

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2017

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Гиперактивный мочевой пузырь
- Тубулоинтерстициальное поражение почек
- Рак мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией
- Метод HIFU в лечении рака простаты

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Эффективность профилактики респираторных заболеваний
- Хронический аденоидит у детей
- Острые респираторные заболевания
- Внебольничная пневмония
- Лечение острой респираторной инфекции

Актуальная тема

- Применение препаратов серы в дерматологии
- Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота
- Антигомотоксический препарат для лечения головокружений различной этиологии
- Клиническое значение гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет
- Препараты интерферона альфа в клинической практике
- Функциональные расстройства сфинктера Одди

Клинические исследования

- Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике
- Введение органических продуктов прикорма — фруктово-молочных пюре с козьим творогом в питание детей раннего возраста

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

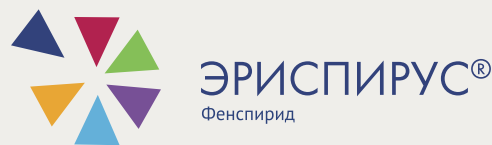
Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Правильный старт — хороший результат!



- Оказывает противовоспалительное действие¹
- Оказывает антибронхоконстрикторное действие¹
- Способствует снижению гиперсекреции бронхиальных желез^{1*}

Назначение препарата Эриспирус® при острых респираторных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов приближает выздоровление^{2, 3}**



ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Эриспирус®. МНН: фенспирид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп, таблетки. РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА: ЛП-002715, ЛП-002853 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (для сиропа: на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками; синусит и отит различной этиологии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к фенспириду и другим компонентам препарата; беременность; период лактации; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (сироп); детский возраст до 2 лет (сироп), детский возраст до 18 лет (таблетки). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для сиропа: внутрь, перед едой, суточная доза препарата может быть разделена на 3 приема. Взрослые: 9-18 мерных ложек сиропа в сутки (45-90 мл). Дети от 2 до 16 лет: масса тела больше 10 кг: 6-12 мерных ложек сиропа в сутки (30-60 мл); масса тела меньше 10 кг: 2-4 мерные ложки сиропа в сутки (10-20 мл). Продолжительность терапии определяется врачом. Для таблеток: внутрь, перед приемом пищи, взрослые старше 18 лет. По 1 таблетке 2 раза в день (160 мг фенспирида) (утром и вечером). В случае острых состояний рекомендуется принимать по 1 таблетке три раза в день (240 мг фенспирида). Максимальная суточная доза составляет 240 мг. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастриальной области. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: с осторожностью бактериальные и грибковые инфекции, сахарный диабет, одновременный прием седативных препаратов. В случае возникновения инфекций дыхательной системы, вызванной бактериями или грибами, фенспирид рекомендуется назначать только в сочетании с антибактериальной и противогрибковой терапией. Необходимо соблюдать осторожность при работе с транспортными средствами, механизмами.

* Фенспирид блокирует альфа-адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. ** В рамках показаний к применению препарата Эриспирус®. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 2. Геппе Н.А. Программа "ЭльФ": эффективность и безопасность использования эрспала при острых респираторных заболеваниях у детей// Cons. Med. Педиатрия (Прил.). 2005; 1: 29-32.; 3. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний// Consilium Medicum, 2003, T.5, №10

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

RU1705650652

Рег. уд. ЛП-002853, ЛП-002715 Реклама.

Лечащий Врач

№9 сентябрь 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektiv@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»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2017 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 15.09.2017 г.

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

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» — 38300

«Каталог российской прессы» — 99479

Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»,

142400, Московская обл., г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые читатели!

Перед вами новый выпуск журнала, посвященный вопросам педиатрии. Здоровье наших детей — вопрос актуальный, и он никого не оставляет равнодушным. Интересное исследование было проведено компанией MAR CONSULT, которая выяснила, что думают врачи о возможном повсеместном внедрении бесплатной детской медицины. Опрошено было 500 врачей из 45 регионов России. 96% врачей согласны с тем, что у семей должна быть возможность получить любые виды медицинской помощи высокого уровня качества за счет государства. Половина врачей считают, что сделать детское здравоохранение бесплатным вполне реально, хотя они допускают, что некоторые виды медицинской помощи (стоматология, пластическая хирургия, физиотерапия) могут оставаться платными.

Как же оценивают врачи ситуацию с детским здравоохранением сегодня? 52% врачей считают, что ситуация далека от идеала. Вот такая статистика.

Как сделать врачебную помощь детям более профессиональной и доступной? Мне кажется, есть только один рецепт — вооружить врачей передовыми знаниями. Надеюсь, что статьи педиатрического выпуска нашего журнала помогут в этом.

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

Лечащий Врач

Сентябрь 2017, № 9

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

Симпозиум Symposium



Медико-психологические аспекты психосоматических соотношений у детей с гиперактивным мочевым пузырем/ Т. В. Отпущенникова 6

Medical and psychological aspects on psychosomatic correlations in children with hyperactive urinary bladder/ T. V. Otpuschennikova 6

Роль ренальной инфекции в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. В. Плотникова, С. А. Чеснокова, Е. В. Гунькова 9

Role of UTI in formation and progression of renal affection in children/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova, S. V. Plotnikova, S. A. Tchesnokova, E. V. Gunkova . . 9

Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией/ О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, Л. В. Гундорова, В. А. Косов, И. В. Косова, И. Е. Погодина, Д. Н. Колбасов . . 13

Morphological characteristics of bladder cancer in patients with chronic herpes virus infection/ O. B. Loran, L. A. Sinyakova, L. V. Gundorova, V. A. Kosov, I. V. Kosova, I. E. Pogodina, D. N. Kolbasov 13

Метод HIFU в лечении рака простаты в Европейском оздоровительном центре Отвоцк, Польша 19

HIFU method in treatment of prostate cancer in European Healthcare Centre of Otvotsk, Poland 19

Коллоквиум Colloquium



Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков/ В. В. Маринич, Ю. Л. Мизерницкий 20

Efficiency of prevention of respiratory diseases in athletes-adolescents/ V. V. Marinich, Yu. L. Mizernitski 20

Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей/ Е. П. Карпова, К. Ю. Бурлакова 26

Preventive approach in treatment of chronic adenoiditis in children/ E. P. Karpova, K. Yu. Burlakova 26

Противовоспалительная терапия острых респираторных заболеваний/ Т. А. Руженцова 30

Anti-inflammatory therapy for acute respiratory diseases/ T. A. Ruzhentsova 30

Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей/ В. В. Проворова, Е. И. Краснова, Л. М. Панасенко, В. Г. Кузнецова, Н. Г. Патурина 33

Use of amoxicillin in public-acquired pneumonia in children/ V. V. Provorova, E. I. Krasnova, L. M. Panasenکو, V. G. Kuznetsova, N. G. Paturina 33

Актуальная тема Topical theme	Лечение острой респираторной инфекции у детей: выбор препарата этиопатогенетического действия как подход к предупреждению полипрагмазии/ В. А. Булгакова 39
	Treatment of acute respiratory infection in children: choice of drug with etiopathogenic effect as an approach to prevent polypharmacy/ V. A. Bulgakova 39
	Теоретические и практические аспекты применения препаратов серы в дерматологии/ Ю. А. Галлямова 44
	Theoretical and practical aspects of sulfur drug application in dermatology/ Yu. A. Gallyamova 44
	Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота/ И. Б. Хлынов, М. В. Чикунова, О. М. Хромцова 48
	Galactooligosaccharide-dependent flatulence and bloating/ I. B. Khlynov, M. V. Chikunova, O. M. Khromtsova 48
	Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксического препарата для лечения головокружений различной этиологии/ Р. ван Хазелен 51
	Integrative review of efficiency evidence for anti-homotoxic drug for treatment of giddiness of different etiology/ R. van Haselen 51
	Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, А. С. Лялюкова, О. Ю. Кореннова 58
	Modern understanding of the clinical importance of hyperhomocysteinemia: emphasis on diabetes mellitus/ G. I. Nechaeva, I. V. Druk, A. S. Lyalukova, O. Yu. Korennova 58
	Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как/ И. В. Нестерова 66
	Interferon alpha drugs in clinical practice: when and how?/ I. V. Nesterova 66
	Функциональные расстройства сфинктера Одди в практике терапевта/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Ю. Р. Куликова 77
	Oddi's sphincter functional disorders in therapeutic practice/ S. N. Mekhtiev, O. A. Mekhtieva, Yu. R. Kulikova 77
Клинические исследования Clinical trials	Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике/ Н. А. Геппе, И. М. Фарбер, М. Д. Великорецкая, Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Кожевникова, Н. Д. Сорока, Н. А. Мокина, С. А. Царькова 86
	New methods of cough therapy in acute respiratory diseases in pediatric practice/ N. A. Geppe, I. M. Farber, M. D. Velikoretskaya, E. G. Kondyurina, T. N. Kozhevnikova, N. D. Soroka, N. A. Mokina, S. A. Tsarkova 86
	Функциональные эффекты от введения органических продуктов прикорма — фруктово-молочных пюре с козьим творогом в питание детей раннего возраста/ Т. И. Легонькова, К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева, И. Н. Скидан, О. В. Войтенкова, Т. Г. Степина, Ю. В. Чеганова, Л. Н. Дубровина 91
	Functional effects of introducing organic complementary foods — fruit and milk puree with goat milk curd — in the nutrition of infants/ T. I. Legonkova, K. S. Kaznacheev, L. F. Kaznacheeva, I. N. Skidan, O. V. Voitenkova, T. G. Stepina, Yu. V. Cheganova, L. N. Dubrovina 91
Alma mater	Последипломное образование 96
	Postgraduate education 96

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, 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, академик РАН, НЦЗД РАН, 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 РАН, 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, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, 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 РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

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



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 [3C-ТДТ* 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 органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства 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. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № LC001292-251212, Пангрол® 25000 № LC001291-201112; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_Pan_01_2017_modul. Утверждено 01.2017

Медико-психологические аспекты психосоматических соотношений у детей с гиперактивным мочевым пузырем

Т. В. Отпущенникова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Проведено исследование, посвященное определению патогенетической роли комплекса медико-психологических факторов в формировании гиперактивного мочевого пузыря в паре «мать и дитя».

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, дети, энурез, пара «мать и дитя».

Abstract. We conducted the study dedicated to definition of pathogenic role of medical and psychological factors in formation of hyperactive urinary bladder in mother and child couple.

Keywords: hyperactive urinary bladder, children, enuresis, mother and child couple.

Проблема расстройств мочеиспускания у детей остается одной из актуальных в педиатрии и детской урологии. Расстройства мочеиспускания в виде нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) встречаются в среднем у 10% детей [1–3]. Эта цифра достигает 50–60% у нефроурологических больных [4–5]. Наибольшее внимание специалистов различного профиля (урологи, педиатры, нефрологи, неврологи и пр.) последние годы заслуживает синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) в силу высокой распространенности и многообразия клинической картины. ГАМП — это специфический синдром, характеризующийся дисфункцией мочевого пузыря, клинически проявляющейся поллакиурией (более 8 микций в сутки), в том числе в ночное время, императивными позывами, императивным недержанием мочи. Эквивалентом ночной поллакиурии (ноктурии) у детей является энурез [6]. По определению Международного сообщества специалистов по недержанию мочи (International Continence Society, ICS) ключевым симптомом ГАМП является

ся ургентность — внезапное императивное желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно или невозможно отложить. «Классический сценарий» ГАМП в виде сочетания всех перечисленных симптомов (полный синдром императивного мочеиспускания), характерный для взрослых, в педиатрической практике встречается не так часто. Для детей характерно многообразие клинической картины, при этом выраженность отдельных симптомов неодинакова [7].

Медико-социальная значимость ГАМП обусловлена дезадаптирующим влиянием данного симптомокомплекса на социальную, физическую, эмоциональную и семейную сферы жизни пациента. У больных с ГАМП также высок риск развития осложнений в виде рецидивирующей инфекции мочевых путей, возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса, рефлюкс-нефропатии [8].

Междисциплинарный характер проблемы ГАМП определяет сложность и многообразие этиопатогенетических механизмов развития данного заболевания, которые остаются до конца неизученными. В настоящее время бесспорной в формировании ГАМП является патология гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающаяся задержкой созревания нервно-гуморальной регуля-

ции акта мочеиспускания, ишемией детрузора и нарушением биоэнергетики [9–12]. Недостаточность энергетического метаболизма в патогенезе ГАМП схематически можно представить следующим образом: повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) → спазм артериальных сосудов мочевого пузыря → нарушение поступления и утилизации кислорода в гладкомышечных клетках детрузора → энергетическая гипоксия → чрезмембранное нарушение транспорта кальция → гиперактивность детрузора → уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря → синдром императивного мочеиспускания [13]. Важная, если не определяющая роль в становлении и патологии функции мочевого пузыря принадлежит ВНС [14]. Последние годы возрос интерес исследователей различных специальностей к изучению психовегетативных нарушений у больных с расстройствами мочеиспускания, имеющих выраженное социально-средовое происхождение [15–20]. Невозможно рассматривать формирование дисфункции ВНС и как результат гиперактивного мочевого пузыря вне связи с неврологическими аспектами патогенеза данной патологии. Так, стресс, тревога и депрессия, вызывающие недостаточность серотонинергических

и норадреналинергических структур центральной нервной системы, уменьшают количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно это способно снижать симпатический рефлекс наполнения и удержания мочи в мочевом пузыре и вызывать расторможенность парасимпатического рефлекса его опорожнения с дисбалансом вегетативных регуляторных механизмов при пустом и наполненном пузыре [21].

