются укусам. Кто в последние несколько лет наших отдыхающих соотечественников только

не кусал — от амёб до белок и даже пираний. Лидирует животный мир стран Юго-Восточной Азии (66,7% от всех укусов). Чаще всего туристов кусают в Таиланде (28,6% от всех укусов). На первом месте медузы (42,9% от числа укушенных в стране), далее следуют собаки (31%) и насекомые (14,3%). Кошки и обезьяны кусают россиян чуть реже — 7,1% и 2,3% соответственно.

Чуть меньше укушенных в Индонезии (16,3%). Наибольшее число неприятностей с туристами происходило в 2011–2016 гг. из-за собак (45,8% от числа укушенных). Не нашла общий язык с обезьянами и была укушена, видимо в силу собственного любопытства и желания быть ближе к природе, почти треть туристов (29,1%). От насекомых пострадали еще 16,7%. Третье по популярности животное, не спешащее налаживать диалог с нашими соотечественниками в Индонезии, — белка. С жалобами на их укусы обратилось 4,2% от общего числа укушенных в этой стране.

В европейских странах обращений с укусами меньше (13,6% от всех укусов). В Болгарии туристов кусали только насекомые. А в Испании туристы страдали от лошадей, в Латвии и Бельгии — от клещей. Но если с насекомыми и клещами ничего нельзя поделать, нужно только рассчитывать на их благоразумие, то при непреодолимом желании погладить кошек, собак, лошадей, обезьян стоит все же убедиться в том, что животное не против, а еще лучше — вовсе не делать этого. Иногда не стоит даже умиляться рыбкам в водоемах: есть случай нападения пираний на туристов в Боливии.

Национальный рейтинг трезвости субъектов РФ — 2016

Федеральный проект «Трезвая Россия» и Экспертно-аналитический центр при Общественной палате представили «Национальный рейтинг трезвости субъектов РФ — 2016», сообщает пресс-служба Общественной палаты РФ.

Самым «трезвым» регионом стала Чеченская Республика, на последней позиции — Магаданская область. Согласно документу, самыми малопьющими субъектами стали Чеченская Республика, Ингушетия и Дагестан, самыми проблемными — Магаданская область, Чукотский автономный округ и Коми. Москва заняла средние позиции.

В регионах, где высок уровень потребления алкоголя, губернаторы недостаточно внимания уделяют госпрограммам, направленным на борьбу с алкогольной зависимостью, считает руководитель проекта «Трезвая Россия», член ОП РФ С. Хамзаев.

Степень «трезвости» региона вывели, используя данные за 2015 год из открытых источников и ведомственной статистики по каждому региону. Ориентировались по показателю числа умерших в целом и умерших от отравления алкоголем; численности больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозом «алкоголизм» и «алкогольные психозы»; числу преступлений, совершенных лицами, находящимися в состоянии алкогольного опьянения. Интересовало составителей и то, сколько было продано алкогольной продукции в регионе, а также количество часов и дней, в которые действовал запрет на продажу алкоголя.

Итоговый балл трезвости для каждого региона исчислялся путем суммирования занятых этим регионом мест по каждому из перечисленных критериев. Так, самым благополучным регионом стала Чеченская Республика (12,80). За ней в десятке трезвости: республики Ингушетия (14,51), Дагестан (15,11), Карачаево-Черкесия (22,02), Кабардино-Балкария (23,14) и Калмыкия (24,95), затем Ставропольский край (25,30), Белгородская область (25,39), Северная Осетия — Алания (25,97) и Ростовская область (26,07). Москва в рейтинге заняла 28-е место — ее балл трезвости 33,39, Московская область на 56-м месте (37,61).

Регионами с высоким процентом алкоголезависимых стали Магаданская область (46,63), Чукотский автономный округ (45,12), Коми (44,98), Амурская область (44,81), Пермский край (44,55), Карелия (44,54), Бурятия (44,35), Сахалинская область (44,08), Нижегородская область (42,86), Камчатский край (42,12).



Энгистол®

Натуральный
комплексный
препарат для лечения
гриппа и ОРВИ

Препарат **Энгистол**, выпускаемый в Германии, применяется для лечения простудных заболеваний и гриппозных состояний. Он устраняет наиболее типичные для простуды симптомы (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) за счет активизации неспецифических защитных механизмов организма. Компоненты препарата **Энгистол** противодействуют вирусам¹⁻², вызывающим простудные заболевания и грипп, поддерживая иммунитет и укрепляя его в холодные месяцы. **Энгистол** обладает комплексным действием.

Препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в день, а в остром начальном периоде болезни – по 1 таблетке каждые 15 минут. Препарат применяется и для профилактики ОРВИ и других инфекций.

1. Oberbaum M et al. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. J Alt Compl Med 2005; 11(5): 855-862

2. Heilmann A. A combination preparation as a prophylactic for flu and common colds. Biol Ther 1994; 7(2): 249-253

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



Реклама

Регистрационное удостоверение П №013497/01

-Heel
www.heel.com

Особенности нарушений микробиоценоза влагалища во время беременности у женщин с герпесвирусной инфекцией

Т. Н. Савченко*, доктор медицинских наук, профессор
 Ю. Э. Доброхотова*, доктор медицинских наук, профессор
 В. А. Алешкин**, доктор биологических наук, профессор
 О. В. Макаров*, доктор медицинских наук, профессор
 М. И. Агаева*,¹
 С. С. Афанасьев**, доктор медицинских наук, профессор
 И. А. Кофиади***, доктор биологических наук
 Е. А. Воропаева**, кандидат биологических наук

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

** ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

*** ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Резюме. В статье обсуждается роль герпесвирусной инфекции (ГВИ) в патогенезе дисбиотических нарушений нижнего отдела гениталий. Представлены результаты клинико-лабораторного обследования 60 женщин в период беременности. Выявлено наличие взаимосвязи между различными формами течения ГВИ и нарушением микробиоценоза влагалища во время беременности.

Ключевые слова: герпесвирусы, микробиоценоз, беременность.

Abstract. The article discusses the role of herpes viral infection (HVI) in the pathogenesis of dysbiotic disorders of the lower urogenital tract in women. Here we present the results of clinical and laboratory examination of 60 women during pregnancy. The correlation between different forms of HVI and the clinical state of microbiocenosis of the vagina during pregnancy was defined.

Keywords: herpes viruses, microbiocenosis, pregnancy.

В последние годы отмечается тенденция неуклонного роста числа инфекционных заболеваний и дисбиотических нарушений органов репродуктивной системы женщины, которые влекут за собой серьезные нарушения социальной, менструальной и репродуктивной функций женщин [1]. Известно, что микробиоценоз влагалища выполняет важную роль в локальной противоинфекционной защите органов репродуктивной системы. Большое количество урогенитальных инфекций, в том числе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), приводит к нарушению биоценоза влагалища, в результате чего увеличивается удельный вес воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), бесплодия, невынашивания беременности (НБ), внутриутробного инфициро-

вания плода (ВУИ) и других патологий беременности [1].

Микробиоценоз влагалища представляет собой экологическую нишу, включающую в себя плоский эпителий влагалища, вагинальный секрет и вагинальную микрофлору, состоящую из индигенных и транзитных микроорганизмов [1, 2]. К представителям индигенной флоры влагалища относится обширная группа лактобактерий, которым принадлежит важная роль в поддержании колонизационной резистентности (КР) влагалища и локального иммунитета слизистых оболочек гениталий [3]. Во время беременности микробиоценоз влагалища претерпевает следующие физиологические изменения: под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища становится значительно толще, увеличивается выработка гликогена, pH влагалища смещается в кислую сторону, в связи с чем создаются благоприятные условия роста и жизнедеятельности

лактобактерий. По мере прогрессирования беременности снижается уровень микробной обсемененности влагалища, при максимальном доминировании лактобацилл, что способствует поддержанию высокого уровня КР слизистой влагалища на протяжении всей беременности. Несмотря на комплекс мероприятий во время беременности, направленных на повышение противомикробной резистентности слизистых оболочек половых путей, отмечается высокая частота инфекционно-воспалительных процессов органов репродуктивной системы среди беременных женщин [1].

Известно, что снижение КР слизистых оболочек влагалища приводит к развитию хронических форм ВЗОМТ, затрудняет элиминацию инфекционных агентов, способствует НБ и ВУИ плода [4]. Наряду с нормальной микрофлорой в защите слизистых репродуктивного тракта важную роль выполняет иммунологическая реактивность [4].

¹ Контактная информация:
 Madlen1690@mail.ru

Результаты бактериологического посева отделяемого половых путей

Таблица 1

Выявленные микроорганизмы	I группа, n = 35		II группа, n = 25	
	Частота обнаружения, %	Интенсивность колонизации Ig, КОЕ/г	Частота обнаружения, %	Интенсивность колонизации Ig, КОЕ/г
<i>Lactobacillus</i> spp.	77,1	6 (4,3–7)	92*	6 (5–7)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0	0 (0–0)	0	0 (0–0)
<i>Klebsiella</i> spp.	8,57*	3 (3–3)	0	0 (0–0)
<i>Enterococcus</i> spp.	11,4	3 (2,5–4,5)	8	4 (3,8–4)
<i>E. coli</i>	14,2*	3 (2,5–5)	4	4 (4–4)
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,7	3 (2,5–3,5)	4	7 (5,5–7)
<i>Streptococcus</i> spp.	2,8	2 (2–2)	8	7 (6,5–7)
<i>Streptococcus parvulus</i>	5,7	4 (4–4)	4	2,5 (2,3–2,8)
<i>Peptostreptococcus anaerobis</i>	0	0 (0–0)	12*	3 (3–3)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0 (0–0)	12*	3 (3–3)
<i>Candida</i> spp.	28,5	4 (3–6)	24	6 (4,5–6,5)

Примечание. * Достоверность различий между группами — $p < 0,05$.

Долгое время дисбиотические нарушения флоры влагалища связывали с условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [1, 5]. Однако наличие вирусной инфекции приводит к нарушению КР в большей степени, вследствие снижения иммунной реактивности макроорганизма [4, 6]. Наиболее частой формой вирусной инфекции гениталий является герпесвирусная инфекция (ГВИ) [1, 6]. Герпесвирусы (ГВ) способны поражать практически все органы и системы, вызывая острую и латентную формы инфекции, они обладают иммуносупрессорным действием и способны к пожизненной персистенции в организме человека [6]. Наибольшую опасность ГВИ, в особенности ее активные формы, представляет во время беременности. Известно, что до 60% случаев НБ связано с ГВИ [6, 7]. Высокая частота инфицирования половых органов ГВ, их глобальное распространение, опосредованные ГВИ осложнения беременности, а также иммуномодулирующие свойства ГВ обосновывают возросший интерес к изучению влияния ГВИ на микрофлору влагалища в период беременности.

Несмотря на большой интерес к изучению особенностей биоценоза нижнего отдела гениталий и множество работ, посвященных этой проблеме, ряд вопросов остается неясным: не полностью изучены механизмы взаимодействия факторов микробиоценоза влагалища и локального иммунитета, не разработаны единые нормативные критерии оценки системы локального иммунитета, крайне мало сведений о влиянии ГВИ на состояние микрофлоры влагалища, открыта дискуссия по вопросам терапии вирусной инфекции и коррекции микробиоценоза во время беременности.

Целью настоящего исследования было изучить особенности микробиоцено-

за нижнего отдела гениталий во время беременности у женщин с различными формами ГВИ.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 60 беременных женщин I, II триместра гестации, в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,5 \pm 5,6$ года). Критериями включения пациенток в исследовательскую когорту явились: физиологическое наступление беременности, сроки гестации 8–20 недель, способность понять суть исследования, письменное согласие на проведение клинко-лабораторного обследования и обработку персональных данных, отсутствие эндокринных, аутоиммунных и генетических заболеваний. В исследовательскую группу не вошли беременные, ранее участвовавшие в программе вспомогательных репродуктивных технологий, пациентки с длительным приемом глюкокортикостероидных и цитостатических препаратов.

Всем пациенткам помимо стандартного общеклинического обследования проводились: микроскопическое исследование мазка отделяемого половых путей (из трех точек: уретра, влагалище, цервикальный канал); бактериологический посев вагинального содержимого; твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА) наборами ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, с целью определения титров специфических антител к вирусу простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ 1-го, 2-го типов), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ). Для определения ДНК ГВ в крови и изучения спектра возбудителей урогенитальных инфекций применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР), с использованием коммерческих тест-систем ФГУН ЦНИИЭ

Роспотребнадзора. Определение уровня неспецифических иммуноглобулинов (Ig) G, M, A, sIgA, SC в вагинальном секрете проводили путем радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. В работе использованы методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm SE$) с использованием параметрических (t-критерий Фишера–Стюдента) и непараметрических (U-критерий Вилкоксона) методов. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки соответствия полученных результатов теоретической гипотезе использовали χ^2 -критерий. Расчеты проводились с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 8.0.

Все обследованные женщины с учетом наличия прямых (обнаружение вирусной ДНК) и косвенных (наличие вирус-специфических IgM) признаков вирусной репликации, а также клинических проявлений ГВИ разделены на две группы: I (основная) группа с активным течением ГВИ и II группа (группа сравнения) с латентным течением ГВИ.

Результаты и обсуждение

По результатам клинко-лабораторного обследования у 35 (58,3%) женщин выявлены маркеры активной ГВИ, к которым отнесены наличие IgM в сыворотке крови и выявление вирусной ДНК в крови и в соскобном материале с цервикального канала (рис. 1). С наибольшей частотой у данных пациенток определялись IgM к ЦМВ (22,8%) и ДНК ВЭБ в крови (20%), ассоциации маркеров активации ГВИ отмечались в 28,5% случаев. Следует отметить, что клиническая манифестация инфекции в виде лабиального и/или генитального герпеса наблюдалась лишь у 4 женщин (11,4%), 10 (28,5%) женщин отме-

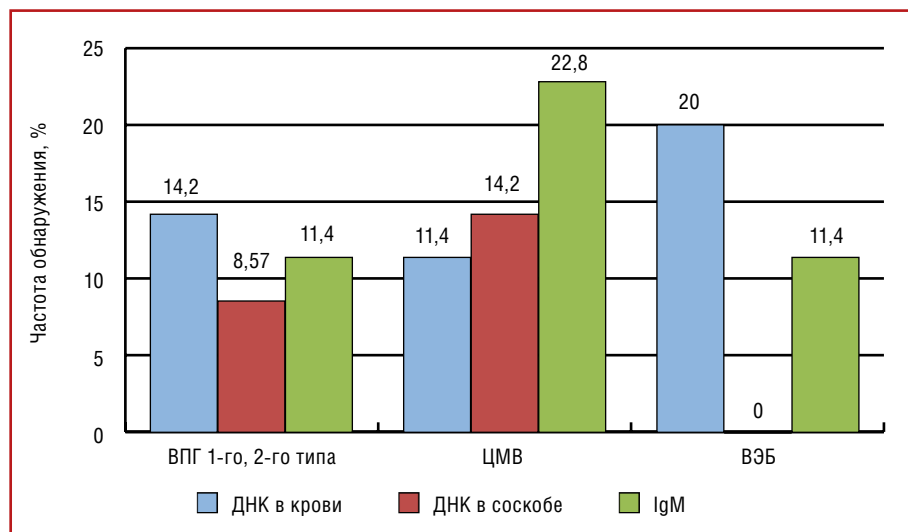


Рис. 1. Частота обнаружения маркеров острой ГВИ в I группе

Таблица 2

Частота встречаемости инфекционных возбудителей при ПЦР-диагностике урогенитальных соскобов

Выявленные микроорганизмы	Группы обследованных, n = 60			
	I группа, n = 35		II группа, n = 25	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2	5,7	2	4
<i>Mycoplasma hominis</i>	7	20*	3	12
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	8,57*	0	0,0
<i>Ureaplasma urealyticum/parvum</i>	8	22,8	7	20
<i>Cytomegalovirus</i>	5	14,2*	0	0,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	22	62,8*	9	36
ВПГ 1-го, 2-го типа	3	8,57*	0	0,0

Примечание. * Достоверность различий между группами — $p < 0,05$.

чали явления ОРВИ (что может быть проявлением атипичного течения ГВИ), в остальных случаях имела место бессимптомная активация ГВИ. Все беременные с признаками активной ГВИ отнесены в I группу. Группу сравнения составили 25 (41,6%) беременных с латентным течением инфекции, у которых по данным клинико-лабораторного обследования выявлены специфические IgG к ГВ в низких диагностических титрах, при отсутствии клинических и лабораторных признаков активации ГВИ.

При анализе данных микроскопического и бактериологического исследований отделяемого половых путей отсутствие роста лактобацилл выявлено у 9 (25,7%) женщин I группы и у 2 (8%) пациенток II группы ($p < 0,05$). За показатели нормоценоза влагалищного биотопа были приняты уровни лактобактерий не менее 6 lg КОЕ/г и количество УПМ не более 3 lg КОЕ/г [8]. Снижение количества лактобацилл менее 6 lg КОЕ/г определялось у 12 (34,25%) беременных основной группы и у 3 (12%) пациенток группы сравнения ($p < 0,05$).

Микрофлора вагинального биотопа обследованных беременных характеризовалась многообразием факультативных микроорганизмов, так, у 25 (71,4%) женщин I группы и у 4 (16%) обследованных II группы отмечено формирование 3–5 компонентных микробных ассоциаций. Среди представителей УПМ с наибольшей частотой высеивались грибы рода *Candida*, представители рода *Staphylococcus* и *Enterococcus* (табл. 1). Нами обнаружено достоверное преобладание ($p < 0,05$) частоты выявления *Klebsiella* spp. (8,57%) и *E. coli* (14,2%) в вагинальном содержимом среди беременных основной группы (табл. 1). Следует отметить, что у пациенток с латентной вирусной инфекцией определялась высокая частота роста анаэробных стрептококков (20%) по результатам бактериологического посева (табл. 1).

В связи с наличием различных изменений в микроэкологии влагалища обследованных женщин нами проведена оценка степени микробиологических нарушений влагалища согласно классификации, разработанной сотрудника-

ми МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, в которой выделяют нормоценоз, дисбиоз I степени (промежуточный тип), дисбиоз II степени (дисбактериоз) и дисбиоз III степени (вагинит) [4]. При оценке выраженности нарушений микробиотенноза влагалища среди обследованных женщин были выделены следующие 3 типа: нормоценоз, дисбиоз II степени (дисбактериоз) и дисбиоз III степени (вагинит). Нормоценоз влагалища определялся у 7 (20%) женщин I группы и у 12 (48%) женщин II группы, дисбиоз II степени выявлен у 8 (22,8%) беременных I группы и 6 (24%) беременных II группы. В то время как дисбиоз III степени диагностирован у 20 (57%) пациенток I группы и у 7 (28%) пациенток II группы. По результатам микроскопического исследования отделяемого цервикального канала признаки цервицита в I группе были выявлены у 17% женщин, в то время как во II группе у 8% женщин. При ПЦР-диагностике соскобного материала эндоцервикса установлено преобладание *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Gardnerella vaginalis* у беременных основной группы (табл. 2).

В результате проведенных исследований установлено, что дисбиотические нарушения микробиотенноза влагалища определялись как у беременных с активными, так и латентными формами вирусной инфекции. Однако при реплицирующих формах ГВИ в большем проценте случаев отмечалось снижение количества индигенной флоры, обеспечивающей КР слизистой влагалища и увеличение числа условно-патогенных микроорганизмов.

Помимо нормальной микрофлоры влагалища важное значение в поддержании противoinфекционной защиты органов репродуктивной системы женщины имеет локальный иммунитет слизистых оболочек, основным эффекторным звеном которого является система Ig. Во влагалищном содержимом и в слизи цервикального канала выявлены Ig всех классов. Известно, что в слизистой оболочке шейки матки присутствуют клетки, синтезирующие IgA, IgG, IgM, но в основном это плазматические клетки, синтезирующие IgA [5, 6]. При исследовании уровня неспецифических Ig во влагалищном содержимом у всех обследованных женщин отмечались сниженные значения IgG в сравнении со значениями контрольных групп других исследователей [8, 9], что может быть связано с физиологической иммуносупрессией во время беременности и длительной персистенцией ГВ в орга-

низме. В I группе у 9 (27%) выявлены IgM в концентрации $0,048 \pm 0,026$ мкг/мл, во II группе IgM обнаружены не были. Средние значения IgG в I группе соответствовали $1,003 \pm 0,05$ мкг/мл, во II — $0,056 \pm 0,023$ мкг/мл. Уровни IgA и его секреторной фракции sIgA составляли в I группе $0,098 \pm 0,024$ мкг/мл и $0,076 \pm 0,035$ мкг/мл соответственно, в то время как во II группе их уровень был $0,048 \pm 0,003$ мкг/мл и $0,023 \pm 0,012$ соответственно ($p < 0,05$). Концентрация SC в I группе составляла $0,028 \pm 0,015$ мкг/мл, во II группе SC не определялся (рис. 2). Результаты изучения локального иммунитета слизистых оболочек гениталий показали выраженные изменения иммунного статуса среди беременных I группы, которые проявлялись в значительном преобладании концентрации IgM, sIgA, SC в сравнении с таковыми у пациенток II группы. Высокие уровни IgM, sIgA, SC являются критерием острого инфекционно-воспалительного процесса, развивающегося на местном уровне, и формируют группы риска по невынашиванию беременности и осложнениям процесса гестации.

Анализ клинического течения и исхода беременности показал высокую частоту гестационных осложнений, а также более высокий удельный вес синдрома потери плода среди женщин группы I по сравнению с группой II. Так, прерывание настоящей беременности зарегистрировано у 10 (28%) пациенток основной группы, в группе сравнения данный показатель соответствовал нулю ($p < 0,05$). Угроза прерывания беременности диагностирована у 11 (31%) обследуемых основной группы, физиологическое течение беременности наблюдалось у 14 (40%) пациенток I группы, в то время как во II группе угроза прерывания беременности выявлена у 10 (40%) и физиологическое течение беременности у 15 (60%) женщин. Количество преждевременных родов имело место у 12 (34%) женщин I группы и у 6 (24%) женщин II группы.

Вышеизложенные данные демонстрируют выраженность дисбиотических нарушений влагалищного биотопа, снижение колонизационной резистентности слизистых оболочек нижнего отдела гениталий, а также изменение функционирования локального иммунитета слизистых оболочек при активном течении ГВИ. Литические формы ГВИ обосновывают высокий риск невынашивания беременности и ВУИ плода, оказывая не только эмбриотоксическое

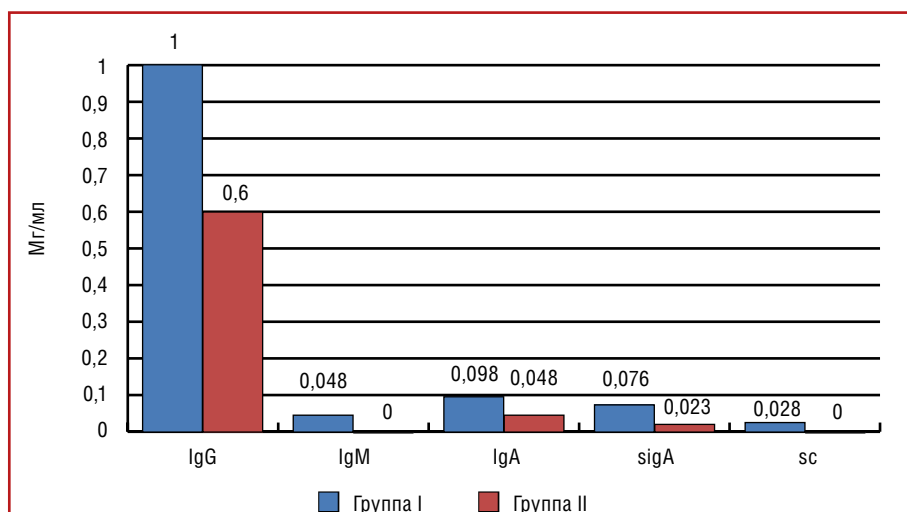


Рис. 2. Содержание иммуноглобулинов в вагинальном секрете женщин обследуемых групп

воздействие на плод, но и изменяя реактивность организма беременной женщины к аллоантигенам плода. Полученные результаты не противоречат данным большинства литературных источников, согласно которым при хронических вирусных инфекциях отмечаются нарушения в системе противомикробной защиты, состояния иммунореактивности организма женщины и связанное с этим развитие дисбиоза [10–12].

Несмотря на то, что маркеры активной ГВИ чаще обнаруживались в периферической крови, была выявлена и статистически подтверждена взаимосвязь между течением ГВИ и нарушением микробиоценоза влагалища, что свидетельствует о иммунорегуляторном свойстве ГВ как на локальном, так и на системном уровнях. С учетом вышеизложенных данных необходимость изучения микробиоценоза влагалища и факторов локального иммунитета, в особенности во время беременности, отягощенной ГВИ, не вызывает сомнений. ■

Литература

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. М.: МЕДпрессинформ, 2007. 462 с.
2. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Байракова А. Л., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. Мультиузловая концепция микробиоценоза биотопа человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 9. С. 83.
3. Макаров О. В., Алешкин В. А., Савченко Т. Н., Шайков К. А., Панурина Р. Л. Состояние местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов и влияние на него иммуномодулятора кипферон / Материалы юбилейного сборника, посвященного 200-летию
- ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и 80-летию совместной работы кафедры и больницы. М., 2002. С. 126–132.
4. Макаров О. В., Савченко Т. Н., Сумеди Т. Н., Гиммельфарб Е. И. Изменение показателей иммунитета на локальном уровне у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза М., 2002. С. 45–49.
5. Воронаева Е. А., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. Место микробиотопов и иммуноглобулинов влагалища в диагностике и оценке эффективности лечения уреоплазмоза у женщин. ФГУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ, 2005. 14 с.
6. Макаров О. В., Савченко Т. Н., Сумеди Т. Н., Доброхотова Ю. Э., Гиммельфарб Е. И. Изменение показателей иммунитета на локальном уровне у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / Материалы юбилейного сборника, посвященного 200-летию ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и 80-летию совместной работы кафедры и больницы. М., 2003. С. 117–119.
7. Макаров О. В., Савченко Т. Н., Шайков К. А., Алешкин В. А., Доброхотова Ю. Э., Панурина Р. Л. Показатели местного иммунитета при воспалительных заболеваниях органов малого таза / Материалы юбилейного сборника, посвященного 200-летию ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и 80-летию совместной работы кафедры и больницы. М., 2003. С. 126–130.
8. Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. М., 1998. 1184 с.
9. Доброхотова Ю. Э., Затицкая Н. Г. Микробиоценоз влагалища и аспекты гормональной регуляции.
10. Серов В. Н. и др. Герпетическая инфекция в акушерстве. М.: Радуга, 2001. 30 с.
11. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. М.: Трида-Х, 2004. 80 с.
12. Исаков В. А. и др. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: СпецЛит, 2013. 303 с.

Система эпидемиологического контроля в акушерском стационаре многопрофильной больницы

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Проведено исследование, имеющее целью повышение эффективности антибиотикопрофилактики и терапии внутрибольничной инфекции в условиях специализированного акушерского стационара многопрофильного учреждения путем усовершенствования микробиологического мониторинга.

Ключевые слова: многопрофильный акушерский стационар, инфекции, антибиотикопрофилактика, микробиологический мониторинг.

Abstract. The objective of this study was an increase of efficiency of prevention and therapy with antibiotics of intrahospital infection in conditions of specialized obstetrical department of multi-faceted institution by means of improving microbiological monitoring.

Keywords: multi-faceted obstetrical clinic, infections, prevention with antibiotics, microbiological monitoring.

Микробиологический мониторинг больничной среды является значимым и информативным элементом системы эпидемиологического надзора в специализированном акушерском стационаре [1–4, 19, 21]. Колонизация внешней среды госпитальным штаммом приводит к невозможности безопасной работы стационара с точки зрения инфицирования пациентов. Поэтому больничную среду следует оценивать как важнейший источник инфекции [11, 12, 15–17].

Многолетнее изучение микробного пейзажа родильного дома позволило нам выявить эпидемиологически значимые объекты, так называемые внутренние «территории и объекты риска» [5–7, 18, 20]. Бактериологические смывы с объектов внешней среды родильного дома отбирались практически во всех случаях после проведения дезинфекции [8, 10, 13, 14].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности антибиотикопрофилактики и терапии внутрибольничной инфекции в условиях специализированного акушерского стационара многопрофильного

учреждения путем усовершенствования микробиологического мониторинга.

Материалы и методы исследования

Наши исследования проводились с января 2015 г. по июнь 2016 гг. на базе акушерского стационара ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы — проспективный материал за 2015 г. и первую половину 2016 г. В микробиологическом мониторинге участвовало 6253 беременных, родильниц и новорожденных. Всего было идентифицировано 2019 штаммов микроорганизмов, изучена их чувствительность к антибиотикам. Проведен анализ результатов бактериологических исследований объектов больничной среды ($n = 1218$). Выделено 184 штамма микроорганизмов, изучена их чувствительность к антибиотикам. Это позволило нам изучить степень и характер микробной обсемененности пациентов, провести углубленное изучение госпитальных штаммов.

Бактериологическое обследование родильниц (посев из цервикального канала) проводилось в день выписки из родильного дома. Обследование новорожденных (посевы с околососковой зоны) проводилось до первичной

обработки после рождения и в день выписки.

С 2015 г. нами были предприняты попытки усовершенствования системы микробиологического мониторинга больничной среды. Подавляющее количество смывов стали проводиться в процессе работы, с изделий медицинского назначения, предметов ухода и других объектов после их применения.

Были определены наиболее информативные точки отбора материала для бактериологических посевов, из первоначально выбранных 47 точек для дальнейшего контроля было оставлено только 25. К ним относились: санитарно-техническое оборудование, руки и перчатки и специальная одежда медицинского персонала, наркозно-дыхательная аппаратура, замки кюветов для новорожденных, предметы ухода за пациентами, медицинский инструментарий, весы для новорожденных, емкости для приготовления детских смесей и емкости для сбора грудного молока.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования позволили выявить наиболее значимые объекты в каждом из подразделений и в целом по акушерскому стационару. Полученные результа-

ты позволили при снижении затрат за счет сокращения объема исследований получить высокоинформативный материал, который представлял ценность для разработки противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Анализ структуры микробного пейзажа родильного дома в 2015–2016 гг. показал доминирующую роль *S. aureus* и *S. epidermidis* (19,6% и 18,5% соответственно от количества выделенных микроорганизмов). На втором месте по частоте выявления — *E. coli* (14,1%), *Acinetobacter* spp. (11,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%). Далее следовали *Enterococcus* spp. и *Enterobacter* spp. по 6,5%, *Citrobacter* spp. и *S. saprophyticus* по 3,3%, *Proteus* spp. 2,2% и прочие микроорганизмы (3,8%).

В этот период нами было изучено состояние резистентности к антибиотикам 184 штаммов микроорганизмов, выделенных из внешней среды акушерского стационара. Анализ показал, что удельный вес грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.), устойчивых к цефазолину, составлял 58,4%, оксациллину 51,7%, эритромицину 43,8%, цефуроксиму 24,7%, линкомицину 22,5%, офлоксацину 11,2%, цефотаксиму 4,5% и ванкомицину 1,1%.

В течение исследуемого периода была изучена метициллинорезистентность 36 штаммов *S. aureus*, выделенных из больничной среды родильного дома. 16 из них (44,4%) оказались чувствительны к метициллину и более половины (55,6%) устойчивыми. Наблюдалось нарастание удельного веса метициллиноустойчивых штаммов *S. aureus* с 16,7% до 62,5% (при среднемноголетнем показателе 55,6%). В 2016 г. отмечается снижение удельного веса *S. aureus* до 33,3%.

Резистентность грамотрицательных микроорганизмов (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) к гентамицину составляла 52,6% от числа исследованных штаммов, к офлоксацину 25,3%, цефуроксиму 33,7%, амоксициллину 22,1%, амикацину 24,2%, цефотаксиму 6,3%, цефепиму и имипенему по 2,1%.

Учитывая полученные результаты, из использования для профилактики гнойно-септических инфекций (ГСИ) в акушерском стационаре был исключен оксациллин и другие антибиотики пенициллинового ряда, а также хлорсодержащие дезинфектанты. В насто-

ящее время используются цефотаксим, цефепим и дезинфицирующие средства и антисептики нового поколения.

С января 2015 г. по июнь 2016 г. в акушерском стационаре проводился микробиологический мониторинг материала от здоровых родильниц и новорожденных. Это позволило нам изучить степень и характер микробной обсемененности пациентов, провести углубленное изучение госпитальных штаммов.

Бактериологическое обследование родильниц (посев из цервикального канала) проводилось в день выписки из родильного дома. Обследование новорожденных (посевы с околососковой зоны) проводилось до первичной обработки после рождения и в день выписки.

Эпидемиологически ценная информация была получена при анализе показателей высеваемости с кожных покровов новорожденных до первичной обработки и перед выпиской из родильного дома. Так, высеваемость перед выпиской в 1,5 раза превышала высеваемость в родильном зале до первичной обработки.

Сравнительный анализ результатов микробиологического мониторинга среди родильниц выявил некоторые различия. Так, в 1,2 раза снизилась высеваемость *S. aureus* (10,2% против 8,2%) и *Enterobacter* spp. в 1,7 раза (10,7% против 6,1%). В то же время увеличилась высеваемость *S. epidermidis* в 1,1 раза и *Streptococcus* spp. в 2,3 раза (6,4% против 2,8%). Наиболее высокая устойчивость *Streptococcus* spp. определялась к пенициллину — 50,0% испытанных штаммов, гентамицину и левомицетину по 33,3%, эритромицину, ампициллину и оксациллину по 16,7%. Высеваемость *E. coli* осталась практически на том же уровне (34,3% против 33,2%).

В бактериологических посевах с кожных покровов новорожденных в родильном зале доминировала *E. coli* — 62 (38,3%) случая. Более половины выделенных штаммов имели практически 100% чувствительность к исследуемым антибиотикам. Высокая устойчивость *E. coli* определялась к тетрациклину — 37,8% испытанных штаммов, канамицину — 22,6%, левомицетину — 17,7%, карбенициллину — 16,1%.

На втором месте по частоте высеваемости стоял *S. epidermidis* — 33 (20,4%) случая. Высокая устойчивость

S. epidermidis определялась к пенициллину — 84,8%, ампициллину — 75,8%, оксациллину — 72,7%, карбенициллину и эритромицину по 66,7%.

S. aureus, *Klebsiella* spp. и *E. coli* определялись в родильном зале в единичных случаях.

Высеваемость *S. aureus* в день выписки новорожденных из родильного дома увеличилась в 5,5 раз (13,1% против 2,4%). Устойчивость *S. aureus* определялась к пенициллину и карбенициллину по 97,1%, оксациллину — 91,4%, ампициллину — 82,9%, гентамицину — 48,6%.

В материале от новорожденных в день выписки из родильного дома в 2010–2014 гг. превалировал *S. epidermidis* — 68 (25,5%) случаев, что в 1,3 раза больше, чем в родильном зале. Высокая устойчивость *S. epidermidis* определялась к карбенициллину — 97,0% выделенных штаммов, оксациллину — 82,3%, пенициллину — 76,5% и ампициллину — 70,6%. Кроме того, в материале от новорожденных в день выписки из родильного дома *Enterobacter* spp. — 34 (12,7%), что в 2,3 раза выше, чем в родильном зале (12,7% против 5,5%). Наибольшая устойчивость *Enterobacter* spp. определялась к карбенициллину — 94,1%, ампициллину — 82,4%, пенициллину — 61,8%, левомицетину — 58,8%. Высеваемость *Pseudomonas aeruginosa* в день выписки детей из родильного дома в 3,4 раза превышала высеваемость в родильном зале (4,1% против 1,2%). *Proteus* spp. в родильном зале не определялся, а в день выписки из родильного дома был выявлен в 11 (4,1%) случаях.

Высокая устойчивость *Proteus* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* определялась к карбенициллину — по 90,0% испытанных штаммов, канамицину — 81,8% и 45,9% соответственно, ампициллину — 72,7% и 54,6%, пенициллину — 54,5 и 81,8 соответственно.

Было отмечено, что высеваемость кишечной палочки в день выписки новорожденных из акушерского стационара была в 3,3 раза ниже, чем в родильном зале (38,3% против 11,6%). Также в родильном зале в 1,5 раза чаще определялся стрептококк (8,0% против 5,2%) и *Acinetobacter* spp. в 1,4 раза (10,5% против 7,5%). Высокая устойчивость *Streptococcus* spp. определялась к пенициллину и карбенициллину — по 71,4% испытанных штаммов, *Acinetobacter* spp. к карбенициллину — 60,0%, пенициллину — 40,0%.

Обращает внимание практически одинаковая частота выделения *E. coli* от родильниц (33,2%) и от новорожденных, обследованных до первичной обработки (38,3%), и *S. epidermidis* (17,8% и 20,4% соответственно). За время нахождения новорожденных в стационаре частота выделения *S. aureus* увеличилась в 5,5 раз, *Enterobacter* spp. — в 2,3 раза, *S. epidermidis* в 1,2 раза, *Proteus* spp. в 4,1 раза, *Pseudomonas aeruginosa* в 3,4 раза. Реже в 3,3 раза в день выписки детей из родильного дома стала определяться *E. coli*, в 1,5 раза *Streptococcus* spp. и в 1,4 раза *Acinetobacter* spp.

В 2016 г. было продолжено углубленное изучение характера микрофлоры, выделенной от новорожденных в родильном зале и в день выписки, и ее устойчивости к антибиотикам. Сравнительный анализ полученных данных показал, что высеваемость золотистого стафилококка у новорожденных перед выпиской из акушерского стационара в 3,8 раза превышала таковую у детей до первичной обработки (23,3% и 6,2% соответственно). В то же время с кожных покровов детей в родильном зале в 4,4 раза чаще, чем у детей перед выпиской, определялась кишечная палочка (2,5% и 5,3% соответственно). Высеваемость *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp. в разные сроки пребывания детей в акушерском стационаре практически не менялась. Следует отметить, что высеваемость *Streptococcus* spp. до первичной обработки кожи новорожденных в 2,7 раза превышала таковую перед выпиской. *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. практически в два раза, *Pseudomonas aeruginosa* в 1,5 раза чаще определялись в посевах перед выпиской из родильного дома. 60,0% штаммов *S. aureus*, выделенного от новорожденных до первичной обработки, и 90,3% штаммов, выделенных перед выпиской, оказались устойчивыми к оксациллину.

Штаммы *S. aureus* оказались наиболее устойчивыми к пенициллину, амикацину, оксациллину и карбенициллину — от 80,3% до 97,2% от числа исследованных. Следует отметить резкое возрастание устойчивости *E. coli* к антибиотикам пенициллинового ряда. Практически все штаммы микрофлоры, выделенные в 2016 г., показали возрастание устойчивости к цефазолину. Так, устойчивость к цефазолину *S. aureus* возросла с 36,1% до 41,7%, *S. epidermidis* с 22,3% до 29,5%, *Klebsiella* spp. с 16,7%

до 46,7%, *Pseudomonas aeruginosa* с 26,7% до 51,7%.

С целью эпидемиологического изучения состояния микробных популяций в акушерском стационаре мы вели микробиологический мониторинг за микрофлорой кожи родильниц (околососковая зона грудных желез) и новорожденных (область пупка и грудных желез). В качестве признака для изучения выбрали колонизацию кожи пациентов штаммами *S. aureus* и его устойчивость к оксациллину.

В течение изучаемого периода высеваемость микрофлоры с грудных желез родильниц составила 60,8% от количества проведенных исследований (348 положительных посевов из 572). С учетом случаев роста микрофлоры в ассоциациях был выделен и изучен 371 штамм различных микроорганизмов. Результаты микробиологического мониторинга среди родильниц показали, что в структуре микрофлоры превалировал *S. epidermidis* — до 34,9%. Далее по частоте высеваемости следовали *E. coli* и *S. aureus* (19,4% и 17,0% соответственно).

Особый интерес представляет информация, полученная при изучении устойчивости золотистого стафилококка к оксациллину. Анализ результатов мониторинга *S. aureus*, выделенного от родильниц, показал, что более половины штаммов (50,8%) чувствительности к оксациллину не имели.

Кроме вышеуказанных микроорганизмов, в материале от родильниц определялись; *S. warneri* — 7,3% и *S. haemolyticus* — 5,3%, *Streptococcus* spp. — 4,9%, *Acinetobacter* spp. — 2,2% и прочие — 3,2%.

Анализ результатов микробиологического мониторинга среди новорожденных показал, что рост микрофлоры определялся в 62,9% от числа проведенных исследований (375 из 596). С учетом роста микрофлоры в ассоциациях было выделено 393 штамма. В структуре микробной флоры преобладали *S. aureus* и *S. epidermidis* — 32,1% и 30,8% соответственно, *E. coli* — 16,5%. Кроме того, в материале от новорожденных были выделены *S. warneri* — 4,8% и *S. haemolyticus* — 2,0%, *Klebsiella* spp. — 2,5%, *Pseudomonas aeruginosa* — 2,3%, *Enterobacter* spp. — 1,8% и прочие микроорганизмы.

Заключение и выводы

Для оценки эпидемиологического состояния специализированного

родильного дома нами были разработаны и предложены предвестники эпидемиологического неблагополучия, характерные для стационаров данного типа. В частности, о неблагоприятных тенденциях развития эпидемиологического процесса свидетельствовали следующие обстоятельства: увеличение частоты назначения родильницам антибиотиков и появления доклинических нозоформ, снижение числа новорожденных на совместном пребывании с матерью, ранней выписки пациентов; увеличение кратности влажных осмотров родильниц, обработки влажных, грудных желез и послеоперационных швов антисептиками, обработки глаз и кожи новорожденных. Предвестниками эпидемиологического неблагополучия также являются: увеличение уровня заболеваемости внутрибольничной инфекции (ВБИ) родильниц и новорожденных, не относящихся к группам риска (доношенные дети после совместного пребывания с матерью, родильницы после естественных родов); увеличение сочетанных и генерализованных форм ГСИ, преобладание одной нозологической формы и одного возбудителя ГСИ, появление двух и более связанных между собой случаев заболеваний, возрастание диагнозов «внутриутробная инфекция»; увеличение уровня микробной обсемененности здоровых родильниц и новорожденных, повышение интенсивности циркуляции микрофлоры в эпидемиологически значимых подразделениях родильного дома, рост заболеваемости гнойно-воспалительными и другими инфекционными заболеваниями среди медицинского персонала.

Своевременное выявление предвестников неблагополучия позволяет предотвратить дальнейшее ухудшение эпидемиологической ситуации в акушерском стационаре.

Проведенное нами углубленное изучение эпидемиологии ВБИ родильниц и новорожденных позволило разработать модель адаптированной системы эпидемиологического надзора и контроля, которая позволяет эффективно управлять внутрибольничной инфекцией в специализированном акушерском стационаре. Разработанная модель системы эпидемиологического надзора и контроля преследует генеральную управленческую цель: снижение общей заболеваемости родильниц

и новорожденных детей различными формами ГСИ и смертности от них; предупреждение вспышечной заболеваемости генерализованными формами ГСИ.

Реализация информационного и аналитического блоков программы эпидемиологического надзора предусматривает следующие направления.

- Выявление, учет и регистрацию всех случаев ГСИ родильниц в течение 42 суток послеродового периода и новорожденных в течение первых 28 суток жизни; оперативный анализ заболеваемости гнойно-септическими инфекциями родильниц и новорожденных, учет при анализе дат рождения, выписки или перевода в другой стационар, заболевания, передачи экстренного извещения. Перемещение (маршрут) в пределах стационара (родильный зал или операционная конкретного отделения, реанимационные палаты, палаты послеродовых и детского отделения), перевод из палаты в палату, из отделения в отделение. Совместное («истинное», «отсроченное») или раздельное пребывание матери и ребенка, длительность пребывания в акушерском стационаре.
- Ретроспективный анализ заболеваемости ВБИ родильниц и новорожденных (многолетняя динамика заболеваемости, годовой и полугодовой уровни заболеваемости и их сравнение в разрезе отделений стационара). Определение соотношения легких и тяжелых форм, распределение заболеваемости по срокам клинических проявлений (в родильном доме или после выписки), дифференцирование ВБИ новорожденных от внутриутробной инфекционной патологии; автономное и углубленное изучение эпидемического процесса и уровней заболеваемости в группе доношенных и недоношенных детей, родильниц с разными способами родоразрешения (естественные роды и кесарево сечение), выявление разницы в уровнях заболеваемости и выявление других особенностей эпидемиологии ВБИ в этих группах пациентов.
- Учет всех нозологических форм ГСИ, а не только первой или самой тяжелой и, как результат, получение наиболее достоверных уровней заболеваемости отдельными нозологическими формами; проведение анализа

структуры ВБИ исходя не из числа заболевших, а из количества зарегистрированных нозологических форм. Анализ сроков возникновения различных нозоформ по дням жизни (послеродового периода), позволяющий получить более полную характеристику эпидемического процесса, на большом материале установить продолжительность инкубационного периода.

- Выявление групп и факторов риска и учет их при проведении эпидемиологического анализа. Среди родильниц к группе риска следует относить женщин с хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями, болезнями мочеполовой системы (в т. ч. кольпитами), анемиями, привычным невынашиванием беременности, родоразрешенных оперативным путем (особенно при экстренных операциях), ушиванием влагалища и промежности в родах, с кровотечениями в послеродовом периоде, ручным отделением плаценты. Среди новорожденных к группе риска по возникновению ВБИ следует относить детей, родившихся от матерей с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями и социальными болезнями (алкоголизм, наркомания), после кесарева сечения, родовыми травмами, дыхательными расстройствами, аномалиями развития, хронической внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах, находившихся на раздельном пребывании с матерью в акушерском стационаре.
- Анализ заболеваемости медицинского персонала (выявление лиц с хроническими инфекциями носоглотки, мочевыводящего тракта, желудочно-кишечного тракта, кожи и подкожной клетчатки). Лечение лиц из числа медицинского персонала родильного дома с хроническими инфекционными заболеваниями; своевременное определение критериев эпидемиологического неблагополучия в акушерском стационаре.
- Микробиологический мониторинг здоровых родильниц и новорожденных, характер и уровень микробной обсемененности кожи новорожденных, грудных желез, отделяемого цервикального канала у родильниц и других локусов в разные сроки и в разных условиях пребывания в акушерском стационаре (сразу после

родов, перед выпиской, на совместном и раздельном пребывании и т. д.); микробиологический мониторинг определенных групп родильниц и новорожденных (при переводе в другие стационары, пребывании в родильном доме более 7 суток, контрольные группы родильниц и новорожденных при внедрении новых технологий — сухое ведение пупочного остатка, ведение послеоперационных швов без использования антисептиков и т. д.).

- Расшифровка этиологии ВБИ — микробиологический мониторинг родильниц и новорожденных с подозрением или установленным диагнозом ГСИ в родильном доме (посев из патологического очага), сбор и анализ результатов микробиологических исследований пациентов с гнойно-септическими осложнениями, возникшими после выписки; определение основных возбудителей ВБИ и надзор за их резистентностью к антибиотикам; рациональная стратегия и тактика применения антибиотиков (с учетом чувствительности потенциальных возбудителей ВБИ, сокращение использования (только при наличии показаний), укороченные курсы антибиотикотерапии).
- Микробиологический мониторинг больничной среды акушерского стационара, преимущественно в процессе работы (изучение структуры микробного пейзажа и уровней высеваемости микрофлоры в разрезе подразделений и в целом по акушерскому стационару).
- Определение перечня эпидемиологически значимых объектов (территорий, где наиболее интенсивно циркулирует госпитальная флора), что позволяет при сокращении общего объема исследований получить высокоинформативный материал для анализа эпидемиологической ситуации.

Реализация блока управления программы эпидемиологического надзора предусматривает следующие направления:

- разработка политики рационального применения антибиотиков; надзор за резистентностью выделенной микрофлоры к антимикробным средствам (антибиотики, дезинфицирующие средства, антисептики);
- подбор дезинфектантов и антисептиков с учетом спектра их работы

и чувствительности к ним микрофлоры, циркулирующей в родильном доме, разработка графика смены антимикробных средств; внедрение технологий (партнерские роды, совместное пребывание, грудное вскармливание, отказ от рутинной обработки кожи и взвешивания детей, от рутинной обработки грудных желез, швов на промежности, ограничение числа влажных осмотров, использование своей одежды для матери и ребенка и т. д.), направленных на снижение агрессивности процесса и обеспечение высокого уровня антиинфекционной защиты; эпидемиологическая оценка медицинских технологий и технологий ухода за родильницами и новорожденными;

- выполнение персоналом акушерского стационара требований противоэпидемического режима (смена специальной одежды, обработка рук, дезинфекция и стерилизация медицинского инструментария, обработка, кварцевание и проветривание помещений, сбор, транспортировка и стирка использованного белья, соблюдение цикличности заполнения палат, сбора, пастеризации и хранения грудного молока и т. д.);
- закрытие родильного дома не менее одного раза в год для проведения плановой дезинфекции и косметического ремонта; систематическое обучение персонала родильного дома принципам профилактики внутрибольничных инфекций;
- экономический анализ и оценка эффективности системы эпидемиологического надзора и противоэпидемических мероприятий.

Таким образом, разработанная модель системы профилактики внутрибольничной инфекции направлена на снижение потерь здоровья беременных, родильниц и новорожденных детей, обусловленных инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи в специализированном акушерском стационаре. ■

Литература

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского,

Т. В. Спичак. М.: Издательство Престо, 2014. 121 с.

2. Сергеев В. И., Горюхи Э. С., Маркович Н. И., Кузнецова М. В., Карпунина Т. И. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты). Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2010. 288 с.
3. Шкари В. В., Ковалишена О. В., Благодарова А. С., Воробьева О. Н., Алексеева И. Г. Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам: методические рекомендации. Н. Новгород: НижГМА, 2010. 24 с.
4. Алексеева И. Г., Благодарова А. С., Ковалишена О. В. Сравнительная характеристика полиантибиотикорезистентности и устойчивости к дезинфектантам 5 возбудителей внутрибольничных инфекций // Ремедиум Приволжье. 2010. № 1/2. С. 48–50.
5. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тутельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкари В. В. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
6. Кряжев Д. В., Ичеткина А. А., Мухина Е. С., Трофимова С. В., Иванова И. П., Смирнов В. Ф. Высоко- и низкоинтенсивные электромагнитные излучения как средство профилактики внутрибольничных инфекций, вызываемых микромицетами-биодеструкторами // Медицинский альманах. 2011. № 4. С. 81–83.
7. Исхакова Х. И. Сравнение двух фенотипических методов выявления продукции бета-лактамаз расширенного спектра госпитальными 7 штаммами *Klebsiella pneumoniae* // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 4. С. 51–53.
8. Колосовская Е. Н., Техова И. Г. Современное состояние выбора дезинфекционных средств в лечебно-профилактических учреждениях // Terra medica. 2010. № 1. С. 13–18.
9. Куракин Э. С. Многоуровневая система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями — современная альтернатива неизбежности внутрибольничных инфекций? // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 1. С. 16–20.
10. Маркович Н. И. Экономический ущерб от ведущих внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 4. С. 26–29.

11. Мельникова Г. Н. Кожные антисептики для обеззараживания рук медицинского персонала в целях оптимизации профилактики внутрибольничных инфекций в медицинских учреждениях // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 1. С. 51–59.
12. Покровский В. И. Внутрибольничные инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
13. Покровский В. И. Терминологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 5. С. 122–125.
14. Яковлев С. В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20, № 2. С. 24–34.
15. Le Doare K., Kampmann B. Breast milk and Group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection? // Vaccine. 2014, May 30; 32 (26): 3128–3132. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.020.
16. Preventing neonatal group B streptococcal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situations // Prescrire Int. 2011, Mar; 20 (114): 72–77.
17. Teatero S., McGeer A., Li A., Gomes J., Seah C., Demczuk W., Martin I., Wasserscheid J., Dewar K., Melano R. G., Fittipaldi N. Population structure and antimicrobial resistance of invasive serotype IV group B Streptococcus, Toronto, Ontario, Canada // Emerg Infect Dis. 2015, Apr; 21 (4): 585–591. DOI: 10.3201/eid2014.140759.
18. Elling R., Hufnagel M., de Zoysa A., Lander F., Zumstein K., Krueger M., Henneke P. Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis in twins // Pediatrics. 2014, May; 133 (5): e1388–1391. DOI: 10.1542/peds.2013–0426.
19. Khan M. A., Faiz A., Ashshi A. M. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance // Ann Saudi Med. 2015, Nov-Dec; 35 (6): 423–427. DOI: 10.5144/0256–4947.2015.423.
20. Drew R. J., Fonseca-Kelly Z., Eogan M. A Retrospective Audit of Clinically Significant Maternal Bacteraemia in a Specialist Maternity Hospital from 2001 to 2014 // Infect Dis Obstet Gynecol. 2015; 2015: 518–562. DOI: 10.1155/2015/518562.
21. Chapman E., Reveiz L., Illanes E., Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection // Cochrane Database Syst Rev. 2014, Dec 19; 12: CD010976. DOI: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.

Биорегуляция

в профилактике нарушений

сократительной деятельности матки

В. А. Крамарский¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Трусов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ, Иркутск

Резюме. Патология сократительной деятельности матки продолжает оставаться одной из главных проблем акушерства. Рассмотрены подходы к профилактике нарушений сократительной деятельности матки, направленные на нормализацию нейровегетативной и метаболической систем, обеспечивающих физиологичность маточных сокращений.

Ключевые слова: нарушения сократительной деятельности матки, профилактика, биорегуляция, гомеопатия.

Abstract. Uterine activity pathology is still one of the main obstetrical issues. Approaches to prevention of uterine activity disorders were considered, directed to normalization of neuro-vegetative and metabolic systems, which provide physiological capacity of uterine contractions.

Keywords: uterine activity disorders, prevention, bioregulation, homeopathy.

Патология сократительной деятельности матки продолжает оставаться одной из главных проблем акушерства и проявляется аномалиями родовой деятельности, маточными кровотечениями, перенашиванием и невынашиванием беременности, различными осложнениями в родах и послеродовом периоде. Нарушения сократительной деятельности матки до настоящего времени являются основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, для снижения которых в последние годы стали чаще применять кесарево сечение, что характеризует несовершенство методов терапии и профилактики этой патологии [1].

К аномалиям родовой деятельности относятся: патологический прелиминарный период; первичная слабость родовой деятельности (первичная гипотоническая дисфункция матки); вторичная слабость родовой деятель-

ности (вторичная гипотоническая дисфункция матки); чрезмерно сильная родовая деятельность (гиперактивность матки); гипертоническая дисфункция матки; дискоординация родовой деятельности; тетанус матки [1, 2].

Характер и течение родов зависят от совокупности многих факторов, которые определяются как готовность организма беременной к родам [4]. Готовность организма к родам формируется длительное время за счет процессов, которые происходят в материнском организме от момента оплодотворения и развития плодного яйца до наступления родов. По сути, роды являются логическим завершением многозвеньевых процессов в организме беременной и плода. Во время беременности с ростом и развитием плода возникают сложные гормональные, гуморальные, нейрогенные взаимоотношения, которые обеспечивают течение родового акта. Доминанта родов есть не что иное, как единая функциональная система, которая объединяет следующие звенья: церебральные структуры — гипофизарная

доля гипоталамуса — передняя доля гипофиза — яичники — матка — системой плод—плацента. Нарушения на отдельных уровнях этой системы как со стороны матери, так и плод—плаценты приводят к отклонению от нормального течения родов, что, в первую очередь, проявляется нарушением сократительной деятельности матки (НСДМ) [3, 4].

Большое количество разнообразных препаратов, используемых для коррекции НСДМ, приводит к полипрогмазии, когда действие лекарств становится непредсказуемым, может возникать «эффект каскада», при котором попытка нивелирования отрицательного действия препарата другим препаратом увеличивает число отрицательных действий на беременную женщину [2]. При этом токолитики могут вызывать гипокалиемию у плода с нарушением нейромышечной проводимости в сердечной мышце, тономоторные препараты — блокировать выработку плодом эндорфинов, что снижает сопротивляемость плода неблагоприятным факторам, а также изменять механическую рези-

¹ Контактная информация:
kramaraskye@mail.ru

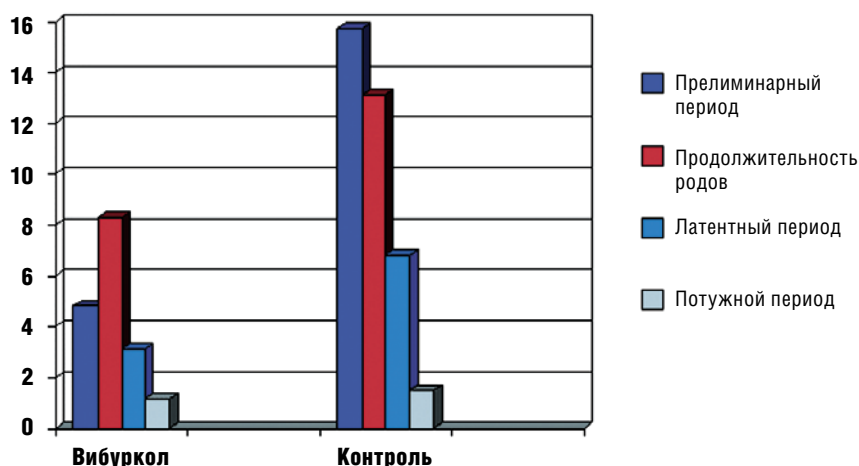


Рис. 1. Особенности течения родов

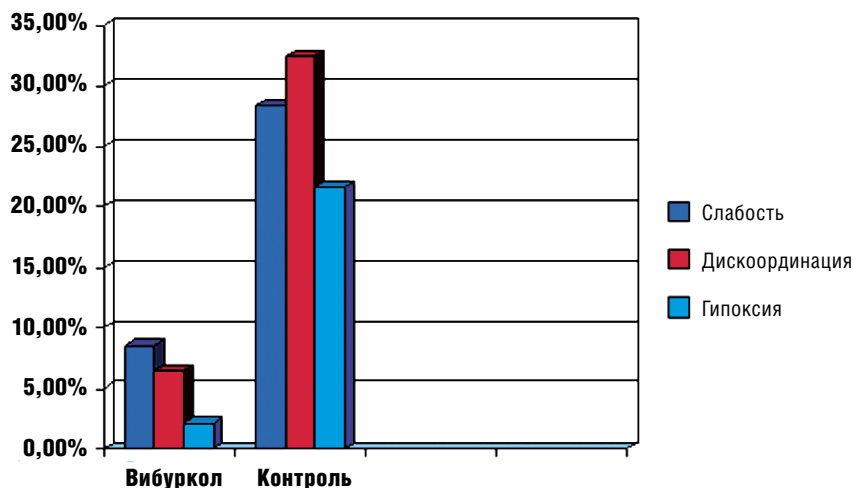


Рис. 2. Нарушение сократительной деятельности матки и гипоксия плода

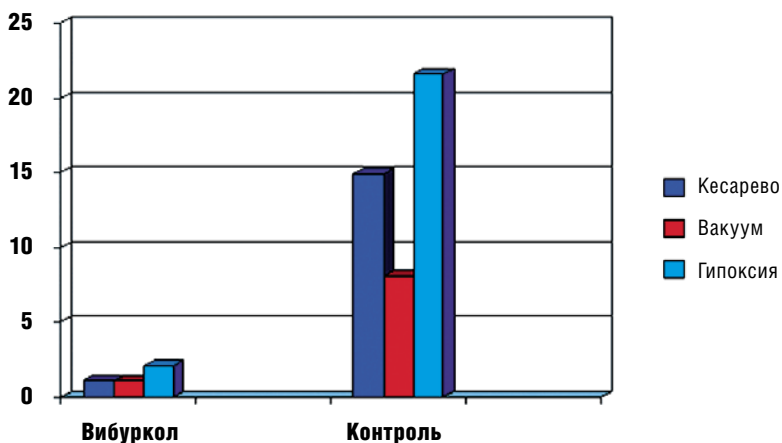


Рис. 3. Оперативная активность

стентность эритроцитов, приводящую к нарушению их целостности, увеличению концентрации непрямого билирубина с его токсическим действием на центральную нервную систему плода. По данным В.Е.Радзинского (2011) необоснованная стимуляция родовых сил имеет место в 45–60%. Транквилоседативные препараты могут блокировать или снижать функциональную активность основной системы адаптации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой.

Непредсказуемость полипрагмазии на фоне отсутствия знаний фармакогенетики конкретного человека делает ситуацию неуправляемой, а последствия для новорожденного и в последующем взрослого человека труднопрогнозируемыми [2].

В связи с вышеизложенным особую актуальность приобретают вопросы применения препаратов, используемых для профилактики НСДМ и обладающих минимальным отрицательным воздействием как на организм матери, так и на организм плода. Таким требованиям отвечают комплексные гомеопатические препараты, изготовленные из натуральных продуктов в минимальной дозировке. Характер действия этих препаратов основан на комплементарном принципе и усилении регуляторно-адаптивных звеньев сил организма, направленных на коррекцию его отклонения [5]. Действие этих препаратов направлено на универсальные механизмы защитной системы: ретикулоэндотелиальное звено, моноциты и макрофаги, переднюю долю гипофиза и кору надпочечников, детоксикационную функцию печени и образование иммунокомпетентных клеток в соединительной ткани. В состав комплексных препаратов входят компоненты, активирующие все элементы представленной большой защитной системы.

Основными свойствами препаратов, используемых для профилактики НСДМ, являются: транквилоседативный эффект, спазмолитическое действие, анальгезия без нарушения сократительной деятельности матки и депрессивного состояния плода и новорожденного, а также обнаруженная нами оптимизация маточного кровотока. Практически всеми этими свойствами обладает такой

препарат, как Вибуркол. В его состав входит аптечная ромашка, повышающая порог болевой чувствительности, белладонна, оказывающая ремоделирующее действие на соединительную ткань шейки матки, сладко-горький паслен, обладающий транквилоседативным эффектом, подорожник с седативным эффектом, карбонат кальция с анальгетическим эффектом и ветреница, воздействующая на нейровегетативную систему, что и послужило основанием для использования этого препарата с целью профилактики НСДМ [2].

Таким образом, Вибуркол является оптимальным средством системной профилактики НСДМ через ведущую, психическую систему регуляции с последующей и параллельной нормализацией нейровегетативной и метаболической систем, обеспечивающих физиологичность маточных сокращений.

Отсутствие отрицательного воздействия на плод и форма применения препарата (ректальные свечи) обеспечивают значительные преимущества проводимого лечения по сравнению с альтернативной стандартной терапией.

Целью нашей работы явилось подтверждение целесообразности применения Вибуркола для профилактики НСДМ.

В исследование были включены 168 беременных из группы риска по нарушению сократительной деятельности матки, которые были разделены на две группы. В первую группу численностью 98 человек вошли женщины, которым проводилась профилактика НСДМ Вибурколом, а во вторую — 70 человек, которым профилактика не проводилась. По среднему возрасту и паритету статистически значимые различия в исследуемых группах женщин отсутствовали. Все женщины были с доношенной беременностью сроком от 38 до 41 недели. Из исследования исключались женщины с наличием миомы матки, преэклампсии, гипертонии, анемии, пиелонефритом, рубцом на матке, анатомически узким тазом. Средние размеры плодов по данным УЗИ также не имели статистически значимого различия, а средняя масса плодов в первой группе составила 3465 ± 49 г, во второй группе 3562 ± 87 г.

Группа риска формировалась на основании разработанной нами шкалы биологической готовности организма к родам. Использовались следующие показатели:

- отрицательный дермографический тест;
- вегетативный тест Кердо — ДД/Р (ДД — диастолическое артериальное давление, Р — частота пульса);
- низкая оценка по шкале Бишопа (0–8 баллов);
- неразвернутый нижний сегмент (3–5 мм);
- показатели кольпоцитологии (срок родов);
- наличие дыхательной активности плода (есть/нет);
- оценка в баллах от 0 до 2.

Установлено, что у 102 беременных отмечалась недостаточная готовность к родам с суммой баллов меньше 5 и тестом Кердо меньше 0,5. У 66 женщин отсутствовала готовность к родам с суммой баллов от 5 до 10 и индексом Кердо менее 0,5.

Всем женщинам проводилась оценка кровотока в нисходящих веточках маточных артерий. Отмечено, что в основной группе беременных у 78 имел место положительный диастолический кровоток и у 20 — нулевой. В контрольной группе беременных положительный диастолический кровоток отмечен у 55 человек, а нулевой у 15. Показатели доплерометрии нисходящих веточек маточных артерий подтвердили нарушение кровотока в нижнем маточном сегменте как фактора риска НСДМ.

В первой группе женщин профилактика начиналась в предвестниковый период, когда свечи с Вибурколом применялись 2 раза в день *per rectum*, утром и вечером. При начавшейся родовой деятельности свечи использовались по стандартной методике каждые 3–4 часа.

В процессе анализа проводилась оценка характера родовой деятельности, ее продолжительность, проводимые стимуляции сократительной деятельности матки, метод родоразрешения и состояние новорожденных, оцениваемых при рождении по шкале Апгар.

Отмечено, что средняя продолжительность прелиминарного периода в первой группе женщин составила $4,1 \pm 0,2$ часа, а во второй груп-

пе $15,8 \pm 1,1$ часа, продолжительность родов соответственно $8,2 \pm 1,3$ и $13,1 \pm 2,3$ часа, латентного периода родов $2,6 \pm 0,5$ и $6,7 \pm 1,4$ часа и потужного периода $0,5 \pm 0,02$ и $0,5 \pm 0,04$ часа (рис. 1).

При оценке осложнений родов отмечено, что слабость родовых сил в группе женщин с профилактикой НСДМ имела место в 8,9% (9 чел.), а в группе беременных без профилактики в 28,6% (20), дискоординация родовых сил в 6,1% (6) и 34,3% (24) соответственно и гипоксия новорожденного в 2,6% (3) и 21,4% (15) соответственно (рис. 2).

Оперативное родоразрешение по акушерским показаниям посредством кесарева сечения в первой группе женщин произведено только у 1 беременной (1,02%), в то время как во второй группе женщин у 15 человек (21,4%), вакуум-экстракция плода произведена у 1 роженицы из первой группы женщин и у 6 (8,6%) из второй (рис. 3).

Таким образом, Вибуркол является эффективным профилактическим биорегуляционным лекарственным препаратом нарушений сократительной деятельности матки в группе риска по данной патологии среди беременных и рожениц.

Профилактика Вибурколом НСДМ в 1,6 раза уменьшает продолжительность родов, в 3,5 раза частоту слабости родовых сил, в 5,3 раза частоту дискоординации родов, в 13,5 раза частоту кесарева сечения, в 7 раз вакуум-экстракцию плода и в 10 раз гипоксию новорожденного. ■

Литература

1. Крамарский В. А. Тактические подходы к решению некоторых акушерских проблем. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. 213 с.
2. Крамарский В. А., Дудакова В. Н. Антигомотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Биологическая медицина. 2009. 368 с.
3. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. М.: Литера, 2005.
4. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. 678 с.
5. Тираспольский И. В. Антигомотоксическая терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Арнебия, 2015. 192 с.

Математическая модель клинического определения вероятности немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих менопаузальную гормональную терапию

Л. И. Тюкалова, доктор медицинских наук, профессор

И. Б. Павлова¹

Е. В. Коремина

Л. С. Сотникова, доктор медицинских наук, профессор

Н. Н. Варлакова, кандидат медицинских наук

С. В. Семенова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. Выявлено и оценено в баллах влияние рутинных методов обследования на вероятность немассивной тромбоэмболии легочной артерии у данной категории женщин. Данная модель удобна в практической деятельности и может быть использована для оценки риска возникновения тромбоэмболических осложнений и выбора тактики дальнейшей терапии.

Ключевые слова: немассивная тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, математическая модель, прогнозирование, менопаузальная гормональная терапия.

Abstract. Impact of routine survey methods for the probability of non-massive pulmonary embolism in this category of women were identified and assessed in scores. This model is easy to practice and can be used to assess the risk of thromboembolic complications and a choice of tactics of further treatment.

Keywords: non-massive pulmonary embolism, pulmonary embolism, mathematical model, forecasting, menopausal hormone therapy.

Препараты менопаузальной гормонотерапии (МГТ) в последние десятилетия получили широкое распространение во всем мире как средства, повышающие качество жизни в климактерический период женщины. К сожалению, препараты МГТ оказались не безопасны в отношении тромботических осложнений. Одним из них является немассивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — распространенная, но трудно диагностируемая сердечно-сосудистая патология, отличающаяся выраженным полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов, зачастую протекающая под «маской» различных заболеваний. К основным причинам, способствующим возникновению немассивной ТЭЛА, относятся врожденные (антифосфолипидный синдром, дефицит антитром-

бина III, дефицит протеина С и S, мутация Лейдена, мутация гена протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия и другие) и приобретенные нарушения гемостаза, нарушенная гемодинамика и повреждение сосудистой стенки. Кроме того, есть еще и внешние факторы риска, повышающие свертывающую способность крови, например, прием препаратов МГТ повышает риск ТЭЛА в 2–9 раз [1]. К сожалению, исследования на врожденные нарушения гемостаза не входят в стандарты обследования женщин, и их стоимость высока, поэтому необходимо оценить всю доступную информацию о состоянии гемостаза и гемодинамики пациентки из рутинных методов обследования, а также суммарного их анализа, так как назначение препаратов МГТ женщинам, имеющим любую мутацию, повышает свертываемость крови, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений многократно [2, 3]. Необходима настороженность врачей всех специальностей в отношении немассивной тромбоэмболии легочной артерии, особенно

у женщин, принимающих гормональную терапию.

Одним из путей решения задачи повышения эффективности клинической диагностики ТЭЛА является клиническая оценка вероятности ТЭЛА, основанная на совокупной оценке факторов риска ТЭЛА и некоторых клинических признаков. Существует несколько способов оценки клинической вероятности развития ТЭЛА с помощью оценки факторов риска и клинических симптомов, которые используют балльную оценку вклада каждого признака.

Наиболее известны шкалы Wells [4] и Geneva [5], но они подходят больше для оценки клинической вероятности тромбоэмболии крупных и средних ветвей легочной артерии. Существует способ клинического определения вероятности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с синдромом слабости синусового узла, скорректированным кардиостимулятором [6], и способ клинического определения вероятности ТЭЛА у пациентов с атриовентри-

¹ Контактная информация:
waldemarella@gmail.com

Клиническое определение вероятности ТЭЛА. Оценки в баллах		Таблица
Признак	Балл	
Наличие факта использования средств менопаузальной гормональной терапии	3	
Наличие двух и более типичных для ТЭЛА респираторных и/или кардиальных и/или неврологических симптомов (одышка при обычной ходьбе, постоянная неудовлетворенность вдохом, кардиалгия, пресинкопальное состояние)	4	
Появление на ЭКГ признаков легочного сердца (тахикардия, появление P-pulmonale, смещение переходной зоны в V5–V6)	3	
Появление на рентгенограмме органов грудной клетки признаков возможной немассивной ТЭЛА (высокое стояние купола диафрагмы слева, расширение правых отделов сердца и корней легкого, расширение правой нисходящей легочной артерии, локальное обеднение сосудистого рисунка легкого)	4	
При доплер-эхокардиографии зарегистрировано увеличение правого желудочка и правого предсердия, повышение давления в правом предсердии и незначительная трикуспидальная регургитация	3	
Отклонения от нормы любых двух и более из лабораторных показателей (ортофенантролиновый тест 7,5, этаноловый тест положительный, D-димер > 500 нг/мл. Липус-тест: возможно наличие волчаночного антикоагулянта)	3	
Наличие двух и более факторов риска (возраст, хроническая венозная недостаточность, прием МГТ, возможное наличие антифосфолипидного синдрома)	2	
Наличие признаков хронической венозной недостаточности, возникших и/или усугубившихся за период применения менопаузальной гормональной терапии	3	
Метаболический синдром	1	
Результаты. Сумма баллов > 19 — высокая клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии. Сумма баллов от 13 до 18 — умеренная клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии. Сумма баллов < 12 — низкая клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии.		

кулярной блокадой, скорректированной кардиостимулятором [7]. Эти способы были использованы как прототип для создания отдельного способа клинического определения немассивной ТЭЛА у женщин, принимающих менопаузальную гормональную терапию, учитывающего все факторы риска, характерные для этой группы пациенток.

Предлагаемые критерии определения клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии у пациенток с климактерическим синдромом, принимающих препараты менопаузальной гормональной терапии, были подобраны на основании интерпретации данных ретроспективного анализа историй болезней пациенток с климактерическим синдромом при госпитализации в многопрофильные стационары лечебных учреждений по поводу «заболеваний-масок», под которыми часто скрывается ТЭЛА, а также на основании данных клинического наблюдения за больными, имеющими среднюю и высокую клиническую вероятность ТЭЛА по предлагаемому методу.

Материал и методы исследования

Проанализированы 7 клинических случаев у женщин, среднего возраста $53,0 \pm 4,24$ года, средний срок приема препаратов составил $3,78 \pm 3,44$ года. При этом мы отмечали время, прошедшее от начала приема препаратов менопаузальной гормональной терапии, и сопоставляли его со временем первого воз-

никновения жалоб в этот период, оценивали диагнозы и степень их обоснованности, возможные факторы риска ТЭЛА у каждого больного, данные клинических и параклинических методов обследования. Группой контроля послужили 10 женщин, которые не принимали МГТ, и, соответственно, у них отсутствовали респираторные и кардиальные жалобы, лабораторные показатели были в норме. Все показатели вносили в базу данных. Для оценки вклада каждого из факторов и их взаимодействия применяли непараметрические критерии хи-квадрат и точный критерий Фишера, что позволило выделить несколько рабочих алгоритмов определения клинической вероятности ТЭЛА с различными сочетаниями показателей и их балльной оценкой.

Клиническое наблюдение проводилось за 7 пациентками, у 4 определена высокая вероятность ТЭЛА, у 3 — умеренная вероятность ТЭЛА по предлагаемому способу. Шести пациенткам проводили электрокардиографию, доплер-эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки и перфузионную сцинтиграфию легких. При этом данные радионуклидного исследования сопоставляли с данными рентгенологической картины [8].

У пациенток, принимающих менопаузальную гормонотерапию, выясняют анамнез и жалобы, особое внимание уделяют фармакологическому анамнезу по факту использования препаратов женских половых стероидов; проводят тщательный осмотр, обращая внимание

на наличие и степень выраженности бледности кожных покровов, наличие и степень выраженности акроцианоза, цианоза губ, носогубного треугольника, частоту дыхательных экскурсий в минуту; проводят осмотр и пальпацию вен нижних конечностей, измерение их окружностей на уровне голеней, бедер; проводят рутинные клинические исследования (общий и биохимический анализы крови). Кроме того, исследуют систему гемостаза (определяют наличие в крови маркеров антифосфолипидного синдрома — волчаночного антикоагулянта, наличие в крови продукта деградации фибрина D-димера, уровень гомоцистеина). Исследуют ЭКГ, сопоставляя с предыдущими исследованиями. При наличии изменений на кардиограмме (признаки перегрузки правого желудочка, такие как отклонение электрической оси сердца вправо, инверсия зубца Т в отведениях V1–V4, желудочковый комплекс типа QR в отведении V1, классический признак S1Q3T3 (синдром МакДжинна–Уайта [4]) и полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, высокий и заостренный зубец Р (P-pulmonale, признак перегрузки правого предсердия)) проводят доплер-эхокардиографическое исследование сердца (обращая внимание на признаки нарушения функции правого желудочка (его расширение и гипокинез, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка), признаки легочной гипертензии, трикуспидальную регургитацию) и рентгенографию (обращая внимание на такие признаки, как симптом Флейшнера (высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, расширение правых отделов сердца и корней легкого), признак Палла (расширение правой нисходящей легочной артерии), симптом Вестермарка (локальное обеднение сосудистого рисунка легкого). По показаниям назначают проведение перфузионной сцинтиграфии легких, которая выявляет участки гипо- или аперфузии легких.

Результаты проведенных исследований показали, что при высокой и средней вероятности по клинической симптоматике диагноз ТЭЛА подтвердился у 6 из 7 человек.

Результаты и обсуждение

Способ осуществляют следующим образом: для достижения нового технического результата в способе клинического определения вероятности немассивной ТЭЛА у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию, включающем определение клинических признаков и оценку каждого в баллах

и расчет диагностического показателя по их сумме, дополнительно определяют и оценивают в баллах следующие признаки: наличие факта приема средств менопаузальной гормональной терапии, появление на ЭКГ признаков легочного сердца оценивают в 3 балла, наличие при доплер-эхокардиографии признаков нарушения функции правого желудочка оценивают в 3 балла, выявление при рентгенографии органов грудной клетки признаков, характерных для ТЭЛА, оценивают в 4 балла, наличие наследственных или приобретенных нарушений гемостаза оценивают в 3 балла, наличие у пациенток хотя бы двух или более факторов риска оценивают в 2 балла, появление или усиление признаков хронической венозной недостаточности за период применения менопаузальной гормональной терапии оценивают в 3 балла, наличие у пациентки метаболического синдрома оценивают в 1 балл, при этом отсутствие какого-либо из перечисленных клинических признаков оценивают в 0 баллов.

Обнаруженные признаки заносят в таблицу, в которой ведется подсчет баллов. При наличии факта использования средств менопаузальной гормонотерапии в графу «баллы» записывают значение «3», если данное условие отсутствует, записывается значение «0». При наличии двух и более типичных для ТЭЛА респираторных и/или кардиальных и/или неврологических симптомов (появление одышки или усиление хронической одышки, чувство нехватки воздуха, боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье, цианоз лица и шеи, бледность кожных покровов, ощущение сердцебиения, ощущение нарушения ритма сердца, давящие боли за грудиной, головокружение, общая слабость, нарушение координации движений, синкопальные состояния, потемнения в глазах, быстрая утомляемость) в графу «баллы» записывают значение «4», если данное условие отсутствует, записывают значение «0». При появлении на ЭКГ признаков легочного сердца (синдрома Мак-Джина–Уайта (глубокий зубец S в I стандартном отведении, глубокий зубец Q и отрицательный зубец T в III стандартном отведении), признаков полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса) в графу «баллы» записывают «3», если данное условие отсутствует, записывают значение «0». Выявление при доплер-эхокардиографии признаков нарушения функции правого желудочка (его расширение и гипокинез, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка), признаков легочной гипер-

тензии, трикуспидальной регургитации в графу «баллы» записывают значение «3», если данное условие отсутствует, записывают значение «0». Выявление при рентгенографии органов грудной клетки таких признаков, как высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, расширение правых отделов сердца и корней легкого, признак Палла (расширение правой нисходящей легочной артерии), симптом Вестермарка (локальное обеднение сосудистого рисунка легкого), дисковидные ателектазы, оценивают в 4 балла, в отсутствие данных признаков заносят в графу «баллы» значение «0». При наличии отклонений от нормы любых двух и более из нижеперечисленных лабораторных показателей (уровень гомоцистеина, наличие в крови маркеров антифосфолипидного синдрома, продукта деградации фибрина D-димера выше 500 нг/мл, изменения со стороны свертывающей системы (коагуляционного и/или тромбоцитарного гемостаза)) в графу «баллы» заносят значение «3»; если эти показатели в норме, записывают «0». При наличии у пациенток хотя бы трех или более факторов риска в графу «баллы» записывают значение «2», если данное условие отсутствует, записывают «0». При наличии признаков хронической венозной недостаточности, возникших и/или усугубившихся за период применения менопаузальной гормональной терапии, в графу «баллы» записывают значение «3», если данная патология не имеет места, записывают «0». При наличии у пациентки метаболического синдрома в графу «баллы» вносят значение «1», при отсутствии — «0». Затем проводят подсчет суммы баллов и при сумме баллов более 19 определяют высокую, от 13 до 18 балла — умеренную и менее 12 баллов низкую клиническую вероятность тромбоэмболии легочной артерии (табл.).

Заключение

Определение клинической вероятности немассивной ТЭЛА служит основанием для дальнейшей инструментальной диагностики ТЭЛА с целью ее подтверждения или исключения. При умеренной и высокой вероятности немассивной ТЭЛА инструментальная диагностика включает исследование перфузии и вентиляции легких методом перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии легких или ангиопульмонографии, спиральной компьютерной ангиопульмонографии, чреспищеводной и трансторакальной эхокардиографии. Выбор дальнейших диагностических мероприятий и тестов зависит как от конкретных клинических условий,

так и от диагностических возможностей клиники. При низкой клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии отказ от дальнейших диагностических тестов и антитромботической терапии безопасен для больного.

Выводы

1. Данная модель удобна в практической деятельности и может быть использована для оценки риска возникновения тромбоэмболических осложнений и выбора тактики дальнейшей терапии.
2. Данная модель позволяет рационально и полно оценить результаты рутинных методов и решить вопрос о дальнейшем применении дорогостоящих методов обследования. ■

Литература

1. Vanderbroucke J. P., Koster P., Briet E. et al. // *Lancet*. 1994; 344: 1453–1457.
2. Miletich J. P., Stampfer M. J. et al. // *Circulation*. 1995; 92: 2800–2802.
3. Корнев Б. М., Козловская Л. В., Попова Е. Н., Фокин В. В. Тромбоэмболия легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение // *Consilium Medicum*. 2003; 05.
4. Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer // *Thromb Haemost*. 2000. 83. 416.
5. Le Gal G., Righini M., Roy P.-M. et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score // *Ann. Intern. Med.* 2006. Feb. 7. 144. 165–171.
6. Способ клинического определения вероятности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с синдромом слабости синусового узла, корригированным электрокардиостимулятором: пат. 2294150 Рос. Федерация: А61 В10. Заявители и патентообладатели Посохов И. Н., Тюкалова Л. И., Видишова О. Н., Попов С. В. № 2005117769/14; заявл. 08.06.2005; опубл. 27.02.2007, Бюл. № 6.
7. Способ клинического определения вероятности тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с атриовентрикулярной блокадой, корригированной электрокардиостимулятором: пат. 2288641 Рос. Федерация: А61В10. Заявители и патентообладатели Тюкалова Л. И., Джураева Е. Р., Попов С. В., Посохов И. Н. № 2005117770/14; заявл. 08.06.2005; опубл. 10.12.2006, Бюл. № 6.
8. Способ диагностики тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у пациентов с имплантированными VVI-электрокардиостимуляторами: пат. 2257848 Рос. Федерация: А61 В00. Заявители и патентообладатели Тюкалова Л. И., Посохов И. Н., Попов С. В., Кривоногов Н. Г., Васильченко Е. Е., Милешина М. А. № 2004103456/14; заявл. 05.02.2004; опубл. 10.08.2005, Бюл. № 22.

алендроновая кислота Фороза®

✓ **Фороза® снижает риск переломов всех основных локализаций при остеопорозе^{*, 1}**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРОЗА®

Рег. удостоверение: ЛСР-007906/08. ТОВАРНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фороза®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: алендроновая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в том числе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов; лечение остеопороза, вызванного длительным применением глюкокортикостероидных препаратов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать утром натощак, за 30 минут до первого приема пищи, запивая полным стаканом обычной воды. Нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение 30 минут после приема препарата. Рекомендуемая доза — 1 таблетка (70 мг) один раз в неделю. Оптимальная длительность применения препарата не установлена. Необходимость продолжения терапии бифосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после 5 или более лет применения. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к алендронату или другим компонентам препарата; стриктуры пищевода, ахалазия кардии и другие состояния, приводящие к дисфагии и замедлению продвижения пищи по пищеводу; дефицит витамина D; неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 минут; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 35 мл/мин); тяжелые нарушения минерального обмена (гипокальциемия); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение, головная боль; вертиго; боль в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога; alopecia, зуд кожных покровов; боль в мышцах, костях, суставах; выраженные боли в мышцах, костях и суставах, припухлость суставов; астения, периферические отеки. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: до начала терапии необходима коррекция гипокальциемии и дефицита витамина D. Также следует обеспечивать организм достаточным количеством кальция и витамина D в течение всего времени терапии препаратом. Важно подробно разъяснить пациенту правила приема препарата и удостовериться, что он их понял. Недопустимо принимать 2 таблетки в один день. При приеме препаратов алендроновой кислоты следует соблюдать осторожность при выполнении работ, связанных с необходимостью повышенной концентрации внимания.

* Адаптировано для Фороза®. Международное непатентованное название: алендроновая кислота (алендронат, группа азотсодержащих бифосфонатов). ЛСР-007906/08.

¹ Адаптировано по данным: Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза / Общественная Российская организация «Ассоциация ревматологов России», Москва, 2014. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. 2.1. Определение: остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. 8.2. Лекарственная терапия пациентов с ОП. Азотсодержащие бифосфонаты. У женщин в постменопаузе азотсодержащие бифосфонаты снижают риск переломов позвонков. У женщин в постменопаузе алендронат снижает риск переломов бедра и переломов предплечья. Алендронат у мужчин снижает риск переломов позвонков. Алендронат является препаратом первого выбора при ОП у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих пероральные глюкокортикостероиды ГК.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Реклама.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Таблица

**Клиническое определение вероятности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
Оценки в баллах***

Признак	Балл
Наличие факта использования средств менопаузальной гормональной терапии	3
Наличие двух и более типичных для ТЭЛА респираторных и/или кардиальных и/или неврологических симптомов (одышка при обычной ходьбе, постоянная неудовлетворенность вдохом, кардиалгия, пресинкопальное состояние)	4
Появление на ЭКГ признаков легочного сердца (тахикардия, появление R-pulmonale, смещение переходной зоны в V5–V6)	3
Появление на рентгенограмме органов грудной клетки признаков возможной немассивной ТЭЛА (высокое стояние купола диафрагмы слева, расширение правых отделов сердца и корней легкого, расширение правой нисходящей легочной артерии, локальное обеднение сосудистого рисунка легкого)	4
При доплер-эхокардиографии зарегистрировано увеличение правого желудочка и правого предсердия, повышение давления в правом предсердии и незначительная трикуспидальная регургитация	3
Отклонения от нормы любых двух и более из лабораторных показателей (ортофенантролиновый тест 7,5, этаноловый тест положительный, D-димер > 500 нг/мл. Люпус-тест: возможно наличие волчаночного антикоагулянта)	3
Наличие двух и более факторов риска (возраст, хроническая венозная недостаточность, прием МГТ, возможное наличие антифосфолипидного синдрома)	2
Наличие признаков хронической венозной недостаточности, возникших и/или усугубившихся за период применения менопаузальной гормональной терапии	3
Метаболический синдром	1

*Результаты. Сумма баллов > 19 — высокая клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии.
Сумма баллов от 13 до 18 — умеренная клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии.
Сумма баллов < 12 — низкая клиническая вероятность тромбоэмболии легочной артерии.*

** Л. И. Тюкалова, И. Б. Павлова, Е. В. Коремина, Л. С. Сотникова, Н. Н. Варлакова, С. В. Семенова.
Математическая модель клинического определения вероятности немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих менопаузальную гормональную терапию // Лечащий Врач. 2016. № 12.*

Таблица

Схема терапевтической тактики при острых кишечных инфекциях в зависимости от типа диареи и периода заболевания*

	Инвазивные диареи		Водянистые диареи	
	Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Диетотерапия	Ступенчатая диетотерапия		Ступенчатая диетотерапия	
Этиотропная терапия	Сорбенты		Сорбенты	
	Антибактериальные препараты по показаниям		Антибактериальные препараты при сочетанном поражении бактериальными и вирусными агентами (при наличии показаний)	
	Противовирусные препараты при сочетанном поражении бактериальными и вирусными агентами	Бактериофаги — по показаниям	Противовирусные препараты	
Патогенетическая терапия	Оральная/парентеральная регидратация Противодиарейные препараты (желатина танат)	Ферментные препараты (по показаниям)	Оральная/парентеральная регидратация Противодиарейные препараты (желатина танат)	Ферментные препараты (по показаниям)
Коррекция микробиоценоза ЖКТ	Пробиотические лекарственные средства	Пробиотические лекарственные средства	Пробиотические лекарственные средства	Пробиотические лекарственные средства
Иммунотропная терапия	Иммуноглобулины для энтерального введения, иммуномодуляторы по показаниям	Иммуномодуляторы по показаниям	Иммуноглобулины для энтерального введения	Иммуномодуляторы по показаниям
Симптоматическая терапия	Жаропонижающие лекарственные средства, противорвотные лекарственные средства		Жаропонижающие лекарственные средства, противорвотные лекарственные средства	

А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2016. № 3.

панкреатин®
Пангрол® 10000
панкреатин®
Пангрол® 25000

Современный капсулированный ферментный препарат для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}

По результатам терапии препаратом Пангрол® 25000 у пациентов с ферментной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести²:

- диарея и стеаторея отсутствовали
- масса тела увеличилась у пациентов со сниженным индексом массы тела
- признаки гиповитаминоза и мальнутриции не выявлялись

Eurand Minitabs® Technology¹

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.
2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности». Журнал гастроэнтерологии. 2014. с. 49-54. Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование возможностей применения ТСО-ТД* для оптимизации коррекции ВНПЖ (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы) у пациентов с хроническим панкреатитом (ферментный препарат Пангрол® 25000). Срок проведения исследования - 6 месяцев, n = 30. Пангрол® 25000 принимали по 25000 или 50000 ЕД на каждый прием пищи.

Сокращенная информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органов); после облучения органов ЖКТ, сопровождающееся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Шваммана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания, сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройств ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи. Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающиеся побочные действия: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292-251212, Пангрол® 25000 № ЛС001291-201112. Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_Pan_11_2016. Утверждено 08.2016. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10БЦ «Башня на Набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 http://www.berlin-chemie.ru

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Реклама

Эпигенетика:

теоретические аспекты и практическое значение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Г. Е. Леонов

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В данной статье освещаются современные представления о эпигенетике как новой науке, механизмах эпигенетической регуляции и ее нарушениях, приводящих к развитию заболеваний.

Ключевые слова: генетика, эпигенетика, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов, прионы, онкогены, ожирение, сахарный диабет.

Abstract. This article highlights the modern views on epigenetics as a new science, the mechanisms of epigenetic regulation and their disorders, leading to the development of diseases.

Keywords: genetics, epigenetics, DNA methylation, histone acetylation, prions, oncogenes, obesity, diabetes.

Эпигенетика — сравнительно недавнее направление биологической науки и пока не так широко известно, как генетика. Под ней понимают раздел генетики, который изучает наследуемые изменения активности генов во время развития организма или деления клеток.

Эпигенетические изменения не сопровождаются перестановкой последовательности нуклеотидов в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК).

В организме существуют различные регуляторные элементы в самом геноме, которые контролируют работу генов, в том числе в зависимости от внутренних и внешних факторов. Долгое время эпигенетику не признавали, т.к. было мало информации о природе эпигенетических сигналов и механизмах их реализации.

Структура генома человека

В 2002 г. в результате многолетних усилий большого числа ученых разных стран закончена расшифровка строения наследственного аппарата человека, который заключен в главной молекуле ДНК. Это одно из выдающихся достижений биологии начала XXI века.

ДНК, в которой находится вся наследственная информация о данном организме, называется геномом. Гены — это отдельные участки, занимающие очень небольшую часть генома, но при этом составляют его основу. Каждый ген отвечает за передачу в организме человека данных о строении рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка. Структуры, которые передают наследственную информацию, называют кодирующими последовательностями. В результате проекта «Геном» были получены данные, согласно которым геном человека оценивался в более чем 30 000 генов. В настоящее время, в связи с появлением новых результатов масс-спектрометрии, геном предположительно насчитывается около 19 000 генов [1].

Генетическая информация каждого человека содержится в ядре клетки и расположена в особых структурах, получивших название хромосомы. Каждая соматическая клетка содержит два полных набора (диплоидный) хромосом. В каждом единичном наборе (гаплоидном) присутствует 23 хромосомы — 22 обычные (аутосомы) и по одной половой хромосоме — X или Y.

Молекулы ДНК, содержащиеся во всех хромосомах каждой клетки человека, представляют собой две полимерные цепи, закрученные в правильную двойную спираль.

Обе цепи удерживают друг друга четырьмя основаниями: аденин (А), цитозин (Ц), гуанин (Г) и тиамин (Т). Причем основание А на одной цепочке может соединиться только с основанием Т на другой цепочке и аналогично основание Г может соединяться с основанием Ц. Это называется принципом спаривания оснований. При других вариантах спаривание нарушает всю целостность ДНК.

ДНК существует в виде тесного комплекса со специализированными белками, и вместе они составляют хроматин.

Гистоны — это нуклеопротеины, основная составляющая хроматина. Им свойственно образование новых веществ путем присоединения двух структурных элементов в комплекс (димер), что является особенностью для последующей эпигенетической модификации и регуляции.

ДНК, хранящая генетическую информацию, при каждом клеточном делении самовоспроизводится (удваивается), т.е. снимает с самой себя точные копии (репликация). Во время клеточного деления связи между двумя цепями двойной спирали ДНК разрушаются и нити спирали разделяются. Затем на каждой из них строится дочерняя цепь ДНК. В результате молекула ДНК удваивается, образуются дочерние клетки.

ДНК служит матрицей, на которой происходит синтез разных РНК (транскрипция). Этот процесс (репликация и транскрипция) осуществляется в ядрах клеток, а начинается он с области гена, называемой промотором, на котором связываются белковые комплексы, копирующие ДНК для формирования матричной РНК (мРНК).

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

В свою очередь последняя служит не только носителем ДНК-информации, но и переносчиком этой информации для синтеза белковых молекул на рибосомах (процесс трансляции).

В настоящее время известно, что зоны гена человека, кодирующие белки (экзоны), занимают лишь 1,5% генома [2]. Большая часть генома не имеет отношения к генам и инертна в плане передачи информации. Выявленные зоны гена, не кодирующие белки, называются интронами.

Первая копия мРНК, полученная с ДНК, содержит в себе весь набор экзонов и интронов. После этого специализированные белковые комплексы удаляют все последовательности интронов и соединяют друг с другом экзоны. Этот процесс редактирования называется сплайсингом.

Эпигенетика объясняет один из механизмов, с помощью которого клетка способна контролировать синтез производимого ею белка, определяя в первую очередь, сколько копий мРНК можно получить с ДНК.

Итак, геном — это не застывшая часть ДНК, а динамическая структура, хранилище информации, которую нельзя свести к одним генам.

Развитие и функционирование отдельных клеток и организма в целом не запрограммированы автоматически в одном геноме, но зависят от множества различных внутренних и внешних факторов. По мере накопления знаний выясняется, что в самом геноме существуют множественные регуляторные элементы, которые контролируют работу генов. Сейчас это находит подтверждение во множестве экспериментальных исследований на животных [3].

При делении во время митоза дочерние клетки могут наследовать от родительских не только прямую генетическую информацию в виде новой копии всех генов, но и определенный уровень их активности. Такой тип наследования генетической информации получил название эпигенетического наследования.

Эпигенетические механизмы регуляции генов

Предметом эпигенетики является изучение наследования активности генов, не связанной с изменением первичной структуры входящей в их состав ДНК. Эпигенетические изменения направлены на адаптацию организма к изменяющимся условиям его существования.

Впервые термин «эпигенетика» предложил английский генетик Waddington в 1942 г. Разница между генетическими и эпигенетическими механизмами наследования заключается в стабильности и воспроизводимости эффектов [4].

Генетические признаки фиксируются неограниченное число, пока в гене не возникает мутация. Эпигенетические модификации обычно отображаются в клетках в пределах жизни одного поколения организма. Когда данные изменения передаются следующим поколениям, то они могут воспроизводиться в 3–4 генерациях, а затем, если стимулирующий фактор пропадает, эти преобразования исчезают.

Молекулярная основа эпигенетики характеризуется модификацией генетического аппарата, т. е. активации и репрессии генов, не затрагивающих первичную последовательность нуклеотидов ДНК.

Эпигенетическая регуляция генов осуществляется на уровне транскрипции (время и характер транскрипции гена), при отборе зрелых мРНК для транспорта их в цитоплазму, при селекции мРНК в цитоплазме для трансляции на рибосомах, дестабилизации определенных типов мРНК в цитоплазме, избирательной активации, инактивации молекул белков после их синтеза.

Совокупность эпигенетических маркеров представляет собой эпигеном. Эпигенетические преобразования могут влиять на фенотип.

Эпигенетика играет важную роль в функционировании здоровых клеток, обеспечивая активацию и репрессию генов, в контроле транспозонов, т. е. участков ДНК, способных перемещаться внутри генома, а также в обмене генетического материала в хромосомах [5].

Эпигенетические механизмы участвуют в геномном импринтинге (отпечаток) — процессе, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Импринтинг реализуется через процесс метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется.

Эпигенетические механизмы обеспечивают запуск процессов в хроматине через модификации гистонов и метилирование ДНК. За последние два десятилетия существенно изменились представления о механизмах регуляции транскрипции эукариот. Классическая модель предполагала, что уровень экспрессии определяется транскрипционными факторами, связывающимися с регуляторными областями гена, которые инициируют синтез матричной РНК. Гистонам и негистоновым белкам отводилась роль пассивной упаковочной структуры для обеспечения компактной укладки ДНК в ядре.

В последующих исследованиях была показана роль гистонов в регуляции трансляции. Был обнаружен так называемый гистоновый код, т. е. модификация гистонов, неодинаковая в разных районах генома. Видоизмененные гистоновые коды могут приводить к активизации и репрессии генов [6].

Модификациям подвергаются различные части структуры генома. К концевым остаткам могут присоединяться метильные, ацетильные, фосфатные группы и более крупные белковые молекулы.

Все модификации являются обратимыми и для каждой существуют ферменты, которые ее устанавливают или удаляют.

Метилирование ДНК

У млекопитающих метилирование ДНК (эпигенетический механизм) было изучено раньше других. Показано, что он коррелирует с репрессией генов. Экспериментальные данные показывают, что метилирование ДНК является защитным механизмом, подавляющим значительную часть генома чужеродной природы (вирусы и др.).

Метилирование ДНК в клетке контролирует все генетические процессы: репликацию, репарацию, рекомбинацию, транскрипцию, инактивацию X-хромосомы. Метильные группы нарушают ДНК-белковое взаимодействие, препятствуя связыванию транскрипционных факторов. Метилирование ДНК влияет на структуру хроматина, блокирует транскрипционные репрессоры [7].

Действительно, повышение уровня метилирования ДНК коррелирует с относительным увеличением содержания некодирующей и повторяющейся ДНК в геномах высших эукариот. Экспериментальные данные показывают, что это происходит потому, что метилирование ДНК служит главным образом как защитный механизм, чтобы подавлять значительную часть генома чужеродного происхождения (реплицированные перемещающиеся элементы, вирусные последовательности, другие повторяющиеся последовательности).

Профиль метилирования — активирование или угнетение — меняется в зависимости от средовых факторов.

Влияние метилирования ДНК на структуру хроматина имеет большое значение для развития и функционирования здорового организма, чтобы подавлять значительную часть генома чужеродного происхождения, т. е. реплицированные перемещающиеся элементы, вирусные и другие повторяющиеся последовательности.

Метилирование ДНК происходит путем обратимой химической реакции азотистого основания — цитозина, в результате чего метильная группа CH_3 присоединяется к углероду с образованием метилцитозина. Этот процесс катализируется ферментами ДНК-метилтрансферазами. Для метилирования цитозина необходим гуанин, в результате образуются два нуклеотида, разделенные фосфатом (CpG).

Скопление неактивных последовательностей CpG называется островками CpG. Последние представлены в геноме неравномерно [8]. Большинство из них выявляются в промоторах генов. Метилирование ДНК происходит в промоторах генов, в транскрибируемых участках, а также в межгенных пространствах.

Гиперметилированные островки вызывают инактивацию гена, что нарушает взаимодействие регуляторных белков с промоторами.

Метилирование ДНК оказывает огромное влияние на экспрессию генов и, в конечном счете, на функцию клеток, тканей и организма в целом. Установлена прямая зависимость между высоким уровнем метилирования ДНК и количеством репрессированных генов.

Удаление метильных групп из ДНК в результате отсутствия метилазной активности (пассивное деметилирование) реализуется после репликации ДНК. При активном деметилировании участвует ферментативная система, превращающая 5-метилцитозин в цитозин независимо от репликации. Профиль метилирования меняется в зависимости от средовых факторов, в которых находится клетка.

Утрата способности поддерживать метилирование ДНК может приводить к иммунодефициту, злокачественным опухолям и другим заболеваниям [9].

Долгое время механизм и ферменты, вовлеченные в процесс активного деметилирования ДНК, оставались неизвестными.

Ацетилирование гистонов

Существует большое число посттрансляционных модификаций гистонов, которые формируют хроматин. В 1960-е годы Винсент Олфри идентифицировал ацетилирование и фосфорилирование гистонов из многих эукариот [8].

Ферменты ацетилирования и деацетилирования (ацетилтрансферазы) гистонов играют роль в ходе транскрипции. Эти ферменты катализируют ацетилирование локальных гистонов. Деацетилазы гистонов репрессируют транскрипцию.

Эффект ацетилирования это ослабление связи между ДНК и гистонами из-за изменения заряда, в результате чего хроматин становится доступным для факторов транскрипции.

Ацетилирование представляет собой присоединение химической ацетил-группы (аминокислоты лизин) на свободный участок гистона. Как и метилирование ДНК, ацетилирование лизина представляет собой эпигенетический механизм для изменения экспрессии генов, не влияющих на исходную последовательность генов. Шаблон, по которому происходят модификации ядерных белков, стали называть гистоновым кодом.

Гистоновые модификации принципиально отличаются от метилирования ДНК. Метилирование ДНК представ-

ляет собой очень стабильное эпигенетическое вмешательство, которое чаще закрепляется в большинстве случаев. Подавляющее большинство гистоновых модификаций более вариативно. Они влияют на регуляцию экспрессии генов, поддержание структуры хроматина, дифференциацию клеток, канцерогенез, развитие генетических заболеваний, старение, репарацию ДНК, репликацию, трансляцию. Если гистоновые модификации идут на пользу клетки, то они могут продолжаться довольно долго [8].

Одним из механизмов взаимодействия между цитоплазмой и ядром является фосфорилирование и/или дефосфорилирование транскрипционных факторов. Гистоны были одними из первых белков, фосфорилирование которых было обнаружено. Это осуществляется с помощью протеинкиназ.

Под контролем фосфорилируемых транскрипционных факторов находятся гены, в том числе гены, регулирующие пролиферацию клеток. При подобных модификациях в молекулах хромосомных белков происходят структурные изменения, которые приводят к функциональным изменениям хроматина.

Помимо описанных выше посттрансляционных модификаций гистонов имеются более крупные белки, такие как убиквитин, SUMO и др., которые могут присоединяться с помощью ковалентной связи к боковым аминокислотным группам белка-мишени, оказывая воздействие на их активность.

Эпигенетические изменения могут передаваться по наследству (транспозиционная эпигенетическая наследственность). Однако в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в 3–4 поколениях, а при отсутствии фактора, стимулирующего эти изменения, исчезают. Передача эпигенетической информации происходит в процессе мейоза (деления ядра клетки с уменьшением числа хромосом вдвое) или митоза (деления клеток).

Модификации гистонов играют фундаментальную роль в нормальных процессах и при заболеваниях.

Регуляторные РНК

Молекулы РНК выполняют в клетке множество функций. Одной из них является регуляция экспрессии генов. За эту функцию отвечают регуляторные РНК, к которым относятся антисмысловые РНК (aRNA), микроРНК (miRNA) и малые интерферирующие РНК (siRNA).

Механизм действия разных регуляторных РНК схож и заключается в подавлении экспрессии генов, реализующейся путем комплементарного присоединения регуляторной РНК к мРНК, с образованием двухцепочечной молекулы (дцРНК). Само по себе образование дцРНК приводит к нарушению связывания мРНК с рибосомой или другими регуляторными факторами, подавляя трансляцию. Также после образования дуплекса возможно проявление феномена РНК-интерференции — фермент Dicer, обнаружив в клетке двухцепочечную РНК, «разрезает» ее на фрагменты. Одна из цепей такого фрагмента (siRNA) связывается комплексом белков RISC (RNA-induced silencing complex) [10].

В результате деятельности RISC одноцепочечный фрагмент РНК соединяется с комплементарной последовательностью молекулы мРНК и вызывает разрезание мРНК белком семейства Argonaute. Данные события приводят к подавлению экспрессии соответствующего гена.

Физиологические функции регуляторных РНК разнообразны — они выступают основными небелковыми регуляторами онтогенеза, дополняют «классическую» схему регуляции генов.

Геномный импринтинг

Человек обладает двумя копиями каждого гена, один из которых унаследован от матери, другой от отца. Обе копии каждого гена имеют возможность быть активной в любой клетке. Геномный импринтинг это эпигенетически избирательная экспрессия только одного из аллельных генов, наследуемых от родителей. Геномный импринтинг затрагивает и мужское и женское потомство. Так, импринтованный ген, активный на материнской хромосоме, будет активным на материнской хромосоме и «молчащим» на отцовской у всех детей мужского и женского пола. Гены, подверженные геномному импринтингу, в основном кодируют факторы, регулирующие эмбриональный и неонатальный рост [11].

Импринтинг представляет сложную систему, которая может ломаться. Импринтинг наблюдается у многих больных с хромосомными делециями (утраты части хромосом). Известны заболевания, которые у человека возникают в связи с нарушением функционирования механизма импринтинга.

Прионы

В последние десятилетия внимание привлечено к прионам, белкам, которые могут вызывать наследуемые фенотипические изменения, не изменяя нуклеотидной последовательности ДНК. У млекопитающих прионный белок расположен на поверхности клеток. При определенных условиях нормальная форма прионов может изменяться, что модулирует активность этого белка.