Диагностический и лечебный алгоритм основывается на распределении пациентов по трем клиническим категориям: неврологические аномалии (заболевания, пороки развития, травмы головного, спинного мозга), урологические аномалии (клапаны задней уретры); неврологические (энурез, синдром Хинмана), идиопатические нарушения. Большинство детей с симптомами ГАМП попадает в первые две категории, тогда как у взрослых преобладает идиопатический ГАМП. Можно предположить, что группу больных идиопатическим ГАМП представляют дети с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы или пограничными нервно-психическими расстройствами, когда дисфункция мочеиспускания императивного характера является результатом дезадаптации или дисбаланса адаптационных механизмов организма ребенка [22–25]. Поскольку диагноз соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F45.3, МКБ-10) устанавливает невролог/психиатр, урологи детям с данной патологией применяют шифр N31 — нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Таким образом, природа ГАМП полиэтиологична. Патогенетические механизмы данной патологии сложны и до конца не изучены. В доступной нам литературе мы не встретили работ по изучению медико-психологических аспектов ГАМП с позиций психосоматической медицины, использующих диадический подход «мать и дитя», что и определило цель нашего исследования.

Целью нашего исследования было определение патогенетической роли комплекса медико-психологических факторов в формировании ГАМП в паре «мать и дитя».

Клиническая характеристика групп и методы обследования

На базе ГУЗ СОДКБ обследовано 150 пар «мать и дитя» — детей с ГАМП

(53 мальчика, 97 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст составил $9,2 \pm 1,7$ года). Диагноз ГАМП ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Комплексное обследование включало в себя общие для матери и ребенка методы: оценку жалоб, структурированный сбор анамнеза, выявление симптомов вегетативной дисфункции с применением опросника А.М. Вейна (1998). Клиническая оценка состояния нижних мочевых путей определялась с помощью квалитетических таблиц Е.Л. Вишневого (2001). Клиническое уродинамическое обследование включало урофлоуметрию (UROCAPP, Канада). Всем детям выполнено УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи. Микционная цистоуретрография, экскреторная урография проводились по показаниям. Дополнительно у матерей использовалась Международная шкала для выявления симптомов нижних мочевых путей (IPSS), включающая оценку качества жизни в связи с симптомами дисфункции нижних мочевых путей (QOL). Детям проводилась также кардиоинтервалография (КИГ). По показаниям проводилось психологическое скрининговое консультирование.

Критерии исключения, применявшиеся при отборе в группу наблюдения:

- возраст менее 5 и более 17 лет;
- наличие инфекции мочевых путей;
- недержание мочи на фоне врожденной патологии спинного мозга и аномалий развития мочевыделительной системы;
- наличие заболеваний нервной системы с выраженными функциональными расстройствами тазовых органов и опорно-двигательного аппарата;
- психические заболевания.

Для статистического анализа использовали пакет программ «MED_STAT» (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Кендела, таблица сопряженности признаков χ^2 , критерий Стьюдента и χ^2).

Результаты и их обсуждение

Основными жалобами, которые предъявляли пациенты, были следующие: поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез в различных сочетаниях данных симптомов. В 12% случаев установлен диагноз «моносимптомный

энурез». Немоносимптомный энурез диагностирован у 37% больных. Пациенты с ГАМП составили 51%. К ведущим симптомам нарушения акта мочеиспускания относились: поллакиурия — 85%, императивные позывы — 71,5%, urgentное недержание мочи — 52,3%, энурезом страдали 49% обследованных детей. Неврологическую патологию имели 67,5%, из них 35,5% в виде минимальной мозговой дисфункции с синдромом гиперактивности, тикозные гиперкинезы — 10%, астеноневротический синдром — 18%, синдром негативного самопредъявления — 4%. Синдром негативного самопредъявления — психологический синдром, характеризующийся высокой демонстративностью, встречался у детей младшего школьного возраста, которые отличались особенно высокой потребностью во внимании к себе при невозможности найти другие способы удовлетворения. В более чем половине исследуемой группы (58%) на протяжении жизни неоднократно регистрировались ацетонемические состояния. У 33% пациентов была отягощенная наследственность по таким заболеваниям, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменная и желчнокаменная болезнь, вегетососудистая дистония, бронхиальная астма. При анализе анамнестических данных у 87% пар «мать и дитя» выявлено наличие ряда независимых негативных биологических и психосоциальных факторов перинатального периода (анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, роды путем кесарева сечения, хроническая внутриутробная гипоксия плода). Первые 6 лет жизни 61,5% пациентов испытывали элементы материнской и семейной депривации, которые проявлялись в нежелании данной беременности, нежелании иметь ребенка данного пола, коротком периоде грудного вскармливания, разрыве с матерью на первом году жизни, госпитализации в стационар. Физиологическая и эмоциональная депривация (депривация — дефицит родительской отзывчивости на нужды ребенка, продолжительное лишение или существенное ограничение возможностей удовлетворения его жизненно важных потребностей) приводит к потере чувства базовой безопасности, что создает условия для формирования невротизма в будущем и психологических отклонений [26]. При анализе эмоционально-волевой сферы детей исследуемой группы

в 85% случаев выявлена заниженная самооценка, 80% — эмоциональная лабильность, 45% — страх «меня не любят», 36% — чувство одиночества, 20% — неуверенность в себе, 12% — агрессивность. Психологическое консультирование выявило в 32% случаев дисфункциональные семейные отношения — неполная семья, отрицание роли отца в воспитании ребенка (роды вне брака, «для себя», ранний развод), дезадаптация родительских отношений. В 12 семьях родители самоустранились от воспитания детей, перепоручив эту роль прародителям. Совокупность признаков материнской и семейной депривации коррелировала со временем и степенью выраженности ургентного синдрома у детей ($p < 0,05$). В 74% случаев у детей с ГАМП и их матерей выявлены признаки вегетативной дисфункции. При анализе результатов КИГ исследуемых детей установлено, что преобладающей в вегетативном статусе являлась симпатикотония (55%), в 35% — регистрировался исходный ваготонический тонус ВНС, в 10% — эйтония. Необходимо отметить, что у детей с исходной ваготонией реакция на ортостатическую пробу в 46,7% случаев оказалась гиперсимпатикотонической, что указывало на скрытую недостаточность ВНС у детей из этой группы. У большинства детей (58,6%) исходно выявлялась асимпатикотоническая вегетативная реактивность как результат выраженной дезадаптации защитных сил организма. Из общего количества исходно обследованных детей только 32,7% имели нормальную активность подкорковых нервных центров, а 55,1% — усиленную. Результаты оценки нижних мочевых путей матерей: 64% матерей имели расстройства мочеиспускания в виде симптомов нижних мочевых путей легкой и средней степени тяжести. Из них 48% матерей индекс качества жизни (QOL) оценивали как «в общем неудовлетворительно» и «плохо». У 30% матерей зарегистрированы на протяжении жизни признаки цистита. Совокупность психовегетативных факторов также оказывала достоверное влияние на начало и тяжесть клинических проявлений нижних мочевых путей и энуреза у больных с ГАМП ($p < 0,01$).

Выводы

1. На формирование расстройств мочеиспускания у детей в виде ГАМП оказывает влияние комплекс неза-

висимых медико-психологических факторов, имеющих выраженное социально-средовое происхождение.

- Идиопатический ГАМП у детей представляет собой функциональное резидуально-неврологическое состояние, свидетельствующее о наличии дисбаланса вегетативного гомеостаза и являющееся одним из компенсаторных факторов.
- Главное внимание в терапии идиопатического ГАМП следует обращать не на подавление симптомов императивного мочеиспускания, а на активацию саногенетических механизмов регуляции головного мозга и организма в целом. ■

Литература

- Вишневский Е. Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей / Материалы пленума Российского общества урологов (Тюмень, 24–27 мая 2005 г.). Тюмень, 2005. С. 322–351.
- Зоркин С. Н., Гусарова Т. Н., Борисова С. А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий Врач. 2009. № 1. С. 37–44.
- Морозов С. Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24–29.
- Аляев Ю. Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
- Вишневский Е. Л., Казанская И. В., Игнатъев Р. О., Гусева Н. Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. № 4–5. С. 32–35.
- Вишневский Е. Л., Лоран О. Б., Вишневский А. Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра. 2001. 96 с.
- Белобородова Н. В., Попов Д. А., Вострикова Т. Ю., Павлов А. Ю., Ромих В. В., Москалева Н. Г. Дисфункции мочевых путей у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 5. С. 51–54.
- Осипов И. Б., Смирнова Л. П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. СПб: Питер, 2001. 96 с.
- Джавад-Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е. Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989. 384 с.
- Белоусова И. С., Вишневский Е. Л., Сухоруков В. С., Шабельникова Е. И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 51. № 1. С. 51.
- Белоусова И. С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Автореф. дис. ... к.м.н. 2005. 27 с.
- Морозов С. Л., Длин В. В. Состояние клеточной биоэнергетики у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Эффективность энерготропной терапии // РМЖ. 2016. № 18. С. 1217–1222.
- Вишневский Е. Л., Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Данилов В. В., Вишневский А. Е. Урофлоуметрия. М.: Печатный Город. 2004. 220 с.
- Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с.
- Исмагилов М. Ф., Балялов М. Г., Ахунзянов А. А., Сиразетдинова Э. Б. Уроветегетологические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Неврол. вестник. 1995. Т. 27. Вып. 1–2. С. 11–15.
- Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики у детей больных энурезом с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря. Автореф. дисс. ... к.м.н. 2004. 18 с.
- Лукьянов А. В., Белан Ю. Б., Морозова Т. А. Неврологические и психологические особенности детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2007. № 6. С. 71–74.
- Кузнецова Н. И. Клинико-психологические особенности детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Автореф. дисс. ... к.м.н. 2007. 18 с.
- Белан Ю. А., Морозова Т. А. Психосоматические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 6. С. 21–25.
- Отпущенникова Т. В., Горемыкин И. В., Дерюгина Л. А. Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре «мать и дитя» // Лечащий Врач. 2015. № 1. С. 53–56.
- Отпущенникова Т. В. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. Клинический случай // Лечащий Врач. 2017. № 2. С. 70–73.
- Борисов В. В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 7.
- Буянов М. И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков. М., 1995. С. 51–60.
- Чутко Л. С., Фролова Н. Л. Психовегетативные расстройства в клинической практике. СПб, 2005. 176 с.
- Клиническая психология: Учебник. II-е изд. / Под ред. Б. Д. Карвасарского. СПб: Питер. 2006. 960 с.
- Фесенко Ю. А. Пограничные нервно-психические расстройства у детей. СПб: Наука и Техника. 2010. 320 с.
- Дольто Ф. На стороне ребенка. М.: Аграф. 1997. 528 с.

Роль ренальной инфекции в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор
С. В. Плотникова
С. А. Чеснокова
Е. В. Гунькова

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Установлено стадийное снижение частоты бактериального воспаления тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с тубулоинтерстициальным поражением почек (ТИПП), значение ренальной инфекции среди предикторов формирования (38,05%) и прогрессирования (27,3%) ТИПП у детей с рефлюкс-нефропатией.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубулоинтерстициальное поражение почек, ренальная инфекция, нефросцинтиграфия.

Abstract. We established decrease of attacks of urinary tract infection in children with reflux nephropathy in renal affection. We established role of urinary tract infection as a predictor of formation (38,05%) and progression (27,3%) of renal affection.

Keywords: reflux nephropathy, vesico ureteric reflux, tubulointerstitial damage, urinary tract infection, DMSA scan.

Проблема тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП) остается актуальной в педиатрической нефрологии в связи с многообразием причин ее развития, прогрессированием с развитием хронической болезни почек (ХБП), множественностью причин, обуславливающих инициацию и прогрессирование ТИПП [1–3].

Тубулоинтерстициальное поражение почек — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфоло-

гических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием хронической болезни почек [4].

К факторам инициации интерстициального повреждения относят интраренальный рефлюкс, активность бактериального воспаления, в т.ч. свойства микробных агентов [5–8]. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) обнаруживается у 85–100% детей со сморщиванием почек на фоне ренальной инфекции; интерстициальный фиброз наблюдается у 25% детей с рецидивирующим течением ренальной инфекции, из которых 30–50% имеют ПМР; интерстициальный фиброз более типичен для рефлюкса на фоне ренальной инфекции, нежели для «стерильного» рефлюкса; интерстициальный фиброз может быть смоделирован созданием рефлюкса и инфицированием нижних мочевыводящих путей [9–13]. Факторами риска развития ТИПП при ренальной инфекции являются:

III–V степень ПМР, двусторонний ПМР, интраренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, частые рецидивы пиелонефрита, поздняя диагностика, невыполнение назначений врача, генетические факторы (DD-фенотип гена АКФ) [14].

Установлена зависимость формирования ТИПП от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в формировании ТИПП [15]. Р.А. Жетишев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с рефлюкс-нефропатией (РН), установил, что у 15% обследованных детей с ТИПП на фоне ПМР развивается интерстициальный фиброз [16].

В настоящее время обсуждаются три основных механизма инициации ТИПП при ПМР: дисплазия почечной ткани в сочетании с ПМР; «стерильный» персистирующий ПМР, запускающий иммунологический механизм развития ТИПП; деструкция почки в результате инфицированного ПМР в чашечно-

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

Таблица

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 118		Больные ПМР, n = 40		Контрольная группа, n = 30	
	n	%	n	%	n	%
Возраст						
1–3 года	19	16,1	5	12,5	4	13,4
4–7 лет	18	15,3	6	15	5	16,6
8–12 лет	36	30,5	16	40	9	30
13–17 лет	45	38,1	13	32,5	12	40
Пол						
Мальчики	57	48,3	22	55	15	50
Девочки	61	51,7	18	46,7	15	50
Давность болезни						
До 1 года	30	25,4	12	30		
1–3 года	26	22,1	14	35		
4–6 лет	32	27,1	9	22,5		
Более 6 лет	30	25,4	5	12,5		
Соотношение						
Мальчики/девочки	1:1,1		1:0,9		1:1,1	
Средний возраст, лет	10,4 ± 0,67		9,7 ± 3,6		9,5 ± 2,14	

лоханочную систему и сосочки. Эти механизмы могут существовать как в отдельности, так и в сочетании друг с другом [17]. Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечается при инфицировании интратенальной рефлюкса [18, 19]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [20].