Викнер выразил уверенность в том, что этот класс белков является одним из многих, которые составляют новую группу эпигенетических механизмов, требующих дальнейшего изучения. Он может находиться в нормальном состоянии, а в измененном состоянии прионные белки могут распространяться, т. е. стать инфекционными [12].

Первоначально прионы были открыты как инфекционные агенты нового типа, но сейчас считают, что они представляют собой феномен общеприродный и являются носителями информации нового типа, хранимой в конформации белка. Феномен прионов лежит в основе эпигенетической наследственности и регуляции экспрессии генов на посттрансляционном уровне.

Эпигенетика в практической медицине

Эпигенетические модификации контролируют все стадии развития и функциональную активность клеток. Нарушение механизмов эпигенетической регуляции напрямую или косвенно связано с множеством заболеваний.

К заболеваниям с эпигенетической этиологией относят болезни импринтинга, которые в свою очередь делятся на генные и хромосомные, всего в настоящее время насчитывают 24 нозологии.

При болезнях генного импринтинга наблюдается моноаллельная экспрессия в локусах хромосом одного из родителей. Причиной являются точечные мутации в генах, дифференцированно экспрессирующихся в зависимости от материнского и отцовского происхождения и приводящих к специфическому метилированию цитозиновых оснований в молекуле ДНК. К ним относят: синдром Прадера–Вилли (делеция в отцовской хромосоме 15) — проявляется черепно-лицевым дисморфизмом, низким ростом, ожирением, мышечной гипотонией, гипогонадизмом, гипопигментацией и задержкой умственного развития; синдром Ангельмана (делеция критического района, находящегося в 15-й материнской хромосоме), основными признаками которого являются микробрахицефалия, увеличенная нижняя челюсть, выступающий

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

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

Детская дерматология
Д.П. Кроулик, А.Дж. Манч
Перевод с английского под редакцией Н.Г. Короткого

Реклама

16+

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.

язык, макростомия, редкие зубы, гипопигментация; синдром Беквитта–Видемана (нарушение метилирования в коротком плече 11-й хромосомы), проявляющийся классической триадой, включающей макросомию, омфалоцеле макроглоссию и др. [13].

К числу важнейших факторов, влияющих на эпигеном, относятся питание, физическая активность, токсины, вирусы, ионизирующая радиация и др. Особенно чувствительным периодом к изменению эпигенома является внутриутробный период (особенно охватывающий два месяца после зачатия) и первые три месяца после рождения. В период раннего эмбриогенеза геном удаляет большую часть эпигенетических модификаций, полученных от предыдущих поколений. Но процесс репрограммирования продолжается в течение всей жизни [14].

К заболеваниям, где нарушение генной регуляции является частью патогенеза, можно отнести некоторые виды опухолей, сахарный диабет, ожирение, бронхиальную астму, различные дегенеративные и другие болезни [15, 16].

Эпигеном при раке характеризуется глобальными изменениями в метилировании ДНК, модификации гистонов, а также изменением профиля экспрессии хроматин-модифицирующих ферментов.

Опухолевые процессы характеризуются инактивацией посредством гиперметилирования ключевых генов-супрессоров и посредством гипометилирования активацией целого ряда онкогенов, факторов роста (IGF2, TGF) и мобильных повторяющихся элементов, расположенных в районах гетерохроматина [17].

Так, в 19% случаев гипернефроидные опухоли почки ДНК островков CpG была гиперметилированной, а при раке груди и немелкоклеточной карциноме легких выявлена взаимосвязь между уровнями гистоновой ацетиляции и экспрессией супрессора новообразований — чем ниже уровни ацетилирования, тем слабее экспрессия гена.

В настоящее время уже разработаны и внедрены в практику противоопухолевые лекарственные препараты, основанные на подавлении активности ДНК-метилтрансфераз, что приводит к снижению метилирования ДНК, активации генов-супрессоров опухолевого роста и замедлению пролиферации опухолевых клеток. Так, для лечения миелодиспластического синдрома в комплексной терапии применяют препараты децитабин (Decitabine) и азацитидин (Azacitidine) [18]. С 2015 г. для лечения множественной миеломы в сочетании с классической химиотерапией применяют панобиностат (Panobinostat), являющийся ингибитором гистоновой деацетилазы [19]. Данные препараты по данным клинических исследований оказывают выраженный положительный эффект на уровень выживаемости и качество жизни пациентов.

Изменения экспрессии тех или иных генов могут происходить и в результате действия на клетку факторов внешней среды. В развитии сахарного диабета 2-го типа и ожирения играет роль так называемая «гипотеза экономного фенотипа», согласно которой недостаток питательных веществ в процессе эмбрионального развития приводит к развитию патологического фенотипа [20]. На моделях животных был выявлен участок ДНК (локус Pdx1), в котором под влиянием недостаточности питания снижался уровень ацетилирования гистонов, при этом наблюдались замедление деления и нарушения дифференцировки В-клеток островков Лангерганса и развития состояния, схожего с сахарным диабетом 2-го типа [21].

Активно развиваются и диагностические возможности эпигенетики. Появляются новые технологии, способные анализировать эпигенетические изменения (уровень метилирования ДНК, экспрессию микроРНК, посттрансляционные модификации гистонов и др.), такие как иммунопреципитация хроматина (CHIP), проточная цитометрия и лазерное сканирование, что дает основания полагать, что в ближайшее время будут выявлены биомаркеры для изучения нейродегенеративных заболеваний, редких, многофакторных болезней и злокачественных новообразований и внедрены в качестве методов лабораторной диагностики [22].

Итак, в настоящее время эпигенетика бурно развивается. С ней связывают прогресс в биологии и медицине. ■

Литература

1. Ezkurdia I., Juan D., Rodriguez J. M. et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes // *Human Molecular Genetics*. 2014, 23 (22): 5866–5878.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001, Feb. 409 (6822): 860–921.
3. Xuan D., Han Q., Tu Q. et al. Epigenetic Modulation in Periodontitis: Interaction of Adiponectin and JMJD3-IRF4 Axis in Macrophages // *Journal of Cellular Physiology*. 2016, May; 231 (5): 1090–1096.
4. Waddington C. H. The Epigenotype // *Endeavour*. 1942; 18–20.
5. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М.: Гэотар.Мед, 2001.
6. Jenuwein T., Allis C. D. Translating the Histone Code // *Science*. 2001, Aug 10; 293 (5532): 1074–1080.
7. Коваленко Т. Ф. Метилирование генома млекопитающих // *Молекулярная медицина*. 2010. № 6. С. 21–29.
8. Элис Д., Дженувеин Т., Рейнберг Д. Эпигенетика. М.: Техносфера, 2010.
9. Taylor P. D., Poston L. Development programming of obesity in mammals // *Experimental Physiology*. 2006. № 92. P. 287–298.
10. Льюин Б. Гены. М.: БИНОМ, 2012.
11. Plasschaert R. N., Bartolomei M. S. Genomic imprinting in development, growth, behavior and stem cells // *Development*. 2014, May; 141 (9): 1805–1813.
12. Wickner R. B., Edskes H. K., Ross E. D. et al. Prion genetics: new rules for a new kind of gene // *Annu Rev Genet*. 2004; 38: 681–707.
13. Мутовин Г. П. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. 2010.
14. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // *Ожирение и метаболизм*. 2011, № 1, с. 1–15.
15. Bégin P., Nadeau K. C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014, May 28; 10 (1): 27.
16. Martínez J. A., Milagro F. I., Claycombe K. J., Schalinske K. L. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes // *Advances in Nutrition*. 2014, Jan 1; 5 (1): 71–81.
17. Dawson M. A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy // *Cell*. 2012, Jul 6; 150 (1): 12–27.
18. Kaminskas E., Farrell A., Abraham S., Baird A. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes // *Clin Cancer Res*. 2005, May 15; 11 (10): 3604–3608.
19. Laubach J. P., Moreau P., San-Miguel J. F., Richardson P. G. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma // *Clin Cancer Res*. 2015, Nov 1; 21 (21): 4767–4773.
20. Bramswig N. C., Kaestner K. H. Epigenetics and diabetes treatment: an unrealized promise? // *Trends Endocrinol Metab*. 2012, Jun; 23 (6): 286–291.
21. Sandovici I., Hammerle C. M., Ozanne S. E., Constância M. Developmental and environmental epigenetic programming of the endocrine pancreas: consequences for type 2 diabetes // *Cell Mol Life Sci*. 2013, May; 70 (9): 1575–1595.
22. Szekvolgyi L., Imre L., Minh D. X. et al. Flow cytometric and laser scanning microscopic approaches in epigenetics research // *Methods Mol Biol*. 2009; 567: 99–111.

Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения

О. А. Никитинская, кандидат медицинских наук

Н. В. Торопцова¹, доктор медицинских наук

А. Ю. Феклистов

Н. В. Демин

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Резюме. Анкетирование 1200 врачей первичного звена здравоохранения в России показало, что они недооценивают проблему остеопороза. Метод оценки 10-летней вероятности остеопоротического перелома используют лишь 18% врачей. Пациентам с диагностированным остеопорозом не всегда назначается антиостеопоротическое лечение, 24% врачей рекомендуют только препараты кальция и витамина D.

Ключевые слова: остеопороз, клиническая практика, диагностика, терапия.

Abstract. A survey of 1200 primary care physicians in Russia showed that they underestimate the problem of osteoporosis (OP). The method based on estimation of 10-year risk of osteoporotic fracture was used only by 18% of doctors. Patients with diagnosed OP were not always prescribed antiosteoporotic treatment, 24% of physicians recommended only calcium and vitamin D.

Keywords: osteoporosis, clinical practice, diagnosis, therapy.

Остеопороз (ОП) как заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости и повышением риска переломов, является мультидисциплинарной проблемой: в зависимости от пола, возраста, сопутствующих заболеваний, наличия или отсутствия переломов пациент с ОП может оказаться в поле зрения врачей различных специальностей. Являясь в большинстве случаев бессимптомным заболеванием, которое можно не заподозрить при отсутствии переломов, ОП часто остается не диагностированным. Предложенные ранее и широко используемые критерии диагноза, основанные на результатах денситометрического обследования, остаются актуальными и на сегодняшний день. Однако проведение рентгеновского денситометрического обследования аксиального скелета доступно преимущественно пациентам, проживающим в крупных городах нашей страны, поэтому в последние годы для оптимизации выявления лиц, имеющих высокий риск переломов, было пред-

ложено использовать алгоритм FRAX[®], основанный на оценке факторов риска. В нашей стране за последние десятилетия зарегистрированная частота ОП увеличилась почти в 5 раз. По данным МЗ РФ в 2014 г. остеопорозом страдало 153,5 тыс. больных. В то же время результаты Аудита состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 г., основанные на эпидемиологических исследованиях, проведенных в г. Москве, показали, что в реальности распространенность ОП в России должна быть примерно в 90 раз выше и этим заболеванием могут страдать около 14 млн человек [1]. Большинство «потенциальных» больных ОП наблюдается в поликлинических учреждениях здравоохранения, поэтому врачи амбулаторной службы являются основным звеном в системе оказания помощи этим пациентам и должны иметь навыки в использовании диагностических инструментов для выявления лиц, страдающих ОП, и назначения им необходимого лечения, а также проведения своевременных профилактических мероприятий.

Целью нашего исследования было изучить информированность врачей о современных методах диагностики и лечения

ОП и оценить применение ими на практике знаний по проблеме ОП.

Материал и методы исследования

Были опрошены 1200 врачей (по 200 человек шести специальностей), которые наиболее часто в повседневной практике наблюдают пациентов, у которых возможно развитие остеопороза: терапевты, гинекологи, неврологи, ревматологи, травматологи и эндокринологи в шести федеральных округах РФ (Центральном, Приволжском, Сибирском, Северо-Западном, Южном и Уральском). Проводилось анкетирование врачей с использованием специально разработанного вопросника, включавшего в себя разделы по частоте и числу консультируемых больных ОП, регистрации заболевания в талонах статистической отчетности, используемых методах диагностики и лечению ОП. Раздел по назначению лекарственных препаратов, применяемых для лечения ОП, относился к месяцу, предшествовавшему анкетированию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 10.0) и включала

¹ Контактная информация:
torop@irramn.ru

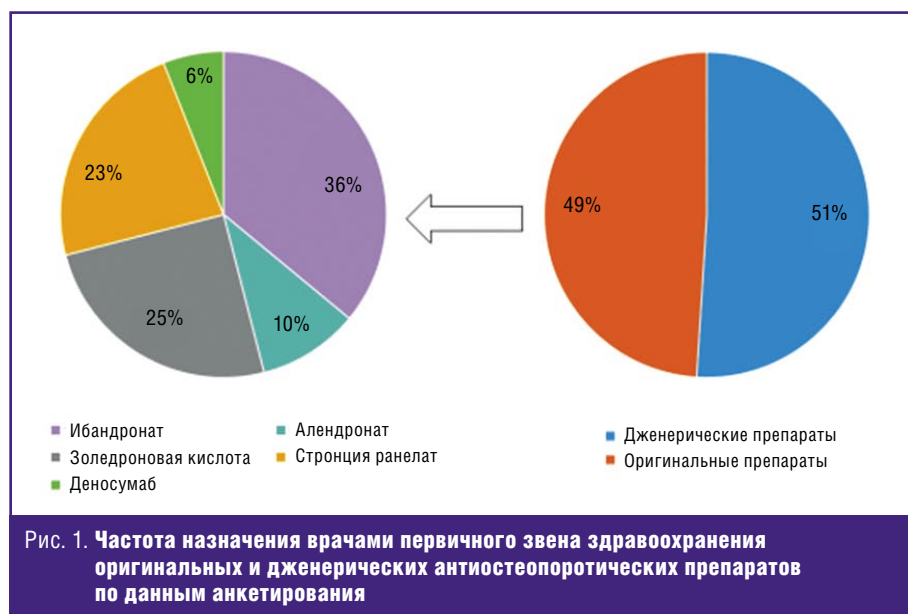


Рис. 1. Частота назначения врачами первичного звена здравоохранения оригинальных и дженерических антиостеопоротических препаратов по данным анкетирования

общепринятые процедуры с применением методов описательной статистики, непараметрических методов сравнения. Данные представлены в виде медианы [25%; 75%]. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди всех опрошенных врачей лишь 307 (26%) человек ответили, что в течение последнего года они выявляли и лечили больных ОП, из них: 142 (71%) от 200 представителей данной специальности) ревматолога, 92 (46%) эндокринолога, 24 (12%) травматолога, 22 (11%) терапевта, 18 (9%) неврологов и 9 (4,5%) гинекологов. Врачи консультировали в среднем 12 [1; 40] пациентов с ОП в месяц, в том числе терапевты — 6 [3; 20], неврологи — 6 [3; 30], гинекологи — 6 [1; 8], травматологи — 12 [6; 18], эндокринологи — 16 [8; 20] и ревматологи — 20 [12; 40]. Достоверно чаще по сравнению с врачами других специальностей больных с ОП наблюдали ревматологи ($p < 0,001$), а эндокринологи значимо больше, чем терапевты, гинекологи, неврологи и травматологи ($p < 0,05$).

В формы статистической отчетности диагноз данного заболевания не выносили 46% врачей, консультировавших больных с ОП: от 17% до 22% опрошенных неврологов, травматологов, терапевтов и гинекологов, 50% эндокринологов и 58% ревматологов.

Результаты денситометрического обследования для постановки диагноза использовали 93% врачей, 88% из опрошенных оценивали клинические проявления заболевания, такие как пере-

ломы в анамнезе, изменение осанки, боли в спине. С этой же целью проводили рентгенографию позвоночника 69% участников опроса, а 18% — оценивали 10-летнюю вероятность остеопоротических переломов на основании факторов риска заболевания с применением модели FRAX®. Данные лабораторных исследований, включающие маркеры костного обмена, общий и биохимические анализы крови, для верификации диагноза применяли 51% врачей, диагностировавших ОП.

Нами установлено, что большинство врачей (240–78%) назначали терапию остеопороза на срок год и более, однако контроль лечения через год осуществлял только 141 (46%) специалист, из которых 131 (93%) — использовал повторное денситометрическое обследование. Лабораторные показатели и биохимические маркеры в данном качестве применялись врачами реже, эти исследования назначали 29% и 34% докторов соответственно.

Для лечения ОП врачи рекомендовали патогенетические противоостеопоротические препараты в 76% случаев: на оригинальные (Бонвива®, Акласта®, Бивалос®, Фосамакс®, Фосаванс® и Фосаванс форте®, Пролиа®) — приходилось 49% назначений, а на дженерические — 51% (рис. 1). Кальций с витамином D в качестве монотерапии ОП рекомендовали 24% опрошенных лиц.

По мнению врачей, возможными причинами отказа пациентов от лечения ОП могли быть стоимость лечения, что отметили 81% участников анкетирования, большое количество других принимаемых препаратов (51%), собственное суждение больных о своем состоя-

нии (40%). 38% опрошенных специалистов считали, что на лечение пациента с ОП могут повлиять длительность планируемой терапии, 22% — побочные реакции и 18% — неудобство приема рекомендуемых препаратов.

Обсуждение

Ранее опубликованные отечественные работы по изучению осведомленности врачей первичного звена по ОП показали, что терапевты и врачи общей практики имели недостаточный уровень знаний и хуже ориентировались в этой проблеме, чем врачи других специальностей [2, 3], что способствовало более активному проведению работы по улучшению информированности врачей в отношении диагностики и лечения остеопороза. Помимо выпуска клинических рекомендаций по профилактике и ведению больных ОП, организации отдельных циклов лекций на курсах повышения квалификации врачей, в различных регионах страны проводились специализированные семинары и школы по проблеме ОП для врачей первичного звена различных специальностей под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу. Но, как показало анкетирование, предпринятые усилия пока не дали значимых результатов, и ситуация кардинально не изменилась: только 26% врачей первичного звена нацелены на выявление и лечение больных ОП. Чаще пациентов с ОП консультировали врачи тех специальностей, на долю которых среди всех врачей нашей страны приходится лишь 1,33% — это ревматологи (0,23%) и эндокринологи (1,1%). Только 11% терапевтов, которые представляют наиболее многочисленную группу врачебного сообщества, отметили, что занимаются диагностикой и лечением ОП, консультируя в среднем лишь по 6 пациентов в месяц. В то же время в соответствии с приказом № 315 МЗ и СР РФ от 4 мая 2010 г. лечение больных первичным остеопорозом в первую очередь должны осуществлять участковые и семейные врачи (врачи общей практики).

Следует обратить внимание, что не только в нашей стране, но и в 15 из 27 стран Европейского Союза ведение больных ОП возложено именно на врачей общей практики. В Италии практически все семейные врачи занимаются выявлением и лечением больных ОП, широко используя костную денситометрию и биохимические маркеры костного метаболизма [4]. В Германии 82,7% семейных врачей хорошо осведомлены по проблеме ОП, больше полови-

ны из них (51,7%) знали национальные рекомендации и 43% — использовали их в своей практике [5]. В Чехии проблемой ОП занимаются как врачи общей практики, так и другие специалисты. Опрос семейных врачей (отвечаемость 38%) показал, что респонденты хорошо знали факторы риска ОП, 83% из них были знакомы с клиническими рекомендациями по лечению и профилактике ОП и 54% применяли их в повседневной деятельности [6]. Напротив, исследование в Нидерландах, целью которого было установить причины недостаточного назначения лечения больным с глюкокортикоидным ОП, выявило, что только 55% врачей различных специальностей, наблюдавших таких пациентов, смогли правильно ответить на вопросы, касающиеся назначения лечения этой группе больных, при этом лишь 18% анкетированных знали денситометрические критерии для инициации антиостеопоротической терапии. Кроме этого, оказалось, что врачи общей практики достоверно чаще, чем другие специалисты, считали, что назначением профилактической терапии больным, принимающим глюкокортикоиды, должны заниматься врачи других специальностей [7].

Среди проанкетированных нами врачей, указавших на ведение больных ОП, было всего 9 гинекологов, которые в достаточной мере владели методами диагностики и лечения ОП. Экстраполировать эти результаты на всех представителей данной специальности не представляется возможным, и нельзя в полной мере сравнить их с результатами анкетирования 210 акушеров и гинекологов из Швейцарии, которое показало, что большинство опрошенных специалистов (93%) следовали национальным рекомендациям по сохранению костного здоровья, при этом в качестве диагностических процедур 44% из них рекомендовали проведение костной денситометрии, 34% — дополнительные лабораторные исследования, а 72% врачей указали о назначении пациентам костно-специфической терапии [8].

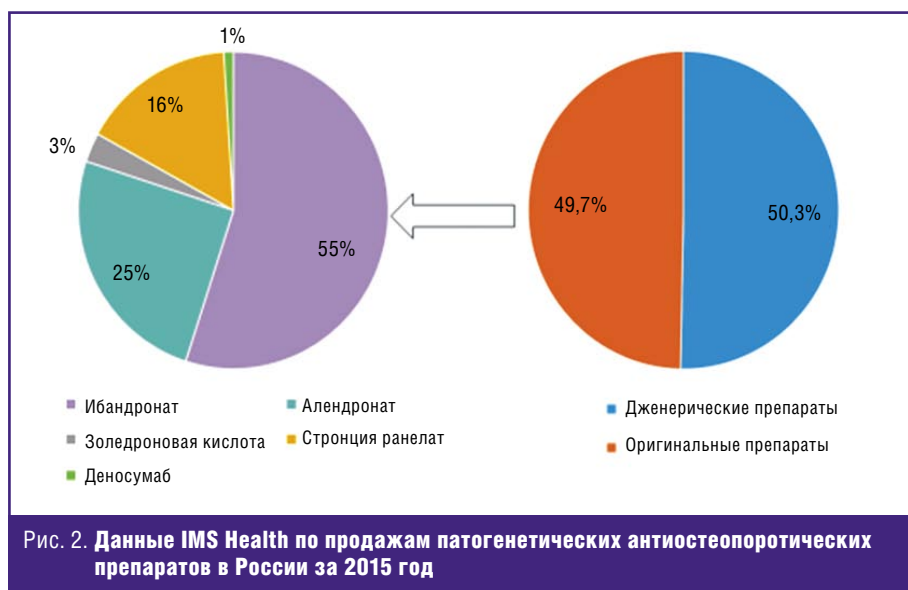
Измерение минеральной плотности кости (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на протяжении многих лет является основным инструментальным методом диагностики ОП, поэтому, как и следовало ожидать, 93% врачей, занимающихся лечением больных ОП, используют этот метод в своей практике. Доктора хорошо осведомлены о клинических проявлениях ОП, факторах риска его развития, а также о необходимости

проведения дополнительных методов диагностики (рентгенографии и лабораторных исследований) для уточнения степени выраженности заболевания и дифференциальной диагностики и широко применяют эти знания в клинической практике. Однако только 18% из опрошенных использовали алгоритм FRAX®, более доступный и практически не затратный метод, на основании которого можно оценить риск остеопоротического перелома и принять решение о назначении специфической терапии. Возможно, это связано с рядом причин: во-первых, недостаточная компьютеризация врачебных кабинетов и отсутствие возможности подключения к интернету, так как предложенная программа размещена на официальном сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX> Шеффилдского университета (Великобритания). Во-вторых, врачи плохо проинформированы о возможности использования специально разработанного для РФ ручного калькулятора FRAX®, не требующего ни работы с компьютером, ни подключения к глобальной сети. И, в-третьих, сохраняющаяся убежденность многих специалистов в том, что диагноз ОП может быть поставлен только на основании определения МПК. Но, как оказалось, и в других странах врачи не всегда в практической деятельности используют предложенные в клинических рекомендациях методы для выявления лиц с высоким риском переломов. Например, в Бельгии только треть участвовавших в опросе семейных врачей знала об алгоритме FRAX® и менее чем 20% — использовали его в своей практике, рассматривая как дополнительный, а не основной инструмент для диагностики ОП и принятия решения о назначении терапии [9]. Среди 26,8% врачей общей практики Канарских островов 75,3% сообщили, что оценивали факторы риска ОП и переломов, но FRAX® и еще один алгоритм, рекомендованный для применения в Испании, Qfracture (инструменты оценки риска перелома на основе этих факторов) регулярно использовали только 28,6% врачей, а лишь 32,8% — периодически [10]. В Канаде опрос врачей-специалистов по длительному уходу показал, что 87% из них считали важным профилактику низкоэнергетических переломов у пожилых пациентов, но только 34% использовали рекомендованные в этой стране алгоритмы для оценки риска перелома FRAX® или CAROC, а 33% ответили, что никогда их не использовали в своей практике [11].

Принимая во внимание, что в большинстве случаев целью обращения пациентов к ревматологам, эндокринологам и прочим специалистам являлись другие заболевания, ОП часто расценивался врачами как их осложнение или ятрогенное влияние проводимой терапии, поэтому можно предположить, что в талонах статистической отчетности регистрировалось основное заболевание, а не ОП.

Как оказалось, только 78% врачей рекомендовали терапию ОП на срок год и более, при этом контролировали свои назначения через год менее 50% докторов, в большинстве случаев используя для мониторинга денситометрию, и только в 29% случаев — лабораторные данные. Подобная ситуация с контролем лечения ОП наблюдалась и в других странах. Например, в одном из регионов Испании 12% врачей, назначавших антирезорбтивную терапию, не считали необходимым контролировать длительность ее приема [10]. Общеизвестно, что терапия данного заболевания, в зависимости от состояния больного и выбранных лекарственных средств, должна продолжаться в течение 3–5 лет и более, а эффект лечения во многом зависит от того, насколько упорными и комплаентными будут пациенты. Отсутствие контроля со стороны врача за эффективностью и безопасностью терапии может влиять на приверженность пациентов лечению ОП, поэтому мониторинговое выполнение рекомендаций, данных пациенту, является неотъемлемой частью ведения больного ОП.

Врачи, курировавшие больных ОП, знали и применяли большинство препаратов патогенетической терапии ОП, однако 24% из них в качестве основной терапии назначали только препараты кальция и витамина D. На выбор врача при назначении терапии больному по поводу любого заболевания, и ОП не является исключением, влияют различные факторы. Так, 81% врачей считали, что высокая стоимость лечения может быть причиной отказа больного от приема назначенной терапии. Возможно, поэтому оказалось, что среди наиболее часто рекомендуемых средств для лечения ОП были дженерические бисфосфонаты. С одной стороны, бисфосфонаты — это препараты первой линии терапии ОП с доказанной эффективностью в отношении снижения риска переломов, а с другой — стоимость воспроизведенных препаратов ниже, чем оригинальных. А такой препарат, как терипаратид (Форстео®) — наиболее дорогостоящий из представ-



ленных на сегодняшний день, вообще не был указан врачами среди назначаемых ими по поводу ОП.

Следует отметить, что среди оригинальных патогенетических средств терапии ОП врачи отдавали предпочтение препаратам с более редким режимом применения, и это не случайно, так как более 50% участвовавших в анкетировании специалистов считали, что большое количество других принимаемых больным лекарств может повлиять на длительность лечения ОП. В нашем исследовании ибандронат (Бонвива®), который представлен в дозах 150 мг для приема внутрь 1 раз в месяц и 3 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца, был рекомендован докторами в 36% случаев, при этом на таблетированную форму этого препарата приходилось 25% назначений. Анализ числа проданных упаковок лекарственных средств для лечения ОП по данным агентства IMS Health (<http://www.imshealth.com>) за 2015 г. (рис. 2) показал, что на долю дженерических препаратов приходилось 50,3%, а оригинальных — 49,7% продаж, что согласуется с результатами нашего анкетирования врачей. В то же время среди оригинальных патогенетических лекарств Бонвива® составлял 55% всех продаж, что косвенно может свидетельствовать о том, что его чаще по сравнению с другими препаратами этой группы назначали врачи, или о том, что его предпочитали пациенты, что, возможно, связано с меньшим количеством нежелательных явлений на фоне его приема. По мнению 22% опрошенных врачей нежелательные явления на фоне приема рекомендованной терапии могут быть причиной отказа пациента от продолжения лечения. Прекращение приема пероральных

бисфосфонатов в большинстве случаев связано с их негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт. В то же время по данным W. A. Blumentals и соавт. [12] у больных, принимавших ибандронат 1 раз в месяц, они отмечались на 36% реже, чем у пациентов, получавших лечение еженедельными бисфосфонатами (алендронатом и ризедронатом) (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,44–0,93). Другое проспективное одногодичное исследование продемонстрировало, что достоверно больше женщин прекращало терапию еженедельными бисфосфонатами после возникновения побочных реакций по сравнению с теми, кто принимал ибандронат (100% и 55,6% соответственно, $p < 0,001$) [13].

Наше исследование показало, что врачи первичного звена недооценивают проблему ОП и, как следствие, не выявляют больных с этим заболеванием. Недостаточно используется повсеместно доступный метод оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX®), позволяющий определить пациентов, нуждающихся в терапии ОП, без проведения денситометрического обследования. Кроме того, больным с диагностированным ОП не всегда назначаются патогенетические препараты, а у пациентов, получающих лечение, плохо контролируются его результаты.

Таким образом, с целью повышения качества помощи больным ОП необходимо пересмотреть структуру обучающих программ по проблеме остеопороза на постдипломном этапе образования врачей амбулаторно-поликлинической службы, активизировать внедрение алгоритма FRAX® и назначение терапии для профилактики ОП и связанных с ним переломов. ■

Литература

1. Лесняк О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 3–6.
2. Марченкова Л. А., Древалъ А. В., Крюкова И. В. Информированность врачей различных специальностей в области остеопороза в Московском регионе // Остеопороз и остеопатии. 2012. № 1. С. 11–14.
3. Кузнецова О. Ю., Моисеева И. Е. Изучение информированности врачей общей практики о проблеме остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. № 3 (07). С. 15–17.
4. Romagnoli E., Colanagli I., Minisola S. Awareness, attitudes and opinions on osteoporosis of primary care physicians working in the metropolitan area of Rome: a brief report // Aging (Milano). 2000. № 12. P. 240–244.
5. Chenot R., Scheidt-Nave C., Gabler S. et al. German primary care doctors' awareness of osteoporosis and knowledge of national guidelines // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007 Oct. 115 (9). P. 584–589.
6. Vytrisalova M., Fuksa L., Palicka V. et al. Adherence to osteoporosis guideline: survey among Czech general practitioners // Cent. Eur. J. Med. 2014. 9 (5). 687–693.
7. Duyvendak M., Naunton M., van Roon E. N., Brouwers J. R. Doctors' beliefs and knowledge on corticosteroid-induced osteoporosis: identifying barriers to improve prevention // J Clin Pharm Ther. 2011, Jun. 36 (3). P. 356–366.
8. Stute P., Birkhäuser M., von Wolff M., Meier C. Gynaecologists' awareness of bone healthcare in Switzerland // Swiss Med Wkly. 2014, Feb 26. 144. W13931.
9. Bruyère O., Nicolet D., Compère S. et al. Perception, knowledge, and use by general practitioners of Belgium of a new WHO tool (FRAX) to assess the 10-year probability of fracture // Rheumatol Int. 2013, Apr. 33 (4). P. 79–83.
10. Higuera Linares T., Sosa Cabrera N., Blanco Blanco J. et al. Knowledge of osteoporosis, and the pharmaceutical expenditure it entails, in the primary health care system of the Canary Islands // Rev Osteoporos Metab Miner. 2014. Vol. 6, № 4. P. 89–96.
11. Wall M., Lohfeld L., Giangregorio L. et al. Fracture risk assessment in long-term care: a survey of long-term care physicians // BMC Geriatrics. 2013. № 13. P. 109.
12. Blumentals W. A., Harris S. T., Cole R. E. et al. Risk of severe gastrointestinal events in women treated with monthly ibandronate or weekly alendronate and risedronate // Ann Pharmacother. 2009. Vol. 43, № 4. P. 577–585.
13. Lewiecki E. M., Babbitt A. M., Pizlak V. K. et al. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation // Clin Ther. 2008. Vol. 30, № 4. P. 605–621.

БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ-НЕТ!



www.oosteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3 мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликом, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания – до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам

следует употребить достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы: следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения: Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использованные иглы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Бонвива®
ибандроновая кислота

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-Центр «Неглинная Платза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Синдром микропении у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Никитин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В обзоре обобщены механизмы формирования микропении, представлены заболевания и состояния, при которых встречается этот синдром. Приводятся особенности клинической картины у детей и подростков, методы диагностики, подходы к лечению.

Ключевые слова: половое развитие, стероидные гормоны, микропенис, дети, подростки, гипогонадизм.

Abstract. The review estimates mechanisms of micropenia formation. Diseases and states in which the syndrome is found are represented. The review presents particular features of clinical picture in children and teenagers, methods of the diagnostics, approaches to treatment.

Keywords: sexual development, steroid hormones, micropenis, children, teenagers, hypogonadism.

Микропения — это аномальное уменьшение длины полового члена на более чем 2,5 SD у здоровых мальчиков, что во взрослом состоянии может вызывать затруднение в полноценной половой жизни. Нарушение формирования полового члена у мальчиков может быть обусловлено структурными или гормональными нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе во внутриутробном периоде. Микропенис обычно распознается вскоре после рождения. Термин «микропенис» наиболее часто применяется при отсутствии измененный пениса и мошонки.

Эмбриогенез половой системы

Формирование полового тракта в эмбриогенезе определяется взаимодействием трех групп факторов: генетического механизма, внутренних эпигенетических факторов (ферментные системы, гормоны) и внешних эпигенетических факторов, отражающих влияние внешней среды.

Генетический пол будущего ребенка предопределяется в момент слияния яйцеклетки и сперматозоида и обусловлен набором половых хромосом, образующихся в зиготе при соединении материнской и отцовской гамет (XX — женский, XY — мужской), набором особых генов, определяющих прежде всего тип гонад, уровнем активности ферментных систем, реактивностью тканей к половым гормонам, концентрацией половых гормонов. Генетический мужской пол определяет Y-хромосома (в том числе ген SRY, относящийся к семейству ДНК-регуляторных генов Sox). Ген SRY кодирует регуляторный фактор TDF (Testis-Determining Factor). TDF обуславливает дифференцировку мужского типа гонад из изначально бипотентных половых желез.

Мужские и женские половые железы развиваются из одного недифференцированного зачатка. На 3–4 неделе происходит закладка первичной гонады, формирование парных вольфовых протоков, а затем мюллеровых протоков. До 6-й недели эмбриональной жизни зародыш морфологически одинаков как для женского, так и для мужского пола.

На 6–7 неделе появляются половой бугорок, уретральная щель, ограниченная уретральными и лабиоскротальными складками. Критическая стадия развития индифферентных гонад — 8-я неделя внутриутробного развития. Под влиянием регуляторного фактора TDF, а также генов Sox гонадные валики развиваются как тестикулы из мозгового слоя зародыша.

В настоящее время доказано, что ген, детерминирующий дифференцировку зачатка гонады по мужскому типу, определяет биосинтез специфического мембранного белка, H-Y-антигена. В клетках развивающегося организма, в том числе в клетках, покрывающих поверхность примордиальной гонады, содержатся рецепторы к H-Y-антигену. Захват H-Y-антигена этими клетками индуцирует развитие первичной гонады в яичко [1].

Элементами развивающихся тестикул являются сперматогонии и мезенхимальная ткань. Из клеток мезенхимы у эмбрионов мужского пола образуются клетки Лейдига, которые секретируют тестостерон с 9-й недели под контролем гонадотропинов (хорионического и гипофизарного). Высокая гормональная активность фетальных

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

яичек необходима для дальнейшего формирования полового тракта у плода мужского пола.

Следующим этапом полового формирования становится дифференцировка внутренних и наружных гениталий. На ранних стадиях эмбриогенеза половая система имеет бисексуальные закладки внутренних и наружных половых органов. Внутренние половые органы дифференцируются на 10–12 неделе внутриутробного периода. Основой их развития являются индифферентные вольфовы (мезонефральные) и мюллеровы (парамезонефральные) протоки.

При развитии плода мужского пола мюллеровы протоки регрессируют под влиянием фактора, синтезируемого клетками Сертоли фетальных яичек и названного «антимюллеровым». Вольфовы протоки дифференцируются в придатки яичек, семенные пузырьки, семяпроводы. Формирование половых путей по мужскому типу возможно только при наличии полноценного, активного эмбрионального тестикула.

Наружные половые органы формируются с 12-й по 20-ю неделю внутриутробного периода. Основой развития наружных половых органов плодов обоего пола являются половой бугорок, лабиоскротальные валики и уrogenитальный синус.

Уrogenитальный синус дифференцируется в предстательную железу и мочеиспускательный канал; уrogenитальный бугорок — в половой член и кавернозные тела; половые валики — в мошонку. Маскулинизация наружных гениталий у мужского плода заключается также в атрофии влагалищного отростка уrogenитального синуса, срастании мошоночного шва, увеличении кавернозных тел полового члена и формировании мочеиспускательного канала по мужскому типу. Нисхождение яичек из брюшной полости начинается с 3-го месяца эмбриональной жизни, а к 8–9 месяцу тестикулы опускаются в мошонку. Их опускание обусловлено как механическими факторами (внутрибрюшное давление, атрофия и укорочение пахового тяжа, неравномерный рост структур, участвующих в этом процессе), так и гормональными (влияние плацентарных гонадотропинов, андрогенов фетальных яичек, гонадотропных гормонов гипофиза плода). Нисхождение яичек совпадает с их максимальной андрогенной активностью [2].

Таким образом, дифференцировка полового тракта происходит в период раннего эмбриогенеза, предопределяется генетическими факторами и обуславливается гормональной функцией фетальных гонад.

Основные звенья гормональной регуляции половой функции организма

Условно можно выделить три основных уровня гормональной регуляции: а) центральный — кора головного мозга, подкорковые образования, ядра гипоталамуса, эпифиз, аденогипофиз; б) периферический — половые железы, надпочечники и секретируемые ими гормоны и их метаболиты; в) тканевый — специфические рецепторы в органах-мишенях, с которыми взаимодействуют половые гормоны и их активные метаболиты.

Координирующим звеном гормональной регуляции являются подкорковые образования и гипоталамус, которые осуществляют взаимосвязь между центральной нервной системой, с одной стороны, и гипофизом и половыми железами, с другой. В ядрах гипоталамуса найдено высокое содержание биогенных аминов и нейропептидов, играющих роль нейротрансмиттеров и нейромодуляторов в трансформации нервного импульса в гуморальный. Ядра миндалины оказывают как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие на гонадотропную функцию гипофиза, что зависит от локализации импульса.

Из веществ, обнаруженных в эпифизе, наиболее изученными в регуляции гонадотропной функции представляются индолные соединения — мелатонин и серотонин. Ингибирующее влияние мелатонина на антигонадотропную функцию реализуется на уровне гипоталамуса, блокируя синтез и секрецию гонадотропинов релизинг-гормона (ЛГ-РГ). Кроме того, в эпифизе обнаружены и другие вещества пептидной природы с выраженным антигонадотропным действием, превышающим активность мелатонина в 60–70 раз [3].

В ядрах среднего и отчасти заднего гипоталамуса образуются релизинг-гормоны — вещества, регулирующие все тропные функции аденогипофиза. Гипоталамус осуществляет регуляцию половой (гонадотропной) функции посредством синтеза и секреции гонадотропинов ЛГ-РГ.

Действие ЛГ-РГ стимулирует выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ)

и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В гипоталамусе выделяют центры, осуществляющие тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов. Тонический центр секреции ЛГ-РГ обеспечивает постоянное выделение гонадотропных гормонов. Присутствие андрогенов является необходимым условием для развития регуляции по мужскому типу.

Непосредственно в регуляции половой системы принимают участие три тропных гормона гипофиза: ЛГ, ФСГ и пролактин (ПРЛ). Другие гипофизарные гормоны — тиреотропный (ТТГ), соматотропный (СТГ), адренотропный (АКТГ) — также влияют на стероидпродуцирующие клетки гонад.

ЛГ является основным гормоном, обеспечивающим синтез основного андрогена — тестостерона, который вырабатывается в интерстициальных клетках Лейдига тестикулов. Последний в физиологических условиях является основным ингибитором секреции ЛГ. Большие дозы пролактина уменьшают количество рецепторов к ЛГ [4].

Индукция стероидогенеза в клетках Лейдига под влиянием ЛГ происходит при активации фермента 20 α -гидроксилазы, обеспечивающего переход холестерина в прегненолон. Основным андрогеном в мужском организме является тестостерон. Кроме тестостерона, в клетках Лейдига вырабатываются андрогены с меньшей биологической активностью: дегидроэпиандростерон и Δ 4-андростендион. Однако основное количество этих слабых андрогенов образуется в сетчатой зоне надпочечников или служит продуктом периферического превращения тестостерона.

Механизм действия андрогенов на клетку органов-мишеней связан с образованием активного метаболита тестостерона — дигидротестостерона. Тестостерон превращается в активную фракцию непосредственно в клетке под воздействием фермента 5 α -редуктазы [2].

Гормональная регуляция половой сферы ребенка на основных этапах развития

Гонадостат функционирует на протяжении всего развития ребенка, начиная с внутриутробного периода. В процессе становления половой функции у ребенка можно выделить 4 основных «критических» периода: 1) вну-

триутробный (фетальный); 2) период новорожденности; 3) препубертатный; 4) пубертатный.

В фетальный период максимальная концентрация тестостерона в крови плода мужского пола, свойственная взрослым мужчинам, выявляется между 10-й и 18-й неделями внутриутробного развития. Это обусловлено прежде всего участием тестостерона и его активного метаболита 5 α -дигидротестостерона в формировании внутренних и наружных гениталий мальчика. Рост генитального бугорка продолжается в течение всего пренатального периода.

На первом году жизни происходит резкое снижение уровня половых гормонов. Качественные изменения гормональной сферы наступают после 6 лет, когда происходит созревание адrenaльной системы с быстрым подъемом уровня надпочечниковых андрогенов: дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) и Δ 4-андростендиона. Важнейшим этапом полового развития ребенка является пубертат. В этот период происходит сложная многоэтапная перестройка гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений. По мере увеличения тестикул увеличиваются размеры пениса: вначале длина, а затем его диаметр [5].

Итак, формирование наружных гениталий у мальчиков в эмбриональный период требует значительного количества андрогенных гормонов. Снижение биосинтеза тестостерона в эмбриональной тестикуле или дефект 5 α -редуктазной активности нарушает маскулинизацию наружных половых органов вплоть до формирования ложного мужского гермафродитизма.

Клиника микропении

Диагноз микрочлена ставится на основании правильно измеренной длины пениса. Если длина вытянутого полового члена меньше на 2,5 стандартных отклонения, чем у среднестатистического пациента с нормальными внутренними и внешними мужскими половыми органами, ставится диагноз микрочлена. Нормальная длина пениса у доношенного мальчика при рождении $3,9 \pm 0,8$ см, при этом 1,9 см составляет крайнюю допустимую величину в пределах 2,5 SD. К началу пубертата — соответственно $6,4 \pm 1,1$ см, 3,7 см, у взрослого мужчины — соответственно $13,3 \pm 1,6$ см, 9,3 см [2, 6].

Мошонка присутствует, хотя в некоторых случаях может быть недораз-

вита. Тестикулы находятся в мошонке, но функция их может быть снижена. У некоторых пациентов нарушается опускание яичек. Объем тестикул ниже нормальных значений. Микропенис является симптомом многих врожденных эндокринных аномалий, протекающих с гипер- или гипогонадотропным гипогонадизмом [7].

Синдром Кляйнфельтера

Синдром Кляйнфельтера (СК) — патология половой хромосомы, проявляется наличием как минимум одной лишней X хромосомы (47XXY) или мозаичным кариотипом. Встречается с частотой 1:300–1000.

До пубертатного возраста у мальчиков с СК могут обнаруживаться крипторхизм и маленькие размеры полового члена. В пубертатном периоде характерна гинекомастия, высокорослость, евнухоидные пропорции тела. Размер тестикул остается допубертатным, консистенция их плотная. Данный синдром характеризуется кариотипом 47XXY, гипергонадотропным гипогонадизмом (гипоплазия яичек и микропении), бесплодием, сниженным количеством волос на теле, гинекомастией, снижением интеллекта, деформацией костей и высоким ростом.

Наличие в мужском кариотипе дополнительной X-хромосомы не влияет на дифференцировку тестикул и формирование гениталий по мужскому типу. Однако жизнедеятельность герминативных клеток нарушается, сперматогенез отсутствует. Это приводит у взрослых больных к азооспермии и бесплодию [8].

XX-мужчины

Частота встречаемости кариотипа XX у мальчиков составляет примерно 1:20000. Причина заболевания не во всех случаях доказана. У части пациентов выявляют транслокацию SRY отцовской Y-хромосомы на X-хромосому в период мейоза. Фенотипически они соответствуют мужскому полу. Половой член и мошонка сформированы по мужскому типу, однако половой член может быть укорочен, встречается гипоспадия. Внутренние половые органы соответствуют мужскому полу. Тестикулы в пубертатном возрасте остаются небольшого размера, плотные, как у пациентов с синдромом Кляйнфельтера. Взрослые XX-мужчины способны к половой жизни, но они бесплодны. Высокорослость для них не характер-

на, интеллект не нарушен. Содержание ЛГ и ФСГ повышено.

Синдром Нунан

В 50% возможна мутация в гене PTPN11 (12q24.1), у 25% мутации в SOS гене (2p22-p21). Проявляется крипторхизмом, микропенисом и гипоплазией мошонки. Помимо этого у части больных в пубертатном возрасте формируется клиника евнухоидизма. Нередко при этом синдроме выявляются крыловидные складки на шее, треугольное лицо, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп, птоз, впалая грудная клетка, пороки правых отделов сердца, умственная отсталость. Низкий уровень тестостерона в крови сочетается с повышением уровня ЛГ и ФСГ.

Синдром анорхизма

Синдром анорхизма это внутриутробное, генетически детерминированное поражение гонад (мутации гена INSL на 19p). При рождении наружные половые органы сформированы правильно, но в некоторых случаях встречается микропенис и уменьшение мошонки. Яички отсутствуют. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма формируются после 12–14 лет. Половое созревание в пубертатном периоде отсутствует. Наблюдается инволюция вторичных половых признаков, ожирение и евнухоидизм. В крови низкий уровень тестостерона, но высокое содержание ЛГ и ФСГ. Проба с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) отрицательная.

Дисгенезия гонад

Причиной недоразвития фетального яичка могут быть количественные и структурные хромосомные aberrации, не исключена генная мутация. При кариотипе 46XY возможны структурные аномалии Y-хромосомы, захватывающие область SRY. Дисгенетические яички не способны выделять в достаточном количестве активный антимюллеровый фактор, а андрогены не обеспечивают регресс мюллеровых протоков и нормальную маскулинизацию наружных гениталий в эмбриональном периоде, что вызывает неправильное формирование как внутренних, так и наружных половых органов. Наружные гениталии имеют более или менее незавершенную эмбриональную маскулинизацию. Степень маскулинизации уrogenитального синуса, а также

размеры полового члена ребенка могут служить своеобразным критерием в прогнозировании функциональной (андрогенной) активности дисгенетических тестикул. Клиническая симптоматика: больной имеет дисгенетичное яичко, производные парамезонефральных (влагалище, матку, маточные трубы) протоков и мезонефральных (придаток яичка) протоков. Наружные гениталии имеют бисексуальное строение. Неправильное строение наружных половых органов выявляется при рождении ребенка

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм

При этом синдроме снижена секреция ЛГ и ФСГ в отдельности или оба гормона одновременно. Наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще обусловлен блокирующими мутациями гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона, дефектами гена β -субъединицы ЛГ или ФСГ соответственно. Причиной нарушения секреции гонадотропинов является целлюлярная недостаточность аденогипофиза или гипоталамуса. При рождении у мальчика отмечается недоразвитие мошонки, одно- или двусторонний крипторхизм с паховой дистопией гипоплазированных яичек, микропенис. До пубертата формируются евнухоидизм, отсутствие полового созревания, высокий рост, ожирение, гинекомастия. Снижены уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в крови [7].

Вариантом вышеописанного синдрома является врожденный изолированный дефицит ЛТ (Паскуалини синдром). Из-за дефицита ЛГ нарушается выработка в клетках Лейдига андрогенов. Базальный и стимулированный уровень ЛГ снижен, а уровень ФСГ нормальный [3].

Синдром Каллмана

Синдром Каллмана — это генетически разнородная наследственная болезнь, проявляющаяся гипопиарным гипогонадизмом в сочетании с anosmией. Распространенность болезни у мальчиков составляет примерно 1:8000.

Развивается вследствие нарушения закладки и миграции ЛГ-РГ-нейронов и ольфакторных нервов в период органогенеза, приводящего к anosmии и гипогонадизму. Микропенис встречается при грубом дефекте секреции ЛГ-РГ-гормонов. В некоторых случаях

могут присутствовать другие аномалии развития, которые включают почечный агенез, заячью губу и/или волчье небо, селективный агенез зубов и двучленную синкинезию [9].

Синдром Прадера-Вилли

Это нейрогенетическое мультисистемное заболевание. Развивается вследствие повреждения критического района хромосомы 15 (сегмента q11.2-q13). Гипогонадизм по гипогонадотропному типу может быть результатом дисфункции гипоталамуса, преимущественно в области вентромедиального и вентролатерального ядер.

В течении заболевания можно выделить две фазы: первая — свойственна детям 12–18 месяцев жизни. Она характеризуется выраженной мышечной гипотонией, снижением рефлексов Моро, сосательного и глотательного, что затрудняет кормление ребенка. Вторая — наступает позже, через несколько недель или месяцев. Проявляется полифагией, постоянным чувством голода, приводящим к развитию ожирения, причем отложение жира наблюдается преимущественно на туловище и в проксимальных отделах конечностей. Мышечная гипотония постепенно уменьшается и к школьному возрасту почти полностью исчезает. Стопы и кисти больных диспропорционально маленькие — акромикрия. Встречаются и другие аномалии: высокий, узкий лоб; миндалевидный разрез глазных щелей с тонкими, опущенными веками; кожа и волосы светлее, чем у всех других членов семьи; гипопигментация радужки; задержка моторного развития; микродонтия, гипоплазия хрящей ушных раковин, сколиоз, глаукома. Отмечается гипогонадизм (гипоплазия полового члена и мошонки, крипторхизм). Рост больных нередко снижен [10].

Синдром Барде-Бидля

Синдром Барде-Бидля — генетическая патология, связанная с цилиопатией. Встречается с частотой 1:120 000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Выделяют несколько генетических форм: BBS1 картирован 11q; BBS2 — 16q21; BBS3 — 3p [3]. Заболевание характеризуется ожирением, микрогенитализмом и крипторхизмом, олигофренией, полидактилией, поликистозом почек, спастической параплегией, пигментной ретинопатией. Уровень ЛГ и ФСГ низкий.

Гиперпролактинемический гипогонадизм

У мальчиков в препубертатном периоде развиваются евнухоидные пропорции тела: относительно длинные конечности, высокая талия, бедра относительно шире пояса нижних конечностей, отложение жира в области сосков, живота, у гребешков подвздошных костей, мышцы дряблые, слабые, голос высокий детский. Тестикулы и пенис могут быть умеренно гипоплазированы. В пубертатном периоде могут отсутствовать вторичные половые признаки. Половое влечение и фертильность снижены.

При гиперпролактинемии ингибируется секреция гонадолиберина и уменьшается частота и амплитуда пульсовой секреции ЛГ, снижается уровень тестостерона в сыворотке крови. В результате блокады 5-альфа-редуктазы происходит снижение конверсии тестостерона в дегидротестостерон, что приводит к развитию клинических признаков гипогонадизма [4].

Недостаточность 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (3 β -ГСД)

Это одна из редких форм врожденной гиперплазии коры надпочечников, которая проявляется мужским псевдогермафродитизмом. Данный фермент участвует в биосинтезе минералокортикоидов, глюкокортикоидов и половых стероидов. Недостаточная продукция всех физиологически активных стероидов коры надпочечников связана с дефектом гена HSD3B2 1p13.1. Это может приводить к гермафродитному строению наружных гениталий у мальчиков. При гормональном исследовании обнаруживаются снижение уровня 17 α -гидроксипрогестерона, кортизола, альдостерона, тестостерона. Перед ферментным дефектом накапливаются Δ^5 -ненасыщенные стероиды, в том числе большое количество не активного андрогена ДГЭА. Типично повышение уровня АКТГ [11].

У мальчиков недостаточная андрогеновая активность ДГЭА нарушает образование кавернозных тел полового члена, в связи с чем он выглядит недоразвитым. В пубертатном периоде андрогенизация значительно возрастает за счет периферической конверсии ДГЭА в тестостерон, но не достигает уровня взрослых мужчин. Последним необходима поддерживающая терапия препаратами тестостерона.