Большое значение в прогрессировании ТИПП также отводят бактериальному компоненту, в том числе таким патогенным потенциалам микроорганизмов, как биоцины, адгезины, инвазины, импедины, экзотоксины, метаболические особенности микробной клетки. Эти свойства бактерий способствуют формированию антибиотикорезистентности и других факторов агрессии и защиты микроорганизмов, приводящих к постоянно рецидивирующему течению микробно-воспалительного поражения тубуло-интерстициальной ткани почек с исходом в интерстициальный фиброз [21]. С. С. Пауновой установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением ренальной инфекции увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием нефросклероза [22]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубулоинтер-

стициальных изменений почек [23]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИПП, способствуя процессам фиброгенеза [22].

Материалы и методы исследования

Цель исследования — установить значение ренальной инфекции у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в формировании и прогрессировании ТИПП.

Проведено обследование 188 детей, в том числе 118 детей с РН на разных стадиях ТИПП; 40 пациентов с ПМР без признаков ТИПП, 30 детей контрольной группы (табл.).

Критерии включения пациентов в клиническое обследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании;
- возраст пациентов от 1 года до 17 лет включительно;
- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: ПМР (комитет по международному изучению ПМР, 1981), РН [24].

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом обследовании;
- двусторонняя РН;
- двусторонний ПМР;
- ХБП III–V (C3–C5).

В результате проведенного обследования выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с ПМР без признаков ТИПП (n = 40);
- 2) дети с РН А (n = 30);
- 3) дети с РН В (n = 30);
- 4) дети с РН С (n = 30);
- 5) дети с РН D (n = 28).

Контрольную группу составили условно здоровые дети (n = 30).

При постановке диагноза РН использована классификация, предложенная J.M.Smellie, основанная на степени нефросклероза, верифицированной по результатам нефросцинтиграфии:

- А — наличие не более 2 очагов нефросклероза;
- В — выявление более 2 очагов нефросклероза с сохранением участков неизмененной паренхимы;
- С — генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;
- D — конечная стадия сморщивания почки, с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы [24].

Диагноз ПМР верифицировался на основании критериев, разработанных Комитетом по международному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса в 1981 г. по степени заброса рентгеноконтрастного вещества и дилатации чашечно-лоханочной системы почек [24].

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 6» города Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать стадии РН, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургская ОКБ. Динамическая и статическая нефросцинтиграфия (НСГ) с фармпрепаратом, меченным ⁹⁹mTc-пентатех, проводилась на скintiляционной γ-камере «МВ-9200» («Гамма», Венгрия) с оценкой обработки данных по программе «Сцинтипро», регистрирующей ангиографические, ренографические и скintiграфические показатели почек. По скintiграммам определяли форму, размер, положение почек, состояние их паренхимы, очаги патологического распределения радиофармпрепарата (РФП); по уровню накопления и характеру распределения активности в почечной паренхиме оценивали состояние гемодинамики

почек и отдельных участков ее сосудистого русла.

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по прогам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака. Верификация ХБП проводилась на основании критериев NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [25].

Микробиологическое исследование мочи на определение характера и степени бактериурии проводилось всем детям классическим бактериологическим методом, основанным на посеве исследуемого материала в соответствующую питательную среду.

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (М), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась по величине коэффициента корреляции по системе Кэндел (1978): $r < 0,1$ — связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ — слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ — умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ — сильная степень связи. Для выявления предикторов инициации интерстициального повреждения (формирования ТИПП) и прогрессирования ТИПП проведены корреляционный анализ, факторный анализ [26].

Результаты исследования

Нами проведено клиническое обследование пациентов с ПМР (n = 40) и РН (n = 118) на разных стадиях формирования и прогрессирования ТИПП.

Дебют ТИПП у детей наблюдаемых групп выявлен в следующие возрастные периоды: до 3-летнего возраста — 16,1% (n = 19), от 4 до 7 лет — 15,3% (n = 18), от 8 до 12 лет — 30,5% (n = 36), старше 13 лет — 38,1% (n = 45). Присоединение симптомов ренальной инфекции зафиксировано в возрасте от 1 года до 5 лет (66,9%, n = 79). Среди клинических проявлений ТИПП на долю ренальной инфекции приходилось 88,1% (n = 104). Клиническая картина ренальной инфекции отлича-

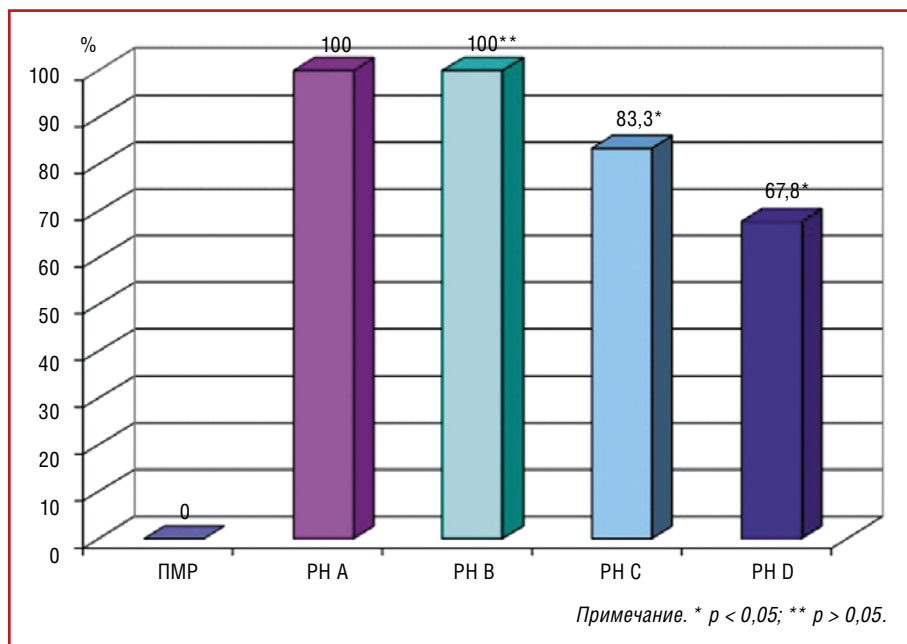


Рис. 1. Частота ренальной инфекции у детей с ТИПП

лась у больных различных возрастных групп. Дети в возрасте до 7 лет предъявляли жалобы на ночное (70,3%, n = 26) и дневное (29,7%, n = 11) недержание мочи, интоксикацию (45,9%, n = 17), нарушение уродинамики (37,8%, n = 14). У больных в возрасте от 8 до 12 лет преобладали признаки нарушения уродинамики (69,4%, n = 25), абдоминальный синдром (52,7%, n = 19). У пациентов в возрасте от 13 до 17 лет преобладали: признаки нарушения уродинамики (35,5%, n = 16), люмбалгия (46,6%, n = 21), интоксикация (75,5%, n = 34). Отсутствие субъективных жалоб было характерно для детей в возрасте старше 13 лет.

Нами проведен анализ частоты и характера течения ренальной инфекции у больных с ТИПП. Рецидивирующее течение ренальной инфекции в анамнезе выявлено у 88,1% (n = 104) детей с РН. Нами установлены различия частоты ренальной инфекции в зависимости от степени склеротических изменений при ТИПП у детей с РН. По мере прогрессирования ТИПП у детей с РН установлено снижение частоты ренальной инфекции. Так, у больных с начальными проявлениями ТИПП (РН А и РН В) ренальная инфекция диагностировалась в 100% случаев, у детей с РН С в 83,3%, а с РН D в 67,8% случаев (рис. 1).

При изучении особенностей этиологического фактора ренальной инфекции у больных с РН выявлено, что высев микрофлоры в анамнезе отмечен

в 62,7% случаев (n = 74), из них *E. coli* изолирована у 79,7% больных (n = 59), *Klebsiella oxytoci* — у 17,5% (n = 13), *Staphylococci aureus* — у 1,4% (n = 1); *Streptococcus haemolyticus* — у 1,4% (n = 1). Высев микрофлоры отмечался как в виде монокультуры, так и в виде их ассоциаций. Достоверных отличий этиологической структуры ренальной инфекции в зависимости от стадии ТИПП нами не выявлено ($p > 0,001$) (рис. 2).

В результате исследования функционального состояния почек у детей с ПМР и РН на разных стадиях ТИПП установлено стадийное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевых функций почек.

На основании результатов корреляционного анализа нами установлено, что на долю ренальной инфекции приходится 18,06% среди предикторов формирования ТИПП. Результаты корреляционного анализа подтверждены данными факторного анализа, установившего значение ренальной инфекции среди предикторов формирования ТИПП (38,05%). Результаты проведенного нами дисперсионного анализа установили, что на долю ренальной инфекции приходится 17,83% среди предикторов прогрессирования ТИПП, что также было подтверждено результатами факторного анализа (27,3%).

Нами установлены корреляционные связи СКФ и частоты ренальной инфекции ($r = 0,8$). По мере прогрес-

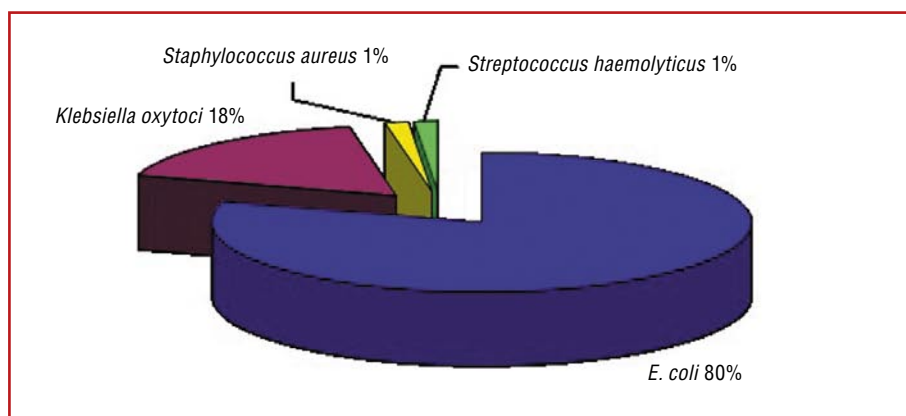


Рис. 2. Этиологическая структура ренальной инфекции у детей с ТИПП

сирования ТИПП отмечается снижение СКФ и частоты бактериального воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек. Нами установлены корреляционные связи показателей нарушения уродинамики и бактериальных факторов (частота ренальной инфекции) при формировании ТИПП ($r = 0,9$), но не установлены корреляционные связи показателей нарушения уродинамики с частотой атак ренальной инфекции при прогрессировании ТИПП ($r = 0,1$).

Обсуждение

Нами установлено, что по мере прогрессирования ТИПП происходит стадийное снижение частоты бактериального воспаления тубулоинтерстициальной ткани почек, что доказывает превалирование процесса фиброгенеза над процессом бактериального воспаления по мере прогрессирования интерстициального фиброза у детей с РН.

Нарушение уродинамики является одним из факторов инициации интерстициального повреждения, влияет на активность бактериального воспаления тубулоинтерстициальной ткани почек при формировании ТИПП, но не влияет на активность бактериального воспаления в тубулоинтерстициальной ткани почек при прогрессировании ТИПП.

Ренальная инфекция является значимым предиктором формирования (38,05%) ТИПП у детей с ПМР, прогрессирования ТИПП (27,3%) у пациентов с РН.

Проведенное исследование обуславливает необходимость ранней диагностики, своевременной рациональной терапии и профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИПП [27]. ■

Литература

- Игнатова М. С. Детская нефрология. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 696 с.
- Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС, 2005. 718 с.
- Cerdon M. Reflux nephropathy // J. Pediatric urology. 2008. Vol. 4. P. 414–421.
- Вялкова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
- Картамышева Н. Н., Чумакова О. В., Кучеренко А. Г. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2002. № 6. С. 176–187.
- Паунова С. С. ПМР и рефлюксная нефропатия/Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology. Лекции. Оренбург. 2010. С. 233–247.
- Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей. Информационно-методическое письмо/Под ред. Вялковой А. А. Оренбург, 2002. 18 с.
- Jung D. E., Koo J. W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // Pediatr. Soc. 2003. Vol. 46 (10). P. 987–982.
- Лопаткин Н. А. (ред.) Урология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Пекарева Н. А., Пантелеева Е. Ю., Лоскутова С. А., Чупрова А. В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 31–36.
- Edwin A. S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective // Pediatr Radiol. 2008. Vol. 38. P. 76–82.
- Jose M. P. S., Jose S. S. D., Eleonora M. L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis // Nephrology. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
- Soylu A., Demir B. K., Ti rkmen M. et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux // Pediatr Nephrol. 2008. Vol. 23 (12). P. 2227–2232.
- Silva J. M., Diniz J. S., Lima E. M. et al. Independent risk factors for renal damage in series of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis // Nephrology (Carlton). 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
- Chertin B., Natsheh A., Fridmans A. et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux // J. Urol. 2009. Vol. 182 (4). P. 1706–1707.
- Жетищев Р. А., Мамбетова А. М. Диспластические фенотипы у больных с врожденными аномалиями органов мочевой системы/Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посв. 85-летию академика РАМН В. А. Таболина. Москва, 16–18 июня 2011. С. 81.
- Swerkersson S., Jodal U., Sixt R. et al. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children // J. Urol. 2007. Vol. 178. P. 647–651.
- Бухарин О. В., Вялкова А. А., Гриценко В. А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. 2003. № 2. С. 42–47.
- Hagerty J., Maizels M., Kirsch A. et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection // J. Urol. 2008. Vol. 172 (1). P. 72–78.
- Вялкова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
- Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 162 (3). P. 245–253.
- Паунова С. С. Рефлюкс-нефропатии. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. М. С. Игнатова (ред.). 3-е издание. М.: МИА. 2011. С. 502–511.
- Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O. et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection // J Urol. 2004. Vol. 172. P. 1071.
- Smellie J. M., Ransley P. G. Development of new renal scars: a collaborative study // BJM. 1985. V. 290. P. 1457–1460.
- National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. 1416–1421.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
- Вялкова А. А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010. С. 63–75.

Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией

О. Б. Лоран*, доктор медицинских наук, профессор

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

Л. В. Гундорова**, доктор медицинских наук

В. А. Косов***

И. В. Косова**, ¹, кандидат медицинских наук

И. Е. Погодина****, кандидат медицинских наук

Д. Н. Колбасов**, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

** ГБУЗ ГKB № 68 ДЗМ, Москва

*** ГУ КРОД, Сыктывкар

**** БУЗ ВО ВОКБ № 2, Череповец

Резюме. Проведено обследование и лечение 100 больных, страдающих раком мочевого пузыря (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65 ± 10). Обнаружены статистически значимые коррелятивные связи между наличием вирусных ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивным характером опухоли. Выявлены морфологические особенности рака мочевого пузыря на фоне персистирующей герпесвирусной инфекции.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, вирус папилломы человека.

Abstract. The examination and treatment of 100 patients with bladder cancer (72 men and 28 women), aged from 38 to 90 years (mean age 65 ± 10) was conducted. Statistically significant correlative relationship between the presence of viral DNA for cytomegalovirus and Epstein–Barr virus in the tumor, level of antibodies, the stage of the process and the recurrent nature of the tumor were discovered. Morphological features of bladder cancer on the background of persistent herpes viral infections were detected.

Keywords: bladder cancer, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus, human papilloma virus.

В последние годы для переходноклеточного рака мочевого пузыря были характерны высокие темпы прироста заболеваемости. Большинство исследователей отмечали значимые различия выживаемости больных и частоты рецидивирования внутри подгрупп с одинаковой глубиной инвазии и степенью дифференцировки. Это затрудняет прогнозирование клинического течения болезни и выбор соответствующей тактики лечения [1, 2]. Проведено большое количество исследований, направленных на выявление дополнительных факторов риска прогрессирования и рецидивирования рака мочевого пузыря, однако мнения специалистов были неоднозначными и уни-

версального прогностического критерия обнаружить не удалось. Вопрос об этиологической роли вирусов в генезе развития опухолей мочевого пузыря, их влиянии на частоту рецидивирования, развития инвазивных, метастатических форм является нерешенным.

По мнению H. zur Hausen, онкогенные вирусы могут играть различную роль на определенных этапах онкогенеза: алтерация иммунной системы, онкогены, хромосомные транслокации и т.д. [3]. H. Abol-Enein в своей работе указывает на вторичное инфицирование опухолевых клеток вирусом простого герпеса (ВПГ), так как этот процесс происходит легче, чем контаминация вирусом нормального уротелия [4]. M. Michaelis и соавт. считают, что цитомегаловирус (ЦМВ) может инфицировать опухолевые клетки (не являясь онкогенным вирусом) и модулировать

свойства опухоли в сторону появления инвазивных свойств и способности ее к метастазированию, тем самым оказывая онкомодулирующий эффект [5]. При этом ЦМВ не способен инициировать подобные изменения в неопухолевых клетках [6]. Длительная персистенция ЦМВ-инфекции является необходимым фактором для осуществления онкомодулирующего эффекта [5]. T. Abe и соавт. выявили наличие ВЭБ-инфицированных лимфоцитов у пациентов с распространенными стадиями рака мочевого пузыря [7]. По мнению G. I. Panagiotakis и соавт., вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) играет определенную роль в канцерогенезе рака мочевого пузыря, так как он обнаруживается значительно чаще в опухолевой ткани, чем в ткани нормального уротелия. Тогда как ЦМВ выявлялся как в нормальной, так и в опухолевой ткани [8]. Другие авторы отмечают отсут-

¹ Контактная информация:
kosovainga@mail.ru

Таблица 1

Гистологические типы эпителиальных опухолей мочевого пузыря

Гистологический тип эпителиальных опухолей мочевого пузыря	Число случаев
Переходноклеточный рак (уротелиальная карцинома), в том числе:	94
• неинвазивный (с-г <i>in situ</i>)	2
• на фоне папилломатоза (и/или инвертированной папилломы)	8
Плоскоклеточный рак, из них:	3
• неороговевающий	1
• ороговевающий	2
Низкодифференцированный рак (недифференцированный)	2
Аденокарцинома	1
Всего	100

Таблица 2

Распределение уротелиальной карциномы по степени анаплазии

Степень анаплазии	G1	G2	G3
Число случаев	32	21	46

ствии вируса ВЭБ при плоскоклеточном раке мочевого пузыря и верхних мочевых путей [9]. При исследовании ассоциированной с ВЭБ назофарингеальной карциномы было установлено, что повышенные титры ВЭБ-нейтрализующих антител и анти-grp350 позволяют снизить риск развития этого заболевания. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что вакцина, которая индуцирует вируснейтрализующие антитела к ВЭБ, может снизить риск развития ВЭБ-индуцированных опухолей, таких как назофарингеальная карцинома [10]. Ассоциация вирусов и опухолевых процессов в организме продолжает интересовать многие научные сообщества во всем мире. По мнению белорусских исследователей, ассоциация ВЭБ может рассматриваться как негативный прогностический фактор, способствующий прогрессированию опухолевого процесса, повышая риск смерти от рака молочной железы у 69,2–96,6% женщин с наличием персистенции ВЭБ в опухолевой ткани [11].

Таким образом, однозначного ответа на влияние некоторых герпес-вирусов и вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска на онкогенез, в частности, мочевого пузыря, нет.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65 ± 10), поступивших в урологическое отделение ГКБ № 68 и урологическое отделение КРОД в большинстве случаев в экстренном порядке в связи с макрогематурией, с направительным диагнозом «рак мочевого пузыря». Дополнительно выполнены: анализ крови на IgG, М к ВПГ 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ,

полимеразная цепная реакция (ПЦР) мочи к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление ВПЧ высокого онкогенного риска. Ткань опухоли и моча взяты на ПЦР-диагностику наличия вирусов ВПГ 1-го и 2-го типов, ВПЧ высокого онкогенного риска, ЦМВ, ВЭБ. Была произведена оценка воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани и подлежащей строме у 50 из 100 больных. Полуколичественно от 0 до 3 баллов (отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степень) оценивались следующие признаки:

- 1) лимфоцитарно-плазмочитарный инфильтрат:
 - а) в опухоли;
 - б) рассеянный в подлежащей строме;
 - в) периваскулярная инфильтрация;
 - г) очаговая гиперплазия лимфоидной ткани в виде лимфоидных фолликулов;
- 2) активность воспаления:
 - а) степень лейкоцитарного инфильтрата;
 - б) степень эозинофильной инфильтрации;
- 3) цитопатические изменения:
 - а) внутриклеточные включения (койлоцитоз);
 - б) внутриядерные включения.

Результаты исследования

Стадия процесса соответствовала $T_1N_xM_0$ у 52 больных, в одном случае имела место папиллома мочевого пузыря, $T_2N_xM_0$ — у 24 больных, стадия процесса T_3-T_4 имела место в 23% случаев, из них у 9 пациентов имело место лимфогенное метастазирование. Трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря с опухолью выполнена 70 больным, 16 больным — радикальная цистэктомия с формированием гетеротопического резервуара (уретерокутанеостомией

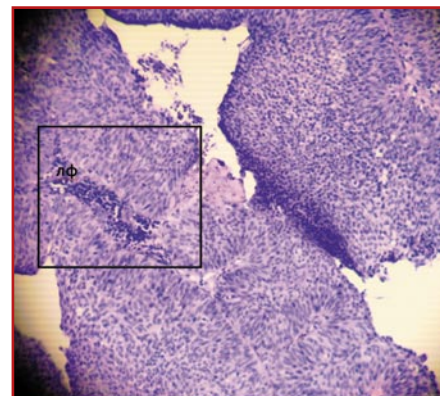


Рис. 1. Инфильтрация лимфоцитами в очаге высокодифференцированного переходноклеточного рака, с высокой митотической активностью. ЛФ — лимфоциты. Увеличение $\times 10$

в двух случаях и в ряде случаев с сигмостомией), 14 пациентам — резекция мочевого пузыря. Опухоль была рецидивная у 24 пациентов.

Было исследовано и проанализировано 100 гистологических случаев с эпителиальными злокачественными образованиями мочевого пузыря. В микропрепаратах, представляющих собой парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином, морфологические формы опухолей распределились следующим образом (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наибольшую группу представляет собой переходноклеточный инвазивный рак (син.: инфильтративная уротелиальная карцинома). Следует отметить, что в группу с переходноклеточным раком включены 8 случаев развития рака на фоне папилломатоза и/или инвертированной папилломы. Инвазия в мышечный слой наблюдалась в 23 случаях, и наибольшее распространение процесса (стадия T_3-T_4) — в 18. Для всех опухолей определялась степень дифференцировки (степень анаплазии). Данные распределения уротелиальной карциномы по степени анаплазии представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, группа с G3 степенью анаплазии (соответствующая низкодифференцированной форме опухоли) представлена наибольшим числом выборки.

Более выраженная степень лимфоидной инфильтрации как в подлежащей строме, так и непосредственно в опухоли имела место у пациентов с наличием ДНК вирусов в опухоли (2 балла — 20,7% vs 45,2%, $p = 0,025$, 3 балла — 44,8% vs 14,3%, $p = 0,005$; 3 балла в опухоли — 34,5% vs 4,8%, $p = 0,002$). Такое усиление

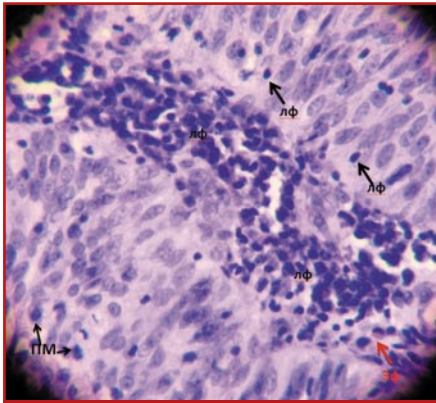


Рис. 2 (фрагмент рис. 1). Очаг высокой пролиферативной активности опухоли, большое количество делящихся атипичных клеток с сохраненной частично дифференцировкой, с высокой митотической активностью, в т. ч. и патологическими митозами (ПМ). Между пластами опухоли выраженный инфильтрат с преобладанием ЛФ и большое количество ЛФ между эпителиальными опухолевыми клетками. Эф — эозинофил. Увеличение $\times 40$

иммунологической активности (рис. 1, 2) в сочетании с высокими показателями вирусных антител может свидетельствовать о хронической вирусной инфекции, локализации ее в стенке мочевого пузыря с возможной индукцией опухолевого процесса и изменении степени анаплазии в сторону более низкодифференцированных форм.

Выявлено наличие вирусных ДНК в опухолевой ткани у 34 пациентов (21 мужчины и 13 женщин). Инфицирование ткани ВЭБ имело место в 27 случаях, в 6 случаях — ЦМВ, у 5 больных — ВПЧ высокого онкогенного риска (16-го, 39-го, 45-го, 52-го, 59-го типов), в одном случае выявлено наличие ВПГ 1-го, 2-го типов. ДНК нескольких вирусов из 34 больных выявлено у четверых (ВПЧ + ВЭБ в одном случае, ВЭБ + ЦМВ — у двоих пациентов, ЦМВ + ВЭБ + ВПЧ — у одного больного). В 56% случаев опухоли являлись низкодифференцированными. Сводные данные представлены в рис. 3. Наличие ДНК наиболее часто выявленного ВЭБ в опухоли в зависимости от степени анаплазии представлены в рис. 4.

Мы видим, что наиболее часто ДНК ВЭБ была обнаружена у пациентов с низкодифференцированной опухолью. Подобные данные получили Chuang и соавт., они выявили наличие ДНК ВЭБ в более чем 50% случаев уротелиальной карциномы в стадии T_a-T_1 , при этом высокая степень анаплазии

опухоли коррелировала с количеством геномов ВЭБ в опухоли [12].

Койлоцитоз (рис. 5) умеренной степени как показатель цитопатических изменений клеток был более выражен у вирус-негативных пациентов (2 балла — 10,3% vs 28,6%, $p = 0,046$), тогда как выраженный койлоцитоз, наоборот, был более характерен для пациентов с выявленной вирусной ДНК в опухоли (27,6% vs 9,5%, $p = 0,06$). По всей видимости, у данной категории больных имеет место суперинфекция, т.е. сочетание ВПЧ и других вирусов (рис. 3), что и приводит к более выраженным цитопатическим изменениям. В частности, известно, что на фоне ЦМВ-инфекции может развиваться инфицирование другими видами вирусов или бактериями. Доказано, что ЦМВ инфицирует В-клетки, латентно инфицированные ВЭБ, более эффективно, чем ВЭБ-негативные [13]. Нельзя не отметить высокий уровень герпесвирусных антител у этой категории больных.

Внутриядерные включения (рис. 5) слабой степени выраженности и деструкция поверхности клетки умеренной степени были статистически достоверно выше в группе пациентов с отсутствием вируса в опухоли (10,7% vs 28,6%, $p = 0,053$; 4% vs 22%, $p = 0,02$).

При сравнении морфологических изменений у пациентов с первичной и рецидивной опухолями выявлено большее количество лимфоцитов (62,5% vs 40,8%, $p = 0,059$), очаговой гиперплазии лимфоидной ткани (62,5% vs 36,8%, $p = 0,025$), эозинофилов (62,5% vs 35,5%, $p = 0,02$) у пациентов с рецидивными формами (рис. 6). Тогда как наличие

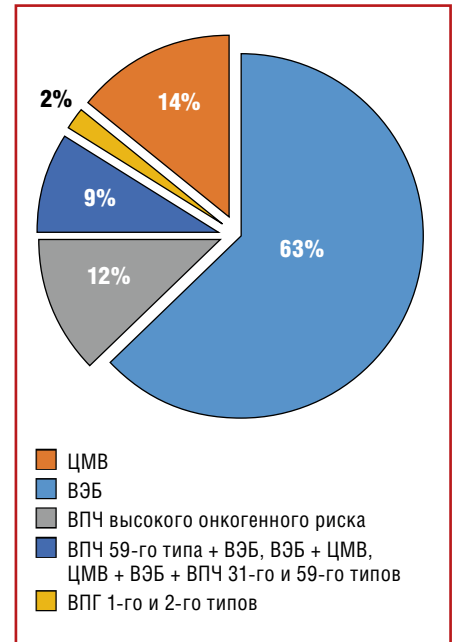


Рис. 3. Наличие вирусных ДНК в ткани опухоли (n = 34)

папилломатоза, характеризующегося образованием сосочков, выростов с пролиферацией эпителия на поверхность (71,4% vs 33,3%), выраженного койлоцитоза (3 балла — 22% vs 4,8%) было более характерно для первичных форм рака мочевого пузыря (рис. 5, 7).