Недостаточность 17 α -гидроксилазы

Недостаточность 17 α -гидроксилазы вызывается дефектом гена CYP21b p21/3 [1]. Мутации гена CYP17 могут клинически проявляться в виде недостаточности 17 α -гидроксилазы, 17,20-лиазы или их сочетания. Недостаточность 17 α -гидроксилазы характеризуется снижением количества, вплоть до полного отсутствия, половых гормонов, синтезируемых как гонадами, так и надпочечниками, при одновременном повышении синтеза минералокортикоидных предшественников. У новорожденных мальчиков с дефектом гена CYP17 наружные гениталии могут иметь феминное строение или слабо андрогенизированы. В пубертатном возрасте характерны клинические симптомы гипергонадотропного гипогонадизма. Заболевание сопровождается артериальной гипертензией различной степени выраженности и гипокалиемией.

При недостаточности 17 α -гидроксилазы снижение содержания кортизола стимулирует синтез кортикотропина, и хотя продукция стероидов повышается, она все равно блокируется на этапе 17 α -гидроксилазы. Компенсаторно накапливаются 17-дезокистероиды, в том числе прегненолон, прогестерон, дезоксикортикостерон и кортикостерон. Снижение синтеза андрогенов приводит к гипогонадизму. Вследствие высокой минералокортикоидной активности возникают гипернатриемия и потеря калия, увеличивается объем плазмы крови, развивается артериальная гипертензия. Обычно выявляют гипокалиемию, на фоне которой снижаются количество альдостерона сыворотки крови и активность ренина плазмы. Диагноз подтверждают при выявлении выраженного повышения содержания 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона сыворотки. Количество прегненолона и прогестерона слегка повышено. Концентрации в сыворотке крови 17 α -гидрокси-прегненолона, 17 α -гидрокси-прогестерона, 11-дезоксикортизола, ДГЭА-сульфата, андростендиона и тестостерона ничтожны или совсем не определяются. Содержание ФСГ и ЛГ — повышено. Возможна пренатальная диагностика: определение содержания стероидов надпочечников в амниотической жидкости.

Недостаточность 17,20-десмолазы (лиазы)

Диагноз этого заболевания зачастую ставят в период полового созревания лицам с мужским генотипом.

Они могут воспитываться как девочки и обращаться с жалобами на отсутствие менструаций и гирсутизм, или как мальчики и тогда обращаться с жалобами на гинекомастию и недоразвитие половых органов. У пораженных лиц мужского пола показатели вирилизации, включая клиторомегалию вплоть до микрофаллоса и развитие вторичных мужских половых признаков в период полового созревания, очень напоминают таковые при недостаточности 5 α -редуктазы. Все больные бесплодны. Фермент 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа или 17-кетостероидредуктаза катализируют превращение андростендиона в тестостерон в тестикулах. Мутации гена изофермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (HSD17B3), расположенного на хромосоме 9q22 [2], приводят к недостаточному синтезу тестостерона. Большинство их представлено нонсенс-мутациями. Существенной корреляции между генотипом и фенотипом не выявляют. Развитие гениталий по промежуточному типу обычно выявляют при рождении. Чаше всего имеются клиторомегалия, сращение губно-мошоночных складок и слепой влагалищный карман. Яички нередко пальпируются в паховых каналах или губно-мошоночных складках, хотя иногда могут быть расположены и в брюшной полости. Как и при других формах мужского псевдогермафродитизма, внутренние отделы мочеполового тракта развиты нормально. Есть придатки яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, семявыбрасывающие протоки. Предстательная железа и производные мюллеровых протоков отсутствуют. Характерной лабораторной находкой бывает повышенное соотношение андростендион/тестостерон, образующееся в результате увеличения количества андростендиона и снижения тестостерона. Возможна пренатальная диагностика у потомства пораженных пациентов, если у последних выявлена специфическая мутация.

Дефект 5 α -редуктазы

В норме этот фермент восстанавливает тестостерон до 5 α -дигидротестостерона (5 α -ДГТ) в клетках и, частности, мочеполовом синусе. 5 α -ДГТ является более активным метаболитом, играющим основную роль в процессах дифференцировки наружных гениталий у мальчиков. При его отсутствии развиваются нормальные семенные пузырьки

и простата, но половой член и тестикулы недоразвиты [11].

При рождении у таких мальчиков наружные гениталии похожи на женские, поэтому большинство этих детей регистрируют и воспитывают как девочек. Во время полового созревания увеличивается продукция тестостерона. Изменяется архитектура тела по мужскому типу, повышается общее количество костной и мышечной ткани. Гормональный профиль в этом периоде и во взрослом состоянии соответствует генетическому полу, поэтому многие пациенты меняют свой пол на мужской.

Дефект 17-редуктазы

Речь идет об изолированном нарушении синтеза тестостерона. Андростендион не превращается в тестостерон. Клиническая симптоматика у больных мужского пола включает проявление недостаточности тестостерона в пренатальном (гипоспадия), а в дальнейшем в пубертатном и постпубертатном периодах симптомы гипогонадизма. Однако андростендион может беспрепятственно превращаться в эстрогены. В пубертатном периоде может развиваться гинекомастия.

Синдром тестикулярной феминизации (СТФ)

Заболевание, вызванное полным или частичным отсутствием чувствительности тканей к андрогенам, обусловленное нарушением аффинности рецепторов к андрогенам или пострецепторными дефектами. Синдром тестикулярной феминизации является одной из самых частых причин ложного мужского гермафродитизма.

Причина заболевания — мутации гена рецептора андрогенов (AR). Мутации обуславливают резистентность периферических рецепторов к тестостерону и дегидротестостерону. Синдром наследуется по X-сцепленному рецессивному типу.

В процессе эмбриогенеза гонады дифференцируются как полноценные функционирующие яички. Однако из-за дефекта гена AR ткани больных нечувствительны к тестостерону и дегидротестостерону — гормонам, формирующим мужской фенотип (уретру, простату, половой член и мошонку), но в то же время сохранена чувствительность к эстрогенам. Это приводит к закономерному (феномен автономной феминизации) формированию женского фенотипа без производных мюллеровых про-

токов (маточных труб, матки и верхней трети влагалища), так как продукция антимюллеровой субстанции клетками Сертоли не нарушена [12].

В зависимости от степени нечувствительности периферических рецепторов к андрогенам различают полную форму (при полной нечувствительности к андрогенам) и неполную форму (когда чувствительность изначально частично сохранена или частично восстанавливается в пубертатном периоде).

Синдром Морриса

Клиническая картина полной формы (синдром Морриса): наружные половые органы женского типа, со слепо замкнутым влагалищем; хорошо развиты молочные железы (гинекомастия), отсутствие матки, маточных труб и простаты, отсутствие соматических аномалий развития, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения. Выбор пола женский [2].

Синдром Рейфайнштейна

Неполная форма (синдром Рейфайнштейна) характеризуется вирилизацией наружных половых органов различной степени. Строение наружных гениталий отражает различную степень дефицита андрогенов в период внутриутробного развития. У детей при этой форме выявляется гипоспадия высокой степени с разделенной мошонкой, микропенис, тестикулы находятся в расщепленной мошонке или в паховом канале. При гистологическом исследовании количество клеток Лейдига увеличено, сперматогенез нарушен. Уровень ЛГ и тестостерона повышен [2].

Гипоплазия и агенезия клеток Лейдига

Аутосомно-рецессивное заболевание, при котором нарушаются дифференцировка клеток Лейдига и синтез тестостерона. Встречается с частотой 1:1 000 000.

Выявляется точечная инактивирующая мутация в гене ЛГ-рецептора (2p21) [13]. При рождении наружные гениталии сформированы правильно. Яички уменьшены, возможен крипторхизм. В пубертатном возрасте формируется клиника евнухоидизма с ожирением, недоразвитием наружных половых органов, отсутствием полового оволосения. Уровень ЛГ высокий, снижена концентрация тестостерона и ДГТ, проба с ХГЧ отрицательная. Уровень ФСГ в детстве нормальный, в пубертате снижен. Микропенис также может развиваться в рамках многих генетических пороков развития, не ассоциированных с поло-

выми хромосомами. Иногда микропенис является симптомом врожденного дефицита гормона роста или врожденного гипопитуитаризма. В некоторых случаях причину микропениса установить не удается. У таких пациентов не выявляется эндокринной дисфункции.

Размеры полового члена у подростков довольно индивидуальны, поэтому иногда бывает трудно отличить истинную микропению, связанную с гипогонадизмом, от функциональной. При функциональной задержке полового развития, когда наружные половые органы имеют допубертатный вид, у подростков, как правило, отсутствуют другие признаки полового развития: мутация голоса, оволосение на лице, гипертрофия плечевого пояса, активность потовых и сальных желез; наблюдается отставание в росте. Базальная концентрация гонадотропных и половых гормонов соответствует допубертатным значениям. Помогают в диагностике функциональные пробы с ЛР-РГ. В ответ на введение последнего увеличивается выброс ЛГ. Костный возраст у таких подростков отстает от паспортного на 2–3 года.

О ложной микропении (скрытом половом члене) говорят в том случае, когда половой член нормального размера, правильно сформирован, имеет хорошо развитые кавернозные тела и головку, но скрыт окружающими тканями. Такая картина наблюдается при ожирении — половой член скрыт в избыточной подкожно-жировой клетчатке, но хорошо выводится из нее. В пубертатном периоде у некоторых подростков выявляется гормональная дисфункция.

С целью дифференциальной диагностики проводят исследования:

- кариотипа;
- молекулярно-генетические;
- УЗИ органов малого таза;
- компьютерную и магнитно-резонансную томографию черепа;
- костного возраста;
- офтальмологические;
- гормональные;
- функциональные пробы с ЛГ-РГ, с ХГЧ [14].

При врожденной микропении рекомендуется пролонгированные препараты тестостерона, которые дают лучший эффект при введении на первом году жизни. Назначают 3–4 дозы внутримышечных инъекций по 25 мг тестостерона ципионата или энанта-та один раз в месяц. При отсутствии

эффекта пациент должен быть консультирован урологом-андрологом для решения вопроса о реконструктивной пластике [15]. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (рук-во). М.: Медицина, 2002. 752 с.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. проф. Н. П. Шабалова. МЕДпресс, 2009. 544 с.
4. Журтова И. Б. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: оптимизация методов диагностики и лечения. Автореф. дис. д.м.н. М., 2012.
5. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р.-Л. С. Браун: пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
6. Lee P. A., Mazur T., Danish R. et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification // The Johns Hopkins medical journal. 1980. 146 (4): 156–163.
7. Nihal Hatipoğlu, Selim Kurtoğlu. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013, Dec; 5 (4): 217–223.
8. Bonomi M., Rochira V., Pasquali D., Balercia G., Jannini E. A., Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism // J Endocrinol Invest. 2016, Sep 19, p. 1–12.
9. Dodé C., Hardelin J.-P. Kallmann syndrome // Eur J Hum Genet. 2009, Feb; 17 (2): 139–146.
10. Тозлиян Е. В. Синдром Прадера–Вилли в практике педиатра // Практика педиатра. 2014, март, с. 32–39.
11. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 442 с.
12. Zheng Z., Armfield B. A., Cohn M. J. Timing of androgen receptor disruption and estrogen exposure underlies a spectrum of congenital penile anomalies // Proc Natl Acad Sci USA. 2015, Dec 29; 112 (52): E7194–E7203.
13. Yang-Feng T. L., Seeburg P. H., Francke U. Human luteinizing hormone-releasing hormone gene (LHRH) is located on the short arm of chromosome 8 (region 8 p11. 2–p21) // Somat Cell Mol Genet. 1986; 12: 95–100.
14. Федеральные клинические рекомендации-протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте от 01.2013, г. Москва. 14 с.
15. Nerli R. B., Guntaka A. K., Patne P. B., Hiremath M. B. Penile growth in response to hormone treatment in children with micropenis // Indian J Urol. 2013, Oct-Dec; 29 (4): 288–291.

Риносинусит или банальная «простуда» у детей

Е. П. Карпова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Острые респираторные вирусные инфекции занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии. В статье дано определение острого риносинусита у детей, рассмотрено его место в рутинной практике педиатра, приведены рекомендации по диагностике и лечению.

Ключевые слова: ОРВИ, заболевания дыхательных путей у детей, риносинусит, простуда, оториноларингология, ЛОР-заболевания, педиатрия.

Abstract. Acute respiratory viral infections take a leading place in the structure of infectious diseases. The article provides a definition of acute rhinosinusitis in children, its place in routine pediatric practice has been considered and recommendations for diagnosis and treatment have been given.

Keywords: acute respiratory tract infections, respiratory tract infections in children, rhinosinusitis, common cold, otorhinolaryngology, ENT diseases, pediatrics.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) обычно протекают в легкой форме и заканчиваются выздоровлением пациентов на 5–10 день заболевания. Однако в ряде случаев отмечаются осложнения ОРВИ в виде риносинусита, острого среднего отита, аденоидита.

Острый риносинусит является заболеванием, с которым в повседневной практике сталкиваются не столько врачи-оториноларингологи, сколько педиатры, терапевты и врачи общей практики. Так, по статистике, у детей младше 4 лет ежегодно регистрируется 2 случая риносинусита на 100 тыс. человек, а у подростков 12–17 лет — 18 случаев на 100 тыс. человек [1]. В настоящее время считается, что практически любая ОРВИ в той или иной степени сопровождается воспалением околоносовых пазух и ринологическими симптомами. Признаки риносинусита по данным исследований с использованием компьютерной томографии выявляются в 95% случаев ОРВИ. Российское общество ринологов рекомендует использовать более широкий термин «риносинусит», так как воспаление в околоносовых пазухах всегда сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки носа [2].

Согласно классификации европейского согласительного документа EPOS-2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis —

Европейский консенсус по риносинуситам и назальным полипам) острый риносинусит (ОРС) подразделяется на вирусный ОРС (обычная «простуда»), поствирусный ОРС и бактериальный (ОБРС).

Основными возбудителями ОРС являются респираторные вирусы (риновирусы, респираторно-синцитиальные, аденовирусы, коронавирусы). В результате воздействия вирусов эпителий полости носа и околоносовых пазух становится рыхлым, гибнут реснички мерцательного эпителия, развивается отек слизистой оболочки и воспаление. Как следствие, возникает нарушение аэрации синусов, застой секрета слизистых желез, изменение pH, нарушение обмена веществ в слизистой оболочке, нарушение мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете околоносовых пазух. Из-за снижения скорости биения ресничек нарушения мукоцилиарного транспорта увеличивается время контакта патогенных бактерий со слизистой оболочкой, что способствует бактериальному инфицированию [3, 4].

Обычная «простуда» или острый риносинусит у детей определяется как внезапное появление двух или более симптомов, таких как заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, и/или бесцветные/светлые выделения из носа, и/или кашель (в дневное или ночное время). Наличие симптомов сохраняется не более 12 нед, при этом могут наблюдаться бессимптомные промежутки, в течение которых симптомы отсутствуют, если заболевание носит

рецидивирующий характер. При сборе анамнеза принципиально уточнить наличие симптомов аллергии (таких как чихание, водянистые выделения из носа, зуд и слезотечение). Острый риносинусит может возникнуть один или несколько раз за определенный период времени. Это обычно проявляется в виде эпизодов заболевания в течение одного года, но может наблюдаться и полное разрешение симптомов между эпизодами болезни, что является критерием рецидивирующего острого риносинусита. ОРС констатируется при длительности сохранения симптомов заболевания менее 10 дней, поствирусный ОРС — в том случае, если наблюдается усиление симптомов заболевания после 5-го дня или сохранения симптомов более 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 нед. Если у пациента отмечается усиление выраженности ринологических симптомов спустя 5 дней от начала заболевания или симптомы сохраняются более 10 дней (с полным разрешением в течение 12 нед), но при отсутствии обоснований для констатации бактериальной этиологии острого риносинусита, авторами EPOS рекомендован диагноз «острый поствирусный риносинусит» [1, 2].

Бактериальные риносинуситы в среднем составляют 5–7% случаев от всех риносинуситов и вызываются чаще всего следующими возбудителями: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (преимущественно в детской практике), *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (у детей

младшего возраста), представленными как монофлорой, так и бактериальными ассоциациями [5]. Признаками ОБРС, требующими назначения антибиотиков, являются диагностические критерии ОБРС на основании клинических данных: симптомы не купируются или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания, персистируют более 10 дней; выраженные симптомы на момент начала заболевания — высокая лихорадка, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области околоносовых пазух, значительное нарушение общего состояния, которые беспокоят в течение 3–4 дней, отмечается тенденция к развитию гнойно-септических орбитальных процессов или внутричерепных осложнений; симптомы полностью или частично купируются в течение 3–4 дней, однако в течение 10 дней от момента начала появления симптомов отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов [1, 2].

В воспалительный процесс может быть вовлечена любая из околоносовых пазух, однако на первом месте по частоте поражения стоит верхнечелюстная (гайморит), затем решетчатая (этмоидит), лобная (фронтит), клиновидная (сфеноидит). Такая последовательность характерна для взрослых и детей старше 7 лет. У детей в возрасте до 3 лет преобладает острое воспаление решетчатых пазух (до 80–90%), а от 3 до 7 лет — сочетанное поражение решетчатых и верхнечелюстной пазух [6].

Диагноз «острый риносинусит» обычно ставится педиатром или терапевтом на первичном приеме на основании совокупности клинических симптомов и данных объективного осмотра, в дальнейшем пациент может быть направлен к оториноларингологу. Общие симптомы ОРВИ и ОРС включают классические признаки воспаления слизистой оболочки полости носа и, за исключением боли, ограничиваются местными проявлениями (затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого, реже — слизисто-гнойного характера, нарушение обоняния). Немаловажным является метод передней риноскопии, которым должны владеть не только оториноларингологи, но и врачи общей практики. При риноскопии на фоне диффузной застойной гиперемии и отека слизистой оболочки полости носа выявляется наличие патологического отделяемого в области выводных отверстий пораженных околоносовых пазух. Патологический

секрет может быть выявлен и на задней стенке глотки при фарингоскопии.

Лечебные мероприятия при инфекционном РС включают этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Основными целями при лечении острого и рецидивирующего РС являются:

- эрадикация возбудителя;
- сокращение длительности заболевания;
- предупреждение развития орбитальных и внутричерепных осложнений.

Медикаментозное лечение, как правило, состоит из антибактериальных препаратов, «разгрузочной» терапии с назначением сосудосуживающих, мукоактивных средств, противовоспалительной терапии. Применяются препараты как системного, так и местного действия.

Элиминационная терапия

Одним из методов лечения ОРС являются ирригационные процедуры, в частности носовой душ, который подразумевает промывания и спринцевания полости носа. Промывание полости носа солевыми растворами проводится с целью элиминации вирусов и бактерий. Препараты для промывания полости носа обычно готовят на основе морской воды, стерилизуя ее и доводя содержание солей до изотонической концентрации. При ОРС нанесение на слизистую оболочку изотонического раствора способствует нормализации реологических свойств слизи и оказывает легкий деконгестивный эффект, улучшая носовое дыхание, способствует механическому удалению патологического отделяемого и подготовке слизистой оболочки для воздействия топических препаратов. В связи с отсутствием в составе веществ, способных вызвать побочные эффекты, эти лекарственные средства не требуют четкого дозирования, и кратность их введения может широко варьироваться по потребности.

Противовирусная и антибактериальная терапия

Деление риносинуситов на вирусные и бактериальные напрямую связано с подходами к терапии. Противовирусные средства используются при тяжелом либо среднетяжелом течении ОРВИ. Наибольшей эффективностью характеризуются препараты, ведущим механизмом действия которых является стимуляция образования эндогенного интерферона, которые на практике применяются для лечения большинства ОРВИ вне зависимости от локализации воспаления. Однако необ-

ходимо учитывать, что они эффективны в основном в первые 48 ч от начала заболевания.

Основной спорный вопрос лечения ОРС — назначение антибактериальных препаратов. Согласно проведенным исследованиям, более 90% врачей общей практики и оториноларингологов назначают антибактериальные препараты при наличии симптомов риносинусита [19]. Широкое назначение антибактериальных препаратов приводит к росту антибиотикорезистентности. Следует также помнить о таких нередко тяжелых осложнениях антибиотикотерапии, как гепатотоксичность, аллергические реакции, дисбиоз. Рекомендации по лечению риносинуситов EPOS очерчивают четкую границу использования системной антибактериальной терапии — только при ОБРС! Для ОРС легкого течения обычно достаточно симптоматических и этиопатогенетических средств, назначаемых при ОРВИ. Лишь при сохранении симптомов на протяжении 5 дней или их прогрессировании следует подумать о присоединении бактериальной флоры и назначении системных антибиотиков. При этом ввиду определенных сложностей идентификации возбудителя и отсутствия возможности дожидаться результатов лабораторного исследования выбор антибиотиков чаще всего является эмпирическим. Критериями эффективности эмпирической антибиотикотерапии является динамика основных симптомов риносинусита (головной боли, выделений, заложенности носа) и общего состояния больного. С учетом спектра типичных возбудителей (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) и российских данных об их антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при остром риносинусите является амоксициллин. Тем не менее, более 5% штаммов *Haemophilus influenzae* в России не чувствительны к незащищенным пенициллинам. Поэтому при отсутствии заметного клинического эффекта по прошествии трех дней следует сменить амоксициллин на антибиотик, активный против пенициллин-резистентных пневмококков и продуцирующих β-лактамазы штаммов гемофильной палочки: амоксициллин клавуланат перорально, цефалоспорины или макролиды (азитромицин и кларитромицин). У детей и подростков средствами второго выбора, которые назначают в случае неэффективности первого курса антибиотикотерапии, в настоящее время являются макролиды и клиндамицин [2].

Антибактериальные препараты для местного воздействия на слизистые оболочки в случае необходимости могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях и как альтернативный метод лечения острых риносинуситов. Но вопрос о местной антибиотикотерапии риносинуситов является спорным. Основным противопоказанием является нарушение мукоцилиарного клиренса околоносовых пазух вследствие неблагоприятного действия больших доз антибиотика на мерцательный эпителий. Существуют специальные формы антибиотиков, предназначенных для эндоназального введения в виде спрея, которые в случае катарального риносинусита могут проникать через соустья околоносовых пазух и непосредственно контактировать с возбудителем в очаге воспаления. Однако при заполнении пазух слизистым или слизисто-гнойным экссудатом предварительно следует промыть пазухи солевым раствором или использовать деконгестанты [6].

«Разгрузочная» терапия

Так как ключевым звеном в патогенезе острых риносинуситов является блокада соустьев околоносовых пазух вследствие отека слизистой оболочки, то одним из основных направлений симптоматической и патогенетической терапии является восстановление проходности этих соустьев — «разгрузочная терапия» [6]. Для этого используются сосудосуживающие средства (деконгестанты) и муколитические (секретолитические) средства.

Деконгестанты (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, фенилэфрин и др.), активируя адренергические рецепторы, вызывают спазм сосудов слизистой носа, уменьшение ее гиперемии и отека, расширение носовых ходов и улучшение носового дыхания. В связи с быстрым облегчением носового дыхания они широко используются для купирования таких симптомов, как ринорея и заложенность носа, и очень популярны у пациентов. При строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования, способов применения и продолжительности курса побочные и нежелательные явления при использовании топических сосудосуживающих препаратов встречаются редко. Однако нарушения рекомендуемого режима дозирования (увеличение разовых доз или частоты использования) могут привести к передозировке с развитием серьезных патологических состояний.

При длительном и бесконтрольном использовании местных деконгестантов возможно развитие атрофии слизистой носа [5]. Наверное, нет такого врача, который не помнил бы, что эти препараты при длительном применении вызывают развитие синдрома «рикошета». Однако далеко не всегда об этом помнят пациенты или родители пациентов, к сожалению. Следует отметить, что у детей, особенно раннего возраста, несмотря на местный способ применения, использование деконгестантов может сопровождаться развитием системных нежелательных эффектов. Повышенному поступлению местных деконгестантов в системный кровоток также способствует травматизация слизистой, нередко возникающая из-за дефектов проводимого туалета носовых ходов. Поэтому использование местных деконгестантов должно быть ограниченным. С точки зрения симптоматической терапии более показано применение местных препаратов, а вот с позиций влияния на патогенез показано применение системных деконгестантов, поскольку топические препараты не могут повлиять на отек слизистой оболочки пазух. При этом по возможности нужно ограничить применение деконгестантов коротким периодом (3–4 дня) в минимальных дозах, т. к. они способны ухудшать мукоцилиарный транспорт.

Муколитическая терапия

Применение муколитиков относится к патогенетической терапии. Как уже было отмечено, нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия является одним из важнейших звеньев патогенеза риносинусита. Поэтому важное значение в лечении ОРС имеет разжижение вязкого, густого секрета. Прием медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и функции ресничек позволяют восстановить нарушенный мукоцилиарный транспорт. Муколитические препараты изменяют физико-химические свойства секрета путем уменьшения его вязкости [6]. В международных рекомендациях EPOS-2012 муколитическая терапия отсутствует, предположительно в связи с отсутствием надежного метода экспериментального подтверждения их эффективности. Однако применение муколитиков при ОРС оправдано с физиологической точки

зрения и подтверждено многолетними наблюдениями, свидетельствующими о благоприятном действии муколитических препаратов на течение острых риносинуситов, поэтому муколитическая терапия, а именно ацетилцистеин и карбоцистеин, включены в отечественные стандарты терапии и клинические рекомендации [2, 6–9].

В практике участкового врача группа мукоактивных препаратов чаще всего привычно применяется при заболеваниях нижних дыхательных путей. Конечно, не стоит экстраполировать на верхние дыхательные пути действие всех муколитиков (амброксол, бромгексин и т. д.), широко применяемых при патологии бронхов. Из муколитических средств в терапии риносинуситов благодаря своему механизму действия и наличию точек приложения в верхних дыхательных путях применяются только производные цистеина (ацетилцистеин, карбоцистеин). Ацетилцистеин способен разрывать дисульфидные мостики в кислых мукополисахаридах и таким образом уменьшать вязкость слизи, слизь теряет способность быть тягучей и мягко удаляется при сморкании и чихании, в результате восстанавливается нормальный дренаж и аэрация околоносовых пазух.

Следует заметить, что помимо прямого муколитического действия ацетилцистеин обладает еще антиоксидантным и противовоспалительным эффектами, что крайне важно при лечении риносинусита. Влияние на антиоксидантную систему способствует защите клеток от свободнорадикального повреждения, что приводит к снижению воспаления на слизистых оболочках дыхательных путей и улучшению клинической симптоматики [10].

Есть и еще один немаловажный момент: ацетилцистеин уменьшает адгезию патогенных бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей и поэтому снижает колонизацию дыхательных путей патогенными микробами [11, 12]. Как уже было рассмотрено выше, назначение антибиотиков при вирусном ОРС не показано. Тем ценнее тот факт, что применение ацетилцистеина позволяет уменьшить вероятность бактериальной колонизации и тем самым снизить вероятность бактериальных осложнений риносинусита. Кроме того, ацетилцистеин приводит к уменьшению образования биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами; уменьшает продукцию

экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [13–15]. Вероятно, ацетилцистеин может разрушать дисульфидные связи бактериальных энзимов, воздействуя на главный компонент матрикса биопленки (экзополисахариды), участвующих в их образовании или экскреции. А за счет антиоксидантных свойств и влияния на метаболизм бактериальных клеток ацетилцистеин может нарушать функционирование адгезивных протеинов бактерий [16], что подтверждено культуральным методом и электронной микроскопией [17]. Таким образом, применение ацетилцистеина при остром риносинусите помогает предотвратить развитие бактериальных осложнений и хронизацию процесса. Нельзя не отметить, что согласно данным исследований *in vitro*, опубликованным в 2016 г., ацетилцистеин не является антагонистом для большинства антибиотиков, используемых для лечения респираторных инфекций [18], а значит, смело может быть назначен и одновременно с антибиотиками в случае бактериального риносинусита.

Существуют формы для применения ацетилцистеина как внутрь, так и местно. Однако при наличии симптомов риносинусита на фоне кашля, при одновременном поражении верхних и нижних дыхательных путей, целесообразным будет назначение ацетилцистеина перорально, т. к. в таком случае он одновременно разжижает и вязкий бронхиальный и назальный секрет, а кроме того, оказывает системное антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Противовоспалительная терапия

В рекомендациях EPOS-2012 главным направлением в терапии риносинуситов является топическая эндоназальная кортикостероидная терапия. Топические кортикостероиды (мометазона фураат, флутиказона дипропионат, будесонид) относительно недавно вошли в основной арсенал средств для лечения ОРС. Благодаря выраженному противовоспалительному действию этих препаратов, обусловливающему уменьшение отека, за рубежом считается излишним назначение любой другой разгрузочной терапии. В российских стандартах в лечении риносинуситов разгрузочная терапия сохраняет свой довольно значительный удельный вес, хотя в последние годы применяется все шире [6]. Глюкокортикостероиды в первую очередь подавляют развитие отека за счет влияния на воспаление соб-

ственной пластинки слизистой оболочки. Восстанавливается функциональная способность соустьев — ключевое звено патогенеза синуситов и риносинуситов. Помимо этого, кортикостероиды активно подавляют выход жидкости из сосудистого русла и выработку слизи, что является немаловажным фактором патогенетической терапии острых риносинуситов. Необходимо помнить, что применение топических глюкокортикостероидов не показано для детей младше 12 лет.

Препаратами выбора из группы жаропонижающих и противовоспалительных препаратов являются парацетамол и ибупрофен и их комбинации на высоте острых проявлений ОРВИ [6].

В заключение хочется отметить, что дети с острыми риносинуситами в первую очередь попадают к педиатрам, а уже затем при необходимости — к оториноларингологу. Так как острый риносинусит в практике участкового врача чаще всего встречается не как самостоятельное заболевание, а как часть ОРВИ, врач сталкивается с необходимостью устранения нескольких симптомов сразу. Вполне понятно желание врача оказать влияние сразу на все звенья этиопатогенеза, но чаще всего это приводит к назначению 4–5, а часто и большего количества препаратов. В то же время стоит помнить, что полипрагмазия ведет не только к более высоким расходам на лечение, но к повышенной лекарственной нагрузке на организм, которая часто сопровождается межлекарственным взаимодействием, развитием нежелательных лекарственных реакций. В связи с этим предпочтение следует отдавать хорошо изученным препаратам с комплексным действием, что позволяет влиять одновременно на основные звенья патогенеза или сразу на несколько симптомов. ■

Литература

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3 OS) // *Rhinology*. 2012. Vol. 50 (23). P. 1–299.
2. Лопатин А. С., Свиштушкин А. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009. 25 с.
3. Лопатин А. С. Ринит. М.: Литтерра, 2010. С. 122, 126–127.
4. Рязанцев С. В., Кочеровцев В. И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб, 2008. 120 с.
5. Карпова Е. П., Вагина Е. Е. Роль назальных деконгестантов в комплексном лечении острых риносинуситов у детей // *Медицинский совет*. 2013, № 1, с. 46–48.

6. Абдулкеримов Х. Т., Гаращенко Т. И., Кошель В. И., Рязанцев С. В., Свиштушкин В. М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Под ред. С. В. Рязанцева. СПб: Полиформ Групп, 2014. 40 с.
7. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1201н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром синусите» (зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2013 N 27696).
8. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 798н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести» (зарегистрировано в Минюсте России 12.03.2013 N 27623).
9. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1395н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите» (зарегистрировано в Минюсте России 26.02.2013 N 27331).
10. Fenne H. A., Снеоцкая М. Н., Пенкина М. В. Алгоритм лечения кашля у детей // *Фарматека*. 2014. № 1. С. 71–75.
11. Singh M., Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001728. DOI: 10.1002/14651858. CD001728.pub5.
12. Smith S. M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, Nov 24; 11: CD001831. DOI: 10.1002/14651858. CD001831.pub5.
13. Riise G., Qvarfordt I., Larsson S. et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro // *Respiration*. 2000; 67: 552–558.
14. Aslam S., Darouiche R. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections // *Int. J. Artif. Organs*. 2011; 34 (9): 752–758.
15. Rubin B. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications // *Respir. Care*. 2007; 52: 859–865.
16. Schwandt L., Weissenbruch R., Stokroos I. et al. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat // *Acta Otolaryngol*. 2004; 124: 726–731.
17. Zhao T., Liu Y. N-Acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // *BMC Microbiol*. 2010; 10: 140.
18. Landini G. et al. Effect of N-acetylcysteine on the activity of antibiotics against relevant respiratory pathogens, ERS Congress, 2016.
19. Little D. R., Mann B. L., Godbout C. J. How family Physicians distinguish acute sinusitis from upperrespirator tract infections: a retrospective analysis // *J Am Board Fam Pract*. 2000. Vol. 13. P. 101–106.

RU1611561073

Иерсиниоз у детей: актуальность проблемы, клинический случай

Г. А. Харченко¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Г. Кимирилова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО АстГМУ МЗ РФ, Астрахань

Резюме. Иерсиниоз является серьезной проблемой для многих регионов России. На клиническом примере рассматриваются отличия желтушной формы иерсиниоза от типичной формы вирусного гепатита, показана роль современных методов лабораторной диагностики и лечения иерсиниоза у детей.

Ключевые слова: иерсиниоз, дети, клиника, диагностика, лечение.

Abstract. Yersiniosis is a serious problem in many regions of Russia. The differences in icteric forms of yersiniosis from the typical forms of viral hepatitis are shown in the clinical case. The role of modern methods of laboratory diagnosis and treatment of yersiniosis in children are discussed. **Keywords:** yersiniosis, children, clinical picture, diagnostics, treatment.

Заболеваемость иерсиниозом в Российской Федерации в течение 2010–2015 гг. стабильно высокая с неравномерным распределением по отдельным территориям. Более высокие показатели заболеваемости от 50 до 150 и более на 100 000 детей регистрируются в северных регионах России. Показатели на юге России значительно ниже — от 6 до 10 на 100 000 детского населения [1].

Возбудитель заболевания *Yersinia enterocolitica* длительно сохраняется в окружающей среде (до нескольких месяцев), что определяет его эпидемическую значимость.

Основным источником инфекции являются животные, больные иерсиниозом люди и бактериовыделители, что подтверждается ростом инфицированных лиц при осложнении эпидемической ситуации и возможностью внутрибольничного заражения иерсиниозом.

В естественных условиях возбудители иерсиниоза существуют как паразиты грызунов и выделяются во внешнюю среду с испражнениями и мочой. Наиболее обсемененными иерсиниями являются длительно хранящиеся овощи, в которых обнаружение возбудителя может составлять 10–20% и более [2].

Клиническая диагностика иерсиниоза затруднена в связи с полиморфизмом симптоматики, которую можно принять за различные заболевания инфекционной и не инфекционной природы. Выделяют следующие клинические формы иерсиниоза: гастроэнтероколитическую, желтушную, артралгическую, экзематозную, менингеальную, катаральную, смешанную и септическую.

Клиническая картина иерсиниоза характеризуется острым началом, токсикозом, повышением температуры тела до 39–40 °С, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе схваткообразного или постоянного характера, жидкий стул). С первого дня заболевания у больных могут отмечаться мышечные и суставные боли, инъекция сосудов склер и конъюнктивы, катаральные явления в ротоглотке, экзантема и др. При развитии желтушной формы иерсиниоза на первый план выступают симптомы поражения печени: боли в правом подреберье, увеличение размеров печени и ее болезненность при пальпации, иктеричность кожи и склер, потемнение мочи, обесцвеченный кал [3, 4]. Общая клиническая картина желтушной формы иерсиниоза мало

похожа на вирусный гепатит, но среди ошибок диагностики иерсиниоза, протекающего с желтухой, данная форма заболевания чаще всего трактуется как вирусный гепатит.

Следует отметить, что при желтушной форме иерсиниоза и вирусного гепатита есть много общих симптомов: иктеричность кожи и склер, увеличение печени и ее болезненность, изменение цвета кожи и кала. Вместе с этим в клинике этих заболеваний есть отличия, имеющие решающее значение для диагностики иерсиниоза даже на стадиях анамнестического и клинического обследования.

Под нашим наблюдением находилось трое детей в возрасте от 4 до 10 лет, поступивших в клинику с направительным диагнозом «вирусный гепатит». Во всех случаях ведущими клиническими признаками являлись токсикоз и желтуха.

Приводим одно из наших наблюдений.

Андрей К., 10 лет. Ребенок из неблагоприятных жилищно-бытовых условий. Заболел остро. Температура тела повысилась до 38 °С, появились головная боль, слабость, тошнота, ухудшился аппетит. На следующий день самочувствие больного оставалось плохим, сохранялась температура 38–38,5 °С, появились иктеричность кожи и склер, темная моча. Госпитализирован на второй день заболевания с диагнозом «вирусный гепатит».

При осмотре в приемном отделении состояние тяжелое, температура 38 °С. Выраженная иктеричность кожи и склер. Пульс 90 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД 90/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, чистые. Над легкими перкуторный тон ясный, дыхание везикулярное. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. Нижний край печени пальпируется на 6 см ниже реберной дуги, поверхность ее гладкая, эластичная, пальпация безболезненная. Селезенка не пальпировалась. Кал окрашен, моча насыщенная. Из эпидемического анамнеза выяснилось, что больной контактов с больными желтухой не имел, никаких инъекций в течение последних 6 месяцев не получал. Все члены семьи здоровы.

Анализ крови при поступлении: эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты — $5,9 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2%, палочкоядерные лейкоциты — 3%, сегментоядерные лейкоциты — 46%, лимфоциты — 43%, моноциты — 2%, СОЭ — 6 мм/час. Общий билирубин крови — 68 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции. Показатель аланинаминотрансферазы (АЛТ > 31 мкмоль/л). Протромбиновый индекс — 70%.

Несмотря на проводимую дезинтоксикационную и антибактериальную терапию (Цефотаксим в суточной дозе 2 г) с после-

¹ Контактная информация: Xarchenkoga@mail.ru

дующей его заменой на амикацин в суточной дозе 10 мг/кг массы тела сохранялась лихорадка на фебрильных цифрах. Желтуха нарастала, и к 11-му дню заболевания общий билирубин крови повысился до 129 мкмоль/л, прямой — 97 мкмоль/л, непрямой 32 мкмоль/л, сохранялась ферментемия: АЛТ — 24,8 мкмоль/л, холестерин — 5,14 мкмоль/л, ЩФ — 0,60 мкмоль/л. В общем анализе крови при нормальном числе лейкоцитов появился нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, СОЭ до 60 мм/час. Печень увеличилась до 8 см ниже края реберной дуги, стала более плотной. Моча оставалась темной, обесцветился кал. Смена антибактериальной терапии на Левомецетин сукцинат натрия из расчета 50 мг/кг массы тела (суточная доза) позволила добиться купирования лихорадки в течение первых 3 дней применения данного препарата до субфебрильных цифр и ее нормализации на 10-й день лечения Левомецетином (21-й день заболевания). Одновременно шло уменьшение иктеричности кожи и склер. К 22-му дню заболевания показатель общего билирубина составлял 47 мкмоль/л, АЛТ — 16,5 мкмоль/л, холестерина — 1,7 мкмоль/л, ЩФ — 0,60 мкмоль/л. К 30-му дню заболевания показатели общего билирубина и его фракций полностью нормализовались. Показатель АЛТ снизился до 2,38 мкмоль/л, показатели гемограммы соответствовали норме. Размеры печени уменьшились. Полная нормализация АЛТ достигнута на 37-й день заболевания.

Проведенное дополнительное обследование крови на маркеры вирусных гепатитов, гемокультуру, определение титра антител в парных сыворотках крови с помощью РНГА с иерсиниозным антигеном, обследование на лептоспироз, псевдотуберкулез дали отрицательный результат. Иммуноферментный анализ крови на иерсиниоз положительный (IgM). На 17-й день заболевания из крови больного выделена *Yersinia enterocolitica* серовар 03, биотип 4. На 19-й день заболевания данный возбудитель выделен из кала. На 24-й день заболевания титр антител в реакции непрямой геммагглютинации (РНГА) 1:50 с последующим нарастанием титра антител к иерсиниозному антигену в 3 раза. Выделенный возбудитель оказался чувствительным к Левомецетину.

Заключительный клинический диагноз: иерсиниоз, желтушная форма.

Особенностями данного клинического наблюдения является высокая активность гепатоцеллюлярных ферментов, что считается не характерным для иерсиниозных гепатитов.

Комплекс анамнестических, клинических и лабораторных данных, полученных при обследовании больного, позволил с большей степенью достоверности предположить иерсиниоз. Специфические методы обследования лишь подтвердили установленный диагноз.

Анализируя приведенный клинический пример, можно привести убедительный и простой довод отвергнуть вирусный гепатит.

Как мы видели, больной заметил желтуху кожных покровов и потемнение мочи в тот день, когда температура тела поднялась до максимальных цифр, а самочувствие его оставалось плохим. При вирусном гепатите в подавляющем большинстве случаев с появлением желтухи самочувствие и состояние больных заметно улучшаются: нормализуется температура (если она была повышенной), появляется аппетит, уменьшается слабость, т.е. многие симптомы преджелтушного периода ослабевают или исчезают совсем. Лишь при самом тяжелом течении вирусного гепатита появление желтухи не сопровождается улучшением самочувствия больных, напротив, симптомы интоксикации могут нарастать, но на фоне нормальной или, реже, субфебрильной температуры.

Распознавание желтушной формы иерсиниоза с тяжелым течением заболевания может быть простым или, напротив, нелегким, а на стадии амбулаторного обследования и невозможным делом. Диагноз прост во время вспышки иер-

синиоза и весьма сложен при спорадических случаях инфекции, как в нашем примере.

Дифференциация иерсиниоза от тифопаратифозных заболеваний, лептоспироза, вирусного гепатита, псевдотуберкулеза и т. д. в условиях инфекционного стационара не представляет затруднений и базируется на изучении динамики основных проявлений инфекции, различий в гематологических сдвигах и, самое важное, — на выделении возбудителя и результатах серологического обследования. Следует помнить, что отрицательные результаты серологического обследования на иерсиниоз еще не исключают диагноз. Для повышения достоверности диагноза необходимо использование бактериологического и серологического методов.

Бактериологический метод позволяет определить возбудитель у больных людей, животных, а также на объектах окружающей среды. Материалом для исследования являются: смывы из носоглотки, кровь, суставная жидкость, ликвор, операционный материал, испражнения, моча. Целесообразно проводить бактериологическое исследование до начала антибактериальной терапии, на первой неделе заболевания, трехкратно. Результат данного исследования получают через 2–3 недели.

Для ранней диагностики используются иммунологические методы выявления антигенов возбудителя: иммуноферментный анализ, реакция непрямой иммунофлюоресценции, реакция латекс-агглютинации и др. Материалом для данных исследований являются слюна, кровь, копрофильтраты, органы животных, смывы из объектов внешней среды. Исследования лучше проводить в первые 10 дней заболевания, используя не менее 2 видов материалов от больных.

Для серологической диагностики с целью выявления специфических антител используются реакция агглютинации (диагностический титр 1:160), РНГА. Доступным для большинства лабораторий инфекционных стационаров является определение антител к *Yersinia enterocolitica* 03 и 09 методом РНГА. Диагностическим считается титр 1:400. Исследования проводят с 5–7 дня болезни в парных сыворотках крови, взятых с интервалом 10–14 дней. В последние годы чаще стала использоваться генетическая диагностика — полимеразная цепная реакция [5].

Препаратами выбора для лечения иерсиниоза являются антибактериальные препараты: цефалоспорины III поколения, аминогликозиды II–III поколения, доксициклин (с 8-летнего возраста), хлорамфеникол (Левомецетин), карбапенемы (при генерализованных формах иерсиниоза). Длительность курса лечения 10–14 дней и более по показаниям. Патогенетическая терапия включает дезинтоксикацию, антигистаминные препараты, иммунокоррекцию при тяжелых формах с использованием иммуноглобулинов для внутривенного введения. По показаниям назначаются сорбенты, ферменты, спазмолитики, гепатопротекторы, антипиретики и др. [3, 5, 6]. ■

Литература

1. Карбышева Н. В., Бобровский Е. А. Активность природных очагов и заболеваемость при иерсиниозной инфекции // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8 (2). С. 52.
2. Огошкова Н. В., Кашуба Т. Г., Дроздова О. О., Любимцева Н. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниоза / Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России. М., 2013. С. 52.
3. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я., Кряжева С. С. Заразные болезни человека М.: ОАО Издательство «Медицина», 2009. С. 78–79.
4. Серова Ю. С., Куимова И. В., Васюнин А. В., Краснова Е. И. Частота и выраженность суставного синдрома при псевдотуберкулезе у детей / Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Материалы XII конгресса детских инфекционистов России. М., 2013. С. 60–61.
5. Детские инфекции / Под ред. Л. Н. Мазанковой. М.: МЕДпресс, 2009. С. 76–81.
6. Харченко Г. А., Оганесян Ю. В., Марусева И. А. Инфекционные заболевания у детей: протоколы диагностики и лечения. Учеб. пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. С. 48–49.

Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей

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

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

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

А. Е. Анджель**

А. В. Денисова***

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

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

*** Многопрофильная клиника Vessel Clinic, Москва

Резюме. В статье обсуждается проблема иммунных нарушений в патогенезе рецидивирующих респираторных инфекций у детей, формирование соматической патологии при этих заболеваниях. Показано, что применение иммуномодуляторов микробного происхождения позволяет снизить частоту острых респираторных инфекций (ОРИ), обструктивных заболеваний дыхательных путей, осложнений ОРИ на фоне иммунокорректирующего эффекта, достигаемого активацией адаптивного и врожденного иммунного ответа в мукозальной защите дыхательных путей.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, секреторный иммуноглобулин А, Т- и В-клеточный иммунитет, фагоцитоз.

Abstract. The article highlights the problem of immune disorders in pathogenesis of recurrent respiratory infections in children, formation of somatic pathology in these diseases. It was shown that application of immunomodulators of microbial origin allows to reduce acute respiratory infection (ARI) frequency, as well as obstructive respiratory diseases, ARI complications against immune-correcting effect, achieved by activation of adaptive and congenital immune response in mucosal protection of respiratory tract.

Keywords: acute respiratory infection, secretory immunoglobulin A, T- and V-cellular immunity, phagocytosis.

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) в мегаполисе является высокоактуальной в педиатрии. Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются причиной летальности детей до 5-летнего возраста в 19% случаев, что отражает нерешенные проблемы в профилактике и лечении данной патологии. По мнению А.А. Баранова и Ю.В. Лобзина, именно при ОРИ наиболее часто назначаются ненужные лекарственные средства с недоказанным действием, вызывающие нередко побочные эффекты [1].

В индустриально развитых странах детей, которые особенно часто болеют респираторными

инфекциями, условно называют «детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями» или «часто болеющими» [2]. По данным европейских исследований, ЧБД — это почти 5% популяции детей в возрасте от 3 до 6 лет включительно, при этом частота респираторных заболеваний не зависит от пола.

Результаты российских исследований свидетельствуют о том, что доля ЧБД колеблется в широком диапазоне, не имея тенденции к снижению, и составляет от 15% до 75% [2].

Влияние экологической обстановки на иммунную систему подтверждают исследования ВОЗ, указывающие на то, что дети раннего возраста, проживающие в городах, независимо от уровня развития стран их проживания, болеют в 2 раза чаще, в сравнении с деть-

ми, живущими в сельской местности. Наиболее частой причиной их заболеваний являются респираторные вирусы, которые, повреждая барьерную функцию мукоцилиарной системы респираторного тракта, нередко способствуют наслоению бактериальной инфекции с формированием вирусно-бактериальных ассоциаций, осложняющих клиническую картину и исход заболевания [3].

Известно, что формирование группы ЧБД обычно начинается в последние месяцы первого года и на втором году жизни. В этом возрасте начинается перестройка иммунного ответа на инфекционные агенты со свойственного плодам и детям первого полугодия жизни ответа Th2-типа на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых. Эти особенности иммунной системы ребенка

¹ Контактная информация:
kharlamova47@bk.ru

обуславливают более высокую чувствительность организма к инфекциям и менее дифференцированный ответ (по сравнению со взрослыми) иммунной системы в целом на инфекцию.

У ЧБД повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не связана со стойкими врожденными и наследственными патологическими состояниями, а обусловлена транзиторными, функциональными отклонениями в иммунитете: это дети с иммунодефицитными состояниями, как правило, больные хроническими оппортунистическими инфекциями: герпесвирусными, микоплазменной, хламидийной и другой бактериальной этиологии. В настоящее время принято считать, что часто болеющий ребенок подвергается повторному заражению дыхательных путей до 8 раз в год, а в эпидемический период (октябрь-март) чаще 1 раза в месяц.

Среди многочисленных причин частой заболеваемости детей можно выделить две основных группы:

1. Связанные с изменением иммунного реагирования ребенка на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов, предрасположенность к Th2-типу иммунного ответа — аллергии. К ним относят вторичные иммунодефициты, возникающие у генетически нормального ребенка во время беременности и в родах: недоношенность; внутриутробную гипотрофию (недостаточное поступление питательных веществ от матери); внутриутробную гипоксию (кислородное голодание — анемию или токсикоз у матери); внутриутробное инфицирование плода; родовую травму; резус-конфликт и гемолитическую болезнь новорожденного.
2. Связанные с ранней социализацией, большим числом контактов с потенциальными возбудителями, когда при отсутствии иммунологической памяти не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы (на примере повторяющихся острых респираторных заболеваний (ОРЗ)). К факторам риска, связанным с большим числом контактов с потенциальными возбудителями, относят: начало посещения дошкольных учреждений; широкие контакты внутри и вне семьи; частое назначение антибиотиков и антипиретиков; дефекты ухода за ребенком и неблагоприятные социально-бытовые условия [3].

Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ, следующие одно за другим, оказывают на ребенка негативное воздействие, способствуя снижению функциональной

активности иммунитета, важными составляющими которого являются фагоцитарная система и интерферогенез. Можно утверждать, что у ЧБД формируется порочный круг: на фоне ослабленного иммунитета чаще развиваются острые респираторные заболевания, в результате чего еще больше ослабляется иммунитет [4]. Как правило, у этой категории детей инфекции «запускают» нарушения в иммунной системе с формированием вторичного иммунодефицита (ВИД) — симптомокомплекса, при котором вследствие повреждающего действия внешней и/или внутренней среды нарушена функция иммунной системы, что приводит к разнообразным проявлениям иммунологической недостаточности: гибели иммунокомпетентных клеток, блокаде их рецепторов, нарушению метаболизма этих клеток, дисбалансу субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и других биологически активных веществ, вызывающих ВИД различной степени тяжести, продолжительности и разной степени вовлечения звеньев иммунной системы.

Защитные механизмы, составляющие основу местного мукозального иммунитета, разделяются на врожденные и приобретенные. К снижению иммунитета приводят и нарушения экологии организма — дисбиозы слизистых оболочек бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Согласно современным представлениям, в слизистых оболочках индуцируются локальные иммунные реакции, несмотря на региональную разобщенность функционирующие как единое целое [5].

В становлении мукозального иммунитета особое значение имеет миграция специфических В- и Т-клеток из мест встречи с антигеном в другие участки бронхолегочной системы. Т-клетки осуществляют цитотоксические и хелперные функции, могут регулировать активность других иммунокомпетентных клеток. В-клетки продуцируют секреторные иммуноглобулины класса А (sIgA), которые определяются только в секретах слизистых оболочек. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с sIgA и комплементом. Известно, что основная функция sIgA — предохранение слизистых оболочек от проникновения микроорганизмов.

Секреторные IgA, нейтрализуя вирусы на поверхности слизистых и угнетая многие виды бактерий, тем самым потенцируют эффекты факторов врожденного иммунитета, связывают токсины, т. е. обладают противовоспалительным действием [5].

У ЧБД нарушения в функционировании мукозального иммунитета являются патогенетической основой частых и длительных заболеваний в детском возрасте на фоне снижения уровня секреторных IgA, лизоцима, Т-клеток (CD3+, CD4+, CD16+), естественных киллеров; у 85–90% детей снижен синтез γ - или ИФН- α , особенно ИФН- γ , замедлен процесс антителообразования, выражен дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов. На этом фоне у часто болеющих детей с высокой частотой обнаруживается персистенция респираторных вирусов в эпителиоцитах носоглотки и в мононуклеарных клетках крови, высокая продукция ИЛ-10, циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровней субклассов IgG1–4, что является свидетельством текущего воспалительного процесса в респираторном тракте даже вне клинических проявлений ОРЗ [6].

Среди этой категории детей с высокой частотой обнаруживаются маркеры герпетической инфекции, преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа), что способствует углублению и пролонгированию вторичного иммунодефицита [7].

Особую группу часто болеющих детей составляют пациенты с хронической персистирующей герпесвирусной инфекцией 1-го, 2-го, 4-го и/или 5-го и 6-го типов, сочетающейся с микоплазмозом, приводящих нередко к формированию васкулита [8], аутоиммунным заболеваниям хронической соматической, онкогематологической и неврологической патологии, что в целом ухудшает качество жизни и социальную адаптацию.

Нередко на фоне персистирующих ЭБВ и/или ЦМВ и ВГЧ 6-го типа инфекций в сочетании с микоплазмозом, хламидиозом формируются рецидивирующие обструктивные заболевания респираторного тракта.