Выявлены преимущественно умеренные коррелятивные связи между наличием ДНК ЦМВ в опухоли и очаговой гиперплазией лимфоидной ткани в виде фолликулов ($R = 0,33$, $p = 0,008$), периваскулярной инфильтрацией ($R = 0,206$, $p = 0,085$), койлоцитозом ($R = 0,237$, $p = 0,046$), наличием лейкоцитов и эози-

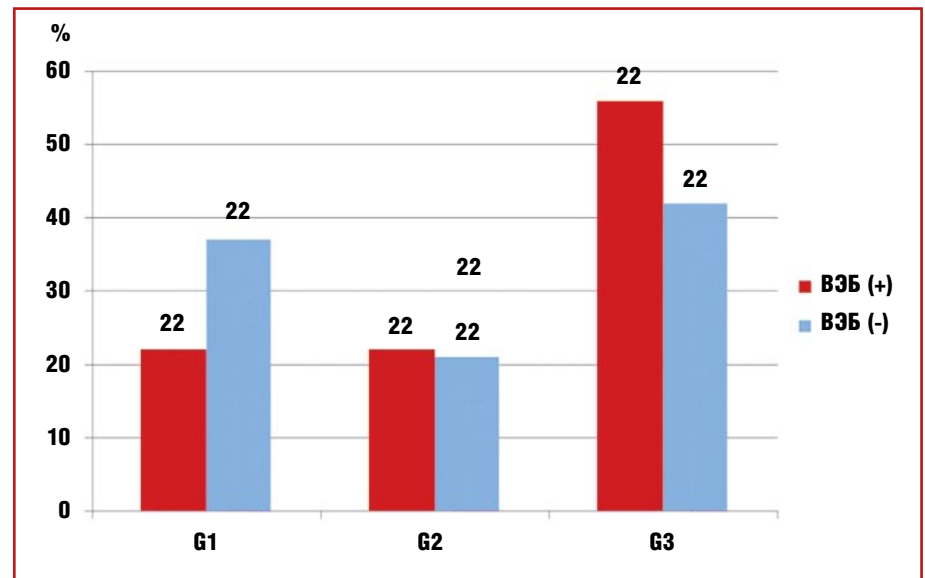


Рис. 4. Наличие ДНК ВЭБ в опухоли в зависимости от степени анаплазии опухоли, %

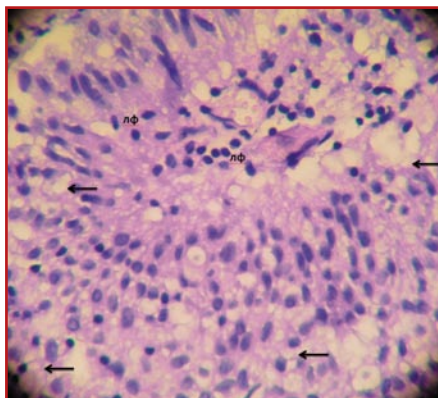


Рис. 5. Фрагмент переходноклеточного рака с признаками выраженного койлоцитоза (обилие внутриклеточных и местами внутридермальных включений (вакуолей)) — обозначен стрелками. Лф — лимфоцитарный инфильтрат. Увеличение $\times 40$

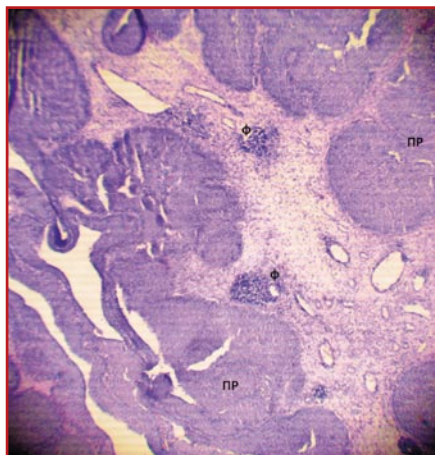


Рис. 6. Фрагмент инвазивного высокодифференцированного переходноклеточного рака. В строме опухоли очаговая гиперплазия лимфоидной ткани по типу фолликулов (ф). Увеличение $\times 10$

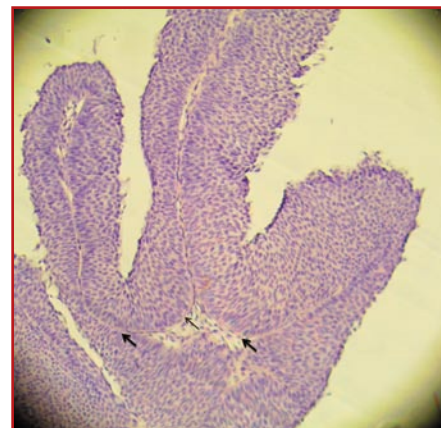


Рис. 7. Фрагмент инвертированной переходноклеточной папилломы (из участка опухоли — высокодифференцированной папилломатозной карциномы). Стрелочками показана сохраненная базальная мембрана. Увеличение $\times 10$

нофилов ($R = 0,241$, $p = 0,047$ и $R = 0,22$, $p = 0,068$). Тогда как наличие ДНК ВЭБ в опухоли коррелировало с рассеянной лимфоидной инфильтрацией как в подлежащей строме ($R = 0,326$, $p = 0,006$), так и в опухоли ($R = 0,348$, $p = 0,003$) и периваскулярной инфильтрацией ($R = 0,288$, $p = 0,019$). Имела место обратная зависимость между уровнем анти-ЦМВ IgG и наличием папилломатоза мочевого пузыря ($R = -0,386$, $p = 0,006$) и прямая между уровнем анти-ВПП IgG и койлоцитозом ($R = 0,26$, $p = 0,026$).

Если рассматривать выявленные нами морфологические изменения в зависимости от стадии процесса (рис. 8) и степени дифференцировки (рис. 9), то мы

видим, что для более распространенного процесса характерно увеличение количества лимфоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, деструктивных изменений клеток, а также как очаговой, так и периваскулярной лимфоидной инфильтрации (рис. 10, 11). Тогда как папилломатоз более характерен для начальных стадий рака мочевого пузыря. Практически те же самые изменения мы наблюдаем при низкодифференцированной градации опухоли [10, 11]. Папилломатоз более характерен для высокодифференцированных опухолей мочевого пузыря.

Если рассматривать взаимоотношения противовирусных антител, то у пациен-

тов с рецидивным характером опухоли имело место повышение уровня anti-ЦМВ IgG ($616,5 \pm 501,46$ vs $339,06 \pm 306,61$, $p = 0,0017$) и анти-ВЭБ IgG-EBNA ($254,99 \pm 222,23$ vs $143,54 \pm 169,89$, $p = 0,0118$); с опухолью высокой степени злокачественности — повышение уровня анти-ВЭБ IgEA ($23,28 \pm 33,61$ vs $7,88 \pm 12,28$, $p = 0,08$), при местнораспространенном процессе — анти-ЦМВ IgG ($579,2 \pm 496,2$ vs $340,04 \pm 270,97$, $p = 0,02$); по сравнению с уровнем антител с мышечно-неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкой степени злокачественности. Выявлены высокие коррелятивные связи между уровнем анти-ЦМВ IgG и наличием ДНК ЦМВ в опухоли ($R = 0,337$, $p = 0,037$), уровнем ранних антигенов к ВЭБ ($R = 0,56$, $p < 0,05$), наличием позитивных лимфоузлов ($R = 0,5$, $p = 0,003$), с рецидивным характером опухоли ($R = 0,451$, $p = 0,01$) и наличием ДНК ВЭБ в опухоли ($R = 0,342$, $p = 0,055$). Наличие ДНК ЦМВ в опухоли коррелировало с уровнем анти-ВПП IgG ($R = 0,315$, $p = 0,079$), анти-ВЭБ IgG-EBNA ($R = 0,3$, $p > 0,05$). Коррелятивные связи уровня противовирусных антител представлены в рис. 9.

Следует отметить, что не все данные статистически достоверны, что связано с небольшим количеством пациентов и пока предварительными результатами морфологического исследования.

Закключение

Таким образом, были выявлены некоторые морфологические особенности рака мочевого пузыря, протекающего на фоне хронической герпесвирусной



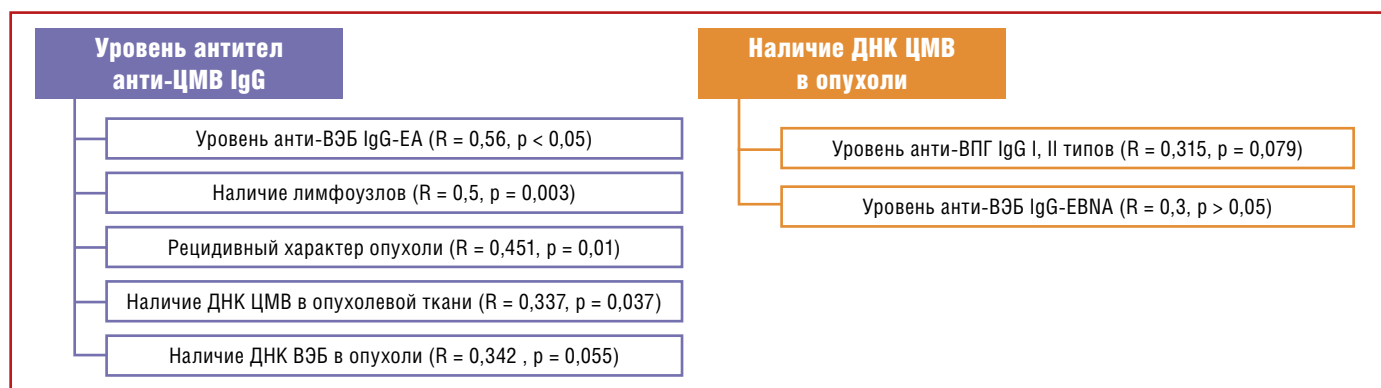


Рис. 9. Коррелятивные связи между уровнем противовирусных антител, наличием ДНК вирусов в опухоли

инфекции. При наличии ЦМВ или ВЭБ в опухоли имела место выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация, как периваскулярная, так и очаговая. Лимфоциты в самой опухоли были обнаружены в сочетании с наличием ВЭБ. ЦМВ, связанный с лейкоцитами крови (лимфоцитами и моноцитами), не только хорошо защищен от воздействия противцитомегаловирусных антител, но и способен к дальнейшей репродукции. Предварительная интерстициальная инфильтрация инициирует пролиферативную активность эпителия. На фоне abortивной ЦМВ-инфекции *in vitro* обнаружена депрессия фагоцитарной, окислительной и бактерицидной активности макрофагов, а также утрата Fc-рецепторов [14]. Таким образом, наличие лейкоцитов в очагах опухолевого роста и подлежащей строме может служить как фактором, сообщающим о реактивности организма, так и звеном патогенеза опухолевого процесса при вирусном поражении уротелия.

Для рецидивных, распространенных и низкодифференцированных форм характерны изменения лимфоцитарно-плазмочитарного звена в различных проявлениях в сочетании с высокими коррелятивными связями с противовирусными антителами. Многочисленные исследования доказывают, что в процессе хронической персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ВЭБ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей посторонней микрофлорой [14]. Тогда как сама вирусная ДНК в опухоли, индуцированной вирусом, присутствует в очень малом количестве — примерно одна вирусная ДНК на 10 опухолевых клеток, что, в свою очередь, затрудня-

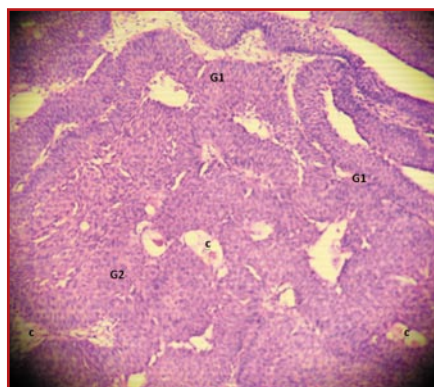


Рис. 10. Фрагмент переходноклеточного рака с участками высокой (G1) и умеренной (G2) дифференцировки: нарушение целостности базальной мембраны, извитые места хаотичные эпителиальные тяжи, между которыми расположены сосуды и элементы стромы (с). Увеличение $\times 20$

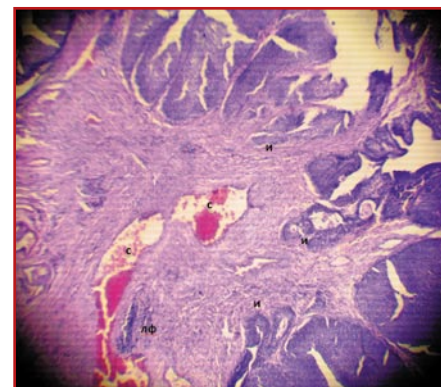


Рис. 11. Инвазивная высокодифференцированная уротелиальная карцинома, папиллярного типа. Инвазия (и) стромы широкими тяжами (т. н. «щупальцеобразная инвазия»). В центре выраженные полнокровные сосуды (с) с прилежащим очагом лимфоцитарного инфильтрата (лф). Увеличение $\times 10$

ет диагностику [3]. Таким образом, мы не можем исключить онкомодулирующий эффект ЦМВ на фоне его персистенции, особенно для пациентов молодого возраста. В качестве онкогенов могут выступать как ВЭБ, так и ВПЧ.

У пациентов с первичными, неинвазивными опухолями выявлено наличие койлоцитоза и папилломатоза мочевого пузыря как проявления ВПЧ-инфекции, что соответствует данным литературы. По данным группы российских авторов, при сравнении групп «ВПЧ-положительных» и «ВПЧ-отрицательных» больных выявлено, что ВПЧ-положительный рак мочевого пузыря характеризуется более высокой степенью анаплазии клеток, чем ВПЧ-отрицательный, при этом первичный рак бывает чаще ВПЧ-положительным, чем рецидивный [15]. ДНК ВПЧ 16-го типа чаще обнаруживается в первичной опу-

холи, чем в рецидивной. Авторы предполагают, что ВПЧ 16-го типа нередко оказывается вовлечен в процесс инициации рака мочевого пузыря, ВПЧ-положительные клетки опухоли до того, как в ходе лечения их удастся удалить, влияют на микроокружение рака мочевого пузыря, в результате чего микроокружение приобретает способность ускорять развитие рецидива из клеток условно-нормального уротелия, прилегавшего к удаленной впоследствии опухоли [15].

Таким образом, выявлены морфологические изменения, свидетельствующие о наличии вирусного процесса в стенке мочевого пузыря, приводящие как к общей, так и местной иммуносупрессии с развитием рецидивных, метастатических, инвазивных форм рака мочевого пузыря. Использование новейших препаратов «checkpoint inhibitors», влияющих на лимфоцитарное звено, явля-

ется в данном случае патогенетически оправданным и перспективным методом лечения этой категории больных.

Выводы

1. Выявлено статистически достоверное повышение уровня вирусных антител у больных рецидивным, местно-распространенным раком мочевого пузыря высокого потенциала злокачественности.
2. Выявлены статистически значимые коррелятивные связи между наличием вирусных ДНК ЦМВ и ВЭБ в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивным характером опухоли.
3. Повышение уровня герпесвирусных антител у больных раком мочевого пузыря является признаком выраженной иммуносупрессии с развитием рецидивных форм. Кроме того, повышение уровня герпесвирусных антител с частой реактивацией вирусного процесса следует рассматривать как оппортунистическую инфекцию на фоне того или иного онкопроцесса.
4. Выявлены морфологические особенности рака мочевого пузыря на фоне хронической герпесвирусной инфекции: при ЦМВ — наличие лимфоцитарно-плазматического инфильтрата перива-

скулярно, очаговой гиперплазии лимфоидной ткани; при ВЭБ — наличие лимфоцитов в опухолевой ткани.

5. Выявлены особенности лимфоцитарного звена, цитопатические и пролиферативные изменения уротелия в зависимости от уровня противовирусных антител, стадии процесса и степени анаплазии, наличия вирусных ДНК в опухоли. ■

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб: Питер. 2000. С. 100–220.
2. Клиническая онкоурология / Под ред. проф. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. С. 195–407.
3. Zur Hausen H. Infections causing human cancer. 2006. Wiley — VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim. P. 517.
4. Abol-Enein H. Infection: is it cause of bladder cancer? // Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008, Sep; 218: 79–84.
5. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. The story of Human Cytomegalovirus and Cancer Increasing Evidence and Open Questions // Neoplasia. 2009, Jan; 11 (1): 1–9.
6. Cobbs C.S., Harkins L., Samanta M. et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma // Cancer Res. 2002; 62 (12): 3347–50.
7. Abe T., Shinohara N., Tada M. et al. Infiltration of Epstein-Barr virus-harboring lymphocytes occurs in a large subset of bladder cancers // Int J Urol. 2008 May; 15 (5): 429–434. DOI: 10.1111/j.1442–2042.2008.02030.x.
8. Panagiotakis G.I., Papadogianni D., Chatziioannou M.N., Lasithiotaki I., Delakas D., Spandidos D.A. Association of human herpes,

papilloma and polyoma virus families with bladder cancer // Tumour Biol. 2013 Feb; 34 (1): 71–79. DOI: 10.1007/s13277–012–0512–2. Epub 2012 Sep 13.

9. Ng K.F., Chuang C.K., Chang P.L. et al. Absence of Epstein-Barr virus infection in squamous cell carcinoma of upper urinary tract and urinary bladder // Urology. 2006, Oct; 68 (4): 775–777.
10. Coghill A.E., Bu W., Nguyen H., Hsu W.L., Yu K.J., Lou P.J., Wang C.P., Chen C.J., Hildesheim A., Cohen J.I. High Levels of Antibody That Neutralize B-Cell Infection of Epstein-Barr Virus and That Bind EBV gp350 Are Associated With a Lower Risk of Nasopharyngeal Carcinoma // Clin. Cancer Res. 2016, Jul 15; 22 (14), 3451–3457.
11. Шляхтунев Е.А., Саченко А.В. Рак молочной железы и Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, постерный доклад, 2015/Молекулярная онкология: итоги и перспективы.
12. Chuang K.L., Pang S.T., Liao S.K., Wu C.T., Chang Y.H., Chuang H.C., Chuang C.K. Epstein-Barr virus DNA load in tumour tissues correlates with poor differentiation status in non-muscle invasive urothelial carcinomas // BJU Int. 2011 Jan; 107 (1): 150–544. DOI: 10.1111/j.1464–410X.2010.09474.x. Epub 2010 Aug 24.
13. Flamand L., Romero F., Reitz M.S., Gallo R.C. CD4 promoter transactivation by human herpesvirus 6 // J. Virol. 1998; 72 (11): 8797–8805.
14. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.: ил.
15. Головина Д.А., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В., Чебан Н.Л., Матвеев В.Б., Волгарева Г.М. ВПЧ-статус рака мочевого пузыря, морфологические характеристики опухоли и клинические особенности заболевания // Онкоурология. 2014, № 1, с. 35–38.



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями с **6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для перепишки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail.

fin.fin@ru.net,
rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Метод HIFU в лечении рака простаты

в Европейском оздоровительном центре Отвоцк, Польша

В течение последних нескольких лет медицина сделала значительный шаг в лечении разного рода заболеваний простаты, особенно новообразований предстательной железы. Врачи получают все более точные методы диагностики (например, направленная биопсия под контролем магнитного резонанса), а вместо классической хирургической операции производятся операции с меньшим вмешательством и дающие часто лучший эффект, например, лапароскопическая простатэктомия. Кроме традиционной радиотерапии, которая основывается на облучении железы и окружающей ее здоровой ткани, в некоторых случаях применяется брахитерапия или еще более новая процедура лечения рака простаты при помощи ультразвука HIFU (англ. High Intensity Focused Ultrasound). Пучок ультразвука вызывает увеличение температуры в раковой области, что приводит к ее уничтожению. Существует много эффективных терапевтических процедур для мужчин — ключом для успеха, однако, является обнаружение болезни на начальном этапе развития и в стадии, ограниченной данным органом. Как объясняет кандидат медицинских наук Лукаш Нык, уролог ЕОЦ Отвоцк, больницы им. Ф. Шопена, проблемы с простатой начинаются у мужчин чаще всего в пожилом возрасте. Возраст — это один из факторов риска заболевания раком предстательной железы. Течение болезни, как правило, ничем себя не проявляет. Когда же мы встречаемся с больными, которые чувствуют симптомы рака простаты и недомогание со стороны нижних мочевыводящих путей (частое мочеиспускание, ощущение давления на мочевой пузырь, кровь в моче, потеря веса, слабость), чаще всего это означает, что мы имеем дело с новообразованием на поздней стадии. Мужчины, перешедшие границу 45–47 лет, должны проходить периодический контроль в урологической поликлинике. Это важно, поскольку у пациентов, у которых обнаружен рак простаты, имеющий местный характер и ограниченный только данным органом, возможно применение лечения с меньшим вмешательством, например, при помощи ультразвука HIFU. В некоторых случаях возможен отказ от активного лечения в пользу так называемого активного наблюдения.

В настоящее время существует много терапевтических методов, предназначенных для мужчин с ограниченной формой рака предстательной железы. Одним из самых современных и наиболее продвинутых методов, используемых при лечении рака простаты, является процедура HIFU. В последние годы метод HIFU рекомендуется Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology, EAU), а в 2015 г. HIFU получил рекомендацию Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA).

Процедура HIFU представляет собой альтернативу радиотерапии и радикальной простатэктомии и является одним из основных методов лечения рака предстательной железы, ограниченного данным органом. Простатэктомия представляет собой хирургическое удаление всей предстательной железы, семенных яичек и некоторого количества окружающей ткани. В случае радиотерапии и облучения новообразования простаты эффекта нужно ждать очень долго, поскольку опухолевые клетки омертвывают постепенно. При лечении ультразвуком HIFU эффект является мгновенным, а больная ткань подвергается уничтожению в ходе процедуры. Процедуру методом HIFU можно произвести также при повторном возникновении рака простаты у пациентов, которые ранее лечились традиционными мето-



дами. Во время операции с использованием HIFU при эпидуральной анестезии пациент лежит в удобной позиции на спине. В зависимости от количества ткани, которая должна быть уничтожена, процедура длится от 90 минут до 2,5 часов и проходит по телу естественно (без надрезания ткани) при помощи специального зонда, помещенного в прямую кишку. Процедуру HIFU выполняет запрограммированный медицинский робот, который фокусируется с точностью до доли миллиметра и выпускает пучки энергии, а также контролирует их расстояние от здоровой ткани, которую дополнительно охлаждает. Пациент находится в больнице короткое время, лечение производится без вмешательства и безопасно. Как поясняет доктор мед. наук Якуб Добрух, руководитель клиники урологии СМКР в ЕОЦ Отвоцк, HIFU — это новая технология, которая основывается на том, что ультразвуковые волны сконцентрированы только в очаге раковой болезни, чтобы ее эффективно уничтожить. HIFU — это процедура щадящего лечения. Это означает, что мы повреждаем только фрагмент органа, в результате чего больной не чувствует ущерба в виде недержания мочи или функции эрекции — это основной козырь процедуры HIFU.

Показания к проведению HIFU

Процедуре HIFU могут быть подвергнуты пациенты с раком, ограниченным до размеров предстательной железы: $\leq T2c$ в классификации TNM. Степень злокачественности по шкале Глейсона не должен быть более чем 4. Переднезадний размер предстательной железы не должен превышать 4 см. Одним из признанных показаний для лечения HIFU является местное возобновление рака после радиотерапии.

Противопоказаниями к процедуре являются:

- воспалительные болезни прямой кишки, общая раковая болезнь и обширная кальцификация;
- рак предстательной железы низкого риска;
- рак предстательной железы среднего риска у выбранных пациентов;
- невозможность радикальной простатэктомии у пациента;
- местное возобновление рака после радиотерапии (EAU 2014, 2015 Guidelines);
- местное возобновление рака после брахитерапии (EAU 2014, 2015 Guidelines);
- местное возобновление рака после радикальной простатэктомии.

ред. Ярослав Госьлински, zwrotnikraka.pl

Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков

В. В. Маринич*,¹, кандидат медицинских наук

Ю. Л. Мизерницкий**, доктор медицинских наук, профессор

* Полесский государственный университет, Пинск, Республика Беларусь

** НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме. В работе представлен анализ показателей частоты респираторных инфекций у спортсменов-подростков, динамика уровня интерферона- γ в различные периоды годичного цикла подготовки при осуществлении профилактики респираторных заболеваний с использованием индуктора интерферонов кагоцел. Показана высокая клиническая эффективность включения этого препарата в программы профилактики респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, спорт, спортсмены-подростки, острые респираторные заболевания, индукторы интерферонов, интерферон- γ , кагоцел.

Abstract. The research shows analysis of respiratory infections rates in adolescent athletes, the dynamics of the level of interferon- γ at different periods of the annual cycle of athletes' trainings during respiratory diseases prevention using of interferons inducer kagocel. The high clinical efficacy of the inclusion of this drug in respiratory infections preventive programs is shown.

Keywords: children, sport, athletes, respiratory viral infection, interferons inducer, interferon- γ , kagocel.

Острые респираторные инфекции являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у подростков. Спорт в последнее время значительно помолодел. Спортивная деятельность у подростков предъявляет повышенные требования к работе основных систем организма, в том числе иммунной. На современном этапе развития спорта частые респираторные инфекции при подготовке юного спортсмена становятся фактором, лимитирующим физическую работоспособность, приводят к снижению спортивного результата, наносят ущерб карьере и репутации юного атлета [1].

Основными факторами, влияющими на изменения функционального состояния организма спортсменов, являются вид и уровень двигательной активности, а также ведущие механизмы энергообеспечения нагрузок (аэробный или анаэробный).

В регуляции функционального состояния организма принимает активное участие иммунная система, клетки которой не только осуществляют обширный спектр эффекторных функций, но и участвуют во многих межклеточных взаимодействиях. Состояние иммунной системы играет важную роль в достижении и поддержании спортивной формы, обеспечении максимальных физических возможностей. Вследствие стресс-реакции на экстремальные физические нагрузки у спортсменов нередко отмечается транзиторный иммунодефицит, реализующийся повышением респираторной заболеваемости, недостаточной эффективностью тренировочного процесса [1–3].

К факторам, способствующим нарушению иммунной защиты у спортсменов, можно также отнести [1]:

- метаболический дисбаланс (колебания pH крови и тканей, повышение уровня молочной кислоты, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, проникновение в сосудистое русло аномальных токсических продуктов метаболизма);

- относительная алиментарная недостаточность (глюкоза, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, микроэлементы);
- хронодезадаптация, смена географических и климатических зон при подготовке к соревнованиям и выступлениям.

Степень тренированности спортсмена в современных условиях, переносимость им нагрузок и частота развития перенапряжения в значительной степени определяются уровнем иммунологической реактивности организма.