При повреждении эпителиальных клеток слизистой нос- и ротоглотки у ЧБД значительно увеличивается количество вирусно-бактериальных ассоциаций в лимфоидном кольце, где отмечается пролиферация лимфоидной ткани, что приводит к увеличению объема аденоидной ткани и морфологических структур миндалин [9, 10].

Пациенты с частыми ОРИ и рецидивирующими обструктивными заболеваниями респираторного тракта, с клиническими признаками ВИД после перенесенного инфекционного заболевания

нуждаются в длительном катамнестическом наблюдении с проведением иммунореабилитационной терапии, которая используется и при проведении сезонной и экстренной (в том числе постконтактной) иммунопрофилактики.

Иммуномодуляторы — это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы. Они представляют собой неоднородную группу препаратов.

В качестве иммуномодуляторов эндогенного происхождения применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы — тимуса и костного мозга, цитокины, интерфероны и эффекторный белки иммунной системы (иммуноглобулины).

К иммуномодуляторам экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения, такие как Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом, ИРС 19 и др. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность Т- и В-клеток, нейтрофилов и макрофагов.

Наиболее изученной и безопасной группой для применения в педиатрической практике считается группа иммуномодуляторов микробного происхождения.

Применение лизатов бактерий-возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей направлено на предотвращение и/или уменьшение тяжести этих заболеваний и ассоциированных с ними обострений бронхообструктивных заболеваний.

Эти препараты содержат наряду с микробными антигенами еще и молекулярные паттерны, что способствует при их применении активации одновременно адаптивного и врожденного иммунного ответа, что подтверждено в многочисленных рандомизированных исследованиях [11, 12].

Среди препаратов бактериальных лизатов, действующих безопасно и универсально, повышающих устойчивость организма к возбудителям острых респираторных заболеваний, заслуживает внимания ОМ-85 (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом), основным фармакологическим действием которого является доставка антигенов и молекулярных паттернов бактерий, использованных при изготовлении лизата, к М-клеткам пейеровых бляшек кишечника. Эти клетки являются первыми клеточными мишенями препарата ОМ-85. В последующем М-клетки обеспечивают трансцеллюлярный транспорт антигенов и паттернов дендритным клеткам пейеровых бляшек, которые в свою очередь активируются и представляют бактериальные антигены для Т- и В-лимфоцитов.

Экспериментально и на клиническом материале доказано, что инициация адаптивного иммунного ответа в пейеровых бляшках приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А не только в кишечнике, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Этот феномен получил название «иммунная солидарность слизистых» [13]. В этом феномене заключена рациональная стратегия активации адаптивного иммунитета в дыхательных путях.

ОМ-85 благодаря воздействию на паттернораспознающие рецепторы дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов вызывает стимуляцию в том числе и системного врожденного иммунитета, чем обеспечивается повышение сопротивляемости против других, не входящих в состав препарата патогенов [13].

ОМ-85 способствует формированию иммунной памяти за счет генерации клонов Т- и В-клеток памяти, что позволяет рассчитывать на повышение устойчивости к респираторным патогенам по крайней мере на несколько месяцев и использовать данный препарат в качестве профилактического средства дважды в год [14].

ОМ-85 успешно можно применять в комплексной терапии рецидивирующих инфекций по клиническим показаниям.

Существуют 2 формы препарата Бронхо-Мунал с различными дозировками: капсулы по 7 мг для детей старше 12 лет и взрослых, а также Бронхо-Мунал П, капсулы по 3,5 мг для детей от 6 мес до 12 лет. Применять препарат необходимо натошак для предупреждения нежелательных воздействий на лизированные бактерии со стороны кислого содержимого желудка. В остром периоде заболевания прием капсулы ежедневно натошак 1 раз, до исчезновения симптомов не менее 10 дней.

Для профилактики ОРЗ препарат принимают тремя 10-дневными курсами с 20-дневными интервалами между ними.

В заключение можно утверждать, что накопленный опыт многоцентровых клинических испытаний эффективности препаратов бактериальных лизатов свидетельствует о стимуляции мукозальной защиты, системного врожденного иммунитета, что способствует снижению медикаментозной нагрузки антибактериальной терапией, уменьшению частоты осложнений и хронизации воспалительного процесса при острых респираторных инфекциях у ЧБД [11, 15]. ■

Литература

1. Баранов А. А., Лобзин Ю. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией. 2015. С. 8.
2. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. С. 45.
3. Ярцев М. Н. с соавт. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Сб. тематич. статей по проблеме «Часто болеющие дети» // *Materia medica*. М., 2006. С. 3–28.
4. Топтыгина А. П., Метельская В. А., Воронаева У. А. Изменения в цитокиновом профиле сыворотки крови и слюны детей при остром и хроническом бронхите // *Российский иммунологический журнал*. 2011. Т. 5. № 2. С. 145–149.
5. Караулов А. В., Ликов В. Ф. Иммуноterapia респираторных инфекций. Руководство для врачей. М., 2004. С. 3–12.
6. Замахина Е. В., Кладова О. В. Персистенция респираторных вирусов // *Детские инфекции*. 2009. Т. 8. № 2. С. 36–43.
7. Учайкин В. Ф., Харламова Ф. С., Чувилов Г. Н. и др. Иммунокорректирующая и противовирусная терапия персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующими крупом и обструктивным бронхитом // *Педиатрия*. 2007. Т. 86. С. 73–78.
8. Харламова Ф. С., Шамшева О. В., Воробьева Д. А. и др. Современный подход к терапии микоплазменной инфекции у детей // *Детский доктор*. 2016, 3 (3). С. 18–19.
9. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кладова О. В., Бевза С. Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 21–27.
10. Андрианова И. В., Каширцева И. А., Казакова О. Э., Вахрушев С. Г. Исследование микробиоты носоглотки детей с хроническим аденоидитом по данным масс-спектрометрии по микробным маркерам // *Folia Otorinolaryngologica*. 2015. 21 (2), p. 15–16.
11. Del-Rio-Navarro et al. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. The Cochrane Library, 2011.
12. Караулов А. В., Климов Э. В., Кокушков Д. В. Комбинированная иммунотерапия бактериальными иммуномодуляторами рецидивирующих респираторных заболеваний детского возраста. Методические рекомендации. М., 2008. С. 2–5.
13. Bessler et al. Microbial pathogens and strategies for combating them: scaens, technology and education. 2013, vol. 3, p. 1935–1940.
14. Gutierrez-Tarango M. D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of ОМ-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest*. 2001, 119 (6): 1742–1748.
15. Рябова М. А., Галкина О. В., Пестякова Л. В., Пособило Е. Е. К вопросу о консервативном лечении острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Consilium Medicum*. 2016. № 3. С. 20–25.

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 легкоусвояемыми 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. про-

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

ведено 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 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 $61,2 \pm 2,75$ г/л при поступлении до $62,9 \pm 2,78$ г/л при выписке. Уровень мочевины уменьшился с момента поступления до выписки с $3,0 \pm 0,13$ ммоль/л до $2,9 \pm 0,13$ ммоль/л, а креатинина с $62,7 \pm 2,82$ ммоль/л до $60,2 \pm 2,71$ ммоль/л. Уровень глюкозы увеличился с $3,9 \pm 0,18$ 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 сенсibilизации 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. Кешшян 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. Шафсма 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.

Nutrila[®] Premium

Все самое важное, как в грудном молоке!



ПолноЦельный СОСТАВ[®]
для Полноценного РАЗВИТИЯ



8-800-100-99-69
www.nutrila.com



vk.com/nutrila

Перед применением проконсультируйтесь со специалистом. Важно! Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. На правах рекламы. Товар сертифицирован.

Возможности гепатопротекторов при псориазе

Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Описана связь псориаза и патологии печени, указано на опасность гепатотоксических воздействий в результате применения специфических дерматологических химиопрепаратов для лечения псориазического больного, рассмотрены возможности гепатопротекторов, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов.

Ключевые слова: заболевания печени, медикаментозное повреждение печени, псориаз, гепатопротекторы.

Abstract. Connection between psoriasis and hepatic pathology was described, danger of hepatotoxic impact as a result of application of specific dermatologic preparations for treatment of patients with psoriasis was shown, possibilities of hepatoprotectors, which prevent cellular membranes from destruction and stimulate regeneration of hepatocytes, were considered.

Keywords: hepatic diseases, medication hepatic damages, psoriasis, hepatoprotectors.

Несмотря на разнообразие нозологических форм хронических поражений печени (вирусный гепатит, алкогольный, токсический, «жировая болезнь печени» и др.), структурные и функциональные нарушения в печени очень схожи при различной патологии, и их прогрессирование обычно заканчивается печеночной недостаточностью и циррозом печени, а у некоторых больных — даже гепатомой. Гепатиты представляют сложность не только в диагностическом плане, но и при лечении, что обусловлено ведущей ролью печени в метаболизме всего организма, и ее поражение негативно отражается на функции других органов и систем [1, 2].

Несмотря на различную этиологию, хронические гепатиты характеризуются схожими морфологическими изменениями в виде диффузного воспалительно-дистрофического поражения печени с гистиолимфоплазматической инфильтрацией портальных полей, гиперплазией купферовских клеток, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры. Гистологические изменения, как правило, зависят от тяжести поражения печени. Они также неспецифичны для различных этиологических факторов (алкогольного, вирусного, токсического и др.). Прогрессирование хронического гепатита ведет к усилению фиброза и перестройке архитектоники печени с развитием узлов. Это формирует цирроз печени с портальной гипертензией, нарастающей печеночной недостаточностью и другими нарушениями [3]. Одними из универсальных механизмов клеточного повреждения являются свободнорадикальные процессы. Под влиянием различных этиологических факторов, вызывающих хроническую патологию печени, происходит усиление процессов перекисного окисления липидов.

На практике, как показывают исследования, у молодых мужчин клинические симптомы хронических заболеваний печени в большинстве случаев немногочисленны, а у половины пациентов — отсутствуют. На наличие патологии

печени часто указывают лишь повышенные показатели аланинаминотрансферазы, но и нормальные показатели еще не гарантируют отсутствия изменений в печени.

Среди многочисленных причин и механизмов, ведущих к повреждению и заболеваниям печени, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия признаются наиболее частыми причинами развития, в частности, стеатоза и стеатогепатита и являются прогностическими факторами более выраженного гистологического поражения печени [4]. Но в то же время сопутствующие заболевания печени у таких пациентов имеют потенциально серьезное влияние на терапию ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии. Наиболее частые причины неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита могут быть представлены в двух группах.

1. Метаболические факторы:

- ожирение (особенно висцерального типа);
- сахарный диабет 2-го типа;
- гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия);
- метаболический синдром.

2. Лекарственные препараты:

- метотрексат;
- амиодарон;
- тамоксифен;
- аналоги нуклеотидов;
- другие.

Таким образом, печень при метаболическом синдроме выступает в роли органа-мишени с развитием неалкогольной жировой болезни печени и сама обуславливает высокий атерогенный потенциал метаболического синдрома, активно участвуя в патогенезе атерогенной дислипидемии. Тесная связь между гиперлипидемией и жировой инфильтрацией печени определяет возрастающее значение медикаментозного лечения дислипидемий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Если говорить в целом о патологии печени, необходимо понимать, что любое заболевание этого органа и ухудшение его функциональной эффективности неминуемо ска-

зывается негативно на функциях других органов и систем. И наоборот, многие заболевания других органов и систем так или иначе отражаются на функциональном состоянии печени. В большой степени эти взаимосвязи с «двухсторонним движением» наблюдаются при заболеваниях кожи, особенно хронического характера. Ярким примером может служить обыкновенный псориаз, встречающийся в среднем по миру у 3–4% людей всех возрастов. Сегодня псориаз все чаще и чаще называют псориатической болезнью [5], подчеркивая этим частое и закономерное сочетание псориатических высыпаний на коже с заболеваниями других органов и систем (псориатический артрит, болезнь Крона, язвенный колит, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), которые принято называть коморбидностями при псориазе [6]. Согласно большим статистическим исследованиям больные псориазом умирают на 3–4 года раньше людей без псориаза. Пик смертности больных псориазом в Великобритании приходится на 77–78 лет, тогда как британцы без псориаза обыкновенно умирают на 81–82 году жизни [7]. И во всех случаях основной причиной смерти, как и ожидалось, являются сердечно-сосудистые заболевания.

По мнению ряда исследователей (Wenk и соавт., 2011) при псориазе имеется весьма высокий риск развития патологии печени. Известно, что у больных псориазом закономерно наблюдается высокий уровень ИЛ-1, что приводит к развитию инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, лежит в основе системного воспаления с активацией провоспалительных адипокинов и развитием признаков метаболического синдрома, компонентом которого становится неалкогольный жировой гепатоз.

Надо сказать, сегодня существуют убедительные доказательства того, что среди многочисленных коморбидностей псориаза метаболический синдром является ведущим как по частоте, так и по риску развития кардиоваскулярных последствий, вплоть до инфаркта миокарда [8]. В силу этого обстоятельства обследование больного псориазом, направленное на выявление метаболического синдрома, сегодня представляется задачей именно дерматолога как ведущего специалиста любого псориатического больного [9].

Помимо значимого риска развития повреждений и заболеваний печени по причине метаболического синдрома и других коморбидных состояний при псориазе, существует опасность гепатотоксичных воздействий в результате применения специфических дерматологических химиопрепаратов для лечения псориатического больного по показаниям и в соответствии с существующими официальными рекомендациями и стандартами [10].

Давно известный факт, что опасность развития медикаментозного повреждения печени представляют фотосенсибилизаторы, применяющиеся при ПУВА-терапии у больных псориазом, которая, кстати, считается одним из самых эффективных терапевтических мероприятий при тяжелых распространенных формах псориаза. В связи с этим риском сопутствующие острые и хронические заболевания печени у больных псориазом являются противопоказанием для проведения ПУВА-терапии. Как следствие, перед началом такого лечения необходимо, как минимум, провести биохимическое исследование крови (трансаминазы, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин) и при незначительных отклонениях в этих показателях фотохимиотерапию проводить можно, но с одновременным назначением максимально эффективного гепатопротектора.

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям первой линией системной терапии тяжелых форм псориаза, особенно в сочетании с псориатическим артритом, является метотрексат, обладающий, как известно, прогнозируемой гепатотоксичностью. Повреждающее действие метотрексата на ткань печени давно доказано, в том числе с помощью описанных гистологических изменений при его применении [11]. Эти морфологические изменения включают сужение просвета печеночных протоков, уменьшение количества и разрушение микровилл, разрушение билиарных эпителиальных митохондрий, наличие фокусов внутриклеточного отека, изменения аппарата Гольджи с клеточной атрофией, расслоение базальной мембраны и др. Весь этот набор патоморфологических изменений неминуемо сказывается на функциональном состоянии печени, что естественно требует назначения гепатопротекторов при проведении терапии метотрексатом у больных псориазом.

Вообще гепатотоксическим действием среди наиболее часто применяемых системных дерматологических препаратов при других дерматозах, кроме метотрексата и фотосенсибилизаторов, обладают азатиоприн, часто применяемый при пузырчатке и лимфомах; синтетические ретиноиды, назначаемые при тяжелых угрях, дискератозах, псориазе; гризеофульвин, по-прежнему незаменимый при трихомикозах; циклоспорин А, показанный при упорных формах псориаза и атопического дерматита. И этим списком не ограничивается круг системных дерматологических химиопрепаратов с гепатотоксическим эффектом, в том числе и при их комбинированном применении по механизму лекарственного взаимодействия, далеко не всегда достаточно хорошо известного.

Таким образом, как оказывается, едва ли не в большей части случаев назначения высокоэффективных на уровне доказательных исследований химиотерапевтических системных средств при тяжелых хронических, иногда жизнеугрожающих дерматозах, существует риск развития гепатотоксичности и повреждений печени, что является веским основанием для настоятельных рекомендаций одновременного применения препаратов с гепатопротективным эффектом. Гепатопротекторы — это фармакологическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов [12].

К гепатопротекторным препаратам относят группу лекарственных средств с различными механизмами действия, направленными на нормализацию функциональной активности печени, потенцирование репаративно-регенеративных процессов, восстановление гомеостаза и повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов [13]. К таким лекарственным средствам относятся биофлавоноидные препараты природного происхождения. Более 200 лет с этой целью применяют различные препараты, изготовленные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*). В последние годы из нее выделено много компонентов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Силимарин — общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью.

Особое внимание стоит обратить на оригинальный гепатопротектор Легалон®. Он содержит в своем составе наи-

Таблица 1

Соответствие силимарина требованиям, сформулированным R. Preisig		
Свойство «идеального» лекарства по R. Preisig	Силимарин	Ссылка
Высокая абсорбция	85,00%	Flora, 1998; Pradhan, 2006
Способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их	Да	Pietrangelo, 1995; Mira, 1994; Bosio, 1992; Koksai E., 2009
Способность оказывать противовоспалительный эффект	Да	Lecomte, 1975; Hashemi S. J., 2009
Антифибротические свойства	Да	Ferenci, 1989; Tsai J. H., 2008
Стимуляция регенерации печени	Да	Takahara, 1986
Естественный метаболизм при патологии печени	Да	Schandalik R., 1992; Wellington, 2001
Экстенсивная энтерогепатическая циркуляция	Да	Hobbs, 1992; Vogel G., 1981, Fraschini F., 2002
Отсутствие токсичности	Да	Rambaldi, 2005; O'Shea, 2010

Таблица 2

Оригинальный силимарин и дженерики		
Параметр сравнения	Оригинальный силимарин (препарат Легалон®)	Дженерики — силимарин-содержащие препараты
Оригинальность*	Да	Нет
Количество активного компонента (силибинин), %	77	20
Биодоступность, %	85	До 30
Рекомендации международных сообществ (FDA, EMEA)***	Да	Нет
Цена	140 мг № 60 — 700 руб. 1 день терапии — 35 руб.**	90 мг № 30 — 380 руб. 1 день терапии — 75 руб.**

Примечание. * В стране-производителе; ** розничные цены сайта www.piluli.ru 2016 г.; *** ампульная форма препарата Легалон®.

Таблица 3

Оригинальный силимарин и эссенциальные фосфолипиды		
Параметр сравнения	Оригинальный силимарин (препарат Легалон®)	Эссенциальные фосфолипиды*
Механизм действия:		
Регенеративный	Да	Нет
Противовоспалительный	Да	Нет
Антифибротический	Да	Да
Антиоксидантный	Да	Да
Мембраностабилизирующий	Да	Да
Рекомендации международных сообществ (FDA, EMEA)***	Зарегистрирован как лекарственный препарат в Европе и США	Зарегистрирован как БАД в Европе и США
Цена	140 мг № 60 — 700 руб. 1 день терапии — 35 руб.**	№ 30 — 650 руб. 1 день терапии — 130 руб.** № 100 — 1950 руб. 1 день терапии — 115 руб.**

Примечание. * Популярный препарат на основе эссенциальных фосфолипидов; ** розничные цены сайта www.piluli.ru 2016 г.; *** ампульная форма препарата Легалон®.

чительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Противовоспалительный и иммунорегулирующий эффекты обуславливают антифибротное действие силибинина. Легалон®, предотвращая действие фактора некроза опухолей (ФНО-α) на клетки Купфера, замедляет активацию звездчатых клеток, снижает коллагенообразование. Имеются данные о замедлении темпов прогрессирования фиброза печени на фоне длительного приема силибинина.

Легалон® целесообразно применять у больных с лекарственно-индуцированными заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности, профилактическими курсами при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов (например метотрексата, цитостатиков, нестероидных противовоспалительных средств, антиаритмических средств, антидепрессантов, контрацептивов и т. д.), при вынужденной полипрагмазии (особая группа риска — женщины после 40 лет). Лекарственную терапию пациентам, с указанием в анамнезе на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью, следует также проводить под прикрытием препарата Легалон®.

Доказательство антифибротического эффекта силимарина было получено в результате специально проведенного клинического исследования, в которое было вовлечено 998 больных с хроническими заболеваниями печени (стеатоз печени, стеатогепатит и цирроз печени различной этиологии) [14]. На протяжении 12 недель больные получали силимарин по 140 мг 3 раза в день. В результате терапии у 96% больных были достигнуты клиническое улучшение или ремиссия заболевания, при этом нормализация показателей индикатора фиброза произошла у 47% больных стеатозом, у 41% — стеатогепатитом и у 26% — циррозом печени. У значительной части больных после терапии наблюдалась нормализация количества прокалагена как маркера фиброза.

Известно, что глутатион способствует выведению токсинов печени, является мощным естественным антиоксидантом и стимулирует обмен веществ. Как показано в исследованиях [15], силимарин связывает свободные радикалы, тормозит перекисное окисление липидов и стимулирует синтез глутатиона, что в целом лежит в основе антиоксидантного эффекта препарата Легалон®.

Кроме того, противовоспалительное действие силимарина продемонстрировано в работах [16], показывающих блокирующее влияние препарата на ферменты, продуцирующие медиаторы воспаления (лейкотриен В4 и простаглан-

большее количество силибинина (77%), поэтому считается наиболее эффективным гепатопротектором, имеющим широкий спектр воздействия на большую часть патогенетических механизмов хронических заболеваний печени. Многочисленные исследования доказали, что силибинин, содержащийся в препарате Легалон®, способствует зна-

дин Е2), а также путем взаимодействия с клетками Купфера, приводящего к подавлению воспалительного процесса.

Путем стимулирования синтеза рибосомальных РНК и синтеза белка силимарин приводит к восстановлению структурных единиц гепатоцитов, что составляет регенеративный эффект препарата, так необходимый при повреждениях печени различной природы [17].

Наконец, мембраностабилизирующий эффект силимарина осуществляется путем встраивания его в мембрану гепатоцита с последующим восстанавливающим биохимическим воздействием. Это находит подтверждение в клинических наблюдениях, демонстрирующих нормализацию уровней билирубина у 82% больных и АСТ у 60% после терапии силимарином [18].

Вот далеко неполный обзор доказательных исследований, убедительно демонстрирующих гепатопротективные достоинства препарата Легалон®, позволяющие с уверенностью отнести его к «идеальным» гепатопротекторам (табл. 1).

Таким образом, возвращаясь к тяжелым хроническим дерматозам, необходимо помнить, что при подозрении или доказанном повреждении печени медикаментозного происхождения и жировом гепатозе метаболического характера во время проведения системной терапии больного рекомендуется сопровождать основное лечение назначением препарата Легалон® в дозе 140 мг трижды в сутки в качестве лечебного воздействия с переходом на поддерживающую дозу в 70 мг трижды в сутки как профилактическую терапию на протяжении последующих 3–4 мес.

В качестве заключения приводим табл. 2 и 3 с целью демонстрации достоинств и преимуществ оригинального препарата Легалон® перед другими гепатопротекторами. ■

Литература

1. Степанов Ю. М., Залевский В. И. // Сучасна гастроентерологія, 2007, 6 (38), 14–21.
2. Adams L. A., Lymp J. F., Sauver J. et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study // Gastroenterology. 2005. № 129. P. 113–121.
3. Andersen T., Gluud C. Liver morphology in morbid obesity; a literature study // Int. J. Obes. 1984. Vol. 8. P. 107–115.
4. Braillon A., Capron J. P., Herve M. A. et al. Liver in obesity // Gut. 1985. Vol. 26. P. 133–139.
5. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., Потеев Н. Н., Билалова У. В. Псориаз: коморбидности и комедикации // Врач. 2009, № 5, с. 15–20.
6. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // Clin. Dermatol. 2007; 25: 529–534.
7. Abuabara K. et al. // BJD, 2010, v. 163, p. 585–592.
8. Gisondi P., Tessari G., Conti A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis // Br. J. Dermatol. 2007, v. 157, p. 68–73.
9. Boehnke W. H. EADV Congress, 2014, D2 T11. 1 C.
10. Farrell G. C. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins / Feldman M., Scharfshmidt B. E., Slesinger M. H. (eds). Gastrointestinal disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002. P. 1403–1447.
11. Farrell G. C. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994.
12. Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. М., 2009. 296 с.
13. Журавлева Л. В., Кривоносова Е. М. // Сучасна гастроентерологія, 2013, 4 (72), 93–101.
14. Schuppan. Z. // Allg. Med. 1998. 74, 577–584.
15. Campos et al. // Planta Med. 1989. 55, 417–419.
16. Dehmlow et al. // Life Sci. 1996. 58, 749–754.
17. Sonnenbichler and Zeti in: Plant flavonoids in biology and medicine. 1986, 319–331.
18. Kiesewetter E. et al. // Leber Magen Darm. 1977. V. 7, p. 318–323.

Сделано в Германии

Легалон®

Силимарин

Оригинальный гепатопротектор
для защиты печени при лекарственной
терапии в дерматологии

5 эффектов Легалона®

1

Снижает нагрузку на печень при приеме лекарств, алкоголя и жирной пищи

2

Снижает воспаление

3

Восстанавливает

4

Защищает

5

Препятствует фиброзу

По одной капсуле x 3 раза в день

МЕДА

Узнайте больше о здоровье печени на www.legalon.ru

ООО «МЕДА Фарма», Москва, Сибирский бульвар, д.29, лицензия ФС: 89-02-003291 от 05.09.13. РУ N011358/01, N011359/02. Реклама.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Грипп у взрослых в эпидемическом сезоне 2016 года и возможности противовирусной терапии

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

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

Я. С. Ульянова**

В. В. Проворова*, кандидат медицинских наук

М. А. Литвинова*, кандидат медицинских наук

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

Л. М. Панасенко*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ГБУЗ НСО ГИКБ № 1, Новосибирск

Резюме. Обследованы 837 взрослых больных гриппом, жителей Новосибирска, госпитализированных в эпидемическом сезоне 2016 г. Показана высокая эффективность противовирусной терапии в плане быстрого купирования интоксикационного синдрома, а также хорошая переносимость данных препаратов.

Ключевые слова: грипп, пандемический вирус гриппа А (H1N1)pdm09, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, противовирусная терапия.

Abstract. The study included 837 adult patients with influenza, the residents of Novosibirsk placed into hospital in the epidemic season of 2016. The high efficiency of antiviral therapy was shown in respect of quick relief of intoxication syndrome, as well as good tolerability of these drugs was noted.

Keywords: influenza, pandemic influenza virus A (H1N1)pdm09, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, antiviral treatment.

Вирусы гриппа принадлежат к числу возбудителей тяжелых острых респираторных заболеваний с высокой частотой госпитализации и летальных исходов во всем мире; вызывающих ежегодные эпидемии (обусловленные вирусами гриппа А (H3N2), А (H1N1) и В из-за антигенного дрейфа/шифта), а также пандемии [1]. Особое внимание мировой науки и здравоохранения к проблеме гриппа привлекла пандемия 2009 г., которая была обусловлена новым вирусом гриппа А (H1N1)pdm09 (вирусом «свиного» гриппа), возникшим в результате сложной тройной реассортации генетических сегментов, имеющих происхождение от разных линий вирусов гриппа свиной и птиц, в то время как от вирусов гриппа человека сохранился лишь один из полимеразных генов [2]. Начавшись в Северной Америке в апреле 2009 г., «свиной» грипп охватил все континенты, насчитывая к концу года более 1,5 млн

заболевших в 208 странах и 12200 умерших [3]. В России эпидемия гриппа, обусловленного пандемическим вирусом А (H1N1)pdm09, была зарегистрирована с октября по декабрь 2009 г.

Основными осложнениями у госпитализированных больных с гриппом А (H1N1)pdm09, определявшими тяжесть заболевания и летальные исходы, во всех странах мира были пневмония (вирусная и вирусно-бактериальная) и диффузное альвеолярное повреждение, которое клинически проявлялось острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) с устойчивой гипоксемией [4, 5]. По данным С. Н. Авдеева (2010), у 49–72% больных гриппом А (H1N1)pdm09, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации, был диагностирован ОРДС, летальность при котором составляла от 17% до 46% [6].

По итогам пандемии гриппа 2009 г. ВОЗ сформулировала группы риска развития тяжелого заболевания при пандемическом гриппе, которые сходны с таковыми для сезонного гриппа. К ним относятся следующие группы: дети в возрасте менее 2 лет, беременные женщины, лица любого воз-

раста с хроническими болезнями легких, сердца, почек, печени, лица с нарушениями обмена веществ (например, сахарный диабет), некоторыми неврологическими заболеваниями (в том числе нервно-мышечными, нейрокогнитивными и эпилепсией), гемоглобинопатиями или иммуносупрессией, дети, длительно получающие Аспирин, лица в возрасте 65 лет и старше. Более высокий риск серьезных осложнений от пандемического гриппа (H1N1) 2009 также наблюдается у лиц, страдающих ожирением (особенно патологическим) [7]. Однако в 2009 г. уязвимыми к вирусу гриппа А (H1N1)pdm09 оказались не только дети до 5 лет, но и дети 5–14 лет, а также лица молодого возраста, а наименее подвержены заболеванию «свиным» гриппом были лица старше 65 лет [8]. Особую группу риска составили беременные женщины. Случаи заболевания среди беременных регистрировались не чаще, однако частота госпитализации беременных и тяжелых форм болезни у них была в 5–7 раз выше, чем среди других женщин тех же возрастных категорий [9]. По данным Н. Д. Ющука и соавт. (2014), наличие микст-инфекции (особенно

¹ Контактная информация:
talitas@bk.ru

респираторно-синцитиальной) также было фактором риска тяжелого течения гриппа А (H1N1) 2009 [10].

Пандемия гриппа 2009 г. носила моноэтиологический характер, почти вытеснив обычные сезонные вирусы гриппа. В дальнейшем пандемический штамм вируса, оставшись циркулировать в человеческой популяции, а также среди животных и птиц, включился в когорту сезонных вирусов гриппа. С 2010 г. на территории РФ постепенно уменьшалась доля вируса А (H1N1)pdm09, который регистрировался одновременно с другими штаммами и типами вируса [5]. По данным НИИ гриппа МЗ РФ, эпидемический процесс гриппа в РФ интенсифицировался в сезоне 2014–2015 гг., по сравнению с предшествующим сезоном, что нашло отражение в более высоких показателях распространенности по округам и городам, заболеваемости у детей и взрослых, увеличении частоты госпитализации больных гриппом в возрасте старше 65 лет (в 2,7 раза) и большем числе летальных исходов от лабораторно подтвержденного гриппа (в 1,8 раза). Штамм вируса гриппа А (H1N1)pdm09 хотя и не был основным возбудителем эпидемии 2015 г., по-прежнему являлся основной причиной летальных исходов от гриппа в европейской части РФ (в 45,5% случаев), среди умерших от гриппа большинство (52,3%) составляли лица в возрасте от 32 до 53 лет [11]. В Новосибирской области (НСО) в 2015 г. заболеваемость гриппом также возросла в 2,6 раза, однако пандемический вирус гриппа не выделялся и наблюдалась циркуляция вирусов гриппа А (H2N3) и В [12].

Начало эпидемического гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) 2015–2016 гг. в России отличалось ранним и резким повышением заболеваемости по сравнению с предшествующими эпидемическими сезонами. Показатели заболеваемости уже на 3-й неделе 2016 г. достигли уровней, наблюдаемых во время пика пандемии в 2009 г. Летальные исходы гриппа были зарегистрированы во многих регионах РФ. Данный эпидемический сезон характеризовался в РФ доминированием гриппа А (H1N1)pdm09. Проведенный в НИИ гриппа генетический анализ 77 вирусов гриппа А (H1N1) pdm09, выделенных у жителей Москвы и Санкт-Петербурга, показал в целом их антигенное соответствие вакцинному штамму вируса гриппа А/California/07/2009, рекомендованному ВОЗ. Однако также выявлены участки специфических мутаций во внутренних генах вируса, кото-

рые, вероятно, возникли перед началом 2015/2016 эпидемического сезона [13].

В НСО уже на 3-й неделе 2016 г. было установлено превышение эпидемического порога заболеваемости гриппом и ОРВИ не только среди детского населения (на 33,3%), но и среди взрослых (на 26,7%), а пик прироста заболеваемости пришелся на 5-ю неделю года. Длительность эпидемического сезона составила 13 недель. За этот период было зарегистрировано 292 280 случаев ОРВИ, 1703 случая гриппа, из них 5 — с летальным исходом у взрослых. С первых недель эпидемии обнаруживался вирус гриппа А (H1N1)pdm09, также верифицировались не субтипированный вирус гриппа А и в единичных случаях вирус гриппа В. На последних неделях эпидемии выявлялся и вирус гриппа А (H3N2) [14].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2010) и рекомендациям Минздрава РФ (2016), стратегия лечения гриппа подразумевает обязательное назначение противовирусной терапии [7, 15]. Начатая в первые 36–48 ч заболевания, она не только уменьшает клинические проявления болезни, но и позволяет снизить риск развития осложнений и улучшить прогноз заболевания. Однако появление вследствие мутаций штаммов вируса гриппа, резистентных к противовирусным препаратам, включая ингибиторы нейраминидазы, является серьезной медицинской проблемой, что определяет актуальность создания и применения новых лекарственных средств для лечения гриппа [16, 17].

Целью настоящего исследования было изучить особенности гриппа у взрослых жителей Новосибирска в эпидемическом сезоне 2016 г. и оценить возможности противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 837 пациентов в возрасте от 15 до 82 лет, госпитализированных с диагнозом «грипп» в ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 г. Новосибирска с января по март 2016 г. В числе поступивших в стационар больных с гриппом было 306 беременных женщин (36,6%), что обусловлено выполнением Приказа Минздрава НСО об обязательной госпитализации беременных женщин с гриппом. Диагноз «грипп» при поступлении устанавливался на основании эпидемиологических данных и типичных клинических проявлений гриппа. У всех больных оценивались клинические симптомы, в том числе анализировалась продолжительность лихорадочного периода с учетом раз-

личных видов противовирусной терапии. Лабораторное обследование включало, наряду с общим анализом крови и мочи, биохимическое исследование крови, ПЦР-исследование мазков-отпечатков из носоглотки для выделения РНК вирусов гриппа, бактериологическое исследование мазков из носоглотки, мокроты, смывов из бронхов. Также определялась сатурация кислорода методом пульсоксиметрии и по показаниям проводилась рентгенография органов грудной клетки.

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

Результаты исследования

Первые пациенты с гриппом поступили в стационар на 1-й и 2-й недели 2016 г. (1 и 5 человек соответственно), а максимальное поступление больных имело место на 5-й и 6-й недели 2016 г. (198 и 217 человек), что совпало с пиком заболеваемости гриппом и ОРВИ в НСО. Начиная с 7-й недели года отмечалось постепенное снижение числа госпитализированных больных. Методом ПЦР обследовано максимальное число больных в первые 4 недели подъема заболеваемости, при этом практически у всех больных с положительным результатом ПЦР выделен вирус гриппа А (98,7%), и при типировании у большинства из них определяли вирус гриппа А (H1N1)pdm09. Вирус гриппа В выделен лишь у 2 человек.

В числе 837 пациентов с гриппом преобладали женщины (69,0%), что объяснялось большим числом госпитализированных беременных, которые составили половину всех поступивших в стационар больных женщин с гриппом (53,0%). В возрастной структуре больных с гриппом было больше лиц молодого возраста — от 15 до 39 лет (72,0%); среди них половину составили беременные женщины. Пациенты зрелого возраста (40–59 лет) составили пятую часть больных гриппом (19,0%), а доля пожилых больных (60 лет и старше) была незначительна — 9,0%.

Характерные клинические симптомы гриппа: лихорадка, выраженные симптомы интоксикации и трахеит — отмечались в первые дни болезни у большинства. Высокая лихорадка наблюдалась в 43,0% случаев, умеренная — в 40,0%.

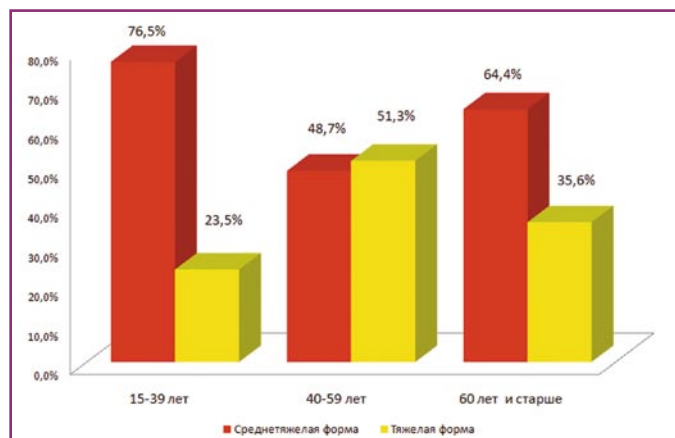


Рис. 1. Доля тяжелой и среднетяжелой форм гриппа в различных возрастных группах (%)

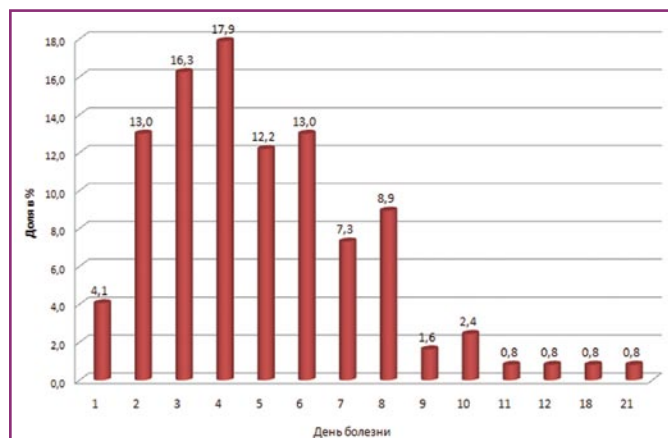


Рис. 2. Распределение больных гриппом по срокам выявления у них пневмонии (% от больных с пневмонией, n = 123)

Субфебрилитет выявлялся у 17,0% пациентов. Симптом трахеита (сухой кашель, боли и «саднение» за грудиной) отмечались с первых дней болезни у 87,4% больных, в 74,0% случаев трахеит сочетался с фарингитом/ринитом. В показателях гемограммы у больных гриппом лишь в 19,0% отмечалась лейкопения, а у большинства регистрировалось нормальное содержание лейкоцитов крови. Тромбоцитопения выявлялась у 41,0% пациентов.

У госпитализированных больных доминировала среднетяжелая форма гриппа — 70,1%, у остальных была диагностирована тяжелая форма — 29,9%. Из числа 306 беременных с гриппом у подавляющего большинства диагностирована среднетяжелая форма болезни (94,1%). Тяжелая форма болезни была установлена лишь у 5,9% беременных с гриппом, тогда как среди остальных 531 пациента с гриппом ее доля была значительно выше — 56,3% ($p < 0,05$). Тяжелый грипп преобладал у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет (рис. 1). В других возрастных группах чаще встречалась среднетяжелая форма болезни: как у больных молодого возраста — 76,5% (у беременных — 94,1%), так и пожилых — 64,4%.

У 15 пациентов с иммуносупрессией (ВИЧ-инфекция, онкогематологические заболевания, иммуносупрессивная терапия) в половине случаев (53,3%) грипп протекал в тяжелой форме, в трети случаев был осложнен развитием пневмонии.

Большинство больных (76,0%) поступали в стационар с 1-го по 4-й день болезни. Пятая часть пациентов (21,0%) была госпитализирована на 6–9 дни болезни. У 3,0% больных были еще более поздние сроки поступления в стационар с осложнениями гриппа — с 10-го до 19-го дня болезни. Из числа госпитализированных

в первые 5 дней болезни тяжелая форма гриппа диагностирована у четверти больных — 27,9%, тогда как у пациентов с более поздней госпитализацией тяжелая форма болезни регистрировалась чаще — у 45,7% ($p < 0,05$), что было связано с развитием осложнений.

Пневмония диагностирована у 123 госпитализированных пациентов с гриппом (14,6%). У беременных пневмония установлена в 1,6% случаев, среди остальных больных — у каждого пятого (21,9%). У пациентов с иммунодефицитом она установлена в трети случаев (33,3%). С учетом данных анамнеза и обследования на догоспитальном этапе и в стационаре были проанализированы сроки регистрации пневмонии у больных гриппом. Важно отметить, что у 63 человек (половины больных с пневмонией и 7,5% больных гриппом) ее симптомы выявлялись в первые 4 дня болезни, что можно расценивать как первичную вирусную пневмонию (рис. 2). У другой части больных (43,1%) пневмония диагностирована на 5–9 дни болезни, при позднем поступлении в стационар, и расценивалась как вторичная, вирусно-бактериальная. В отдельных случаях (5,6%) госпитализация больных с пневмонией как осложнением гриппа отмечалась в еще более поздние сроки заболевания (12–19 дни), что было связано с несвоевременным и неполным обследованием на догоспитальном этапе (рис. 2). Результаты бактериологического исследования мокроты и смывов с бронхов у больных пневмонией, диагностированной в поздние сроки, с 5-го дня болезни, показали рост возбудителей группы *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria* spp.

ОРДС, проявляющийся быстрым прогрессированием острой дыхательной недостаточности, был диагности-

рован у 12 больных, у 9,8% больных пневмонией. ОРДС у больных гриппом выявлялся в различные сроки заболевания: у 3 больных — на 1–3 сутки, у 4 больных — на 4–5 сутки, у 3 больных — на 7–9 сутки. Поздние сроки выявления ОРДС-синдрома отмечались в случаях несвоевременной госпитализации больных.

Проявлениями ОРДС, требующими экстренной госпитализации и интенсивной терапии, являются одышка более 24 дыханий в минуту, тахикардия, акроцианоз, гипоксемия ($SpO_2 < 95\%$), при этом ингаляция кислорода не устраняет цианоза и не приводит к повышению содержания кислорода в крови, беспокойное поведение больного, кашель с жидкой мокротой, содержащей прожилки крови, или с розовой мокротой, крепитирующие хрипы в легких. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62%) и мультидолевые (72%) легочные инфильтраты [18].

Больные с ОРДС госпитализировались в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). Показаниями к переводу в ОРИТ были клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (частота дыханий > 30 в мин, сатурация кислорода в крови $< 90\%$, АД систолическое < 90 мм рт. ст.), другая органная недостаточность (острая почечная, церебральная недостаточность, коагулопатия и др.) [18]. В ОРИТ 10 пациентам

проводилась искусственная вентиляция легких после интубации трахеи в принудительном режиме; 2 пациентам — неинвазивная масочная вентиляция в режиме CPAP + PSV (создание положительного давления в конце выдоха). В числе больных с пневмонией и ОРДС были 2 пациентки в третьем триместре беременности, у которых на фоне противовирусной и интенсивной терапии в ОРИТ был достигнут благоприятный исход заболевания. Летальный исход при ОРДС наступил у 2 пациенток: больной 40 лет, с поздними сроками госпитализации, на 7-й день болезни, и женщины 67 лет, поступившей в стационар на 4-й день болезни и имевшей фоновую патологию сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Обе пациентки амбулаторно не получали противовирусной терапии и поступили в стационар с симптомами пневмонии и ОРДС.

Данные рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что противовирусные препараты могут улучшать клиренс вируса гриппа, сокращать продолжительность болезни, уменьшать частоту осложнений, летальных исходов и передачи инфекции [1, 7], однако большую обеспокоенность вызывает возникновение лекарственной устойчивости вируса гриппа [16, 17, 19]. После пандемии гриппа 2009 г. ВОЗ рекомендовала для лечения пандемического и сезонного гриппа применять в наиболее ранние сроки ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир — для тяжелой и прогрессирующей формы гриппа взрослым и детям (включая беременных женщин, женщин в раннем послеродовом периоде и кормящих женщин), осельтамивир и занамивир — при неосложненном гриппе больным из групп высокого риска по развитию тяжелого заболевания и осложнений [7]. В последние годы увеличивается число сообщений о резистентных штаммах сезонного вируса гриппа (2% у взрослых, 5–18% у детей), тогда как только 0,5–1% штаммов пандемического вируса гриппа резистентны к осельтамивиру [20]. Однако в условиях широкого применения в мире ингибиторов нейраминидазы мутации вируса (H1N1)pdm09 увеличивают риск распространения устойчивых к осельтамивиру штаммов [19]. Этим определяется интерес к использованию противовирусных препаратов других групп для терапии гриппа. В настоящее время в России для лечения гриппа, наряду с ингибиторами нейраминидазы (осельтамивиром и занамивиром), рекомендованы Арбидол и Ингавирин. Для беременных, кроме

ингибиторов нейраминидазы, рекомендован препарат альфа-интерферона — Виферон [15].

Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) — оригинальный противовирусный препарат, который применяется в России с 2008 г. в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других ОРВИ. В экспериментальных работах установлено, что имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) повышает синтез интерфероновых рецепторов IFNAR и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам интерферона, которые подавляются фактором патогенности вируса гриппа — неструктурным белком NS1. ИПК способен стимулировать выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA в зараженных клетках, противодействуя супрессорному действию вируса гриппа в отношении системы интерферона. Введение препарата Ингавирин® усиливает ослабленную вирусом передачу интерфероновых сигналов внутри клетки, что может объяснить повышение способности клеток к раннему распознаванию вирусной инфекции и формированию антивирусного статуса эпителиальных клеток, ведущему к ограничению распространения вируса. Важно, что усиление интерфероновых сигналов происходит только в эпителиальных клетках, пораженных вирусом [21]. Терапевтическая эффективность, хорошая переносимость и безопасность Ингавирина при гриппе доказаны в рандомизированных клинических исследованиях [22–25].

Большинство госпитализированных больных с гриппом (96,8%) получали противовирусную терапию одним или двумя препаратами в соответствии с рекомендациями МЗ РФ [15]:

- осельтамивир при среднетяжелом гриппе — 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, при тяжелом, осложненном гриппе и у больных с иммуносупрессией — 150 мг 2 раза в сутки 5–10 дней;
- занамивир — 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней;
- Ингавирин 90 мг в сутки в течение 5–7 дней, при тяжелом и осложненном гриппе 180 мг в сутки в сочетании с осельтамивиром 300 мг в сутки в течение 5–10 дней;
- Виферон в свечах 500 000 Ед 2 раза в сутки в течение 7–10 дней [15].

Противовирусная терапия не назначалась лишь больным с гриппом, поступившим после 9-го дня болезни с бак-

териальными осложнениями (в 3,2% случаев).

Осельтамивир получали 52,1% госпитализированных больных гриппом. Препарат назначался прежде всего беременным, которые считаются наиболее уязвимой группой для пандемического гриппа (в виде монотерапии или в сочетании с Вифероном), а также пациентам с тяжелой, осложненной формами гриппа и пациентам из групп риска. У 4,6% больных гриппом применялся другой ингибитор нейраминидазы — занамивир, в половине случаев — у беременных. У последних при среднетяжелой форме гриппа также использовался препарат альфа-ИФН (Виферон) после 14-й недели беременности.

Вторым по частоте применения противовирусным препаратом у больных гриппом являлся Ингавирин (41,2%), который преимущественно назначался в виде монотерапии при среднетяжелой форме гриппа, а при тяжелой форме — в сочетании с осельтамивиром.

Был проведен анализ сроков купирования лихорадки как важного критерия инфекционного процесса на фоне лечения осельтамивиром или Ингавирином в стационаре. Ввиду известной максимальной эффективности противовирусных препаратов в ранние сроки болезни, в анализ были включены больные, у которых терапия была начата на 1–5 дни болезни. Анализ температурной реакции у госпитализированных больных гриппом на фоне противовирусной терапии осельтамивиром и Ингавирином показал, что их эффективность проявлялась начиная с первых суток лечения (табл.).

Большинство пациентов к концу вторых суток стационарного лечения имели нормальную температуру тела. Так, при лечении осельтамивиром у большинства больных как при тяжелой, так и при среднетяжелой форме гриппа (61,5% и 60,3% соответственно) отмечено достаточно быстрое, в пределах 2 суток терапии, купирование лихорадки: в 1-е сутки терапии — у четверти больных, на 2-е сутки — у трети больных. Анализ температурной реакции у госпитализированных больных гриппом на фоне противовирусной терапии осельтамивиром и Ингавирином показал, что их эффективность проявлялась начиная с первых суток лечения. У пациентов с среднетяжелым гриппом, получавших Ингавирин, отмечены аналогичные ранние сроки купирования лихорадки — у 55,0% в 1–2 сутки терапии (табл.). При этом исчезала потребность в длительном использовании антипире-

Таблица

Распределение больных по срокам нормализации температуры от начала терапии осельтамивиром и Ингавирином с учетом степени тяжести болезни (в %)

Группы больных	Доля больных с нормализацией температуры в различные сроки от начала терапии, %						
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день
Осельтамивир Тяжелая форма, n = 78	26,9	34,6	19,2	10,3	5,1	2,6	1,3
Осельтамивир Среднетяжелая форма, n = 302	24,5	35,8	20,2	9,9	6,6	1	2
Ингавирин Среднетяжелая форма, n = 171	19,3	35,7	24,6	11,1	8,2	1,1	—

тиков. У меньшей части больных во всех группах лихорадка купировалась в более поздние сроки — с 3-го по 7-й день терапии.

Анализ средней продолжительности лихорадки от момента начала противовирусной терапии показал, что показатели были сопоставимы у больных среднетяжелой формой гриппа при лечении осельтамивиром и Ингавирином: $1,5 \pm 0,08$ дня и $1,4 \pm 0,16$ дня соответственно ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). У больных тяжелым гриппом, получавших осельтамивир, средняя продолжительность лихорадки от начала терапии составила $1,4 \pm 0,16$ дня и достоверно не отличалась от таковой при среднетяжелой форме гриппа. Данные результаты демонстрируют достаточную эффективность при гриппе как осельтамивира, так и Ингавирина в плане купирования интоксикационного синдрома при назначении препаратов до 5 дней от начала болезни. Сроки купирования катарального синдрома были более продолжительными у больных во всех группах, отставая от нормализации температуры на 2–3 дня. Это объяснимо выраженными изменениями эпителия дыхательных путей, а в ряде случаев и легких под действием вируса гриппа и быстрым присоединением вторичной инфекции.

Для оценки влияния противовирусной терапии на развитие осложнений гриппа проведен анализ частоты пневмонии в зависимости от назначенного препарата и наличия беременности. В анализ также были включены пациенты, начавшие лечение на 1–5 дни болезни. Обращает на себя внимание, что у беременных женщин отмечалась малая частота пневмонии при лечении осельтамивиром (1,6%) и отсутствовала пневмония у беременных, леченных занамивиром. Это объяснимо ранней превентивной госпитализацией и лечением беременных в эпидсезоне гриппа 2016 г. и преобладанием у них среднетяжелой формы болезни.

Частота пневмонии у остальных больных была достаточно высокой при лечении как осельтамивиром (27,5%), так и занамивиром (26,7%) и несколько ниже — при лечении Ингавирином (16,9%). Это объяснимо ранними сроками развития вирусной пневмонии, которые нередко опережали начало противовирусной терапии при поступлении больных на 3–5 дни болезни.

Важно подчеркнуть, что при купировании симптомов гриппа и профилактике его осложнений применение любого противовирусного препарата оказывается более эффективным при рано начатом лечении (с момента появления первых признаков заболевания). В периоде разгара болезни, когда уже произошло интенсивное размножение вирусов и, соответственно этому, значительное повреждение эпителиоцитов дыхательных путей и даже легких, специфическая противовирусная терапия уже не может оказать заметного влияния ни на длительность и выраженность основных симптомов гриппа, ни на частоту развития осложнений.

В периоде противовирусной терапии у больных гриппом не было выявлено нежелательных реакций, имеющих достоверную связь с приемом как осельтамивира и занамивира, так и Ингавирина. Также установлено, что применение данных препаратов в течение 5–7-дневного курса терапии не приводило к ухудшению лабораторных показателей (анализа крови и мочи, биохимических тестов).

Выводы

Грипп у взрослых жителей Новосибирска в эпидемическом сезоне 2016 г., в отличие от предшествующих эпидемических сезонов, был обусловлен преимущественно пандемическим штаммом вируса A (H1N1)pdm09 и имел существенное сходство с гриппом периода пандемии 2009 г. Он характеризовался быстрым нарастанием числа госпитализированных больных,

преобладанием среди них лиц молодого и зрелого возраста, высокой долей тяжелой формы болезни (29,9%), особенно в возрастной группе 40–59 лет (51,3%).

Отмечена значительная частота развития у больных гриппом пневмонии (14,6%), максимальная у больных с иммунодефицитом (33,3%). В половине случаев пневмония диагностирована в ранние сроки болезни, т. е. имела вирусную этиологию. У каждого десятого больного пневмонией развился ОРДС (9,8%), который в 2 случаях стал причиной летального исхода. В обоих случаях с летальным исходом пациенты поступили в стационар на поздних сроках заболевания с симптомами пневмонии и ОРДС и до госпитализации противовирусной терапии не получали.

Благодаря превентивной госпитализации беременных с гриппом и своевременно начинавшейся у них противовирусной терапии осельтамивиром или занамивиром, в этой группе больных преобладала среднетяжелая форма болезни и отмечена малая частота развития пневмонии (1,6%) по сравнению с остальными пациентами. У 2 беременных с пневмонией и ОРДС удалось достичь благоприятного исхода заболевания в условиях лечения осельтамивиром и интенсивной терапии в ОРИТ.