В связи с этим оценка иммунного статуса спортсменов-юниоров подросткового возраста в настоящее время становится обязательным элементом комплексного контроля функционального состояния на всех этапах учебно-тренировочного процесса, особенно в предсоревновательном периоде. Это позволяет индивидуализировать режим спортивных тренировок, осуществлять своевременную иммунологическую коррекцию.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиато-

¹ Контактная информация:
vital4714@yandex.ru

Дизайн исследования			Таблица
Период, предшествующий исследованию (1 год)			
Анализируемые параметры:			
Частота эпизодов респираторных инфекций, их тяжесть течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов	
Оценка уровня интерферона-γ перед началом терапии Кагоцелом			
Период катамнестического наблюдения (1 год)			
Период исследования (10 недель) — Кагоцел назначался первые два дня цикла по 2 таблетки 1 раз в день, затем 5 дней перерыв и повторение цикла в течение 10 недель.			
Оценка уровня интерферона-γ	Через 5 недель (во время профилактического курса приема Кагоцела)		
Оценка уровня интерферона-γ	Через 10 недель (окончание курса терапии Кагоцелом)		
Оценка уровня интерферона-γ через 10 недель после окончания терапии			
Анализируемые параметры:			
Частота эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов	

ров, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они вовлечены во все звенья гуморального и клеточного иммунного ответа, включая дифференцировку иммунокомпетентных клеток-предшественников, представление антигена, клеточную активацию и пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазовый ответ. Некоторые из них способны проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням. Цитокины воздействуют на клетку,

связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущий к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. Уровни содержания цитокинов в плазме отражают текущее состояние иммунной системы и развития защитных реакций [4–6].

В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта изменения их концентрации у данного пациента, для оценки выраженности нарушений и прогноза состояния целесообразно определять концентрацию как противо-, так и провоспалительных цитокинов в динамике [3, 5, 6].

Целью клинического наблюдения явилась оценка влияния профилактического приема препарата Кагоцел на частоту и тяжесть течения острых респираторных вирусных инфекций у спортсменов-подростков в гребле на байдарках и каноэ и эффективности профилактики у них вторичного (спортивного) стрессорного иммунодефицита, с определением показателя функционального состояния иммунной системы интерферона-γ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 20 спортсменов сборной команды Республики Беларусь (10 юношей и 10 девушек) в возрасте 16–18 лет, представителей скоростно-силового вида спорта, в различные периоды годичного цикла подготовки.

Наблюдение осуществлялось в течение 2 макроциклов (за год, предшествующий исследованию, а также на фоне и после профилактического лечения, в катамнезе 1 год). Сравнивали частоту эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения, наличие осложнений, потребность в назначении антибактериальных препаратов (табл.).



Рис. 1. Частота (количество зарегистрированных эпизодов за 1 год) и продолжительность эпизодов (сутки) ОРИ у спортсменов до и после курса Кагоцела

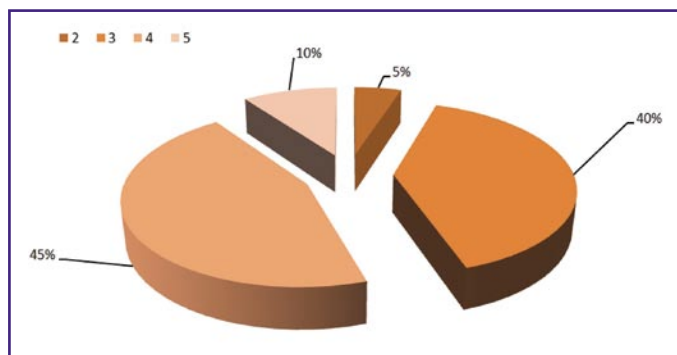


Рис. 2. Частота острых респираторных инфекций у обследованных спортсменов до назначения Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год)

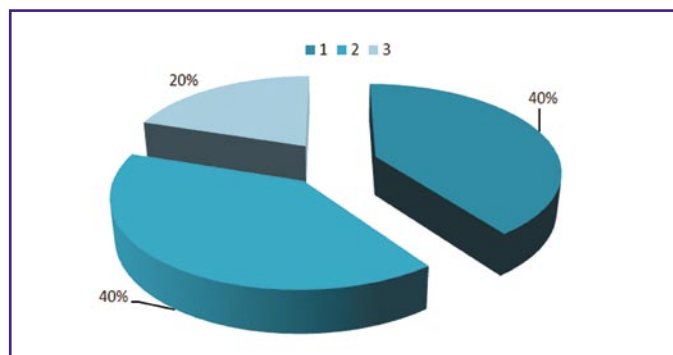


Рис. 3. Частота острых респираторных инфекций у обследованных спортсменов после курса Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год)

Все спортсмены получали Кагоцел с целью профилактики острых респираторных вирусных инфекций 7-дневными циклами в течение 10 недель (часть базового периода и подготовительный период): первые два дня цикла по 2 таблетки 1 раз в день, затем 5 дней перерыв, далее цикл повторялся. Длительность приема составила 10 недель. Назначение препарата по данной схеме подросткам-спортсменам 16–18 лет обусловлено высоким уровнем их биологической зрелости и массой тела свыше 70 кг (научная работа одобрена этическим комитетом Полесского государственного университета, протокол № 3/2015 от 10.09.2015 г.).

Период наблюдения, включавший выступление спортсменов на Чемпионатах Европы и мира (соревновательный период, восстановительный период), после окончания 10-недельного профилактического лечения составил 1 год (табл.). Таким образом, общий период наблюдения составил 2 года.

Следует отметить, что спортсмены, принявшие участие в исследовании, находились в более напряженных эпидемических условиях, находясь в ситуации контакта с контингентом спортсменов Национальных команд 25 стран Европы и мира.

Лабораторно оценивали уровни интерферона- γ до начала терапии, через 5 недель после начала терапии, сразу после окончания 10-недельного курса терапии, через 10 недель после окончания терапии Кагоцелом. Для определения уровня интерферона- γ использовали иммуноферментные тест-системы (Вектор-Бест).

Дизайн исследования представлен в табл.

При анализе полученных данных использовались параметрические

и непараметрические методы статистики.

Результаты клинического наблюдения

В группе обследованных спортсменов-подростков проанализировали частоту развития и длительность эпизодов острых респираторных инфекций в течение года до исследования и в течение года после курса Кагоцела (рис. 1).

До исследования частота эпизодов острых респираторных инфекций за год составила в среднем $3,6 \pm 0,17$, после курса Кагоцела — $1,8 \pm 0,18$ ($t_{\text{экс.}} = 7,27$ ($p < 0,05$)). Распределение спортсменов по частоте эпизодов острой респираторной инфекции до и после исследования представлены на рис. 2, 3.

В результате использования со второй половины базового периода индуктора интерферонов препарата Кагоцел наблюдалось снижение частоты острых респираторных инфекций у спортсменов. При анализе распределения спортсменов по частоте эпизодов острой респираторной инфекции до исследования 55% спортсменов болели более 3 раз в год, после терапии Кагоцелом спортсменов, болеющих более 3 раз в год, выявлено не было.

Кроме того, отмечалось достоверное сокращение средней длительности эпизода острой респираторной инфекции с $5,8 \pm 0,22$ до $5,1 \pm 0,15$ суток ($t_{\text{экс.}} = 2,63$ ($p < 0,05$)).

У спортсменов оценивали также частоту бактериальных осложнений при острой респираторной инфекции. За период наблюдения до применения Кагоцела осложнения наблюдались в 40% случаев острой респираторной инфекции, после применения препарата — частота осложненных случаев снизилась до 20% (рис. 4).

По результатам анализа медицинской документации отмечено, что

в 30% случаев острой респираторной инфекции до применения Кагоцела состояние спортсменов потребовало назначения антибактериальной терапии, после применения курса препарата в 10% случаев заболевания острой респираторной инфекцией (рис. 4).

У обследованных спортсменов оценивались уровни интерферона- γ до начала терапии, через 5 недель после начала терапии, сразу после окончания 10-недельного курса и через 10 недель после окончания приема Кагоцела. Результаты представлены на рис. 5.

Перед назначением Кагоцела уровень интерферона- γ находился в диапазоне нормальных значений — $2,5 \pm 0,34$ пк/мл. Рекомендуемая производителем продолжительность профилактического приема Кагоцела составляет 4 недели. В исследуемой группе через 5 недель приема препарата отмечалось статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,42$ ($p < 0,05$)) повышение уровня содержания интерферона- γ до $4,6 \pm 0,8$ пк/мл. При продолжении приема препарата до 10 недель отмечалось дальнейшее увеличение уровня данного параметра до $6,2 \pm 0,51$ пк/мл. Через 10 недель после окончания приема Кагоцела статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,95$ ($p < 0,05$)) повышение уровня интерферона- γ (по сравнению с исходным) сохранялось, захватывая наиболее значимый период годичного цикла — соревновательный.

Несмотря на максимальные риски возникновения острых инфекций вследствие функционального стрессорного иммунодефицита в этом периоде, наблюдаемые позитивные изменения интерфероновой статуса могут способствовать снижению воздействия соревновательного напряжения на функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у спортсменов.

Работает

даже при запоздалом лечении!



кагоцел®

противовирусное средство

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

№1 СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА¹



Кагоцел® работает при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов простуды и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также стимулирует иммунную защиту организма.

Кагоцел® способствует улучшению самочувствия ребенка, устраняя симптомы простуды и гриппа и укорачивая сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений этих заболеваний².

Профилактический курс препарата Кагоцел® способствует снижению заболеваемости у часто болеющих малышей².

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2016»³.



¹ По данным ЗАО «Группа ДСМ», Кагоцел® является препаратом №1 в натуральном объеме продаж в аптечных учреждениях России за январь – декабрь 2016 года.

² Харламова Ф.С. с соавт. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9 (1). – С. 81–89.

³ По версии Russian Pharma Awards 2016, в номинации «Самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа».

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»

125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

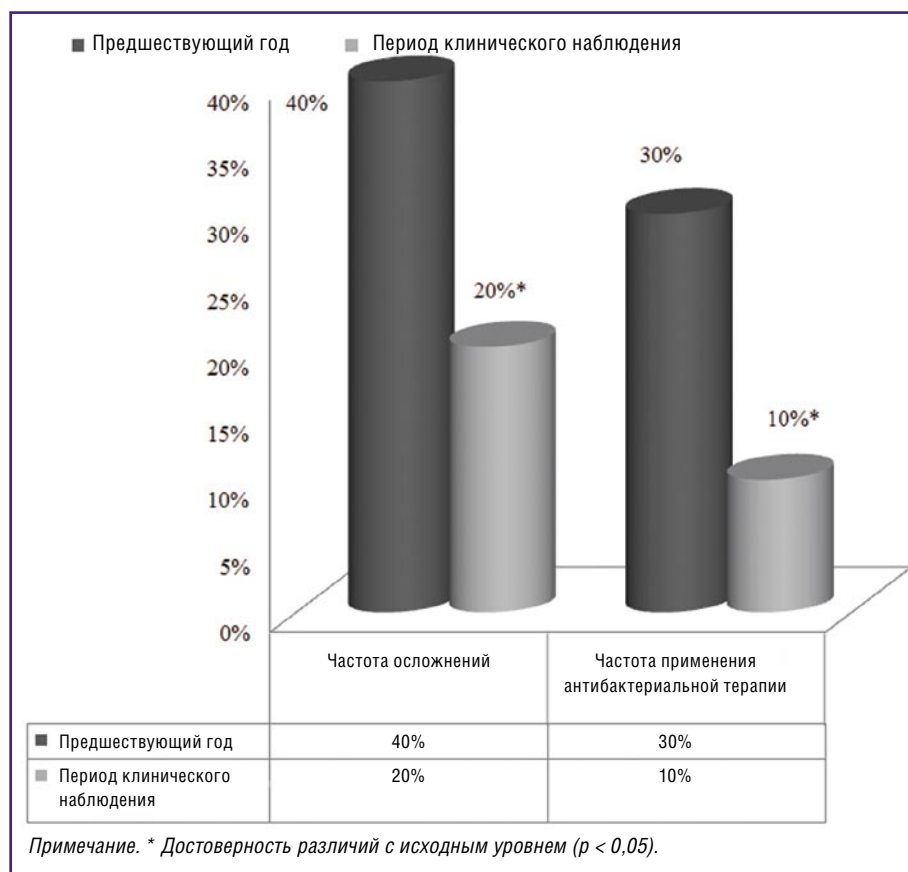


Рис. 4. Частота бактериальных осложнений острой респираторной инфекции и применения антибактериальной терапии у спортсменов до и после исследования

Заключение

Индукторы интерферонов относятся к новому поколению лекарственных средств, вызывающих в организме человека образование собственных (эндогенных) интерферонов

альфа, бета и гамма, при этом система интерферонов существенно опережает во времени специфический иммунный ответ на возбудитель.

Образование эндогенных интерферонов является более физиологичным

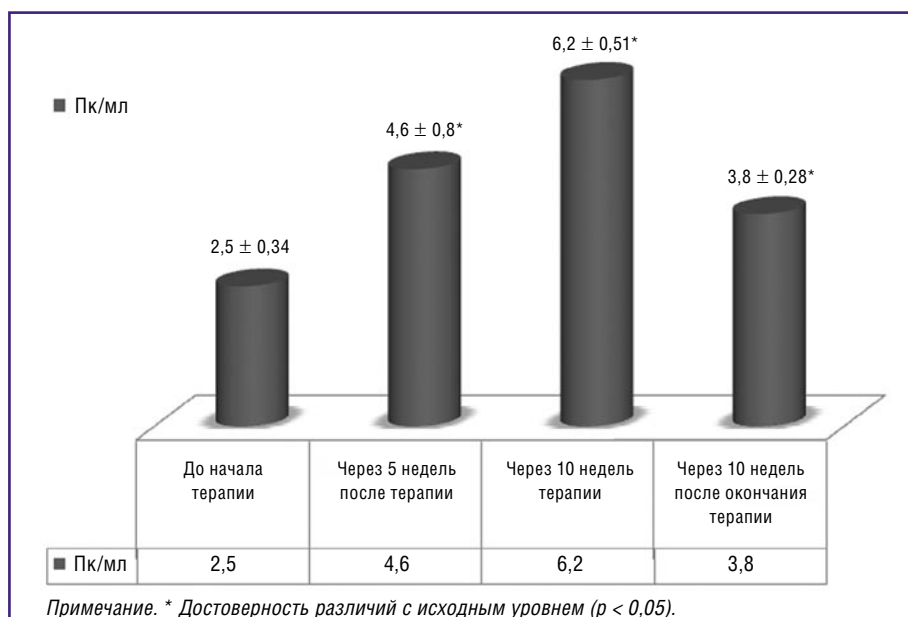


Рис. 5. Уровень содержания интерферона-γ в сыворотке крови у обследованных спортсменов в различные периоды

процессом, чем постоянное введение извне больших доз интерферона, которые к тому же быстро выводятся из организма, угнетают образование собственных интерферонов по принципу отрицательной обратной связи и обладают рядом побочных эффектов.