Практически все госпитализированные больные с гриппом получали противовирусную терапию, главным образом осельтамивир, Ингавирин или их сочетание. Показана высокая эффективность терапии как осельтамивиром при тяжелом и среднетяжелом гриппе, так и Ингавирином при среднетяжелом гриппе в плане быстрого купирования интоксикационного синдрома, а также хорошая переносимость данных препаратов. При ранних сроках начала противовирусной терапии отмечалась меньшая частота развития пневмонии, что было особенно показательным у беременных с гриппом. ■

Литература

1. Lee N., Ison M. G. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza // *Antivir. Ther.* 2012; 17: 143–157.
2. Garten R. R., Davis T. C., Russell C. A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans // *Science*. 2009; 325: 197–201.
3. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 — update 81 [электронный ресурс] URL: http://www.who.int/csr/don/2009_12_30/en/ (дата обращения 04.07.2016).
4. Viasus D., Oteo Revuelta J. A., Martínez-Montauti J., Carratalà J. Influenza A (H1N1)

- pdm09-related pneumonia and other complications // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; Suppl 4: 43–48.
5. Яковлев А.А., Котлярова С.И., Мусатов В.Б. и соавт. Три эпидемических сезона гриппа 2009–2013 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 2: 33–39.
 6. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа A/H1N1 // *Пульмонология*. 2010. Приложение: Грипп A/H1N1: уроки пандемии: 32–46.
 7. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and Other Influenza Viruses. Geneva: World Health Organization; 2010.
 8. Riley S., Kwok K. O., Wu K. M. et al. Epidemiological characteristics of 2009 (H1N1) pandemic influenza based on paired sera from a longitudinal community cohort study // *PLoS Medicine*. 2011; 8: e1000442.
 9. Myles P.R., Semple M.G., Lim W.S. et al. Predictors of clinical outcome in a national hospitalized cohort across both waves of the influenza A/H1N1 pandemic 2009–2010 in the UK // *Thorax*. 2012; 67: 709–717.
 10. Юцук Н.Д., Бокова Н.О., Дудина К.Р. и соавт. Особенности тяжелого течения гриппа A (H1N1)pdm09 с различными исходами // *Лечащий Врач*. 2014; 11: 45–48.
 11. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. и соавт. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014–15 гг. // *Microbiology Independent Research Journal*. 2015; 2 (1): 19–26.
 12. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2015 г.». Новосибирск, 2016. 250 с.
 13. Komissarov A., Fadeev A., Sergeeva M. et al. Rapid spread of influenza A (H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint Petersburg (Russian Federation) // *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10 (4): 247–253.
 14. Роспотребнадзор НСО. Мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ. Новосибирск, 2016 URL: http://54.rospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation/ (дата обращения: 01.07.16).
 15. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа Минздрава РФ. М., 2016. 29 с.
 16. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic // *Infect Disord Drug Targets*. 2013 Feb; 13 (1): 34–45.
 17. Li T., Chan M., Lee N. Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza // *Viruses*. 2015; 7 (9): 4929–4944.
 18. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2013. 19 с.
 19. Hurt A. C. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses // *Curr Opin Virol*. 2014; 8: 22–29.
 20. Nitsch-Osuch A., Brydak L. B. Influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors // *Acta Biochim Pol*. 2014; 61 (3): 505–508.
 21. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и соавт. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (4): 196–205.
 22. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и соавт. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом // *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (22): 1502–1507.
 23. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. и соавт. Эффективность ингавирина при лечении гриппа у взрослых // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2013; 4 (07): 45–51.
 24. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Шелканов М.Ю. и соавт. Эпидемический сезон 2013–2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа // *Терапевтический архив*. 2014; 10: 52–59.
 25. Соловьева Г.Г. Опыт использования противовирусного препарата Ингавирин в лечении осложненных форм гриппа и ОРВИ // *Пульмонология*. 2012; 5: 62–66.

Избирательность действия¹
(только в клетках, пораженных вирусом)

Широкий спектр противовирусной активности²

Эффективность подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях³⁻⁵

Высокий профиль безопасности²

1 капсула в сутки, 1 упаковка на курс лечения²

Ингавирин

для взрослых и детей старше 7 лет

90 мг и 60 мг

1. Томас Ашахер, Крохин Артем, Ирина Кузнецова, Йоханнес Ленгл, Владимир Небольсин, Андрей Егоров, Микхаль Бергманн. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(4) стр.194-203.

2. Инструкция лекарственного препарата Ингавирин® для медицинского применения ЛСР-006330/08-270515, ЛП-002968-110915

3. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зрячкин Н.И., Силинов И.Е., Перминова О.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10(5): 21–8.

4. Л.В.Колобухина, Л.Н.Меркулова, С.С.Григорян, М.Ю.Шелканов, Т.П.Осельникова, О.А.Гусева, Е.И.Бурцева, Е.И.Исаева, С.Н.Орлова, В.М.Борзунов, В.М.Волжанин, А.А.Шульдяков, О.А.Суточникова, Н.А.Малышев, А.Г.Чучалин, Д.К.Львов. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА* | № 9 | 2010

5. Н.А. Гелпе, Д.В. Рейхарт, В.Е. Небольсин, А.В. Голубев, В.С. Арнаутов. Оценка эффективности и безопасности препарата Ингавирин®: клинические результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в суточной дозе 60 мг однократно, для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет. *УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР* №4 | 2015




ГРОЗА

ГРИППА И ОРВИ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов?

Е. В. Зубарева*, 1

О. М. Лесняк**, доктор медицинских наук, профессор

* МАУ ГКБ № 40, Екатеринбург

** ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Факторами риска развития варикозной болезни (ВБ) нижних конечностей у пациенток с остеоартрозом (ОА) коленных суставов могут являться отягощенная по ВБ нижних конечностей наследственность и дисплазия соединительной ткани. Наличие ВБ нижних конечностей с умеренными проявлениями хронической венозной недостаточности не утяжеляло течение ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартроз, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность, дисплазия соединительной ткани.

Abstract. Family history for low extremity vein pathology as well as connective tissue dysplasia might be risk factors for varicose disease in low extremities in knee OA. However, varicose disease in lower extremities with moderate manifestation of chronic venous insufficiency doesn't contribute to knee osteoarthritis manifestations and its severity.

Keywords: osteoarthritis, varicose veins, chronic venous insufficiency, connective tissue dysplasia.

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, встречающееся примерно у 11–13% населения земного шара, чаще у женщин [1]. Так, в возрасте 50–59 лет ОА опорных суставов выявляется у 16% российских женщин [2]. Хронические заболевания вен также широко распространены в популяции. По результатам российского исследования ДЕВА, в котором было обследовано 3788 женщин от 18 до 65 лет, варикозную болезнь (ВБ) нижних конечностей имели 21,7% участниц [3]. Имеются также данные о частом сочетании этих болезней [4–6]. Неясно, является ли это сочетание случайностью в силу широкой распространенности обоих заболеваний в популяции или общности факторов риска (возраст, женский пол, ожирение, повышенная нагрузка на нижние конечности и др.) [3, 7–10], либо у двух заболеваний есть общие механизмы развития, например, дисплазия соединительной ткани [11–13]. Вместе с тем практический интерес представляет вопрос их возможного взаимного влияния друг

на друга, в частности, способствует ли сопутствующая патология вен нижних конечностей более тяжелому течению ОА. Это определило цель данного исследования — выявить факторы риска развития ВБ нижних конечностей у пациенток с ОА коленных суставов и оценить возможное влияние ВБ нижних конечностей на клинические проявления гонартроза.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на кафедре профилактической и семейной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (УГМУ) Минздрава России на базе городского ревматологического центра городской клинической больницы № 40. Проведение исследования одобрено комитетом по этике УГМУ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Отбор пациентов в исследование

Набор пациентов производился на приеме ревматолога. Критерии включения в исследование:

- женский пол;
- возраст 40–60 лет включительно;
- наличие ОА коленных суставов в соответствии с клиническими,

лабораторными и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1986 г. [14].

Критерии не включения в исследование:

- указания на перенесенные тяжелые травмы нижних конечностей;
- наличие в анамнезе операций на суставах нижних конечностей;
- перенесенные ранее воспалительные заболевания суставов;
- клинические признаки ОА тазобедренных суставов;
- наличие заболеваний позвоночника, сопровождающихся признаками радикулопатии;
- нейропатическая боль в нижних конечностях;
- тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе;
- врожденные аномалии вен нижних конечностей.

Таким образом, в исследование не включались пациентки с возможным вторичным ОА коленных суставов и женщины, имевшие заболевания, которые могли бы затруднить оценку клинических проявлений ОА коленных суставов и ВБ вен нижних конечностей. Всего в исследование включено 85 пациенток.

¹ Контактная информация:
zubareva.elena@mail.ru

Таблица

Сравнительная характеристика анализируемых групп пациенток с остеоартрозом коленных суставов по факторам риска варикозной болезни нижних конечностей

Количество женщин, имеющих следующие факторы риска	Основная группа (остеоартроз коленных суставов и варикозная болезнь нижних конечностей), n = 37	Контрольная группа (остеоартроз коленных суставов без варикозной болезни нижних конечностей), n = 48	Статистическая значимость
Факторы риска варикозной болезни нижних конечностей			
Варикозная болезнь у родственников	22 (59%)	15 (31%)	0,015
Вынашивание двух и более беременностей	18 (49%)	26 (54%)	0,66
Запоры	18 (49%)	26 (54%)	0,66
Прием менопаузальной заместительной гормональной терапии	9 (24%)	8 (17%)	0,42
Работа сидя	25 (68%)	26 (54%)	0,26
Ношение обуви чаще на высоком, чем на низком каблуке	19 (51%)	24 (50%)	1,0
Регулярное поднятие тяжестей более 10 кг	16 (43%)	24 (50%)	0,48
Длительное пребывание на ногах	17 (46%)	31 (65%)	0,12
Занятия спортом профессиональные	9 (24%)	9 (19%)	0,59
Признаки дисплазии соединительной ткани			
Опущение хотя бы одного органа (матка, почки, органы ЖКТ)	22 (60%)	18 (38%)	0,04
Повторные вывихи одного или вывихи более двух разных суставов	19 (51%)	12 (25%)	0,02
Вентральные грыжи в анамнезе	6 (16%)	3 (6%)	0,2
Тест Бейтона ≥ 4	9 (24%)	7 (15%)	0,3

Методы исследования

Всем пациенткам было проведено клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и объективный осмотр с акцентом на симптомы ОА и состояние вен нижних конечностей, выполнена оценка возможных факторов риска ВБ. Тяжесть ОА оценивалась по индексу Лекена (M. Lequesne) [15]. Всем выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях с оценкой по I. Kellgren & I. Lawrence (1957). Диагноз ВБ выставлялся в соответствии с международной классификацией CEAP [16], согласно которой подкожные вены нижних конечностей диаметром более 3 мм в положении стоя, имеющие узловатый и/или извитой вид, расценивались как варикозно расширенные вены (варикоз), что соответствует клиническому классу С2. Отек нижних конечностей соответствует С3 клиническому классу. За трофические нарушения кожи и подкожной клетчатки нижних конечностей принимали наличие гиперпигментации голей и/или признаки венозной экземы, липодерматосклероз и/или белую атрофию кожи (класс С4). Наличие заживших или открытых венозных язв соответствует классу С5–С6. Хроническая венозная недостаточность диагностируется при наличии клинических проявлений С3–С6 [16].

Все участницы были также обследованы с целью выявления призна-

ков дисплазии соединительной ткани (ДСТ). За основу были взяты критерии степени выраженности ДСТ Т.Ю. Смольновой (2003) [17], из которых для большей уверенности мы отобрали для анализа следующие проявления ДСТ: вентральные грыжи, спланхтоз, а также неоднократные вывихи одного сустава или вывихи двух и более разных суставов в анамнезе. Выбор этих признаков ДСТ был обусловлен их яркой клинической картиной и относительно простым выявлением по данным анамнеза или физикального осмотра. Для выявления спланхтоза задавались вопросы о наличии в анамнезе опущения матки, почек, органов желудочно-кишечного тракта, при этом опущение хотя бы одного из перечисленных органов расценивалось как спланхтоз. Проводилась также оценка гипермобильности суставов по тесту Бейтона [11].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6. Для описания количественных нормально распределенных данных использовалось среднее значение показателя и стандартное отклонение, для количественных ненормально распределенных признаков — медиана и интерквартильный интервал. Сравнение количественных признаков при условии нормального распределения проводилось с использованием теста Стьюдента. Количественные ненор-

мально распределенные признаки оценивались с помощью теста Манна–Уитни. Качественные бинарные переменные сравнивались с помощью двустороннего точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 85 пациенток с ОА коленных суставов у 37 (43%) человек была диагностирована ВБ нижних конечностей (класс С2 согласно критериям CEAP), они составили основную группу. Среди них венозный отек нижних конечностей (класс С3) имели 17 участниц (46%), трофические изменения кожи и подкожных тканей (класс С4) 7 человек (19%), пациенток с открытыми или закрытыми венозными язвами в исследовании не было. Всего пациенток с признаками хронической венозной недостаточности (класс С3–С6) было 24 (65%). Операцию по поводу ВБ нижних конечностей перенесли 4 человека (10%). Оставшиеся 48 (57%) человек не имели признаков ВБ нижних конечностей и составили контрольную группу.

Основная и контрольная группы не различались по возрасту ($53,3 \pm 6,3$ и $53,8 \pm 4,4$ года соответственно, $p = 0,69$), по индексу массы тела (ИМТ) ($33 \pm 7,4$ и $32,2 \pm 6,3$ кг/м² соответственно, $p = 0,58$), по частоте ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (54% и 65% соот-

ответственно, $p = 0,4$). Также не было различий в доле женщин, находящихся в периоде менопаузы (81% основной и 83% контрольной групп, $p = 0,8$), в продолжительности менопаузы: в основной группе медиана 5 лет (нижний квартиль 3, верхний 9 лет), а в контрольной 7 лет (нижний квартиль 3, верхний 10 лет), $p = 0,58$.

При анализе факторов риска ВБ нижних конечностей выявлено, что отягощенная по ВБ нижних конечностей наследственность у женщин основной группы регистрировалась чаще, чем в контрольной группе (относительный риск 1,9, 95% ДИ 1,2–3,1). Различий по другим возможным факторам риска ВБ нижних конечностей не получено (табл.).

Мы также провели сравнение частоты различных признаков ДСТ в сравниваемых группах (табл.). Оказалось, что у пациенток с ОА, имевших также патологию вен, в анамнезе почти в два раза чаще отмечалось опущение одного и более органа (почек, матки, органов желудочно-кишечного тракта) по сравнению с женщинами контрольной группы (относительный риск 1,65, 95% ДИ 1,0–2,7). У них также чаще выявлялись неоднократные вывихи одного или вывихи двух и более суставов (относительный риск 1,8, 95% ДИ 1,2–2,9). Гипермобильность суставов на момент осмотра не отличалась в обеих группах.

Для изучения возможного влияния ВБ на проявления ОА коленных суставов мы провели сравнение жалоб, возраста начала заболевания, частоты обострений и объективных признаков ОА в обеих группах, но различий, включая скованность, крепитацию, нестабильность суставов, наличие синовита, бурситов, болезненность суставной щели и нарушение функции, не выявили. Не получено различий между группами и при рентгенологическом исследовании: в основной группе 2-я стадия по I. Kellgren & I. Lawrence диагностирована у 9 (30%) против 18 (38%) в контрольной группе ($p = 0,6$), 3-я стадия — у 2 (7%) против 2 (4%) соответственно ($p = 0,6$). Индекс тяжести ОА по Лекену был выше у пациенток с ОА и ВБ нижних конечностей: медиана 10 баллов (нижний квартиль 7,5, верхний квартиль 15,5), чем у пациенток с изолированным ОА — медиана 7 баллов (нижний квартиль 3, верхний 12), хотя и статистически незначимо — $p = 0,4$.

Обсуждение

В работах последних лет все чаще ставится вопрос о необходимости персонального подхода к прогнозу течения ОА коленных суставов с учетом всех сопутствующих состояний, заболеваний, которые могли бы повлиять на прогрессирование, тяжесть проявлений или ответ на терапию ОА. Так, предпринимаются первые попытки создания персонального калькулятора для расчета риска прогрессирования ОА коленных суставов по аналогии со шкалами оценки риска развития кардиоваскулярных событий SCORE или остеопоротических переломов FRAX [18]. Мы предположили, что, несмотря на общность некоторых факторов риска ОА коленных суставов и ВБ вен нижних конечностей, последняя может чаще развиваться у пациентов с ОА, имеющих дополнительные, свойственные именно ей, факторы риска, а также что поражение вен нижних конечностей может усугублять проявления и тяжесть суставного процесса.

Наше исследование показало, что общие для двух заболеваний факторы риска, такие как поднятие тяжестей более 10 кг, длительное пребывание на ногах, профессиональные занятия спортом, с одинаковой частотой встречались у пациенток с ОА независимо от наличия или отсутствия ВБ. Логично было бы предположить более высокий ИМТ в группе женщин, имевших сочетанную патологию суставов и вен, но это также не было обнаружено. Вероятно, нет прямой зависимости между степенью ожирения и количеством болезней, связанных с ним.

Частота специфичных для хронических заболеваний вен факторов риска, таких как вынашивание беременностей, запоры, длительное пребывание в положении сидя, применение менопаузальной заместительной гормональной терапии, ношение высокого каблука, также не различалась в группах. Пациентки, имевшие сочетание ОА с болезнью вен, лишь чаще указывали на наличие ВБ у родственников. Интересно, что российская исследовательская программа ФАКТ, охватившая 8840 пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН) и также выявившая подобную зависимость, показала, что на риск развития ХВН как у женщин, так и у мужчин в большей степени влияет расширение вен у матери, чем у отца [10]. Особый интерес представляет еще один фактор риска

обоих заболеваний — ДСТ. На сегодня четко описаны внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани по многим органам и системам органов [11–13], при этом единых подходов к оценке тяжести ДСТ нет. Поскольку наше исследование не было проспективным и целью своей работы мы не ставили изучить ДСТ как фактор риска ОА и ВБ, мы ограничились сравнением групп по трем наиболее ярким признакам: вентральные грыжи в анамнезе, спланхптоз, неоднократные вывихи одного или вывихи двух и более суставов. Все эти признаки, согласно критериям Т.Ю. Смольновой, относятся к тяжелым проявлениям ДСТ, набирают большее количество баллов и трактуются как «тяжелые проявления и состояния, приводящие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приводящие к нарушению функции органов» [17]. В нашем исследовании в группе с сочетанием ОА коленных суставов и ВБ нижних конечностей неоднократные вывихи и подвывихи суставов встречались в два раза чаще, чем в группе с изолированным ОА. Опущение матки, почек или органов желудочно-кишечного тракта в анамнезе также чаще имели пациентки с ОА и поражением вен. Вместе с тем тест Бейтона, характеризующий гипермобильность суставов на момент исследования, не различался между группами, хотя балл был несколько выше у пациенток с ОА и ВБ (2 балла против 0 в группе изолированного ОА), но статистически незначимо ($p = 0,53$). Это представляется закономерным, так как гипермобильность суставов обладает наименьшей диагностической чувствительностью среди внешних признаков наследственных нарушений соединительной ткани и уменьшается с возрастом [11]. Таким образом, в нашей группе пациентки с сочетанием ОА коленных суставов и ВБ нижних конечностей имели в анамнезе больше проявлений дисплазий (спланхптоз, повторные вывихи суставов) по сравнению с пациентками с ОА коленных суставов без поражения вен.

По нашим данным, наличие ВБ нижних конечностей не влияло на клинические проявления ОА коленных суставов. Индекс Лекена был выше в группе с сочетанием ОА коленных суставов и ВБ нижних конечностей,

но разница не достигла статистической значимости.

Предположение, что заболевание вен нижних конечностей может усугублять проявления ОА коленных суставов, представляется логичным. Так, ранее на группе пациентов с ОА коленных суставов (158 человек в возрасте от 40 до 78 лет, 96,8% женщин) было показано, что сочетание ОА с ВБ нижних конечностей или посттромбофлебитическим синдромом сопровождается усилением интенсивности боли в суставах в покое и при движении (по ВАШ) и снижением функциональной активности по индексам Лекена и WOMAC [5]. Р.М.Нагибин и соавт. выявили, что у пациентов с сочетанием гонартроза и венозной гипертензии в нижних конечностях отмечается более высокая интенсивность ночных болей и функциональная недостаточность по WOMAC [19]. Однако имеются и другие данные. Так, в работе Э.А.Щеглова и соавт. при сравнении группы пациентов с ОА коленных суставов и признаками ХВН на фоне ВБ нижних конечностей (40 пациентов, средний возраст $54,3 \pm 7,9$ года, 85% женщин) с группой пациентов с ОА коленных суставов без проявлений ХВН (40 человек, средний возраст $58,1 \pm 8,2$ года, 80% женщин) показано, что пациенты с поражением вен отмечали усиление болевого синдрома по ВАШ только в вечерние часы, различий между группами по интенсивности болей в утренние часы, а также по индексу Лекена и WOMAC не было получено [20]. Очевидно, что различия результатов приведенных исследований могут быть связаны с возрастным, половым составом участников, с поставленными задачами, а также с использованием разных классификационных подходов и методов диагностики. Так, одни исследователи оценивали влияние ВБ с признаками ХВН, другие — влияние хронических заболеваний вен нижних конечностей на течение ОА коленных суставов. Кроме того, не всегда понятно, что подразумевалось исследователями под термином ХВН — наличие отеков голеней или тяжелые изменения трофики тканей, венозные язвы. В нашей работе отсутствие убедительных различий между группами по тяжести течения ОА коленных суставов (индекс Лекена), возможно, связано с тем, что пациенты с ВБ не имели тяжелых проявлений ХВН (изменения кожи и подкожной клетчатки имели только 19% участниц,

а венозных язв открытых или заживших не было) и умеренные проявления ХВН не отразились на тяжести ОА.

Наше исследование имеет ограничения. Дизайн одномоментного исследования не позволил дать клиническую характеристику остеоартроза в динамике, а ретроспективный анализ признаков дисплазии соединительной ткани дал возможность изучить лишь узкий спектр ее проявлений. Нами не изучалось качество жизни, и в исследовании не было пациенток с тяжелыми проявлениями ХВН.

Таким образом,отягощенная по ВБ нижних конечностей наследственность и дисплазия соединительной ткани могут являться факторами риска развития ВБ нижних конечностей у пациенток с ОА коленных суставов. Возможное влияние дисплазии соединительной ткани на одновременное развитие ОА и ВБ нижних конечностей требует более глубокого изучения в специально спланированных исследованиях. Нельзя исключить, что на тяжесть течения ОА коленных суставов влияет не столько ВБ нижних конечностей, сколько степень ХВН. ■

Литература

1. Алексеева Л. И. Современное лечение остеоартроза // Фарматека. 2012. S1—12. С. 22—27.
2. Данчикова А. М., Батудаева Т. И., Меньшикова Л. В. Распространенность остеоартроза крупных суставов среди жителей республики Бурятия // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 1 (77). С. 205—208.
3. Золотухин И. А. Хронические заболевания вен у женщин: результаты российского скринингового исследования ДЕВА // Consilium Medicum. Приложения. 2008. № 8. С. 128—131.
4. Насонова В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 5—7.
5. Салихов И. Г., Лапина С. А., Мясоутова Л. И., Кириллова Э. Р., Мухина Р. Г. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии // Терапевтический архив. 2010. № 5. С. 58—60.
6. Щеглов Э. А., Везикова Н. Н., Карцова И. В., Рыбаков В. И., Хейфец И. В. Алгоритм ультразвуковой диагностики при сочетании варикозной болезни и остеоартроза коленных суставов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. № 5 (1). С. 14—19.
7. Лесняк О. М. и др. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей. Руководство для врачей первичного звена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 144 с.
8. Золотухин И. А. Факторы риска хронической венозной недостаточности нижних конечностей и возможности ее медикаментозного

- лечения // Consilium Medicum, Хирургия. 2006. Т. 8. № 1. С. 40—43.
9. Савельев В. С., Кириенко А. И., Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEINCONSULT // Флебология. 2010. № 3. С. 9—12.
10. Богачев В. Ю., Золотухин И. А., Кузнецов А. Н. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение, профилактику // Флебология. 2008. № 1. С. 43—50.
11. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Котлярова Л. А. Гипермобильный синдром: взгляд интерниста // Современная ревматология. 2012. № 1. С. 24—28.
12. Тюрин А. В., Давлетшин Р. А. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 8 (4). С. 80—83.
13. Викторова И. А., Коншу Н. В. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: стратификация риска возникновения и типа прогрессирования // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 4 (9). С. 310—314.
14. Altman R., Asch E., Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // Arthritis Rheum. 1986. Vol. 29. 8. P. 1039—1049.
15. Leguesne M., Mery C. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis // J Rheumatol. 1997. № 24. P. 779—81.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. № 2. С. 8—17.
17. Смольнова Т. Ю., Савельев С. В., Яковлева Н. И., Гришина В. Л., Баранов В. М. Феномен генерализованной цитопении у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов — как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 44—48.
18. Losina E., Klara K., Michl G. L., Collins J. E., Katz J. N. Development and feasibility of a personalized, interactive risk calculator for knee osteoarthritis // BMC Musculoskelet Disord. 2015, Oct 22. № 16. P. 312.
19. Нагибин Р. М., Козлова О. Г. Влияние физических упражнений на течение гонартроза у больных с сопутствующей венозной гипертензией / Материалы 4 Национального конгресса терапевтов. М., 2009. С. 308.
20. Щеглов Э. А., Везикова Н. Н. Особенности клинической картины у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1.

Перелом проксимального отдела головки плечевой кости:

благополучный и осложненный исход лечения

А. В. Лифанов

Л. Т. Левченко¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. Б. Резник, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. С целью выявления индивидуальной структуроактивности процессов консолидации проведен сравнительный разведочный анализ между пациентами с консолидацией перелома проксимального отдела головки плечевой кости и пациентами с осложнением (ложный сустав, некроз головки).

Ключевые слова: исходы консолидации перелома, проксимальный отдел головки плечевой кости, индивидуально-типологические особенности строения.

Abstract. In order to identify the individual structural reactivity of the consolidation processes a comparative exploratory analysis amid the patients with consolidation of the proximal humeral head fracture and the patients with complications (false joint, head necrosis) has been performed.

Keywords: outcomes of fracture consolidation, proximal humeral head, individual and typological peculiarities of the structure.

Переломы проксимального отдела плечевой кости составляют 5–10% всех переломов [1–3]. В структуре послеоперационных осложнений после лечения переломов проксимальной головки плечевой кости от 10% до 35% составляют неблагоприятные исходы в виде потери изначально достигнутой репозиции, варусной деформации головки с пенетрацией последней винтами, несращение или образование ложного сустава, как после консервативного, так и после оперативного лечения [4–7].

С развитием в последние годы оперативного лечения таких переломов травматологи встречаются с большим разнообразием формы головки плечевой кости, разнообразием кровоснабжения и иннервации. В большинстве случаев приходится полагаться на опыт, интуицию врача и использование усредненных понятий о формах головки плечевой кости, позволяющих только «вслепую» индивидуализировать хирургическую технику и тактику комплексного лечения таких больных. Но это не позволяет выделять

индивидуально-типологические особенности строения проксимального отдела плечевой кости, а следовательно, и индивидуализировать подходы к лечению и прогнозированию исходов консервативного и оперативного лечения таких пациентов.

Давно известно, что каждая форма тела или органа характеризует индивидуальную структуроактивность по отношению к факторам внешней среды и к заболеваниям [8–12].

В литературе последних лет появились работы, свидетельствующие о индивидуально-типологической изменчивости формы и строения плечевой кости у взрослых людей различного типа телосложения. Выделены типы строения этой кости, имеющие разные особенности кровоснабжения. Показаны корреляционные взаимоотношения между уровнем вхождения диафизарной артерии в плечевую кость и типом ее строения (у долихоморфных, мезоморфных и брахиморфных индивидов) и определена зона «хирургического риска» [12].

Однако до сих пор детально не изучены маркеры индивидуально-типологических особенностей формы головки проксимального отдела плечевой кости, определяющие или влияющие на индивидуальные особенности

течения репаративных процессов (консолидации) кости. Все это свидетельствует об актуальности и необходимости ведения исследований в данном направлении.

Целью настоящего исследования было провести разведочный анализ исследуемых данных (подробное измерение проксимального отдела головки плечевой кости) у 21 обследуемого пациента с переломами этой части кости. Необходимо проверить гипотезу о наличии взаимосвязи между индивидуально-типологическими особенностями исходов консолидации (благополучных или осложненных) и индивидуально-типологическими особенностями строения проксимального отдела плечевой кости для разработки индивидуальных подходов к лечению переломов и прогнозированию результатов.

Задача исследования заключалась в том, чтобы по результатам консервативного и хирургического лечения пациентов с переломом проксимальной головки плечевой кости сравнить исходы сращения такого перелома (консолидация или осложнение в виде формирования ложного сустава, некроз головки), в связи с особенностями строения и формы проксимального отдела плечевой кости, противоположного перелому плечевого сустава на цифровых рентгенограммах.

¹ Контактная информация:
l8888821@mail.ru

Таблица

Сравнительный анализ измеряемых признаков на проксимальной головке плечевой кости у пациентов с разными исходами лечения (по медиане)

Измеряемый признак ***	Пациенты с консолидированным переломом проксимальной головки плечевой кости			Пациенты с осложнением (ложный сустав или асептический некроз головки плечевой кости)			Р	
	Медиана	Перцентиль 25%	Перцентиль 75%	Медиана	Перцентиль 25%	Перцентиль 75%	Р Манна–Уитни	Р Краскела–Уоллеса (медианный и ранговый)
9	14,8	13,9	15,7	17,2	15,95	18,0	< 0,036	* –; ** –
10	12,3	11,4	13,0	14,55	13,6	15,15	< 0,025	* < 0,004; ** < 0,027
11	12	11,4	12,4	14,4	12,95	14,8	< 0,027	* –; ** –
17	0,65	0,64	0,67	0,69	0,68	0,7	–	* < 0,019; ** < 0,044
18	0,88	0,89	0,9	0,915	0,89	0,925	< 0,046	* –; **
29	28,3	26,4	29,2	29,9	28,45	32,8	–	* < 0,019; ** –
47	86,3	80,2	88,6	83,15	79,15	84,15	< 0,009	* < 0,011; ** < 0,009
55	85,9	84,8	88,4	88,1	87,65	89,2	–	* < 0,049; ** –
56	9,0	6,6	11,2	15,15	10,65	18,0	< 0,030	* < 0,049; ** < 0,030
86	0,023	0,021	0,032	0,018	0,012	0,022	< 0,033	* –; ** < 0,033
90	0,14	0,06	0,18	0,19	0,12	0,21	–	* < 0,049; ** –

Примечание. В таблице приведены только статистически достоверные измеряемые признаки. * Достоверность по Краскелу–Уоллесу — медианный тест. ** Достоверность по Краскелу–Уоллесу — ранговый тест. *** Измеряемый признак — объяснение в тексте.

Материалы и методы исследования

21 пациент мужского и женского пола в возрасте от 40 до 80 лет. За основу для выбора тактики лечения взята классификация Neer, согласно которой пациенты с переломами проксимального отдела плечевой кости без смещения либо с допустимым смещением (угловое смещение до 45°, смещение по ширине до 1 см) подверглись консервативному лечению.

Пациенты, имеющие недопустимое смещение, пролечены оперативно. Оперативное лечение проводилось на третьи сутки после получения травмы. Выполнялся накостный остеосинтез пластинами с угловой стабильностью винтов, интрамедуллярный блокирующий остеосинтез.

Обследуемые пациенты были разделены в две группы. Первая группа: пациенты со сращением перелома в срок до 3 мес — 13 человек. Вторая группа: пациенты, имеющие осложнение в виде сформировавшегося ложного сустава и некроза головки, — 8 человек.

Всем пациентам проводилось традиционное для таких переломов рентгенологическое исследование травмированного и дополнительно противоположного поврежденному плечевого сустава. Условия проведения были одинаковы: в прямой проекции с разворотом в исследуемую сторону под углом в 30° на цифровом рентгеновском аппарате.

У всех обследуемых проведен анализ цифровой рентгенограммы сустава, противоположного поврежденному, т. е. здорового плечевого сустава. Согласно разработанной карте обследования, проводились измерения головки проксимального отдела плечевой кости в разных направлениях, в том числе измерялись углы и рассчитывались индексы, характеризующие особенности формы проксимальной головки плечевой кости, всего 87 параметров. Полученные величины подверглись статистической обработке методами Манна–Уитни и Краскела–Уоллеса (медианный и ранговый тесты).

Результаты исследования и обсуждение

Сравнительный анализ особенностей формы проксимального отдела плечевой кости между пациентами со сращением перелома в срок до 3 мес (13 человек) и пациентами с осложнением в виде сформировавшегося ложного сустава или некроза головки (8 человек) показал наличие достоверно значимых параметров, разделяющих пациентов с различными исходами лечения по медиане (табл.).

Это признак, измеряющий угол между анатомической шейкой и линией, ограничивающей большой бугорок до хирургической шейки (измеряемый признак: угол 47 — $p < 0,009$ и $< 0,011$; $** < 0,009$). Уменьшение этого угла у лиц с неблагоприятным исходом консолидации свидетельствует об уменьшении большого бугорка и снижении уровня анатомической шейки в латеральных отделах головки. Подтверждает это и признак, измеряющий угол, образованный двумя линиями от середины хирургической

шейки: первая линия проводится до точки середины латеральной части анатомической шейки, вторая линия проводится до середины самой широкой части головки (измеряемый признак: угол 56 — $p < 0,0298$ и $* < 0,049$; $** < 0,030$). Последний признак также свидетельствует о том, что при не различающейся в двух сравниваемых группах ширине анатомической шейки она имеет тенденцию опускаться ниже с латеральной стороны. Это сопровождается отклонением первой линии более латерально, что увеличивает угол 56 ($p < 0,0298$ и $* < 0,049$; $** < 0,030$) у пациентов с осложнениями. Об этом же косвенно свидетельствует увеличение длины латеральной части хрящевой головки (измеряемый признак 11 — $p < 0,027$) и расширение хрящевой части головки в ее средних отделах по отношению к анатомической шейке (индекс 17 — $* < 0,019$, $** < 0,044$ и индекс 18 — $p < 0,046$) в совокупности с широтными размерами средних отделов хрящевой части головки плечевой кости (измеряемые признаки: 10 — $p < 0,025$ и $* < 0,004$; $** < 0,027$; признак 11 — $p < 0,027$). Имеется тенденция к удлинению проксимальной головки плечевой кости (измеряемые признаки: 29 — $* < 0,019$; индекс 90 — $* < 0,049$). Кроме того, у пациентов с неблагоприятным исходом констатируется более тонкое компактное вещество в латеральных отделах головки (измеряемый признак: 86 — $p < 0,0326$ и $** < 0,033$).

Статистический анализ также показал, что имеется несколько признаков, не имеющих достоверных различий, но приближающихся по величине к достоверным. Для этих параметров, по-видимому, можно также говорить о наличии тенденции к различию индивидуально-типологических особенностей строения головки плечевой кости в двух сравниваемых группах. Эти тенденции, очевидно, более четко проявятся при большем количестве обследуемых больных при таких переломах.

Обсуждение и выводы

Вышеприведенное пилотное исследование показало статистически достоверные различия между двумя сравниваемыми группами. Так, у пациентов с неблагоприятными исходами консолидации наблюдается некоторое смещение хрящевой части проксимальной головки плечевой кости в латеральную сторону и по направлению вниз и истончение компактного вещества

головки с латеральной стороны, кроме того, имеется тенденция к удлинению хрящевой и всей остальной части головки, особенно в ее латеральной части.

Обзор литературы по типологическим особенностям строения плечевой кости указывает на то, что полученные различия, возможно, свидетельствуют о приближении к более овальной форме проксимального отдела плечевой кости у пациентов с неблагоприятным исходом после лечения перелома. Такая форма проксимального отдела головки плечевой кости, по данным О.А.Фомичевой [13], более характерна для людей с долихоморфным типом телосложения и долихоморфным типом строения плечевой кости. Причем у таких индивидов диафизарная артерия чаще рассыпного типа и входит в кость на более удаленном от головки расстоянии, и это расстояние определяет «зону хирургического риска» при оперативных вмешательствах [13, 14]. Можно предположить, что такая особенность строения или тип строения и кровоснабжения плечевой кости, коррелирующая с типом телосложения человека, может также играть некоторую определяющую роль в проявлении индивидуальных особенностей регенерации плечевой кости при переломах, что, в конечном итоге, влияет на исход лечения.

Таким образом, в исследованной и сравниваемой по исходам сращения выборке больных (с переломами в области проксимального отдела головки плечевой кости) имеются достоверные различия по медиане у ряда измеряемых признаков, характеризующих индивидуально-типологические особенности строения этого отдела плечевой кости. Вышеизложенное свидетельствует о возможности дальнейшего исследования в этом направлении, с целью поиска детальных морфологических маркеров благополучия и риска к разным исходам консолидации (благоприятный или осложнение). Это, в конечном итоге, даст возможность приблизиться к индивидуальному прогнозу исходов консолидации таких переломов и, соответственно этому, более индивидуализированному выбору способа лечения, что позволит улучшить результаты лечения переломов проксимального отдела плечевой кости.

Кроме того, разведочный анализ показал необходимость внесения некоторых корректирующих и уточняющих измерений в рабочую карту обследования пациента для проведения полного исследования. ■

Литература

1. Бейдик О. В., Котельников Г. П., Островский Н. В. Остеосинтез стержневыми аппаратами внешней фиксации. Самара: ГП «Перспектива», 2002. 208 с.
2. Ключикин С. И. Комплексная эхография в выборе способа лечения переломов плечевой кости. Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2006. 22 с.
3. Шишук В. Д., Рынденко Г. В., Бэц Г. В. Клинические особенности применения стержневых аппаратов наружной фиксации при диафизарных переломах костей плеча // Ортопедия, травматология и протезирование. 1991. № 6. С. 16–19.
4. Пичхадзе И. М. Некоторые новые направления в лечении переломов длинных костей и их последствий // Вестник травматологии и ортопедии. 2001. № 2. С. 40–44.
5. Шевцов В. И. Лечение ложных суставов трубчатых костей методом управляемого чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. 1996. № 4. С. 30–34.
6. Шевцов В. И. Лечение ложных суставов трубчатых костей методом управляемого чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. 1996. № 4. С. 30–34.
7. Resch H., Povacz P., Frohlich R. Percutaneous fixation of three- and four-part fractures of the proximal humerus // J. Bone Joint Surg. Br. 1997; 79 (2): 295–300.
8. Никитюк Б. А. Конституция и онтогенез. В кн.: Дифференциальная психофизиология и ее онтогенетические аспекты. М., 1975. С. 236–239.
9. Каарма Х. Т. Многомерное статистическое исследование системы антропометрических признаков у беременных и небеременных женщин. Автореф. дис. д.м.н. Тарту, 1985. 400 с.
10. Левченко Л. Т. Обоснование концепции морфофункционального единства структурных компонентов нижней челюсти человека. Морфология. Л., Медицина, 1989, № 11, с. 59–64.
11. Левченко Л. Т. Закономерности онтогенетической (фено- и генотипической) изменчивости зубочелюстного аппарата. Морфология. Л., Медицина, 1991, № 6, с. 81–86.
12. Повстаная А. Н., Левченко Л. Т., Семченко В. М. Конституциональные маркеры ранней диагностики артериальной гипертензии у молодых людей // Омский научный вестник. 2006, № 1 (36). С. 214–217.
13. Фомичева О. А. Морфология и васкуляризация плечевой кости в связи с типами телосложения взрослых людей. Автореф. дис. канд. наук. 2007.
14. Николенько В. Н., Бейдик О. В., Мидаев Ю. М., Левченко К. К., Фомичева О. А. Анатомо-клиническое обоснование вариантов внешней фиксации при переломах плечевой кости с учетом особенностей ее васкуляризации // Гений ортопедии. 2006, № 2, 45–50.

Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли при обнаружении герпесвирусов в урогенитальном тракте

В. П. Ковалык*¹, кандидат медицинских наук

В. В. Евдокимов**

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

Е. Н. Выжлова**, кандидат биологических наук

Е. Е. Брагина***, доктор биологических наук

О. В. Масалова**, доктор биологических наук

Е. И. Леснова**

М. А. Гомберг****, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Куш**, доктор биологических наук, профессор

*** ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА, Москва**

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

***** ФГБУ МГНЦ РАМН, Москва**

****** ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва**

Резюме. Применение комплексной терапии хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли у пациентов, инфицированных герпесвирусами человека, снижало проявление клинических признаков заболевания, приводило к элиминации или значительному уменьшению концентрации вирусов в урогенитальном тракте, что сопровождалось снижением концентрации ИЛ-6 и изменением концентрации ИФН- γ , а также положительно влияло на фертильность мужчин.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли, герпесвирусы в урогенитальном тракте, цитокины, комплексное лечение.

Abstract. Application of complex therapy of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in patients with herpes-viral human infections, reduced clinical manifestations of the disease, led to elimination or significant decrease of virus concentration in urogenital tract, which was accompanied by reduction of IL-6 concentration and change in IFN- γ concentration, and also had positive effect on men's fertility.

Keywords: chronic non-bacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, herpes-viruses in urogenital tract, cytokines, complex treatment.

Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), доля которого среди всех урологических болезней составляет 9–11%, — распространенное и трудно поддающееся лечению социально значимое заболевание у мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста [1]. В тех случаях, когда этот синдром ассоциируется с бактериальными инфекциями: острый и хронический бактериальный простатит (категории I и II), проблема изучена достаточно хорошо. Но доля такой патологии не превышает 10% от всех случаев ХП/СХТБ. Остальные 90% считаются «абактериальным» ХП/СХТБ, т. е. не связанным с определенными микроорганизмами, и относятся

к заболеваниям неясной этиологии. Именно «абактериальный» ХП/СХТБ (категория III) находится в фокусе современных исследований ввиду того, что это наиболее распространенная разновидность заболевания с наименее удовлетворительными результатами лечения [2]. Одним из обсуждаемых, но нерешенных вопросов является возможное влияние хронического воспаления мужских половых путей на мужское бесплодие [3].

Среди патогенов, инфицирующих урогенитальный тракт мужчин, обнаружены герпесвирусы человека (ГВЧ) [4], которые широко распространены в человеческой популяции, пожизненно присутствуют в организме и при снижении показателей иммунитета могут вызывать тяжелые заболевания, нередко с летальным исходом, а также индуцировать нарушение фертильности. Специфическими терапевтически-

¹ Контактная информация: kovalyk@mail.ru

ми средствами при герпесвирусных инфекциях являются ациклические аналоги нуклеозидов, подавляющих репликацию ГВЧ. Однако работ, посвященных изучению влияния терапевтических воздействий при герпесвирусных инфекциях урогенитального тракта (УГТ) на параметры клеточного иммунитета и уровень цитокинов, крайне недостаточно.

Патогенез ХП/СХТБ полиэтиологичен, и в последнее время все более пристальное внимание уделяется регуляторным факторам иммунитета — цитокинам. По мнению ряда исследователей, в широкий спектр биологического действия цитокинов входит непосредственное участие в регуляции репродуктивных процессов [5]. Нарушение цитокиногенеза у мужчин с воспалительными процессами в половых органах приводит к хронизации заболевания, возникновению осложнений, является фактором риска и дает начало развитию бесплодия [6, 7].

Цель настоящей работы состояла в оценке влияния комплексного лечения на клиническое состояние, вирусную нагрузку и уровень цитокинов у пациентов с ХП/СХТБ, инфицированных герпесвирусами человека, а также в сравнительном анализе результатов лечения пациентов с ХП/СХТБ, инфицированных и не инфицированных герпесвирусами человека.

Пациенты и методы исследования

Проведено сравнительное открытое исследование эффективности лечения абактериального ХП/СХТБ с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Изучен биологический материал от 58 мужчин, поступивших для обследования в ФГБУЗ КБ № 84 ФМБА России в 2014–2015 гг.

Клинико-лабораторное исследование установило у всех пациентов ХП/СХТБ категории III. Диагноз ХП/СХТБ был верифицирован согласно критериям Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) (1999) [8]. Для определения категории заболевания проводили микроскопическое и бактериологическое исследования до- и постмассажной пробы мочи. ХП/СХТБ категорию III устанавливали в случаях, когда микроорганизмы в постмассажной пробе выявлялись в концентрации, не большей, чем в порции мочи, взятой до массажа предстательной железы. Тяжесть заболевания определяли с помощью индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США (NIH-CPSI) по суммарному баллу: легкая степень — 10–14 баллов, средняя — 15–29 баллов, тяжелая — более 30 баллов. По сумме баллов по доменам «боль» + «мочеиспускание»: менее 19 — средняя степень тяжести, 19 и более — тяжелое заболевание. У пациентов с затрудненным мочеиспусканием проводили урофлоуметрию с определением максимальной и средней скорости потока мочи. Использовали весовой урофлоуметр Laborie Urocap III.

Из 58 наблюдаемых пациентов 11 (средний возраст — $31,5 \pm 6,9$ года) страдали бесплодием, остальные 47 (средний возраст — $42,6 \pm 10,3$ года) были фертильными. Диагноз «бесплодие» устанавливали, если после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции у женщины не наступала беременность, а женский фактор бесплодия был исключен. Информированное согласие на выполнение обследования было получено от каждого пациента. Процедуры исследования проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и были одобрены местным комитетом по биомедицинской этике в ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ.

Клинический материал

Изучены образцы эякулята, соскобы из уретры и секрет предстательной железы. Образцы эякулята были получены

пациентами путем мастурбации после 3-дневного полового воздержания. Образцы были разделены на две части: первая была использована для экстракции ДНК с последующим выявлением вирусной ДНК, вторая — для определения концентрации цитокинов. Соскоб уретры получали путем введения урогенитального зонда, введенного в уретру на глубину 3–4 см. Далее зонд извлекали и вносили в пробирку с транспортной средой. Затем пациенту предлагали помочиться с высвобождением 150–200 мл мочи. Забор секрета простаты производили с помощью пальцевого массажа железы сразу после мочеиспускания и удаления последней капли мочи из канала сухой стерильной салфеткой. Перед проведением массажа и после него в стерильные контейнеры брали по 10 мл мочи для проведения до- и постмассажной пробы согласно J. C. Nickel (1997) [9].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Для количественного определения ДНК ГВЧ использовали два набора реагентов для ПЦР в режиме «реального времени» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: «АмплиСенсEBV/CMV/HHV6-скрин-FL», позволяющий одновременно выявлять три ГВЧ (вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа)) и «АмплиСенс HSV 1, 2 типов-FRT» для определения ВПГ 1-го, 2-го типа. β -глобиновый ген использовали в качестве эндогенного внутреннего контроля.

Количественное электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов (ЭМИС)

Сперматозоиды выделяли из эякулята, фиксировали и заливали в эпон [10]. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert UltraCut III, докрашивали водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе Hitachi700. До и после лечения у каждого пациента подсчитывали количество сперматозоидов в эякуляте, содержащих вирусные структуры — капсиды герпесвирусов.

Определение концентрации цитокинов

Концентрацию цитокинов в образцах эякулята оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя для обнаружения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ наборы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Чувствительность определения цитокинов составляла 0,5 пг/мл (ИЛ-6), 1 пг/мл (ИЛ-1 β и ФНО- α) и 2 пг/мл (ИНФ- γ).

Группы пациентов и схемы лечения

Рандомизация: распределение пациентов по группам проводилось случайным методом с помощью конвертов. Этот метод направлен на минимизацию субъективности исследователя при назначении пациентам терапии согласно дизайну исследования.

- При выявлении ДНК ГВЧ ($n = 20$) проводили терапию: Валацикловир внутрь по 500 мг 1 раз в день в течение 90 дней и Виферон® суппозитории в дозе 1 МЕ 1 раз в день в течение 30 дней (группа 1).
- 38 пациентам (группа 2) проводили стандартную терапию по схеме: левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки — 14–28 дней, тамсулозин 0,4 мкг внутрь в течение 90 дней и свечи диклофенак 50 мг — 10 дней.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных компьютерных программ Statistica 6,0 и Biostat. Статистические различия анализировали, применяя критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Пирсона и χ -квадрат.

Параметрические данные выражали в виде средних значений $\pm$ ошибок средних значений, непараметрические — медианных значений. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст находившихся под наблюдением 58 мужчин с основным диагнозом ХП/СХТБ был от 23 до 65 лет (в среднем $37,05 \pm 11,2$). Анамнез продолжительности заболевания был от 1 до 20 лет (в среднем $7,5 \pm 6,7$ года). Длительность симптомов на момент обращения — от 3 месяцев до 2,5 лет. У 7 пациентов в анамнезе имелись сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): рецидивирующий генитальный герпес (4 пациента), хламидийная инфекция (1 пациент) и трихомонадная инфекция (2 пациента). У всех мужчин перед исследованием была исключена мочевиная инфекция традиционными уропатогенами — возбудителями ИППП (гонореи, хламидийной инфекции, трихомонадной и микоплазменной инфекций). Содержание лейкоцитов при микроскопии секрета предстательной железы у всех 58 пациентов составляло свыше 10 в поле зрения. Согласно международной классификации, 49 пациентов имели синдром хронической тазовой боли IIIa, 9 — IIIb. 11 пациентов состояли в бесплодном браке.

Интеркуррентные заболевания имел 31 пациент (53,4%): ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, хронический бронхит, хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический холецистопанкреатит, артроз, хронические дерматозы и другие. Травмы и различные оперативные вмешательства перенесли 8 человек (13,8%): аппендэктомию, герниопластику, флэбэктомии, циркумизию и другие.

До включения в исследование лишь 16 пациентов (27,6%) получали лечение по поводу диагноза «хронический простатит». Это лечение включало антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, α -блокаторы, препараты на основе экстракта простаты, а также немедикаментозное лечение: массаж предстательной железы, различные виды физиотерапевтического лечения.

Пациенты предъявляли жалобы на боль в промежности — 39, в мошонке — 11, в половом члене — 7 мужчин. Данные болевые симптомы сопровождалась признаками нарушения мочеиспускания. Так, частые позывы к мочеиспусканию присутствовали у 35 пациентов, затрудненное мочеиспускание отмечали 20, а боль или ее усиление при мочеиспускании — 17 из 58 пациентов. У 55 пациентов имелась симптоматика средней степени тяжести (индекс NIH-CPSI 15–29), у 3 — тяжелая (более 30). Среднее значение индекса симптомов составило $24,3 \pm 4,2$. Среднее значение суммы доменов «боль» и «нарушение мочеиспускания» составило $16,9 \pm 4,2$. Суммарный балл качества жизни в среднем составил $7,3 \pm 1,8$. У 9 мужчин также имелись симптомы сексуальной дисфункции от 12 до 19 баллов по шкале МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции).

У пациентов с затрудненным мочеиспусканием ($n = 20$) при урофлоуметрии максимальная скорость потока мочи ($Q_{\max}$) составила $13,8 \pm 2,6$ мл/сек, средняя скорость — $7,5 \pm 1,7$ мл/сек, при объеме мочи более 200 мл. Пациенты двух групп не различались по степени тяжести ХП/СХТБ и сопутствующей соматической патологии.

Детекция ДНК герпесвирусов ВПГ 1-го, 2-го типа, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6-го типа методом ПЦР в реальном времени проведена в эякулятах у всех пациентов. У 20 из них была выявлена ДНК ГВЧ. Эти пациенты составили группу 1, и у всех этих пациен-

Таблица 1

Частота встречаемости и концентрация ГВЧ в исследованных клинических материалах

Количество клинических образцов, $n = 65$	ДНК ГВЧ, n (%)	Медиана концентрации ГВЧ, копии на 100 тыс. кл [min, max]
Эякулят, $n = 25$	15 (60,0)	960 [150; 16911660]
Уретра, $n = 21$	5 (23,8)	3510 [50; 598440]
Простата, $n = 19$	11 (57,8)	830 [180; 6683160]

тов дополнительно определяли ДНК ГВЧ в соскобе из уретры и в соке простаты. Данные анализа образцов от 20 пациентов (табл. 1) показали, что ГВЧ встречались в 31/65 изученных образцов как в эякулятах, так и в двух других урогенитальных материалах. При этом у 15 пациентов, у которых ГВЧ были обнаружены в эякуляте, у 7 они были только в эякуляте, у 1 — как в эякуляте, так и в соскобе из уретры, у 4 — в эякуляте и в соке простаты, а у 3 — в эякуляте, в соскобе из уретры и в соке простаты. Кроме того, у 5 пациентов ГВЧ не были обнаружены в эякуляте, но были детектированы у 1 — в уретре и в соке простаты и еще у 4 — только в соке простаты.

Количественный анализ ДНК изученных ГВЧ, представленный в табл. 1, выявил значительную вариабельность значений в исследуемых материалах. Из трех изученных материалов максимальное медианное значение было определено в соскобе из уретры и оказалось высоким — 3510 копий/100 тыс. кл.

Терапевтическую эффективность оценивали по результатам анкетирования с помощью шкалы NIH-CPSI, анализировали снижение индекса симптомов ХП/СХТБ и количество пациентов, у которых снижение составило более 6 баллов.

Данные, полученные после проведения лечения пациентов группы 1 по схеме, указанной выше, представлены в табл. 2.

Статистическая обработка данных показала, что после лечения статистически значимо снижалась тяжесть симптомов по всем показателям, снижение общей оценки по шкале NIH-CPSI в баллах до и после лечения составило 13,5 баллов. Улучшение по всем клиническим признакам в группе 1 произошло более чем на 50%. Важно, что положительный ответ на лечение (снижение общей оценки более чем на 6 баллов) был отмечен у всех пациентов группы 1. Полученные результаты отражают положительную динамику лечения пациентов группы 1. Спустя 6 месяцев после проведенной терапии у 6 из 20 пациентов группы 1 наблюдалась положительная тенденция в виде дальнейшего снижения количества баллов NIH-CPSI, а у остальных пациентов сохранялась устойчивая ремиссия с неизменным количеством баллов.

Представляло интерес выяснить, каковы результаты лечения пациентов с ХП/СХТБ, не инфицированных герпесвирусами. Оценка индекса симптомов NIH-CPSI до и после лечения стандартным курсом, как описано в разделе «Материалы и методы» (группа 2), представлены в табл. 2. Анализ результатов показал, что после лечения улучшение по общей оценке в группе 2 произошло на 46,1%, положительный ответ на лечение отмечен у 97,3% пациентов (снижение по общей оценке более чем на 6 баллов). По данным урофлоуметрии у пациентов группы 2 с затруднением мочеиспускания улучшились средние показатели $Q_{\max}$ и Q_{av} , составляя $18,3 \pm 2,7$ мл/с и $11,8 \pm 1,8$ мл/с соответственно ($p < 0,0001$). В группе 1 изменений скорости потока мочи не наблюдали. У пациентов группы 2 спустя 6 месяцев наблюдалась отрицательная динамика клинической симптоматики у 7 из 38 пациентов (21,9%), то есть увеличение количества баллов по шкале NIH-CPSI на 3 и выше.

Изменения клинических показателей в результате лечения пациентов, инфицированных и не инфицированных герпесвирусами человека

Таблица 2

Пациенты	Группа 1, ГВЧ в эякуляте (лечение Валациклоvir + Виферон®)			Группа 2, возбудители ИППП в эякуляте не обнаружены (лечение по стандартной схеме)		
Клинические симптомы	Боль + нарушение мочеиспускания	Качество жизни	Общая оценка	Боль + нарушение мочеиспускания	Качество жизни	Общая оценка
Баллы до лечения	16,4 ± 4,8*	7,7 ± 1,9	24,1 ± 4,7	17,6 ± 3,9*	7,2 ± 1,7	24,9 ± 3,7
Баллы после лечения	6,8 ± 3,3	3,8 ± 1,6	10,6 ± 6,6	10,8 ± 3,6	2,6 ± 0,6	13,4 ± 4
Статистическая значимость	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001
Разница в баллах до и после лечения	9,6 ± 1,5**	3,9 ± 0,3	13,5 ± 1,9	6,8 ± 0,3	4,6 ± 1,1	11,5 ± 0,3
Улучшение, по клиническим признакам, %	58,5***	50,6	56,0	38,6	63,9	46,1

Примечание. * Среднее значение ± ошибка среднего значения; ** разница в баллах до и после лечения соответственно критерию Стьюдента; *** отношение разницы в баллах к среднему количеству баллов до лечения, в %.

Частота обнаружения ДНК герпесвирусов в эякуляте до и после лечения

Таблица 3

Образцы эякулята	Герпесвирусы человека и их сочетания					
	ВГЧ 6-го типа	ЦМВ	ВЗБ	ЦМВ + ВГЧ 6-го типа	ЦМВ + ВЗБ	Всего
До лечения	7	5	1	1	1	15
После лечения	3	2	0	0	0	5

Оценивали результаты лечения ХП/СХТБ у 20 пациентов, из которых 9 были фертильными и 11 состояли в бесплодном браке. Представляется важным, что положительный результат лечения по клиническим показателям получен при сравнении до и после лечения как у фертильных мужчин ($p = 0,0164$), так и у бесплодных пациентов с ХП/СХТБ ($p = 0,0344$). Следует отметить, что в течение 6 месяцев после лечения в 8 супружеских парах из 11 бесплодных пар наступила беременность, завершившаяся впоследствии рождением здорового ребенка.

Проведена оценка влияния курса лечения на частоту встречаемости ГВЧ в группе 1 (табл. 3). Результаты показали, что у 10/15 (67%) пациентов группы 1, инфицированных ГВЧ, изначально выявленные вирусы в эякуляте после лечения не были обнаружены.

Следует отметить, что в эякуляте пациентов группы 1 ВПГ 1-го, 2-го типа не были обнаружены ни до, ни после лечения, поэтому в данной таблице эти герпесвирусы отсутствуют.

Проведено определение вирусной нагрузки ГВЧ после лечения. Количественный анализ показал статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации ДНК ГВЧ во всех изученных клинических материалах: как в эякуляте, так и в соскобе из уретры и в соке простаты. Представляют интерес результаты обследования 4 пациентов группы 1, у которых вирусная нагрузка ГВЧ в секрете предстательной железы была больше, чем в уретре, по крайней мере на 2 порядка. В результате лечения произошло минимум 5-кратное снижение вирусной нагрузки, что сопровождалось элиминацией клинической симптоматики, определяемой с помощью шкалы NIH-CPSI. Полученные данные свидетельствуют в пользу участия ГВЧ в этиологии ХП/СХТБ.

Влияние курса терапии оценивали также методом электронной микроскопии. Изучение сперматозоидов 11 пациентов с бесплодием показало, что если до лечения капсиды ГВЧ обнаруживали у 8 пациентов, то после лечения у 4 из этих пациентов вирусные капсиды в сперматозоидах более не обнаруживали, а у 3 других пациентов количество сперматозоидов с капсидами в среднем уменьшилось более чем в 2 раза: с 12% до 5% инфицированных гамет в эякуляте.

Из 15 пациентов, в эякуляте которых были обнаружены ГВЧ, у 9 пациентов были изучены цитокины в эякуляте. Сравнивали медианные значения ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИНФ-γ у пациентов до и после лечения. Было установле-

но, что у 5/9 пациентов произошло статистически значимое снижение уровня ИЛ-6, и у всех этих пациентов отмечена элиминация ГВЧ из эякулята. Следует отметить, что в эякулятах пациентов после лечения не только статистически значимо снижалась вирусная нагрузка ГВЧ, но также была показана прямая ассоциация (критерий хи-квадрат) между изменением вирусной нагрузки и изменением концентрации ИФН-γ ($p = 0,011$).

Обсуждение

Поиск инфекционных агентов так называемого «абактериального» ХП/СХТБ является предметом многих исследований. Присутствие атипичных микроорганизмов показано авторами в России и за рубежом. Исследования, касающиеся возможной роли герпесвирусов человека при ХП/СХТБ, пока единичны. Как показали результаты настоящего исследования, по клиническим показателям положительный результат лечения пациентов, инфицированных ГВЧ, которым назначали Валациклоvir внутрь по 500 мг 1 раз в день в течение 90 дней и ректальные свечи Виферон® в дозе 1 МЕ 1 раз в день в течение 30 дней, получен по всем показателям: тяжесть симптомов по сумме баллов боли и нарушения мочеиспускания, по оценке качества жизни и по общей оценке симптомов. Все изменения подтверждались субъективными и объективными данными по шкале NIH-CPSI и были статистически значимыми ($p < 0,0001$). Следует отметить, что стандартная терапия ХП/СХТБ включает длительное назначение антибиотиков, которые при вирусной инфекции совершенно не эффективны. При стандартном подходе без обследования на вирусные инфекции пациенты группы 1 со своим диагнозом получили бы терапию, которая была бы им не показана.

Еще одной особенностью нашего исследования явилось то, что наиболее распространенные герпесвирусы, ассоциированные с генитальным герпесом, а именно ВПГ 1-го и 2-го типа, в эякуляте пациентов группы 1 не были обнаружены ни до, ни после лечения. Это может объясняться либо низкой концентрацией ВПГ 1-го и 2-го типа в эякуляте, либо недостаточной высокой чувствительностью наборов для детекции вирусной ДНК, либо состоянием латенции ВПГ 1-го и 2-го типа, при котором вирус находится в нервных клетках в эпизодном состоянии и не реплицируется. При оценке влияния курса лечения на частоту встречаемости ГВЧ наблюдали уменьше-

ние количества инфицированных ГВЧ образцов в изученных клинических материалах (эякулят, соскоб уретры, секрет простаты), а количественный анализ ДНК ГВЧ методом ПЦР установил статистически значимое снижение концентрации вирусной ДНК после лечения во всех изученных клинических материалах. Данные электронной микроскопии сперматозоидов показали, что в результате лечения не только снижается количество вирусной ДНК в эякуляте, но также происходит элиминация герпесвирусных структур (капсидов) в сперматозоидах почти у половины инфицированных пациентов.

В настоящее время при оценке роли иммунных механизмов в воспалительных заболеваниях УГТ большое значение придается цитокинам. В мужском половом тракте цитокины вырабатываются семенниками и участвуют в регуляции репродуктивных процессов. Рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ человека является основой препарата Виферон®, в состав которого входят также антиоксиданты — α -токоферола ацетат и витамин С. Таким образом, лечение препаратом Виферон® воздействует на ряд метаболических путей на клеточном и организменном уровнях. Препарат Виферон® был использован в сочетании с Валацикловиrom при лечении инфицированных пациентов группы 1, так как ранее было показано, что включение суппозиторий Виферон® в схемы лечения вирусных инфекций наряду с противовирусными препаратами прямого действия обеспечивает синергидный эффект [11]. Это подтверждает мнение о преимуществах мультимодальной терапии при ХП/СХТБ [12].

В настоящем исследовании у большинства обследованных пациентов после лечения отмечено статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 и у всех этих пациентов регистрировали элиминацию ГВЧ из эякулята. Известно, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов может вызывать повреждение тканей и цепь других негативных явлений, приводящих к заболеваниям, в том числе к ХП/СХТБ [13]. Данные настоящей работы согласуются с представлением о том, что определение цитокинов может быть полезным для диагностики и мониторинга терапии у пациентов с урогенитальными инфекциями и воспалительными заболеваниями УГТ [14].

Мультифакторная патофизиология ХП/СХТБ выдвигает требование индивидуального подхода к каждому пациенту. Результаты нашей работы показали возможность участия вирусных инфекций в этиологии ХП/СХТБ и эффективность мультимодальной терапии, включающей противовирусные, иммуномодулирующие и антиоксидантные компоненты. Основным ограничением настоящего исследования является относительно небольшое количество пациентов в сравниваемых группах. Для выяснения роли герпесвирусных инфекций в патогенезе ХП/СХТБ и разработке эффективных схем терапии этого заболевания необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Проведена оценка результатов лечения Валацикловиrom в сочетании с препаратом Виферон® пациентов с абактериальным ХП/СХТБ, в урогенитальных материалах которых обнаружены герпесвирусы человека (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6-го типа). Установлено, что применение комплексной терапии снижало проявление клинических признаков заболевания по общей оценке на 13,5 баллов по шкале NIH-CPSI, приводило к элиминации или значительному уменьшению концентрации вирусов в эякуляте.
2. Изучение концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ в эякуляте показало, что более чем у половины инфицированных пациентов элиминация герпесвирусов сопровождается снижением концентрации ИЛ-6 и наблюдается пря-

реклама

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов





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

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



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

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

для медицинских работников и фармацевтов

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

мая статистически значимая ассоциация между изменением вирусной нагрузки и изменением концентрации ИФН-γ.

3. Положительный результат комплексной терапии (Валацикловир и Виферон®) был определен как у фертильных мужчин с ХП/СХТБ, так и у 11 мужчин, состоявших в бесплодном браке. На фоне статистически значимого снижения клинических симптомов и уменьшения или исчезновения вирусных структур из сперматозоидов после лечения в 8 супружеских парах из 11 обследованных в течение 6 месяцев после лечения наступила беременность, завершившаяся рождением здорового ребенка.
4. Сравнительный анализ результатов стандартного лечения пациентов с абактериальным ХП/СХТБ, не инфицированных возбудителями ИППП и инфицированных герпесвирусами, показал сходное снижение клинических симптомов по общей оценке в баллах по шкале NIH-CPSI и улучшение состояния пациентов в обеих группах.
5. Анализ результатов работы показал эффективность лечения пациентов с ХП/СХТБ, инфицированных герпесвирусами, направленного одновременно на подавление вирусной репликации и воздействие на иммунные механизмы пациента, а также эффективность 3-компонентной терапии неинфицированных вирусами пациентов, что подтверждает преимущества мультимодальной терапии и указывает на целесообразность индивидуального подхода к лечению абактериального ХП/СХТБ. ■

Литература

1. Калинина С. Н., Кореньков Д. Г., Фесенко В. Н., Демидов Д. А., Тиктинский Н. О. Патогенетическое лечение хронического абактериального простатита, осложненного сперматологическими нарушениями // Урология. 2015. № 4. С. 64–70.
2. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю. Г. Алеева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкар. М., 2015. 480 с.
3. Weidner W., Pilatz A., Diemer T., Schuppe H. C., Rusz A., Wagenlehner F. Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters // World J. Urol. 2013. V. 31. № 4. P. 717–723.
4. Naumenko V., Tyulenev Y., Kurilo L., Shileiko L., Sorokina T., Evdokimov V., Yakovleva V., Kovalyk V., Malolina E., Kulibin A., Gomborg M., Kusch A. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases // Andrology. 2014. V. 2. № 5. P. 687–694.
5. Hedger M. Immunophysiology and pathology in the testis and epididymis // J. Androl. 2011. V. 32. № 6. P. 625–640.
6. Fraczek M., Kurpisz M. Cytokines in the male reproductive tract and their role in infertility disorders // Journal of Reproductive Immunology. 2015. V. 108. P. 98–104.
7. Ципоренко С. Ю. Особенности продукции цитокинов семейства интерлейкина 12 (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35) в сперме и сыворотке мужчин, больных малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции в зависимости от фертильности // Цитокины и воспаление. 2013. № 12 (1–2). С. 34–37.
8. Krieger J. N., Nyberg L., Nickel J. C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // JAMA. 1999. V. 282. P. 236–237.
9. Nickel J. C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis // Tech Urol. 1997. V. 3. № 1. P. 38–43.
10. Брагина Е. Е., Абдумаликов Р. А., Бочарова Е. Н., Куц А. А., Гребенча С. В., Курило Л. Ф. Внутриклеточное инфицирование сперматозоидов человека вирусами группы герпеса // Андрология и генитал. хирургия. 2002. № 3. С. 81–82.
11. Ершов Ф. И., Касьянова Н. В. Новые лекарственные средства в терапии вирусных гепатитов // Инфекции и антимикробная терапия. 2001. № 3 (1).
12. Magri V., Marras E., Restelli A., Wagenlehner F. M., Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients // Exp. Ther. Med. 2015. V. 9. № 3. P. 658–666.
13. Shoskes D. A., Nickel J. C., Rackley R. R. and Pontar M. A. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2009. № 12. P. 177–183.
14. Pilatz A., Hudemann C., Wagenlehner F., Schuppe H. C., Diemer T., Weidner W., Renz H., Bschleipfer T. Seminal cytokines: is quantification useful in urogenital disorders? // Urologe A. 2013. V. 52. № 3. P. 359–366.

Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта

А. А. Зубарева¹

Е. Н. Чичерина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО КГМА МЗ РФ, Киров

Резюме. Частота одновременной встречаемости ишемической болезни сердца и заболеваний желудочно-кишечного тракта достигает 60%. Рассматривается сочетаемость патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острого коронарного синдрома, что ранее не изучалось.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, распространенность, желудочно-кишечный тракт.

Abstract. Frequency of simultaneous occurrence of coronary heart disease and diseases of the gastrointestinal tract is 60%. We consider the compatibility of pathology of the upper gastrointestinal tract, and acute coronary syndrome, which had not been studied before.

Keywords: coronary heart disease, acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, incidence, gastro-intestinal tract.

Сегодня в России в условиях, когда не удовлетворяются потребности населения в кардиохирургической помощи, не говоря уже об известных социально-демографических и медицинских особенностях контингента больных с острыми формами ишемической болезни сердца, важность проблемы эрозивно-язвенных поражений эзофагогастродуоденальной зоны у больных с острым коронарным синдромом остается высокой. Причем многие авторы отмечают рост коморбидности: сочетания ишемической болезни сердца и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — по их мнению, частота одновременной встречаемости данных патологий стремится к 60% [1–3]. Данную тенденцию можно объяснить не только более широким применением в клинической практике препаратов ацетилсалициловой кислоты [4–6], распространенностью курения среди населения [7], возрастом и социальным классом, например, условиями проживания [8, 9], но и общностью патогенеза атеросклероза при ишемической болезни сердца и воспаления при хеликобактерной инфекции [3, 10, 11], кото-

рые провоцируют нарушения гемодинамики и реполяризации сердца [12–14].

Вопрос коморбидности ишемической болезни сердца и заболеваний верхних отделов ЖКТ волновал исследователей еще с конца XX века, когда исследователи в Северной Ирландии и Великобритании отмечали, что хеликобактерная инфекция ассоциирована с большей частотой встречаемости ишемической болезни сердца. Бельгийский ученый G. de Becker (1997) заметил, что бактерия *Helicobacter pylori*, которая является этиологическим фактором развития гастрита, язвенной болезни и рака желудка, может участвовать в патогенезе хронических сосудистых заболеваний [15].

В России данная проблема стала изучаться более подробно с начала XXI века, когда было замечено, что до 30% [16], а по некоторым данным и до 50% [17] больных ишемической болезнью сердца имеют поражения гастродуоденальной зоны. Объяснению этого феномена посвящена работа С. В. Колобова и соавт. (2003). Авторы обнаружили, что у пациентов с инфарктом миокарда имеют место тяжелые нарушения микроциркуляции и угнетение пролиферации эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом продукция соляной кислоты сохра-

няется, что приводит к постепенному уменьшению pH содержимого желудка в остром периоде инфаркта миокарда. Этими авторами были получены доказательства необходимости как можно более раннего назначения адекватной антисекреторной терапии при остром инфаркте миокарда [18].

Другой серьезной проблемой при развитии инфаркта миокарда является связанная с антиагрегационной терапией гастропатия. Так, по данным НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН (2004), при предоперационном обследовании 240 больных ишемической болезнью сердца у 30% выявлена гастропатия, связанная с приемом Аспирина, из них в виде язвенного дефекта — у 23,6%, эрозивных изменений слизистой оболочки желудка — у 76,4% [19]. Также в работе Ю. В. Васильева (2006) было проиллюстрировано, что сочетание терапии ацетилсалициловой кислотой и *Helicobacter pylori* увеличивает вероятность желудочно-кишечного кровотечения. Им был исследован 61 больной с нормальными ангиограммами коронарных артерий и 25 больных контрольной группы соответствующего пола и возраста с подтвержденными поражениями коронарных артерий. Результаты исследования были следующими: 20% больных с гастроэзофаге-

¹ Контактная информация:
sueruma@gmail.com

Таблица 1

Характеристика пациентов, перенесших острый коронарный синдром, с учетом возраста и пола (M ± m)

Количество пациентов	I группа (n = 204)	II группа (n = 396)	p
Средний возраст, лет	62,13 ± 9,86	60,42 ± 9,99	0,12
Мужчины			
Средний возраст, лет	60,27 ± 9,74	59,0 ± 9,80	0,09
Женщины			
Средний возраст, лет	64,30 ± 9,60	64,26 ± 9,53	0,00

Примечание. Для сравнения групп и вычислений значений p использовался t-критерий Стьюдента.

Таблица 2

Характеристика больных острым коронарным синдромом

	Всего (n = 600)		I группа (n = 204)		II группа (n = 396)	
	n	%	n	%	n	%
Пациенты, у которых патологии верхних отделов ЖКТ не обнаружено	397	66	116	57	281**	71
Всего пациентов с патологией верхних отделов ЖКТ. В том числе:	203	34	88	43	115	29
ДГР	17	3	10	5	7	2
ГЭРБ	10	2	3	1,5	7	2
Рефлюкс-эзофагит	13	2	4	2	9	2
Эрозивный	2	0,3	—	—	2	0,5
Эзофагит	3	0,5	—	—	3	0,7
Грыжа ПОД	19	1	11	5	8*	2
Недостаточность кардии	27	4,5	11	5	16	4
Гастрит	174	29	75	37	99**	25
Эрозивный	6	1	4	2	2	0,5
Геморрагический	1	0,2	1	0,5	—	—
Гастродуоденит	15	2,5	9	4	6	1,5
Дуоденит	14	2	4	2	10	2,5
Эрозивный	2	0,3	—	—	2	0,5
Бульбит	6	1	3	1,5	3	0,7
Эрозии желудка	12	2	6	3	6	1,5
Эрозии ДПК	1	0,2	1	0,5	—	—
Эритематозно-афтозная антральная гастропатия	1	0,2	1	0,5	—	—
НПВП-ассоциированная гастропатия	2	0,3	—	—	2	0,5
ЯБ желудка	43	7	18	9	25	6
Резекция желудка	11	2	4	2	7	2
ЯБ ДПК	64	11	25	12	39	10
Susp cr	1	0,2	1	0,5	—	—
Подслизистая опухоль желудка	1	0,2	—	—	1	0,3
Полипы желудка	6	1	2	1	4	1,0
Папилломы пищевода	1	0,2	—	—	1	0,3
Кандидоз пищевода	1	0,2	—	—	1	0,3
ЖКТ-кровотечение	4	0,7	—	—	4	1,0

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ДГР — дуоденогастральный рефлюкс; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ПОД — пищеводное отверстие диафрагмы; ДПК — двенадцатиперстная кишка; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ЯБ — язвенная болезнь. Для сравнения групп I и II и вычислений значений p использовался критерий хи-квадрат и критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Достоверность различия между группами: * p < 0,05, ** p < 0,01.

альным рефлюксом имели и патологию коронарных артерий [20].

Достаточно интересна работа Ж.Г.Симоновой с соавт. (2014). В исследовании участвовали 147 больных с ишемической болезнью сердца

с поражением и без поражения гастродуоденальной зоны. В качестве одного из критериев исключения был назван инфаркт миокарда давностью менее 1 года. При эхокардиографической оценке показатели концентрически-

го ремоделирования, диастолическая и систолическая дисфункции, легочная гипертензия были хуже у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией гастродуоденальной зоны, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца, но без заболеваний гастродуоденальной зоны. А после проведения эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* было отмечено улучшение показателей внутрисердечной динамики [14]. В качестве патогенетических механизмов, за счет которых реализуется взаимосвязь хеликобактерной инфекции и увеличения риска ишемической болезни сердца, были названы следующие причины: инфицированность *Helicobacter pylori* активизирует локальный и системный воспалительный процесс [10, 11], инициирует атероматозные изменения [3] — это может рассматриваться в качестве одного из факторов манифестирования ишемической болезни сердца [13, 21, 22].

В перечисленных работах пациенты, включенные в исследования, имели стабильные формы ишемической болезни или же давность инфаркта миокарда более 1 года. Вопрос сочетаемости патологии верхних отделов ЖКТ и острого коронарного синдрома давностью не более 2 месяцев ранее еще не изучался, что следует отметить в качестве новизны данной работы.

Целью работы было оценить распространенность патологии верхних отделов ЖКТ у больных с острым коронарным синдромом на примере пациентов Кировской области; уточнить частоту встречаемости заболеваний верхних отделов ЖКТ при различных формах острого коронарного синдрома; показать различия в распространенности патологии верхних отделов ЖКТ у больных с острым коронарным синдромом среди жителей городской и сельской местности.

Материалы и методы исследования

В исследовании проведен анализ 600 историй болезней пациентов, проживающих на территории Кировской области, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на реабилитации в терапевтическом отделении Клиники КГМА с декабря 2013 г. по февраль 2016 г. Среди них 390 человек проживали в городах, а 210 — в сельских поселениях. К городам относили следующие населенные пункты: г. Киров, г. Кирово-Чепецк,

Таблица 3

Характеристика больных ОКС в зависимости от условий проживания

Патология	Все пациенты (n = 600)				I группа (n = 204)				II группа (n = 396)			
	Место проживания											
	Город (n = 90)		Село (n = 210)		Город (n = 137)		Село (n = 67)		Город (n = 253)		Село (n = 143)	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Патология выявлена, п (%)	143	37	60*	26	63	46	25	37	80	32	35	24,5
Эзофагиты, гастриты, дуодениты, бульбиты, эрозии желудка и ДПК, п (%)	142	36	60	26	63	46	25	37	79	31	35	24,5
Язвенная болезнь желудка и ДПК, п (%)	77	20	29	14	31	22	13	20	46	18	16	11
Другие: кандидоз пищевода, опухоли, полипы, папилломы, гастропатии, п (%)	10	2,5	1	0,5	3	1,5	–	–	7	3	1	0,7

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ДПК — двенадцатиперстная кишка. Для сравнения групп и вычислений значений p использовался критерий хи-квадрат и критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Достоверность различия между группами: * $p < 0,05$.

г. Слободской, г. Котельнич, г. Вятские Поляны, г. Омутнинск, где уровень доступности и оснащенности лечебно-профилактических учреждений находится на высоком уровне. Все остальные населенные пункты (мелкие города, села, деревни и поселения) относились к категории «село».

203 пациента от общего числа обследованных (600) имели сочетание патологий: ишемической болезни сердца и заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Критериями включения в анализ изучения распространенности сочетанной патологии были: наличие диагноза «Ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром», госпитализация для стационарного этапа реабилитации в терапевтическое отделение Клиники Кировской ГМА после перенесенного острого коронарного синдрома.

Были сформированы две группы согласно верифицированному при поступлении для реабилитации в терапевтическое отделение Клиники Кировской ГМА диагнозу: I группа — 204 пациента с нестабильной стенокардией и II группа — 396 больных с инфарктом миокарда.

Диагноз острого коронарного синдрома устанавливали по данным общеклинического исследования, а также лабораторно-инструментальных (электрокардиография, эхокардиоскопия и тропониновый тест — у 100% человек, коронароангиография — у 30% больных).

Наличие патологии верхних отделов ЖКТ определяли по данным амбулаторных карт (наличие протокола фиброгастродуоденоскопии, проведенной до госпитализации по поводу острого коронарного синдрома у 150 (25%) пациентов) и данным фиброгастро-

дуоденоскопии, проведенной во время госпитализации для реабилитации в терапевтическое отделение Клиники Кировской ГМА у 53 (9%) пациентов.

Все полученные данные обрабатывали с использованием параметрических статистических методов. Определялись средняя арифметическая (M) и средняя квадратичная ошибка (m). Для проверки достоверности различий по средним величинам определяли t -критерий Стьюдента при сравнении средних величин. Для проверки различий по абсолютным величинам использовался критерий хи-квадрат (для значений более 10) и критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса (для значений менее 10). Различия оценивали как достоверные начиная со значения $p < 0,05$. Частота встречаемости отдельных нозологических форм на 1000 населения рассчитывалась по следующей формуле:

$$\frac{n \times 1000}{600},$$

где n — количество пациентов с данной нозологией, выявленное в работе.

Результаты

Средний возраст больных, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на реабилитации в Клинике КГМА, составил $61 \pm 9,97$ года. Среди них мужчин 66,5% (399) и женщин — 33,5% (201), средний возраст — $59,35 \pm 9,79$ и $64,28 \pm 9,54$ года соответственно. Диагноз «нестабильная стенокардия» был выставлен у 34% пациентов, из которых 54% (110) составляли мужчины, 46% (94) — женщины, инфаркт миокарда — у 66% исследованных, мужчин среди них было — 73% (289), женщин — 27% (107). Обе группы были сопостав-

лены по возрасту. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 2, различными видами патологий верхних отделов ЖКТ страдали 34% (203) пациентов.

Среди исследованных лиц с острым коронарным синдромом преобладали больные гастритом, который был выявлен у 174 пациентов, что составило 29% от общего числа проанализированных историй болезней. Также следует сказать, что существенное количество больных имели язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки — 64 (11%) пациента и желудка — 43 (7%) пациента, они заняли второе и третье места соответственно. Следует отметить, что значительное число больных страдали такими заболеваниями, как: недостаточность кардии, которой болели 27 (4,5%) человек, дуоденогастральный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также рефлюкс-эзофагит — 17 (3%), 10 (2%) и 13 (2%) пациентов соответственно, у 15 (2,5%) и 14 (2%) лиц с острым коронарным синдромом был верифицирован гастродуоденит и дуоденит соответственно, у 15 (2,5%) больных — суммарно эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты согласуются с данными ряда других авторов [2, 12, 17, 21].

Следует также отметить, что почти 38% больных одновременно имели несколько различных нозологий заболеваний верхних отделов ЖКТ, составляющих от двух до шести.

Обратимся к данным, полученным при оценке распространенности патологии верхних отделов ЖКТ на примере Кировской области. Так, бюллетень «О микронутриентной недостаточности в Кировской области в 2014 году» говорит следующее: частота встречаемости гастритов и дуоденитов состав-

ляет 17,08 на 1000 населения, язвенной болезни — 26,61 на 1000 населения [23]. При сравнении приведенной в бюллетене частоты встречаемости данных нозологий и количества пациентов с этими же заболеваниями в рамках данного исследования (табл. 2), в пересчете на 1000 населения, выявлено, что частота встречаемости данных патологий среди больных, перенесших острый коронарный синдром, составляет 333 больных гастритами, гастродуоденитами и дуоденитами на 1000 населения и 177 пациентов с язвенными дефектами желудка и двенадцатиперстной кишки на 1000 населения, что значительно больше, чем среди всех жителей Кировской области.

Как видно из табл. 2, среди пациентов, страдавших нестабильной стенокардией, выявлено статистически значимо большее число пациентов, имевших патологию верхних отделов ЖКТ, чем среди пациентов с инфарктом миокарда (43% и 29% соответственно, $p < 0,01$), у 37% больных в I группе (нестабильная стенокардия) верифицирован гастрит, а во II группе (инфаркт миокарда) — у 25% пациентов, $p < 0,01$. Существенного различия по язвенным дефектам желудка и двенадцатиперстной кишки в группах с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (21% и 16% соответственно) не выявлено ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание факт встречаемости желудочно-кишечных кровотечений только в группе пациентов с инфарктом миокарда, хотя частота встречаемости операций резекции желудка по поводу язвенной болезни не различалась между группами (табл. 2). Также у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда процент одновременного наличия язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке был аналогичным (3% и 3,5% соответственно, $p > 0,05$).

Дополнительным оцениваемым признаком являлась зависимость встречаемости патологии верхних отделов ЖКТ от места проживания: в городе или на селе.

Частота встречаемости лиц с патологией верхних отделов ЖКТ была существенно выше в городской местности по сравнению с сельской (37% и 26% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 3). Как видно из табл. 3, статистических различий между различными формами заболеваний верхних отделов ЖКТ у городских и сельских жителей не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Полученные в данном исследовании результаты указывают на существенно большую частоту выявления патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов с острым коронарным синдромом, проживающих в Кировской области, чем среди всех жителей данной области. Выявленный факт может быть объяснен возрастными особенностями контингента, перенесшего острый коронарный синдром, средний возраст которого составляет $61,0 \pm 9,97$ года (пожилой возраст по классификации Всемирной организации здравоохранения), также постоянным применением ацетилсалициловой кислоты, курением.

Большее число пациентов, у которых наличествуют заболевания верхних отделов ЖКТ, выявлено среди больных нестабильной стенокардией, чем среди больных с инфарктом миокарда, это, вероятно, связано с тем, что пациенты из I группы (нестабильная стенокардия) имеют значительно больший стаж ишемической болезни сердца и в течение длительного времени принимают ацетилсалициловую кислоту в связи с рецидивирующим ангиальными приступами (по назначению врача или при самостоятельном назначении), а также продолжают курить, находясь на амбулаторном лечении (стационарное лечение может послужить фактором отказа от курения, т. к. на территории лечебно-профилактического учреждения курение запрещено), что усугубляет течение заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Непосредственно в городской местности большую частоту встречаемости патологии верхних отделов ЖКТ среди всех исследованных лиц с острым коронарным синдромом можно объяснить употреблением фастфудов, более высоким уровнем стресса, ритмом жизни, более высоким, чем в сельской местности. Аналогичная тенденция сохраняется и среди пациентов из группы перенесших инфаркт миокарда, а также из группы госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии.

Данная работа выявила необходимость дальнейшего изучения вопроса коморбидности острого коронарного синдрома и патологии верхних отделов ЖКТ с точки зрения оценки влияния курения и приема препаратов ацетилсалициловой кислоты на частоту встречаемости патологии верхних отделов ЖКТ при остром коронарном синдроме.

Выводы

1. У больных острым коронарным синдромом патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречается чаще, чем в целом у жителей области: гастриты, гастродуодениты и дуодениты почти в 20 раз, язвенная болезнь — почти в 7 раз.
2. У лиц с нестабильной стенокардией частота встречаемости патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в 1,5 раза выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.
3. Среди жителей города пациентов с острым коронарным синдромом, имеющих патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в 1,4 раза больше, чем в сельских поселениях. ■

Литература

1. Звенигородская Л. А., Бондаренко Е. Ю. и др. Язвенная болезнь у пожилых: клинические особенности и значение *H. pylori* // Клиническая геронтология. 2007. № 1. С. 9—14.
2. Pellicano R. et al. *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: which directions for future studies? // Crit. Rev. Microbiol. 2003. Vol. 29, № 4. P. 351—359.
3. Wyrobiec G., Helewski K., Stepień M. Ischemic heart disease and chronic *Helicobacter pylori* infection — present views // Wiad. Lek. 2001. Vol. 54, № 11—12. P. 684—692.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. Разработаны и опубликованы в 2011 г. рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Приложение № 2. С. 3—61.
5. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Разработаны и опубликованы в 2013 г. рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал 2014. № 7 (111). С. 7—79.
6. Российские рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Разработаны и опубликованы в 2013 г. Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. URL: http://www.athero.ru/STEMI_VNOKFINAL.pdf.
7. Андреева Т. И. Зачем и как следует помогать пациентам-курильщикам в отказе от курения // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, приложение. № 2. С. 136.
8. McDonagh T. A., Woodward M., Morrison C. E., McMurray J. J. V., Tunstall-Pedoe H., Lowe G. D. O., McColl K. E. L., Dargie H. J. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population // European Heart Journal. 1997. Vol. 18. P. 1257—1260.
9. Murray L. J., Bamford K. B., O'Reilly D. P. J., McCrum E. E., Evans A. L. *Helicobacter pylori*

- infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease and social class // *British Heart Journal*. 1995. Vol. 74. P. 497–501.
10. Дудаева Н. Г., Гречушников В. Б., Бугаева И. О., Тарасова Г. Н., Головачева Т. В. Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae* // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6. № 2. С. 361–364.
 11. Шилов А. М., Марьяновский А. А., Петрухина Н. Б., Зорина О. А. Взаимосвязь метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (парадонит, гастрит, энтероколит) // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 3. С. 32–41.
 12. Козлова И. В., Логинов С. В., Шварц Ю. Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма // Клиническая медицина. 2004. № 9. С. 33–35.
 13. Колобов С. В., Лоранская И. Д., Зайратьянц О. В. и др. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при остром инфаркте миокарда // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 1. С. 95–97.
 13. Логинов С. В., Козлова И. В., Шварц Ю. Г. Показатели реполяризации миокарда, нарушения сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза // Вестник аритмологии. 2005. № 42. С. 57–60.
 14. Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-гемодинамическая характеристика эффективности эрадикационной терапии у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни // Архив внутренней медицины. 2014, № 5 (19), с. 71–75.
 15. De Backer G. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease // *European Heart Journal*. 1997. Vol. 18. P. 1206–1207.
 16. Таранченко Ю. В., Звенигородская Л. А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // *Consilium medicum*. Приложение. Т. 04. № 6. 2002. URL: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/02_06_c/3.shtml.
 17. Пасечников В. Д., Ковалева Н. И., Суханова Т. К., Ивахненко О. И., Сойхер М. И., Слинько Е. И., Позднякова О. Ю. Экстрапищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта: от этиологии к диагностике и лечению. Материалы научно-практической конференции/Под ред. проф. Калинина А. В. М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2001. 65 с.
 19. Ярустовский М. Б. и др. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2004. Т. 14, № 6. С. 33–39.
 20. Васильев Ю. В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца // Лечащий Врач. 2006. № 1. С. 50–58.
 21. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1s при хеликобактериозе // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2008. № 5. С. 4–11.
 22. Павлов О. Н. Носительство *Helicobacter pylori* как скрытый системный фактор риска // Медицинский альманах. 2011. № 4. С. 125–130.
 23. О микронутриентной недостаточности в Кировской области в 2014 г. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области. Киров, 2015. С. 17.

ОДИН НОМЕР

бесплатно















К вопросу применения иммунотерапии в лечении злокачественного наружного отита (клинический случай)

В. Г. Сенченко*

Т. М. Приставко**, кандидат медицинских наук

И. Е. Берест**, ¹, кандидат медицинских наук

* Луганская РКБ, Луганск, Украина

** ГУ Луганский ГМУ, Луганск, Украина

Резюме. Вопросы лечения злокачественного наружного отита актуальны в связи с его неблагоприятным прогнозом. Этиологическим фактором заболевания является *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка). Описан клинический случай эффективного применения антисинегнойной человеческой плазмы в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: злокачественный наружный отит, синегнойная палочка, антисинегнойная человеческая плазма.

Abstract. Issue of treatment of malignant otitis externa remains topical due to its adverse prognoses. The etiologic factor of this disease is a bacterium — *Pseudomonas aeruginosa*. This article describes a clinical case of effective application of pseudomonas human plasma in the treatment of this disease.

Keywords: necrotizing (malignant) external otitis, *Pseudomonas aeruginosa*, pseudomonas human plasma.

Злокачественный наружный отит (ЗНО) — это воспаление наружного слухового прохода с вовлечением в процесс соседних тканей, повреждением костей в ушном канале и в основании черепа. Однако название не связано с принадлежностью данного заболевания к опухолям, а лишь подчеркивает его тяжесть, поэтому в литературе можно встретить и другое название — некротизирующий наружный отит [1]. Впервые ЗНО с сопутствующим остеоитом височной кости, нижней челюсти был описан в 1959 г. [2]. Среди предрасполагающих факторов заболевания многие авторы отмечают два пусковых момента: наличие нарушения целостности кожи наружного слухового прохода у больных группы риска. Повреждения кожи могут быть при чистке уха металлическими предметами, раздражении наружного слухового прохода ушными вкладышами слуховых аппаратов, наушниками, при постоянном попадании воды в ухо («ухо пловца»). К группам

риска относятся пациенты пожилого возраста, с иммунодефицитными состояниями, сахарным диабетом в анамнезе, с онкологическими заболеваниями, после длительной лучевой или химиотерапии, с гиповитаминозами [1, 3–7].

Многие авторы придерживаются мнения, что этиологическим фактором данного заболевания является условно-патогенная грамотрицательная бактерия — *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) [8, 9]. Это бактерия в форме палочки с закругленными концами, размером от 0,5 до 1 мкм, подвижна, плотной капсулы не имеет, спор не образует, является облигатным аэробом — размножается при доступе кислорода, повышенной влажности. При бактериологическом обследовании растет на специальных питательных средах (мясопептонный агар — МПА, мясопептонный бульон — МПБ и другие), где при ее росте появляются синевато-зеленоватые колонии со свечением (флюоресцирующие), имеющие запах жасмина. Наличие у большинства ее штаммов поверхностных ворсинок обеспечивает адгезию к клеткам, патогенное действие

обусловлено образованием экзотоксинов (экзотоксин А, цитотоксин и др.) и высвобождением эндотоксинов при цитолизе клеток [8]. Инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, плохо поддаются антибактериальной терапии в связи с множественной ее резистентностью, передаваемой R-плазмидами, а также за счет способности образовывать вокруг своих колоний слизеподобную капсулу — гликокаликс. *Pseudomonas aeruginosa* устойчива к действию многих антибиотиков, цефалоспоринов и фторхинолонов, что затрудняет эффективность лечебных мероприятий у больных [9–13].

Инфицирование и возникновение инфекции происходит в три стадии: 1) прикрепление синегнойной палочки к поврежденной ткани и размножение ее в месте прикрепления (первичный очаг инфекции); 2) распространение инфекции в глубокие ткани — так называемая локальная инфекция; 3) проникновение возбудителя в кровь с развитием бактериемии и распространением инфекции на другие органы и ткани (септицемия).

Злокачественный наружный отит относится к тяжелым заболеваниям

¹ Контактная информация:
i_berest@mail.ru

ям, начинается с поражения кожи наружного слухового прохода и образования грануляций, чаще на границе хрящевого и костного отделов. Причиной некротических явлений является некротизирующий васкулит с вовлечением всей стенки сосуда. Затем процесс распространяется на хрящ, височную кость и основание черепа, близлежащие мягкие ткани, на околоушную железу. Больных беспокоит постоянная боль в ухе, гноетечение из него, наличие инфильтратов мягких тканей в околоушных областях, увеличение регионарных лимфатических узлов, при вовлечении в процесс височно-нижнечелюстного сустава — тризм жевательной мускулатуры. Нередки такие осложнения, как мастоидит, петрозит, остеомиелит височной кости, паралич лицевого нерва, поражения IX–XI черепных нервов. Летальность при отсутствии поражения черепных нервов не превышает 10%, при параличе лицевого нерва достигает 50%, а при множественных параличах черепных нервов превышает 80% [1]. Иногда смертельный исход наступает от сепсиса.

В 1987 г. Питер Фридман и Девид Кохен описали диагностические критерии ЗНО, которые разделили на две категории: обязательные и дополнительные [14]. К обязательным относятся боль, отек, экссудация, грануляции, наличие изменений в костных структурах, выделение синегнойной палочки в бакпосевах и отсутствие эффекта от местного лечения в течение недели. Дополнительные критерии — наличие сахарного диабета, пожилой возраст, вовлечение в процесс черепных нервов. Для постановки диагноза у больного должны присутствовать все обязательные признаки, наличие только одного-двух обязательных критериев вместе с дополнительными не является основанием для подтверждения ЗНО.

Вопросы лечения ЗНО остаются актуальными в связи с длительным рецидивирующим течением данного заболевания, неблагоприятным прогнозом [1–5]. В рекомендациях обязательно назначение антибиотиков, обладающих антисинегнойным спектром, — аминогликозиды, фторхинолоны, цефтазидим, цефепим, имипенем/циластатин в больших дозировках [1–5]. Длительность антибиотикотерапии индивидуальна, необ-

ходимо учитывать клинические данные (регресс симптомов, уменьшение СОЭ в клиническом анализе крови). Если консервативное лечение малоэффективно, прибегают к широкому хирургическому вмешательству — удаляют все некротизированные ткани, включая хрящи, кость, околоушную железу.

Продолжающиеся клинические исследования направлены на определение наиболее эффективных методов лечения синегнойной инфекции. Одним из основных направлений новых разработок являются исследования лечебных свойств вакцины и плазмы гипериммунизированных доноров при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* [15]. Теоретической основой попытки введения вакцин или иммунных сывороток для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, стали исследования, проведенные в середине 50-х гг. Исследования показали, что антитела в препаратах человеческого γ -глобулина оказывают защитное действие при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у мышей. Дальнейшие исследования были направлены на получение безопасной иммуногенной вакцины против *Pseudomonas aeruginosa*, эффективной в отношении всех типов инфекции, рассматривалась иммуногенность различных факторов вирулентности, изучались различные пути введения вакцины (пероральный, назальный). На данный момент широко используют антисинегнойную плазму при лечении пациентов с тяжелыми ожогами, хроническими инфекциями дыхательных путей, мочеполовой системы, что приводит к значительному снижению смертности данных пациентов и уменьшению частоты возникновения сепсиса [15].

Учитывая опыт применения иммунотерапии при лечении данной инфекции, нами была успешно использована антисинегнойная человеческая плазма у больного со злокачественным наружным отитом. Описание данного клинического случая приводим ниже.

Больной П., 74 года, поступил в ЛОР-отделение Луганской республиканской клинической больницы с жалобами на интенсивные боли в обоих ушах, иррадиирующие в область сосцевидного отростка, угол нижней челюсти, височную область.

Со слов больного вышеуказанные жалобы появились около месяца назад

после промывания серных пробок прохладным раствором. Обратился за медпомощью по месту жительства, был госпитализирован в ЛОР-отделение, где в течение двух недель прошел курс лечения: антибиотикотерапия (линкомицин 30% — 2,0 в/м 2 раза в день № 5, цефтриаксон 1,0 в/м 2 раза в день № 10), гипосенсибилизирующая терапия (30% тиосульфат натрия — 5,0 в/в 1 раз в день № 5), местно использовались мазь Тримистин, ушные капли с ципрофлоксацином. Отмечался положительный эффект, однако через 2 недели после выписки у больного отмечалось резкое ухудшение состояния, в связи с чем был направлен на консультацию к ЛОР-врачу Луганской республиканской клинической больницы.

При поступлении АД 130/90 мм рт. ст., пульс — 78 в минуту. Температура тела 37,3 °С. При осмотре ЛОР-органов у больного выраженный воспалительный процесс, отек, инфильтрация кожи наружных слуховых проходов, с обилием грануляций с обеих сторон, серозно-гнойным отделяемым, наличием инфильтратов, которые занимали заушную область, околоушную область и углы нижних челюстей с обеих сторон, выраженный болевой синдром. Слева в области верхнезадней стенки наружного слухового прохода очаги с гнойным распадением в центре (антральные свищи?). Барабанные перепонки не обозримы. Слух резко снижен с обеих сторон (шепотная речь — 0 м, разговорная речь — 1,0 м, по данным аудиометрии — нарушения слуха по кондуктивному типу). Другие ЛОР-органы без особенностей.

В клиническом анализе крови: эритроциты — $4,81 \times 10^{12}/л$, Нб — 149 г/л, лейкоциты — $13,8 \times 10^9/л$, п — 9%, с — 68%, э — 1%, л — 18%, м — 4%, СОЭ — 32 мм/ч. Сахар крови — 4,6 ммоль/л. Кровь на RW — отрицательная. Биохимические анализы в норме.

При проведении больному рентгенографии сосцевидных отростков по Шюллеру с контрастированием свищевых ходов был диагностирован двухсторонний мастоидит, слева подтверждено наличие антральных свищей.

Для исключения отогенных внутричерепных осложнений больному была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным усилением. Заключение: преимущественно внутренняя, больше слева, гидроцефалия легкой степени.

В результатах бактериологического исследования отделяемого из ушей при поступлении отмечался обильный рост синегнойной палочки, чувствительной к цефтриаксону, офлоксацину, норфлоксацину.

Учитывая, что процесс начался с воспаления наружных слуховых проходов, в посевах из ушей обнаружена *Pseudomonas aeruginosa*, наличие грануляций, очагов деструкции кости, больному, согласно обязательным критериям Фридмана–Кохена [14], был выставлен диагноз: злокачественный двухсторонний наружный отит, осложненный мастоидитом с обеих сторон.

Вследствие неэффективности проводимого консервативного лечения больному была произведена двухсторонняя антротомастоидотомия. При операции наружный слуховой проход слева в его костной части был отслоен гнойным экссудатом от кости, здесь же содержалось большое количество грануляций, которые были взяты на гистологическое исследование. Слева в антруме — жидкий гной, верхушечные клетки сосцевидного отростка кариозно изменены, кость была размягчена, кровоточила, были взяты образцы на гистологическое исследование. Справа в антруме скудное серозное отделяемое, грануляции. В образцах для гистологического исследования грануляционная и костная ткань с очаговым воспалительным инфильтратом.

В послеоперационном периоде осложнений не было. Антибактериальная терапия была назначена с учетом антибиотикограммы. Проводилась гипосенсибилизирующая терапия, местно использовали мазь Офлокаин, бетадин, компрессы на заушную и околоушную область с растворами эктерицида и димексида в разведении 1:4, курс эндоауральной лазеротерапии. При повторных посевах отделяемого из ушей отмечался скудный рост синегнойной палочки, добиться полной элиминации возбудителя при посевах не удалось. В то же время клинически выделения из ушей полностью прекратились, улучшился слух: шепотная речь на оба уха — 1,0 м, разговорная более 6,0 м, при выписке воспалительный процесс кожи наружных слуховых проходов с обеих сторон регрессировал.

Повторно больной был госпитализирован через 2 недели с жалобами на возобновление гноетечения из ушей, зуд

в ушах, снижение слуха. При осмотре гиперемия и отек кожи, наличие грануляционной ткани, гнойного отделяемого в обоих наружных слуховых проходах.

В результатах бактериологического исследования отделяемого из ушей отмечается обильный рост синегнойной палочки, но уже нечувствительной к цефтриаксону, слабо чувствительной к офлоксацину, норфлоксацину. Учитывая рецидив и тяжесть заболевания, больному был назначен курс лечения антисинегнойной человеческой плазмой. Плазму вводили внутривенно, капельно, в строгом соблюдении правил асептики и антисептики из расчета суточной дозы 3–6 мл на 1 кг массы больного трехкратно через день [16]. Аллергической реакции, осложнений на введение препарата крови не отмечалось. Было произведено удаление грануляционной ткани из наружных слуховых проходов, местно использовали раствор бетадина.

Больной был выписан из отделения на 10-й день в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации: избегать попадания воды в уши, отказ от чистки ушей, в том числе ватными палочками, обращение к оториноларингологу при появлении первых признаков заболевания. При динамическом наблюдении за больным в течение двух лет рецидивов заболевания не было.

Приведенные результаты применения антисинегнойной человеческой плазмы в лечении злокачественного наружного отита показали эффективность иммунотерапии, что выражалось в быстром и стойком клиническом эффекте.

Учитывая актуальность вопросов лечения заболеваний, вызванных синегнойной инфекцией, считаем, что наш опыт применения иммунотерапии при данной инфекции вызовет интерес у врачей-клиницистов разных специальностей и даст продолжение клиническим исследованиям, направленным на определение наиболее эффективных методов лечения синегнойной инфекции. ■

Литература

1. Бобров В. М. Некротический (злокачественный) наружный отит // Вестник оториноларингологии. 2011. № 3. С. 71–72.
2. Meltzer P. E., Kelemen G. Pyocutaneous

- osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma // Laryngoscope. 1959. 169. P. 1300–1316.
3. Гардыга В. В., Барцховский А. И. Два наблюдения злокачественного наружного отита // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1994. № 2. С. 64–65.
4. Ophir Handzel, Doron Halperin. Necrotizing (Malignant) External Otitis // Am Fam Physician. 2003. 15. Vol. 68 (2). P. 309–312.
5. Drew S. J., Himmelfarb R., Sciubba J. J. Invasive (malignant) external otitis progressing to osteomyelitis of the temporomandibular joint: a case report // J Oral Maxillofac Surg. 1993. 51. P. 429–431.
6. Дунайвицер Б. И. Некротический наружный отит // Вестник оториноларингологии. 1985. № 1. С. 71–72.
7. Рыбальченко К. Д., Чекрыгина Н. И. Некротический наружный отит у больных сахарным диабетом // Вестник оториноларингологии. 1981. № 2. С. 69–70.
8. Chastre J, Trouillet J. L. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*) // Seminars in Respiratory Infectious. 2000. 15. P. 287–298.
9. Kovacs K, Patterson D. L., Yu V. L. Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*: Skin and Soft Tissue, Ear, and Eye Infections; Meningitis; and Clinical Syndromes of Febrile Neutropenic and HIV Patients // Infect Med. 1998. 15. P. 464–478.
10. Костышин А. Т. Наш опыт лечения больных гранулирующим наружным отитом // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1984. № 1. С. 64–65.
11. Tacconelli E., Tumbarello M., Bertagnolio S. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology // Emerging Infectious Diseases. 2002. 8. P. 220–221.
12. Cooper M. A., Andrews J. M., Wise R. Ciprofloxacin resistance developing during treatment of malignant otitis externa // J Antimicrob Chemother. 1993. 32. P. 163–164.
13. Козлов П. С. Нозокомиальные инфекции. Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. М.: Изд-во РЦ «Фармединфо», 2002. С. 143–146.
14. Cohen D., Friedman P. The diagnostic criteria of malignant external otitis // Journal of Laryngology and Otology. 1987. Vol. 101 (3). P. 216–221.
15. Döring G., Pier G. B. Vaccines and immunotherapy against *Pseudomonas aeruginosa* // Vaccine, 2008. Vol. 26 (8). P. 1011–1024.
16. Хватов В. Б., Здановская Л. К., Бодрова Г. Н. Инструкция по применению плазмы антисинегнойной антитоксической человека (*Plasma antipseudomonas antitoxicum human*), утверждена МЗ РФ М. 1992.

Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ

Ю. М. Колонтарева¹

Е. Н. Барабанова, кандидат медицинских наук

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Москва

Резюме. Ингаляционные бронходилататоры являются основой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Эти препараты обеспечивают бронходилатацию различными путями: бета-2-агонисты за счет стимуляции бета-2-адренорецепторов, антихолинергические препараты — за счет блокады мускариновых рецепторов. Комбинированные бронхолитики длительного действия оказывают дополнительный эффект на функцию легких и, как следствие, на клинические параметры заболевания. В данной статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности двойных бронходилататоров.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, вилантерол/умеклидиний.

Abstract. Inhaled bronchodilators are the basis of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilation can be reached in two different ways: by stimulation of beta2-adrenoreceptors and inhibition of M3-cholinoreceptors. Combined long acting bronchodilators show additional effect on lung function and clinical outcomes of the disease. This article covers the issues of efficacy and safety of different combined bronchodilators.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, double bronchodilatation, vilanterol.

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) рассматривает ингаляционные бронхолитики длительного действия в качестве основы длительной поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). GOLD рекомендует применение как длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), так и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у всех категорий больных, в том числе в качестве монотерапии первой линии у лиц с выраженными симптомами и низким риском обострений (группа В). При этом, по мнению экспертов, в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу превосходства антихолинергических средств над β_2 -агонистами либо наоборот. Преимущество в каждом конкретном случае отдается тому классу медикаментов, при использовании которого

больной испытывает большее симптоматическое улучшение [1].

Комбинация бронхолитиков разных классов в настоящее время предусмотрена в качестве альтернативной терапии (второй линии) в группах В, С и D. Однако эксперты GOLD признают, что сочетание бронхолитиков с разным механизмом действия может повысить эффективность бронходилатации при равном или даже меньшем количестве побочных эффектов [1]. Предложено несколько объяснений преимущества такой комбинации. Во-первых, ее отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на M1- и M3-мускариновые рецепторы, ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного цАМФ и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, возможно, вследствие синергизма на внутриклеточном уровне [2]. Во-вторых, эффект такой комбинации не зависит от циркадной активности симпатиче-

ской и парасимпатической систем [3]. В-третьих, назначение антихолинергических препаратов позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию выработки ацетилхолина на фоне применения β_2 -агонистов [4].

Клинические подтверждения эффективности комбинированной бронходилатации появились еще в 2005 г. [5]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сочетание бронхолитиков разных фармакологических классов приводит к достоверно большему улучшению функции легких, а также других значимых параметров (спирометрическая емкость вдоха, одышка, симптомы, частота применения препаратов для купирования затрудненного дыхания, общее состояние здоровья) в сравнении с отдельными компонентами. Вместе с тем пока что остается недостаточной доказательная база, позволяющая судить о большей эффективности комбинаций в отношении предотвращения обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией ДДАХ [6].

В настоящее время Европейской медицинской ассоциацией (European Medicines Agency, EMA)

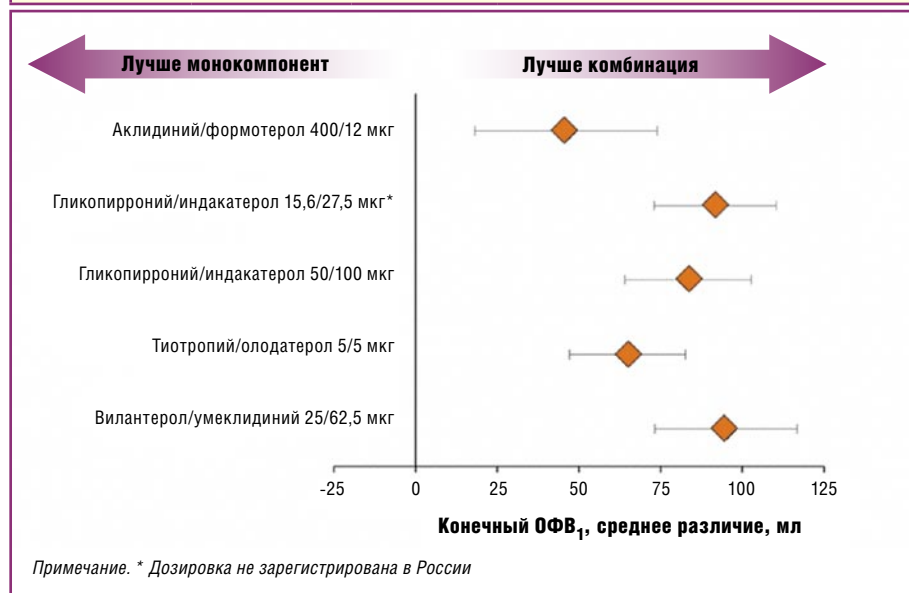
¹ Контактная информация:
yuliya.m.kolontareva@gsk.com

Таблица 1

Резюме клинических исследований комбинаций ДДБА/ДДАХ [7]

ДДБА/ДДАХ	Коммерческое название	Препарат сравнения	Достоверные различия с препаратом сравнения
Тиотропий/ олодатерол	Спиолто® Респимат®	Плацебо	Повышает конечный ОФВ ₁ , достигает МКЗР, улучшает счет баллов SGRQ
		Монотерапия	Повышает конечный ОФВ ₁
Аклидиний/ формотерол	Дуаклир Дженуэйр®	Плацебо	Повышает конечный ОФВ ₁ , улучшает ТИО
		Монотерапия	Повышает конечный ОФВ ₁ , улучшает ТИО
Вилантерол/ умеклидиний	Аноро® Эллипта®	Плацебо	Повышает конечный ОФВ ₁ , достигает МКЗР, улучшает счет баллов SGRQ
		Монотерапия	Повышает конечный ОФВ ₁
		Тиотропий	Повышает конечный ОФВ ₁ , достигает МКЗР
Гликопирроний/ индакатерол	Ультибро® Бризхалер®	Салметерол/ Флутиказон	Повышает конечный ОФВ ₁
		Плацебо	Повышает конечный ОФВ ₁ , улучшает счет баллов SGRQ
		Монотерапия	Повышает конечный ОФВ ₁

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; МКЗР — минимальное клинически значимое различие (для ОФВ₁ — 100 мл); SGRQ — вопросник госпиталя Святого Георгия для оценки качества жизни; ТИО — транзитный индекс одышки.



Примечание. * Дозировка не зарегистрирована в России

Рис. 1. Влияние фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на изменение конечного ОФВ₁ в сравнении с индивидуальными компонентами [6]

и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрены четыре фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ (табл. 1). Две из них (вилантерол/умеклидиний (ВИ/УМЕК) и тиотропий/олодатерол) разработаны для применения 1 раз в сутки. Аклидиний/формотерол имеет режим дозирования 2 раза в сутки. Фиксированная комбинация гликопирроний/индакатерол предназначена для использования 1 раз в сутки в Европе, но в США она одобрена для двукратного применения в течение суток. Еще одна комбинация — гли-

копирроний/формотерол — проходит клинические исследования [7]. Все четыре комбинации, одобренные для применения в Европе и США, зарегистрированы и в России [8].

Сравнение комбинированных бронхолитиков

В отсутствие опубликованных результатов прямых сравнительных исследований комбинированных бронхолитиков делать выводы относительно преимуществ той или иной комбинации можно лишь по данным метаанализов или руководствуясь индивидуальными характеристиками препарата (например, особенно-

стями входящих в его состав молекул и устройства доставки).

Систематический обзор и мета-анализ данных об эффективности и безопасности различных комбинаций ДДБА/ДДАХ L. Calzetta и соавт. был опубликован в феврале 2016 г. в журнале Chest [6]. Он включал результаты 22 рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных в период с 2013 по 2015 г., в которых приняли участие 23 168 больных ХОБЛ. Первичной конечной точкой являлось изменение конечного ОФВ₁ от исходного уровня на фоне лечения ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами или любым другим бронхолитиком, вторичными конечными точками — влияние ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами на транзитный индекс одышки (ТИО) и качество жизни больных ХОБЛ по данным вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ). Оценивались также безопасность терапии в целом и частота нежелательных явлений (НЯ) со стороны сердечно-сосудистой системы.

Применение каждой из комбинаций приводило к значительно большему улучшению ОФВ₁ в сравнении с отдельными компонентами. Достоверных различий между препаратами выявлено не было. Авторы обзора установили своеобразный «градиент эффективности» — распределение препаратов от наиболее выраженного изменения ОФВ₁ до наименее выраженного. Комбинации распределились следующим образом: ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг (референтный препарат) ~ гликопирроний/индакатерол 15,6/27,5 мкг (-3 мл) > гликопирроний/индакатерол 50/110 мкг (-12 мл) > тиотропий/олодатерол 5/5 мкг (-30 мл) > аклидиний/формотерол 400/12 мкг (-49 мл).

Эффективность комбинаций в сравнении с монокомпонентами представлена на рис. 1.

Все исследованные комбинации приводили к небольшому, но статистически достоверному ($p < 0,001$) улучшению транзитного индекса одышки в сравнении с монокомпонентами. Шансы достижения клинически значимого различия с исходным показателем оказались более чем на 30% выше в сравнении с монотерапией для ВИ/УМЕК, аклидиния/формотерола, гликопиррония/индакатерола и ($p < 0,001$). Для тиотропия/олодатерола и гликопиррония/формотерола не было обнаружено доступных дан-

ных в исследованиях, подходящих для метаанализа.

Счет баллов вопросника госпиталя Святого Георгия достоверно снижался при терапии всеми комбинированными препаратами в сравнении с одним бронхолитиком ($p < 0,05$). Доля больных с клинически значимым ответом по этому показателю была в 1,2–1,3 раза больше в сравнении с монотерапией для ВИ/УМЕК, гликопиррония/индакатерола и тиотропия/олодатерола ($p < 0,01$). Применение комбинации аклидиния/формотерол не приводило к достоверному увеличению доли больных, ответивших на лечение.

Аклидиний/формотерол и тиотропий/олодатерол не повышали риска серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и крупных сердечно-сосудистых событий в сравнении с отдельными компонентами. ВИ/УМЕК проявил тенденцию к протективному эффекту в отношении СНЯ ($p = 0,057$), а для гликопиррония/индакатерола протективный эффект оказался достоверным ($p < 0,05$). Однако анализ отдельных дозировок для каждой комбинации продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы с монокомпонентами (рис. 2).

Главным выводом метаанализа стало заключение о том, что все препараты ДДБА/ДДАХ приводят к значительно большему улучшению функции легких в сравнении с монотерапией любым бронхолитиком. Влияние их на другие исследуемые параметры не всегда достаточно хорошо изучено или описано, но и в этом случае имеются доводы в пользу их клинического преимущества.

ВИ/УМЕК: фармакологическая характеристика молекул

Из всех фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ первой в России в 2014 г. была зарегистрирована комбинация ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг под торговым названием Аноро® Эллипта®. Препарат интересен как с точки зрения клинической доказательной базы, так и с точки зрения системы ингаляционной доставки — порошкового ингалятора Эллипта®.

Обе молекулы, входящие в состав препарата, — умеклидиния бромид и вилантерол — обладают 24-часовой эффективностью. Умеклидиний — новый антихолинергический препарат с сильным сродством к М3-мускариновым

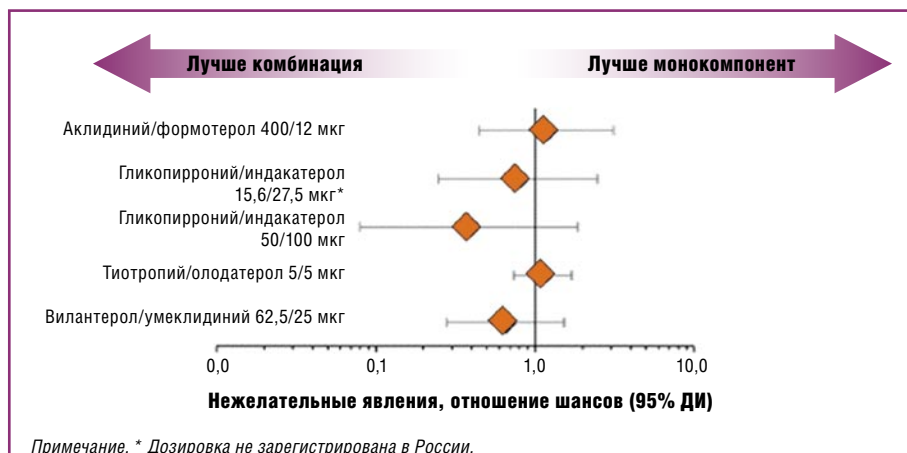


Рис. 2. Влияние комбинаций ДДБА/ДДАХ на риск СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (с учетом дозировок) [6]

Таблица 2
Сравнительные характеристики β_2 -агонистов длительного действия [13]

β_2 -агонист	Коэффициент селективности β_2/β_1	Коэффициент селективности β_2/β_3
Вилантерол	2400	1000
Салметерол	3000	2100
Формотерол	150*	59*
Индакатерол	16*	20*

Примечание. * $p < 0,0001$ по сравнению с вилантеролом.

рецепторам. Время до достижения максимальной плазменной концентрации C_{max} при первом введении составляет 5–15 мин, при повторном введении — 5–7 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного умеклидиния в среднем составляет 13% с учетом незначительного всасывания вещества в полости рта [9]. Связывание умеклидиния с белками плазмы крови человека *in vitro* в среднем составляет 89%, время полувыведения препарата — 27 часов. Подобные фармакологические характеристики умеклидиния являются важными для обеспечения относительно быстрого и непрерывного 24-часового эффекта бронходилатации [10].

Вторая молекула, входящая в состав препарата, — вилантерол — относится к классу ДДБА. Его селективность к β_2 -адренорецепторам по данным исследований *in vitro* выше, чем у формотерола, индакатерола и сальбутамола и сходна с салметеролом (табл. 2) [11]. У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола средняя C_{max} достигалась через 5–15 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола составляла около 27%. Связывание с белками плазмы крови человека *in vitro* составило в среднем 94% [9]. В клинических исследованиях применение вилантерола в дозе 25 мкг

у пациентов с ХОБЛ в первый день приема уже через 6 мин увеличивало ОФВ₁ на > 100 мл от исходного [12].

Клиническая эффективность вилантерола/умеклидиния

Клинические исследования, проведенные с целью регистрации препарата, оценивали влияние комбинации ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг и в дозе 25/125 мкг на показатели спирометрии, а также на клинические показатели — такие как тяжесть одышки, качество жизни, частота применения быстродействующих препаратов для купирования симптомов и частота обострений. В качестве препаратов сравнения выступали отдельные компоненты (вилантерол и умеклидиний), плацебо, а также стандартный препарат для базисной бронходилатационной терапии ХОБЛ — тиотропия бромид в дозе 18 мкг [14–16]. В ходе исследований было обнаружено, что более высокая доза ВИ/УМЕК (25/125 мкг) не обладает существенным преимуществом, в связи с чем было принято решение зарегистрировать во всех странах мира только одну дозировку 25/62,5 мкг (доставленная доза 22/55 мкг).

Традиционным спирометрическим показателем для объективной оценки влияния терапии на функцию внеш-



Рис. 3. Среднее изменение конечного ОФВ₁ от исходного в день 169 [16, 17]

него дыхания у пациентов с ХОБЛ является объем форсированного выдоха за 1 сек. При этом для препаратов, обладающих 24-часовой эффективностью, важно продемонстрировать сохранение улучшения ОФВ₁ на исходе действия дозы, то есть через 23 ч 15 мин — 23 ч 45 минут после совершения ингаляции. Данный показатель называется конечным ОФВ₁.

Для оценки влияния комбинации ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг на функцию легких пациентов с ХОБЛ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью 24 недели [15]. Эффективность комбинации сравнивалась с монотерапией каждым компонентом и с плацебо. В исследование были включены 1532 пациента (ITT-популяция). Улучшение конечного ОФВ₁ на 169-й день исследования составило 167 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$).

Улучшение ОФВ₁ во время первого измерения (через 15 минут) в первый день терапии составило 112 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$) и превышало минимальное клинически значимое изменение ОФВ₁, которое ощущается пациентами (100 мл). Максимальное (пиковое) изменение ОФВ₁ в течение первых 6 часов после ингаляции при применении ВИ/УМЕК 25/62,5 составляло 273 мл в сравнении с исходным значением.

При терапии фиксированной комбинацией было также зарегистрировано достоверное улучшение функции легких (конечный ОФВ₁) на 169-й день в сравнении с монотерапией умеклидинием (0,052 л, $p = 0,004$) и вилантеролом (0,095 л, $p < 0,001$). При оценке

клинических параметров было выявлено, что фиксированная комбинация ВИ/УМЕК в сравнении с плацебо достоверно уменьшала одышку при физической нагрузке (1,2 ЕД по шкале TDI, $p < 0,001$), а также улучшала качество жизни (-5,5 баллов по вопроснику SGRQ, $p < 0,001$) и снижала потребность в ингаляциях салбутамола для купирования симптомов ХОБЛ (-0,9 ингаляции в сутки, $p < 0,001$). В то же время не было получено достоверных отличий между фиксированной комбинацией ВИ/УМЕК и отдельными компонентами в отношении клинических показателей.

Частота НЯ, связанных с проводимой терапией, а также частота клинически значимых изменений показателей сердечно-сосудистой системы не различались между группами активной терапии и плацебо.

Сравнительные исследования вилантерола/умеклидиния с тиотропием

Наибольший интерес представляют результаты сравнения комбинации ВИ/УМЕК с активным контролем — тиотропием (ТИО). В сравнительном исследовании M. R. Maleki-Yazdi и соавт. сравнивалась эффективность и безопасность комбинации ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг и монотерапии ТИО (18 мкг) у 905 пациентов с ХОБЛ [17]. Исследование длилось 24 недели, в него были включены пациенты со среднетяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ из восьми стран мира, включая Россию.

В отношении первичной конечной точки — конечного ОФВ₁ в день 169 —

разница между группами ВИ/УМЕК и ТИО составила 0,112 л ($p < 0,001$), что представляло собой клинически значимое изменение. Такой же результат был получен в отношении средневзвешенного ОФВ₁ за период 0–6 ч в день 168: различие между комбинацией ВИ/УМЕК и ТИО составило 105 мл ($p < 0,001$). Среднее время развития бронхолитического эффекта, определяемое как увеличение ОФВ₁ на 100 мл и более, было меньшим в группе ВИ/УМЕК (19 мин в сравнении с 31 мин в группе ТИО).

В отношении клинических показателей также наблюдались достоверные различия между группами терапии. Достоверная разница по сумме баллов вопросника госпиталя Святого Георгия регистрировалась в дни 24, 84 и 168 и в день 168 составила 2,1 балла ($p = 0,006$). Разница в количестве ингаляций препаратов «неотложной помощи» в сутки составила 1,4 ($p = 0,022$).

Общая частота НЯ не различалась между группами (44% в группе ВИ/УМЕК, 42% — в группе ТИО). Количество сосудистых НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, представлявших особый интерес, составило 2% в обеих группах.

Улучшение функции легких на фоне применения комбинированного бронхолитика по сравнению с монокомпонентным препаратом еще более выражено у пациентов, ранее не получавших базисной терапии. В объединенном *post-hoc* анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований [16, 17] по сравнению комбинации ВИ/УМЕК с отдельными компонентами и ТИО была выделена субпопуляция пациентов, не получавших поддерживающей терапии перед началом участия в соответствующих исследованиях. В данную подгруппу вошли 533 пациента с ХОБЛ, при этом ТИО был назначен 258 пациентам, а комбинация ВИ/УМЕК — 275 пациентам.

В общей популяции трех исследований разница между группами по уровню конечного ОФВ₁ к концу исследования составила 95 мл (116 мл в группе ТИО и 211 мл в группе ВИ/УМЕК, $p < 0,001$). В то же время среди пациентов, ранее не получавших поддерживающей терапии, улучшение в группе ВИ/УМЕК было еще более выраженным и составило 146 мл (252 мл в группе ВИ/УМЕК и 107 мл в группе ТИО) (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о пользе более раннего назначения комбинированной бронходилатационной терапии пациентам с симптомами ХОБЛ. Оптимальная бронходилатация, обеспечиваемая сразу же при предъявлении пациентом жалоб на наличие выраженных симптомов, позволит максимально улучшить функцию легких и стабилизировать состояние пациента.

Клинически значимое ухудшение. Оценка влияния моно- и комбинированной бронходилатационной терапии

Надо отметить, что статистически достоверное улучшение пациент-ориентированных клинических исходов (качество жизни, выраженность одышки, частота обострений ХОБЛ) отмечалось не во всех исследованиях по сравнению ДДАХ/ДДБА и монотерапии [16–19]. Более того, величина этих изменений могла быть ниже общепринятого порога минимального клинически значимого различия (МКЗР) [20]. Однако, как полагают многие авторы, уровни МКЗР изначально были определены для сравнения активного препарата с плацебо. При сравнении двух групп активной терапии максимально возможная разница, вполне вероятно, может оказаться меньшей, чем МКЗР.

В ходе ретроспективного анализа двух РКИ ВИ/УМЕК у больных симптоматической ХОБЛ без частых обострений в анамнезе [4, 6] была впервые исследована возможность применения нового комплексного параметра для оценки эффективности терапии ХОБЛ — клинически значимого ухудшения (КЗУ). Авторы данной концепции основывались на том, что долгосрочный прогноз при ХОБЛ определяется такими показателями, как функция легких, статус здоровья и частота обострений заболевания. Под КЗУ понимали выявление у пациента любого из следующих критериев ухудшения течения заболевания, основанных на известных МКЗР [20–22]:

- 1) снижение конечного ОФВ₁ на ≥ 100 мл от исходного значения;
- 2) ухудшение качества жизни, определяемое как увеличение суммы баллов вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) на ≥ 4 от исходного значения;
- 3) развитие среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ на фоне тера-

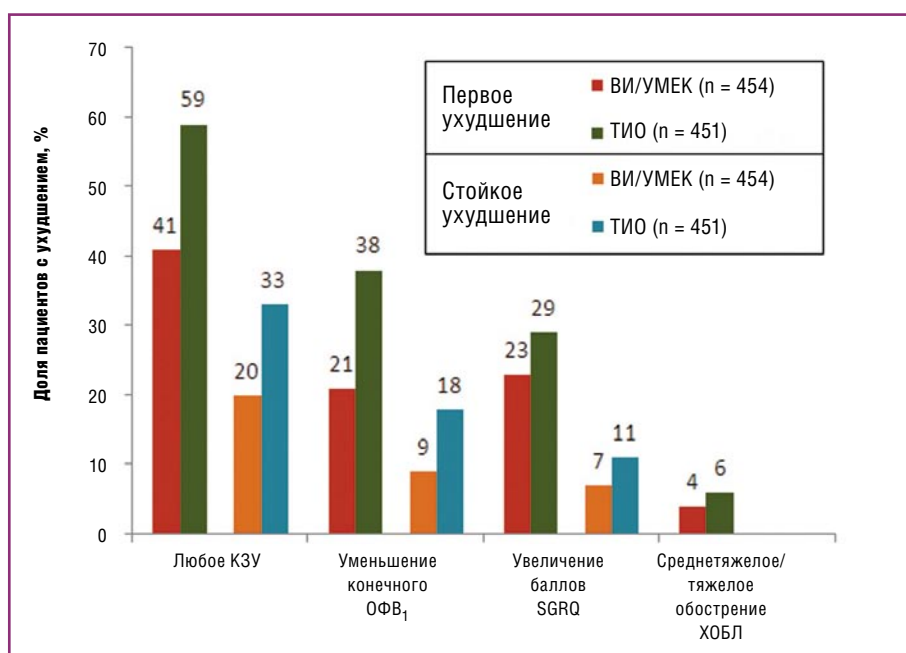


Рис. 4. Пропорция пациентов с клинически значимым ухудшением в исследовании В [23]

пии. Обострением считали резкое нарастание симптомов ХОБЛ, потребовавшее применения пероральных глюкокортикостероидов, антибиотиков, лечения в отделении неотложной помощи или госпитализации.

Цель ретроспективного анализа двух исследований, проведенного D. Singh и соавт. [23], состояла в том, чтобы определить, увеличивает ли фиксированная комбинация ВИ/УМЕК время до развития КЗУ у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо или монокомпонентными бронходилататорами длительного действия. Общая популяция включала 1532 пациента в исследовании А [16] и 905 пациентов в исследовании В [17]. Демографические признаки и исходные показатели течения ХОБЛ не имели достоверных различий между всеми группами сравнения.

В исследовании А ВИ/УМЕК уменьшал риск развития первого ухудшения, определявшегося как появление любого из компонентов КЗУ, на 63% в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), на 33% в сравнении с ВИ ($p < 0,001$) и на 20% в сравнении с УМЕК ($p < 0,05$). В сравнительном исследовании с тiotропиумом (исследование В) частота наступления КЗУ составила 41% в группе ВИ/УМЕК и 59% в группе ТИО [23] (рис. 4). Терапия ВИ/УМЕК уменьшала риск развития КЗУ в сравнении с ТИО на 43% ($p < 0,001$). При этом было отмечено достоверное сни-

жение риска КЗУ по всем трем параметрам ($p < 0,05$).

Стойким КЗУ считалось такое ухудшение, когда указанные отклонения выявлялись на двух или более последовательных визитах пациента с интервалом в 4 недели или же на большей части всех последующих визитов. Стойким ухудшением считали также развитие среднетяжелого/тяжелого обострения, так как оно служило критерием выведения пациентов из исследования согласно протоколу. ВИ/УМЕК уменьшал риск развития стойкого КЗУ на 47% в сравнении с ТИО ($p < 0,001$), при этом стойкое КЗУ развивалось с частотой 20% в группе ВИ/УМЕК и 33% в группе ТИО [23].

Обострения ХОБЛ и быстрое снижение функции легких — известные индикаторы плохого долгосрочного прогноза для больных ХОБЛ [24–28]. Ухудшение качества жизни, соответствующее увеличению суммы баллов вопросника SGRQ в течение одного года на величину, превышающую МЗКР, повышает риск госпитализаций и летальности в течение двух последующих лет [29]. Выраженность этих показателей, характеризующих ухудшение течения ХОБЛ, может иметь значительные индивидуальные различия. Предложенный комплексный параметр КЗУ представляет собой интересную возможность для сравнительной оценки групп пациентов, получающих активное лечение, но нуждается в валидации и апробации. В данном

исследовании этот параметр впервые был использован для сравнения одного комбинированного и нескольких монокомпонентных бронхолитиков и позволил подтвердить, что двойная бронходилатация обеспечивала наилучшую профилактику ухудшения ХОБЛ с течением времени — вероятно, за счет стабильности увеличения про-света дыхательных путей.

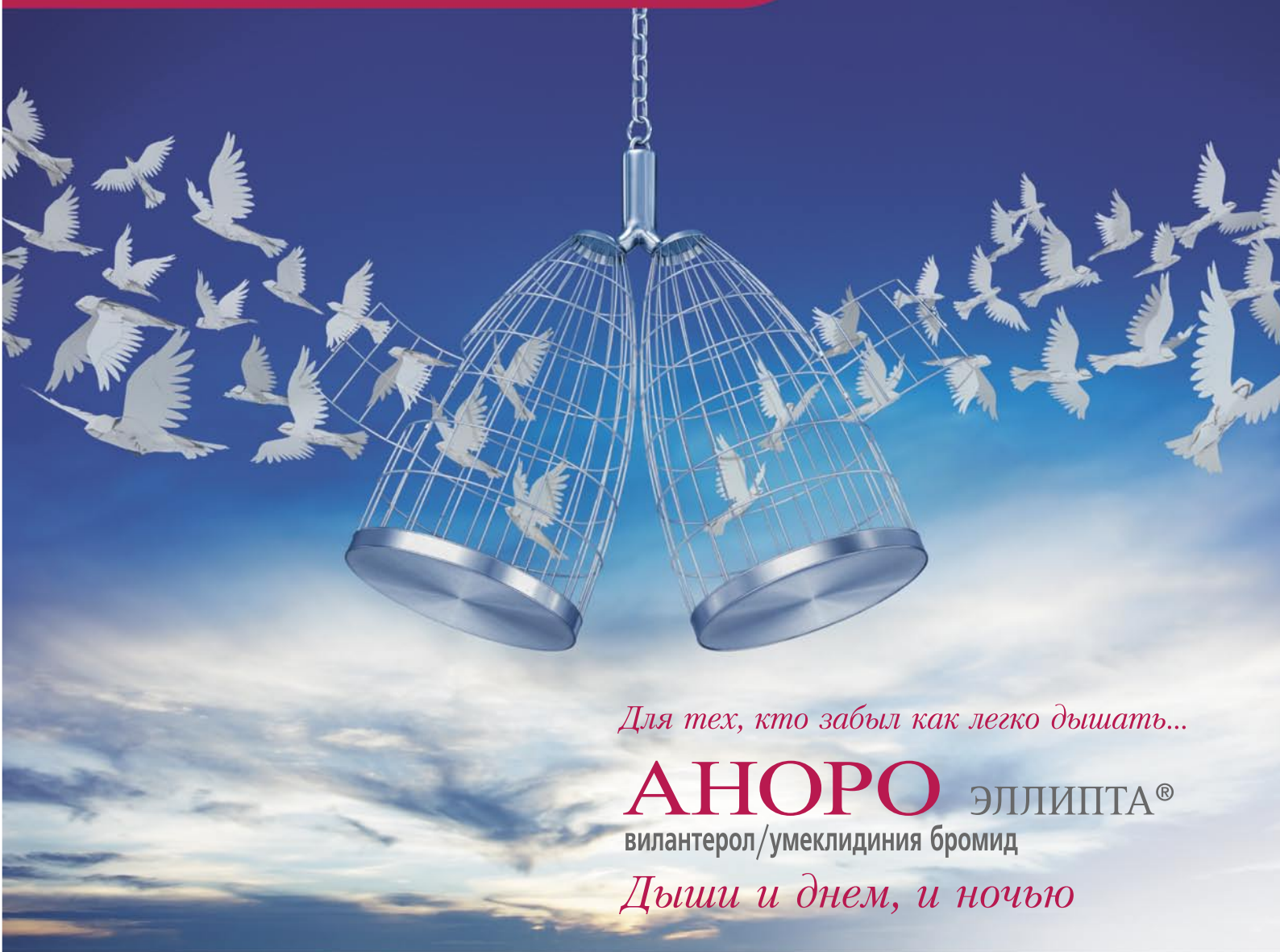
Заключение

Таким образом, в последние годы накопилось большое количество доказательных данных о превосходстве эффективности двойной бронходилатационной терапии над эффективностью отдельных длительно действующих бронходилататоров у больных с клиническими проявлениями ХОБЛ. Комбинация вилантерола с умеклидиния бромидом (ВИ/УМЕК) 25/62,5 мкг является эффективным бронхолитическим средством с хорошим профилем безопасности, значительно улучшающим симптомы и показатели функции дыхания у пациентов с ХОБЛ в сравнении как с монокомпонентами препарата, так и с широко применяемым бронхолитиком тиотропия бромидом. Более выраженное влияние комбинации по сравнению с ТИО на функцию легких у пациентов, ранее не получавших базисной поддерживающей терапии, убедительно свидетельствует о пользе раннего назначения комбинированной бронходилатационной терапии пациентам с выраженными симптомами ХОБЛ. ■

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of COPD (Updated 2016). Available from: <http://www.goldcopd.org>. Accessed 12.11.2016.
- Meurs H., Dekkers B. G., Maarsingh H., Halayko A. J., Zaagsma J., Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target // *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26 (1): 145–155.
- Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD // *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23 (4): 257–267.
- Meurs H. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease // *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13: 316–323.
- Van Noord J. A., Aumann J. L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD // *Eur Respir J*. 2005; 26 (2): 214–222.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M. G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 2016; 149 (5): 1181–1196.
- Patel H. J. An update on pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease // *Curr Opin Pulm Med*; 2016; 22 (2): 119–124.
- Государственный реестр лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. Accessed 13.11.2016.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Анопро® Эллипта®.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M. G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol // *Drug Design. Development and Therapy*. 2013; 7: 1201–1208.
- Procopiou P. A., Barrett V. J., Bevan N. J. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach // *J Med Chem*. 2010; 53 (11): 4522–4530.
- Hanania N. A., Feldman G., Zachgo W. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial // *Chest*. 2012; 142 (1): 119–127.
- Barrett V. J. et al. Annual Conference of the American Thoracic Society. 2010; Poster Presentation 4894.
- Celli B., Crater G., Kilbride S. et al. Once — Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 μ g Therapy in COPD. A Randomized, Controlled Study // *Chest*. 2014; 145 (5): 981–991.
- Donohue J., Maleki-Yazdi M., Kilbride S. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD // *Respiratory Medicine*. 2013; 107: 1538–1546.
- Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials // *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (6): 472–486.
- Maleki-Yazdi M. R., Kaelin T., Richard N., Zvarich M., Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial // *Respir Med*. 2014; 108 (12): 1752–1760.
- Bateman E. D., Ferguson G. T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // *Eur Respir J*. 2013; 42 (6): 1484–1494.
- Siler T. M., Kerwin E., Sousa A. R., Donald A., Ali R., Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: results of two randomized studies // *Respir Med*. 2015; 109 (9): 1155–1163.
- Jones P. W. St George's Respiratory Questionnaire: MCID // *COPD*. 2005; 2 (1): 75–79.
- Donohue J. F. Minimal clinically important differences in COPD lung function // *COPD*. 2005; 2 (1): 111–124.
- Westwood M., Bourbeau J., Jones P. W., Cerulli A., Capkun-Niggli G., Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review // *Respir Res*. 2011; 12: 40.
- Singh D. et al. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jun 24; 11: 1413–24. DOI: 10.2147/COPD.S101612. eCollection 2016.
- Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A., Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2002; 57 (10): 847–852.
- Schmidt S. A., Johansen M. B., Olsen M. et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study // *BMJ Open*. 2014; 4 (12): e006720.
- Sin D. D., Wu L., Man S. F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959.
- Tockman M. S., Pearson J. D., Fleg J. L. et al. Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality // *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151 (2 Pt 1): 390–398.
- Jones P. W., Lamarca R., Chuecos F. et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN // *Eur Respir J*. 2014; 44 (5): 1156–1165.
- Wilke S., Jones P. W., Mullerova H. et al. One-year change in health status and subsequent outcomes in COPD // *Thorax*. 2015; 70 (5): 420–425.

АНОРО Эллипта® - первый* комбинированный
бронходилататор длительного действия¹



Для тех, кто забыл как легко дышать...

АНОРО ЭЛЛИПТА®
вилантерол/умеклидиния бромид

Дыши и днем, и ночью

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АНОРО ЭЛЛИПТА® №ЛП 002548 от 30.07.2014 г., изменения от 10.12.2015 г. **Состав препарата.** Действующие вещества: вилантерол трифенатат + умеклидиния бромид. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат. **Лекарственная форма.** Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 55 мкг/доза действующих веществ соответственно. **Показания к применению.** Препарат Аноро Эллипта® применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Противопоказания.** Пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям в возрасте до 18 лет. **С осторожностью.** Пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. **Применение при беременности и лактации.** Допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Препарат Аноро Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендуемая и максимальная доза препарата Аноро Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки в одно и то же время. **Побочное действие.** Часто: инфекции мочевыводящих путей, синусит, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, боль в ротоглотке, запор, сухость во рту. Нечасто: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, тахикардия. **Передозировка.** Развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, (например, сухость во рту, нарушения аккомодации, тахикардия, тремор, головная боль и тахикардия). В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. **Взаимодействие с другими препаратами.** Следует избегать одновременного применения неселективных или селективных бета-блокаторов (из-за их антагонизма действия), исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. **Особые указания.** Не рекомендуется применять Аноро Эллипта® у пациентов с бронхиальной астмой. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, т.е. в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Применение препарата Аноро Эллипта® может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить лечение препаратом, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия. **Формы выпуска.** Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза. **Условия отпуска.** По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлакоСмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com

* Первый, зарегистрированный в России

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аноро Эллипта


Theravance

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлакоСмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com
RU/OTH/0041/14(2) 23.05.2016

На правах рекламы


gsk

Алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи

М. А. Уфимцева*, ¹, доктор медицинских наук

В. В. Петкау**, кандидат медицинских наук

А. С. Шубина*

Д. Е. Емельянов**, кандидат медицинских наук

А. В. Дорофеев**, доктор медицинских наук

К. Н. Сорокина*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО УГМУ МЗ Ф, Екатеринбург

** ГБУЗ СО СООД, Екатеринбург

Резюме. Привлечение внимания врачей к «малым диагностическим признакам» минимальной меланомы имеет большое значение для улучшения прогноза при данном заболевании. В статье описаны клинические алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи, обсуждаются возможности дерматоскопического метода. Приводятся клинические случаи.

Ключевые слова: меланома, диагностика, алгоритм раннего выявления.

Abstract: Paying doctors' attention to the «little diagnostic signs of» minimal melanoma is of great importance to improve the prognosis in this disease. The article describes the clinical algorithms for early diagnosis of melanoma, discusses the possibilities of treatment method. The clinical cases are given.

Keywords: melanoma, diagnosis, early detection algorithm.

Меланома занимает особую роль среди злокачественных опухолей кожи, являясь социально значимой проблемой в связи с высоким уровнем летальности, что обусловлено значительным метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью терапии поздних форм заболевания [1]. Пятилетняя выживаемость больных меланомой на поздних стадиях не превышает 18,0%, а медиана продолжительности жизни — 7,8 мес. Диагностика на ранней стадии заболевания значительно улучшает прогноз [2].

Меланома может возникать как из меланцитов некоторых вариантов невусов (диспластический невус, невус Рида, меланоз Дюбрейля), так и de novo, то есть на неизменной коже.

В соответствии со стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях кожи (меланома, рак) I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания

и подготовки к противоопухолевому лечению), утвержденным Приказом МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1143н, используются следующие методы обследования: осмотр кожи, дерматоскопия, цитологическое, морфологическое (гистологическое) исследования.

Однако в литературе недостаточно внимания уделяется проблеме диагностики меланомы на начальных этапах ее развития, описанию ранних диагностических признаков. Активное информирование населения и врачей различного профиля о потенциальной опасности пигментных образований кожи увеличивает число обращений пациентов и выявлений данного заболевания на ранних стадиях вследствие повышения онкологической настороженности [3].

В 1994 г. для дифференциальной диагностики меланомы предложены три оценочные системы (WHO Melanoma Program), включающие алгоритм ABCD, 7-точечную систему Glasgow, правило ФИГАРО.

Правило ABCD разработано R. Friedman (1985 г.), включает оценку пигментного новообразования кожи по четырем параметрам: А (asymmetry) —

асимметрия пигментного образования; В (border) — неровные очертания; С (color) — цветовые вариации; D (diameter) — диаметр. При возникающих изменениях существующего меланоцитарного невуса авторы ориентируются на следующие ранние «настораживающие» клинические симптомы возможной малигнизации (ABCD-критерии меланомы): А — одна половина очага не похожа на другую; В — границы очага зубчатые, в виде «ложной ножки»; С — различные цвета и оттенки; D — диаметр по самой длинной оси очага более 6 мм. Диагностическая точность метода повышается при использовании дополнительного критерия Е (evolution): оценка таких изменений новообразования пациентом и врачом, как форма, размер, цвет, появление язвы, кровоточивости в течение последнего года. Перечисленные объективные клинические изменения могут сопровождаться субъективными признаками, включающими жалобы на «ощущения» невуса, парестезии, легкий зуд. Авторы указывают, что чувствительность клинической диагностики меланомы с помощью правила ABCD варьирует от 57,0% до 90,0%, специфичность находится в диапазоне от 59,0% до 90,0%. Наличие

¹ Контактная информация:
mail-m@mail.ru

трех и более признаков свидетельствует в пользу злокачественного новообразования [4, 5].

7-точечная система Glasgow, разработанная исследователями из университета Glasgow (Шотландия) в 1989 г., включает изучение семи признаков новообразования, три из которых основные, а именно: 1) изменение размеров, объема; 2) изменение формы, очертаний; 3) изменение цвета; а также дополнительные, такие как: 4) воспаление; 5) образование корки или кровоточивости; 6) изменение ощущений, чувствительности; 7) диаметр более 7 мм. По данным исследований чувствительность метода составляет от 79,0% до 100,0% [4, 5].

Правило ФИГАРО предложено T. Fitzpatrick, включает учет шести признаков меланомы: Ф — форма выпуклая — приподнятая над уровнем кожи, что лучше визуализируется при боковом освещении; И — изменение размеров; Г — границы неправильные, «изрезанные края»; А — асимметрия; Р — размеры крупные, диаметр опухоли, превышающий диаметр карандаша (6 мм); О — окраска неравномерная, беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки [4, 5].

Западные исследователи отмечают эффективность программ ранней диагностики меланомы кожи, включающие обучение пациентов самообследованию и регулярное медицинское наблюдение за лицами из групп риска. Так, Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) рекомендует ежегодный осмотр дерматологом, который следует дополнять ежемесячным самообследованием. С 1999 г. по инициативе дерматологов Бельгии разработана акция «День диагностики меланомы», которая до настоящего времени регулярно проводится в странах Европы, с 2004 г. — в России. Целью данного мероприятия является привлечение внимания населения к вопросам профилактики и своевременной диагностики опухолей кожи на ранних стадиях, массовое доступное обследование населения.

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» определена основная цель диспансеризации — снижение смертности населения, что при зло-

качественных опухолях кожи (ЗОК) может быть достигнуто ранней диагностикой. В связи с тем, что при толщине опухоли по Бреслоу менее 1 мм новообразование не имеет характерной клинической картины, как и при беспигментной форме, исследователями выделены три группы риска пациентов по развитию ЗОК, которые должны подлежать диспансерному наблюдению у врачей-дерматовенерологов [3, 4]. Группа крайне высокого риска включает лиц со следующими признаками: I фототип кожи и возраст старше 45 лет, II фототип кожи и возраст старше 65 лет, рыжие волосы, меланома в семейном анамнезе, более 100 меланоцитарных невусов или более 10 диспластических невусов, меланома в анамнезе, рак кожи в анамнезе или более 20 солнечных кератозов. Группа высокого риска объединяет лиц со следующими признаками: I фототип кожи и возраст от 25 до 45 лет, II фототип кожи и возраст от 45 до 65 лет, III фототип кожи и возраст старше 65 лет, голубые глаза, рак кожи в семейном анамнезе, множественные эпизоды солнечных ожогов в анамнезе. Группа умеренного риска включает лиц с I–V фототипом кожи в возрасте старше 45 лет, с множественными эпизодами солнечных ожогов в анамнезе.

Одним из методов неинвазивной диагностики меланомы кожи является дерматоскопия. В Приказе Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология» дерматоскоп включен в перечень оснащения кабинета врача-дерматовенеролога. Метод дерматоскопии позволяет заподозрить ЗОК на ранних стадиях на основании визуализации эпидермиса, дермо-эпидермального соединения и сосочкового слоя дермы при увеличении в 10 раз. Одним из простых и доступных алгоритмов при дерматоскопическом исследовании является трехбалльная система оценки, предложенная S. Chimenti, P. Soyer, G. Argenziano (2001). Согласно данному алгоритму оценивают асимметрию новообразования, наличие атипичной пигментной сети и бело-голубой вуали.

В Свердловской области маршрутизация больных с подозрением на злокачественные опухоли, в том числе злокачественные опухоли визуальной локализации (ЗОВЛ), определена при-

казом МЗ СО № 91п от 28.01.2016 г. «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «онкология». Согласно нормативному документу, выявление злокачественных опухолей и предраковых заболеваний делегировано медицинским работникам с этапа фельдшерско-акушерских пунктов, медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь с последующим направлением к профильным специалистам.

Своевременная диагностика ранней курабельной меланомы встречается редко, поэтому привлечение внимания врачей к «малым диагностическим признакам» минимальной меланомы имеет большое значение для улучшения прогноза при этом заболевании. Приводим клинические примеры больных меланомой, диагностированной на различных стадиях заболевания.

Клинический случай № 1

Пациентка 3., 31 год, обратилась на прием к дерматовенерологу по поводу атопического дерматита у своего ребенка, себя считала здоровой. Врач обратил внимание на коричневое новообразование на коже плеча.

Объективно: на коже передней поверхности правого плеча пигментная макула неправильной формы, асимметричная, с нечеткими границами, различных цветов от светло-коричневого до черного, с эксцентричной гиперпигментацией, диаметром 10 мм (по системе ABCD 5 баллов). При дерматоскопическом исследовании новообразование меланоцитарной природы, асимметричное по строению и по структуре, имеет атипичную пигментную сеть, бело-голубые структуры (3 балла по трехбалльному алгоритму). Направлена к онкологу с предварительным диагнозом: «С43.6 Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава (?)». При обследовании у онколога проведена полная эксцизионная биопсия опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала.

Патоморфологическое описание: асимметричная общая структура, атипичные меланоциты расположены в эпидермисе преимущественно в верхних отделах сосочкового слоя дермы с ядерным плеоморфизмом



Рис. 1а. Меланома кожи передней поверхности правой верхней конечности



Рис. 1б. Дерматоскопические признаки меланомы: асимметрия, атипичная пигментная сеть, бело-голубая вуаль



Рис. 2а. Множественные себорейные кератомы на коже спины, меланома в области задней поверхности левого плечевого сустава, «симптом гадкого утенка»

в одиночку и гнездами. Заключение: пигментная меланома, уровень инвазии по Кларку II, толщина менее 1 мм по Бреслоу, без изъязвления (рис. 1а, б).

Данный случай демонстрирует характерные изменения клинической картины, дерматоскопические признаки меланомы кожи при отсутствии субъективных жалоб пациента.

Клинический случай № 2

Пациентка А., 67 лет, пенсионерка, жительница села. Самостоятельно обратилась к дерматовенерологу по месту жительства. Со слов пациентки, полгода назад отметила субъективные ощущения по типу парестезии пигментного невуса в области спины.

Объективно: на коже спины множество узелков светло-коричневого

и коричневого цвета, округлой или овальной формы, с четкими границами, диаметром от 0,3 см до 2,0 см, клинически соответствующие себорейным кератомам. В области левого плечевого сустава визуализируется новообразование, отличающееся от остальных, — «симптом гадкого утенка», выявление атипичных, отличающихся по внешнему виду от остальных, пигментных образований у пациента. Данный элемент представлен пигментной папулой неправильной формы, асимметричной, с неровными краями, полихромной окраски, с эксцентричным фокусом гиперпигментации, диаметром 14 мм (по системе ABCD 5 баллов). При оценке по трехбалльному алгоритму при дерматоскопическом исследовании выявлены три признака, включающие асимметрию по строению и по структуре, атипичную пигментную сеть, бело-голубые структуры в верхней части новообразования. Направлена к онкологу с предварительным диагнозом: «C43.5 Злокачественная меланома туловища (?), (L82) себорейный кератоз». При обследовании у онколога проведена полная эксцизионная биопсия опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала. Заключение: пигментная меланома, уровень инвазии по Кларку II, толщина менее 1 мм по Бреслоу, без изъязвления (рис. 2а, б, в).

Клинический случай № 3

Пациент Щ., 71 год, пенсионер, житель села. Заметил образование на коже спины три месяца назад, когда новообразование стало мешать надевать одежду. За медицинской помощью не обращался. Новообразование стре-



Рис. 2б. Меланома. Пигментная папула неправильной формы размером 14 мм с эксцентричным фокусом гиперпигментации



Рис. 2в. Дерматоскопические признаки меланомы: асимметрия, атипичная пигментная сеть, бело-голубая вуаль



Рис. 3а. Узловая меланома кожи спины с перифокальной реакцией



Рис. 3б. Узловая меланома кожи спины

нительно увеличивалось в размерах, стало кровоточить, покрылось коркой, спустя 1,5 месяца самостоятельно наружно применял мазь Ацикловир в течение двух недель без эффекта. Обратился в районную поликлинику к онкологу, откуда был направлен в ГБУЗ СО СООД. Объективно: на коже верхней трети спины узел куполообразной формы, с гиперкератозом на поверхности, диаметром 10 см с перифокальным воспалением кожи. При обследовании у онколога проведена полная эксцизионная биопсия опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала. Патоморфологическое описание препарата: узловая пролиферация атипичных меланоцитов, гнездовое расположение клеток, плеоморфизм ядер и обильная цитоплазма. Заключение: пигментная меланома, уровень инвазии по Кларку II, толщина 0,5 см по Бреслоу, с изъязвлением. Обращает внимание, что данный пациент находится на диспансерном наблюдении у терапевта по поводу бронхиальной астмы; посещал врача 2–3 раза в год, проводилось аускультативное исследование, однако на консультацию к дерматовенерологу или онкологу с целью определения степени риска развития ЗОК направлен не был.

Таким образом, несвоевременная диагностика меланомы обусловлена отсутствием субъективных ощущений у больных на ранних стадиях заболевания, свидетельствует о недостаточном

уровне противораковой пропаганды среди населения и онкологической грамотности медицинских работников общей лечебной сети. Результаты исследования обосновывают необходимость разработки дополнительных медико-организационных технологий по первичной и вторичной профилактике ЗОК. ■

Литература

1. Демидов Л. В., Утяшев И. А., Харкевич Г. Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины // Consilium medicum (приложение). 2013; 2–3: 42–47.
2. Telfer N. R., Colver G. B., Morton C. A. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Dermatology Center, Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust — Manchester: Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust, 2012.
3. Червоная Л. В. Пигментные опухоли кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 224 с.: ил.
4. Ламоткин И. А. Меланоцитарные и меланиновые поражения кожи: Учебное пособие. Атлас. М.: Издательство «БИНОМ», 2014. 248 с.: 299 ил.
5. Тюлядин С. А., Переводчикова Н. И., Носов Д. А. Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петров Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.: ил.
7. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петров Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. 260 с.: ил.
8. Шляхтунов Е. А. и др. Рак кожи: современное состояние проблемы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 3. С. 20–28.
9. Leiter U., Eigentler T., Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014. Vol. 810. № 120. P. 40–43.
10. Rogers H. W., Weinstock M. A., Feldman S. R. et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. JAMA Dermatology. 2015, DOI: 10.1001 // JAMadermatol. 2015. 1187.
11. Shellenberger R., Nabhan M., Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection // Ann Med. 2016, Feb 25: 1–7.
12. Vecchiato A., Zonta E., Campana L., Dal Bello G., Rastrelli M., Rossi C. R., Alaibac M. Long-term Survival of Patients With Invasive Ultra-thin Cutaneous Melanoma: A Single-center Retrospective Analysis // Medicine (Baltimore). 2016, Jan; 95 (2): e2452.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
ВРТ в лечении женского и мужского бесплодия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.12–17.12.2016	0,5 мес
Эффективная коммуникация в профессиональной деятельности медицинского работника скорой помощи	МГМСУ, кафедра клинической психологии ФКП, Москва	Врачи, фельдшеры, психологи	12.12–24.12.2016	0,5 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	16.01–11.02.2017	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, педиатры, терапевты, гастроэнтерологи	16.01–11.02.2017	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	11.01–07.02.2017	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	12.01–08.02.2017	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	12.01–08.02.2017	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.01–11.02.2017	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра детских инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты, педиатры, врачи общей практики	11.01–07.02.2017	1 мес
Оториноларингология	РМАПО, кафедра детской оториноларингологии, Москва	Детские отоларингологи	09.01–04.02.2017	1 мес
Начальные проявления нервно-психических расстройств у детей и подростков	РМАПО, кафедра детской психиатрии и психотерапии, Москва	Педиатры, неврологи, школьные врачи	11.01–07.02.2017	1 мес

По техническим причинам на стр. 49, № 11, 2016 (Е. Г. Фокина. Забытая болезнь «дифтерия») допущена ошибка в наименованиях таблиц 4 и 5. Редакция приносит свои извинения. Следует читать:

Таблица 4

Классификация дифтерийной инфекции согласно МКБ-10

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

Таблица 5

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

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».		

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 12

(наименование платежа)

Кассир

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

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

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 12

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

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

простуда без призраков** осложнений



РЕКЛАМА

Рег. уд. П/Н11632/01, П/Н11633/01

Бронхо-Мунал[®] 2
активирует **2** вида
иммунитета*



* 2 вида иммунитета – врожденный и приобретенный. Бронхо-МУНАЛ[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител. **Бронхо-МУНАЛ[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-МУНАЛ[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-МУНАЛ[®] П и БРОНХО-МУНАЛ[®] МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-МУНАЛ[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-МУНАЛ[®] - у детей старше 12 лет и взрослых: в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-МУНАЛ[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-МУНАЛ[®] /детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-МУНАЛ[®] П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3-х лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-МУНАЛ[®] П и Бронхо-МУНАЛ[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-МУНАЛ[®] П и Бронхо-МУНАЛ[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-МУНАЛ[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата, необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1608512824

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis Division