Индукторы интерферонов в отличие от экзогенных препаратов не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферонам, малоаллергенны, а самое главное — вызывают пролонгированную продукцию эндогенных интерферонов в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов [7, 8].

Кроме того, индукторы интерферонов стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови.

Очень важно, что индукторы интерферонов обладают не только антивирусным, но и иммунокорригирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально широкого спектра действия.

Как показали проведенные исследования, использование Кагоцела в модифицированной профилактической схеме (10 недель) привело к статистически значимому снижению частоты возникновения острых респираторных инфекций у спортсменов, сокращению их средней длительности, уменьшению частоты осложнений и необходимости назначения антибактериальной терапии.

Предложенная удлиненная модифицированная схема профилактической терапии Кагоцелом в течение 10 недель приводила к достоверному увеличению сывороточной концентрации интерферона-γ по сравнению с уровнем на 5-й неделе приема препарата и сохранялась на повышенном уровне, захватывая весь соревновательный период.

Проведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность активного, но вместе с тем разумного, целенаправленного вмешательства в систему профилактики респираторных инфекций у спортсменов-подростков как контингента группы риска стрессорного иммунодефицита, путем назначения в периоды влияния интеркуррентных факторов, таких как психоэмоциональный стресс, нефункциональное тренировочное и соревновательное напряжение, препаратов, стимулирующих образование интерферонов в организме.

Полученные результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность Кагоцела в качестве иммуномодулирующего препарата и полностью согласуются с опубликованными исследованиями других авторов [9–15].

Не случайно применение Кагоцела рекомендовано Минздравом РФ и Российским респираторным обществом в качестве эффективного препарата для профилактики ОРВИ и гриппа.

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о позитивном влиянии профилактического применения препарата Кагоцел на систему иммунитета спортсменов-подростков, тренирующихся в режимах высоких физических нагрузок и испытывающих дополнительный стресс при перелетах и переездах к местам соревнований. ■

Литература

- Куленков О. С. Фармакология спорта в таблицах и схемах. 2-е изд. М.: Спорт, 2015. 176 с.
- The Cytokine Handbook/Ed. A.W.Thomson and M. T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.
- Мизерницкий Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста). В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2003; вып. 3, с. 100–104.
- Кашкин К. П. // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 11. С. 21–32.
- Черных Е. Р. // Медицинская иммунология. 2001. № 3. С. 415–429.
- Ершов Ф. И. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов // Terra Medica. 1998; (2): 2–7.
- Мизерницкий Ю. Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Мед. совет. 2016; 1: 50–53.
- Маринич В. В., Мизерницкий Ю. Л. Особенности профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. Вып. 17. М.: ИД «Медпрактика-М», 2016.
- Маринич В. В., Мизерницкий Ю. Л., Морозов О. С. Система оперативной оценки текущего состояния и резервных возможностей респираторной системы у спортсменов-подростков в скоростно-силовых видах спорта / Материалы XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2014, с. 136. Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии. Т. 59, № 5.
- Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. 2015; 60 (2): 5–10.
- Машкова С. А. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» и «Циклоферона» — у больных гриппом. 3-я меж. конф. «Клинические исследования лекарственных средств» / Мат. конф. Прил. к журн. «Клинические исследования лекарственных средств в России». М., 2003. С. 264–265.
- Меркулова Л. М. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клин. фарм. и тер. 2002; (5): 21–23.
- Савенкова М. С., Карацкина О. В., Шабат М. Б., Красева Г. Н., Абрамова Н. А., Красева Т. Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферона у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2016; 15 (2): 45–51.
- Вартанян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. 2011; 1: 36–41.
- Малышев Н. А., Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium medicum. 2005; 7 (10): 831–835.

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОДОБРЕНО ВАК

Номера за 2016 год доступны для скачивания **бесплатно**

Наша группа в **контакте**

Присоединяйся! **facebook**

App Store

Google play

Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей

Е. П. Карпова¹, доктор медицинских наук, профессор
К. Ю. Бурлакова

ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлен обзор клинических исследований по изучению воспалительной патологии лимфоэпителиального кольца Вальдейра–Пирогова, а именно хронического аденоидита, в педиатрической практике. Значительную роль в формировании персистенции данных патогенов в носоглотке при хроническом аденоидите играет способность бактерий к образованию биопленок. Бактериальные биопленки, а также факт обнаружения большого количества бактерий внутри ткани глоточной миндалины обуславливают множество вопросов о необходимости рациональной терапии. Ранняя диагностика патологии и своевременно назначенная терапия обуславливают предотвращение развития осложнений и хронизации процесса.

Ключевые слова: хронический аденоидит, экссудативный средний отит, бактериальная микрофлора, вирусная микрофлора, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, аденовирус, риновирус.

Abstract. The article covers the review of clinical studies on inflammatory pathology of lymphoepithelial ring of pharynx, that is, chronic adenoiditis in pediatric practice. Significant role in formation of these pathogen persistence in nasopharynx in chronic adenoiditis belongs to the ability of the bacteria to form biofilms. Bacterial biofilms, as well as the fact of discovery of large number of bacteria inside the tissue of pharyngeal tonsil condition a lot of questions on necessity of rational therapy. Early diagnostics of the pathology and timely prescribed therapy condition prevention of complication formation and chronization of the process.

Keywords: chronic adenoiditis, exudative otitis media, bacterial microflora, viral microflora, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, adenovirus, rhinovirus.

Пациенты с воспалительной патологией верхних дыхательных путей ежедневно попадают на прием к педиатрам и детским оториноларингологам. Одной из причин роста инфекционной заболеваемости верхних дыхательных путей может быть неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Такая высокая заболеваемость ОРВИ обусловлена многообразием этиологических факторов. В настоящее время известно более 200 штаммов вирусов возбудителей гриппа и ОРВИ: аденовирусы, риновирусы, гриппа, парагриппа, реовирусы, бокавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и др.

Ведущее место по распространенности в детском возрасте среди всех заболеваний верхних дыхательных путей занимают воспалительные заболевания органов лимфоэпителиального кольца Вальдейра–Пирогова. Особое внимание уделяется глоточной миндалине, при этом хронический аденоидит занимает ведущее место в структуре ЛОР-патологии в дошкольном возрасте и составляет 20–50% патологии верхних дыхательных путей (ВДП) [1].

Характерные для детского возраста морфофункциональная незрелость дыхательного тракта, формирование микробиоценоза слизистых оболочек ВДП, а также становление иммунных механизмов определяют склонность к воспалительным заболеваниям ВДП [2]. Анатомо-физиологические особенности и незрелость иммунной системы, а именно низкий уровень синтеза секреторного иммуноглобули-

на А и низкий синтез провоспалительных цитокинов Th1, предрасполагают к развитию острой и хронической ЛОР-патологии.

Глоточная миндалина имеет большое значение в создании защитного барьера ВДП, а также в становлении местного и системного иммунитета ребенка. Гипертрофия лимфоидных органов глотки и носоглотки в детском возрасте рассматривается как ответ на респираторную антигенную вирусно-бактериальную нагрузку, а длительное сохранение патогенных микроорганизмов на лимфоидных органах характерно для персистирующих вирусных инфекций [3–6].

Гипертрофия аденоидных вегетаций — это стойкое увеличение размера глоточной миндалины, приводящее к стойкой или повторяющимся эпизодам затяжной назофарингеальной обструкции, которая помимо затруд-

¹ Контактная информация:
eddoctor@mail.ru

нения носового дыхания нередко сопровождается другими осложнениями. В зависимости от доли, занимаемой глоточной миндалинкой в полости носоглотки, выделяют три степени:

- I степень — аденоидная ткань занимает не более 1/3 просвета носоглотки, при отсутствии воспалительных изменений у детей клинического значения не имеет и является нормальным состоянием глоточной миндалины.
- II степень — аденоидная ткань занимает более 1/3, но менее 2/3 просвета носоглотки; имеет клинические проявления при пролабировании ткани глоточной миндалины в просвет хоан (хоанальный синдром), что приводит к умеренному, но стойкому затруднению носового дыхания, или при выраженном латеральном варианте роста с блоком носоглоточного устья слуховой трубы, что может проявляться рецидивирующей или хронической патологией среднего уха.
- III степень — аденоидная ткань занимает более 2/3 просвета носоглотки; имеет основное клиническое значение.

Необходимо отметить, что размер глоточной миндалины напрямую не имеет прямой корреляции с наличием воспалительных изменений в носоглотке. Так, выраженные клинические проявления хронического аденоидита часто отмечаются у детей с аденоидами I степени. И наоборот, часто аденоиды II, а иногда III степени не имеют клинических проявлений и при отсутствии хронического воспаления сохраняют свои физиологические функции [7].

Хронический аденоидит — это хроническое полиэтиологическое заболевание с преобладающей симптоматикой постназального синдрома, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных процессов глоточной миндалины. При этом нет единого мнения о длительности воспалительного процесса, при котором данные изменения можно считать хроническими. Учитывая, что во всем мире оториноларингологи не рассматривают хронический аденоидит как отдельную нозологическую форму, а выделяют лишь гипертрофию аденоидных вегетаций или при наличии воспалительных изменений в носоглотке хронический риносинусит, то, согласно W.Fokkens, V.Lund, J.Mullol и соавт., наиболее корректно говорить

о хроническом аденоидите при сохранении клинических проявлений заболевания более 12 недель.

Как было сказано выше, склонность детского возраста к ОРВИ крайне высока. Заражение происходит воздушно-капельным или контактным путем. Слизистая оболочка полости носа и носоглотки первой сталкивается с патогенными микроорганизмами, аллергенами, загрязняющими частицами, что вызывает на ее поверхности воспалительную реакцию. Эпителиальные структуры слизистой оболочки ВДП выполняют одну из главных защитных функций, способствуя эвакуации инородных частиц. Движение инородных агентов из полости носа в носоглотку со слизью с помощью движения ресничек называется мукоцилиарным транспортом, который является компонентом мукоцилиарного клиренса. Чужеродный агент-вирус повреждает реснички эпителия слизистой оболочки полости носа и носоглотки, формируя участки «облысения». При единичных воздействиях формирующийся процесс обратимый, с постепенным полноценным восстановлением структуры ресниччатого эпителия. При частом воздействии вирусных агентов происходит нарушение регенеративных процессов слизистой оболочки с формированием переходного типа эпителия, увеличивается инфильтрация слизистой оболочки фагоцитами и лимфоцитами. В некоторых участках глоточной миндалины степень инфильтрации столь велика, что стираются границы между эпителием и паренхимой миндалины. Повреждающаяся при этом базальная мембрана и собственный слой слизистой оболочки провоцируют выделение фибробластами трансформирующего фактора роста β , что приводит к гиперплазии ткани миндалины (G.L.Marsegla и соавт., 2011). Результатом действия некоторых вирусов, имеющих тропность к лимфоидной ткани (аденовирусы, герпес-вирусы), является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов. Следствием чего становится выраженная гипертрофия миндалин и лимфатических узлов.

Другой ответ на патогенную нагрузку организма — активация мукоцилиарного клиренса, гиперсекреция слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки, в состав которой входят иммуноглобулины и ферменты (лизоцим, лактоферрин). Стараясь уничтожить патогенный микроорга-

низм, в слизистой оболочке развивается воспалительный процесс, изменяется состав секрета, увеличивает фракция геля, что обеспечивает формирование вязкости экссудата [7]. Более того, длительное присутствие внутриклеточных патогенов и персистирующих вирусных инфекций на слизистой оболочке полости носа, а затем носоглотки предрасполагает к развитию вторичной бактериальной микрофлоры, формируя сочетанную вирусно-бактериальную патогенную флору, которая поднимается по слуховой трубе в полость среднего уха, что способствует переходу воспалительного процесса на слизистую оболочку полости среднего уха, а также к формированию того самого хронического аденоидита с хроническим экссудативным средним отитом (ЭСО), сопровождающихся гипертрофией глоточной миндалины [8–12].

Хронический аденоидит с гипертрофией глоточной миндалины напрямую связан с повышенным отрицательным давлением в полости среднего уха и возникновением обструкции глоточного устья слуховой трубы, что нарушает физиологические пути транспорта отделяемого слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа, обеспечивает скопление назофарингеального секрета непосредственно в устье слуховой трубы. Перечисленные изменения сопровождаются уменьшением циркуляции воздуха в полостях среднего уха, быстрым снижением интратимпанального давления, парциального давления кислорода в барабанной полости, что в дальнейшем предрасполагает к формированию экссудативного среднего отита [13].

Полость среднего уха выстлана цилиндрическим ресничным эпителием респираторного типа, к которому у многих вирусов также существует тропизм, а инфицирование происходит прямым путем через слуховую трубу из полости носа и/или носоглотки [11, 14–16]. Некоторые авторы рассматривают развитие экссудативного среднего отита в связи с наличием инфекционного очага в глоточной миндалине и дальнейшим распространением на слуховую трубу [15–17].

В детском возрасте ЭСО на ранних стадиях — трудно диагностируемая патология в связи с бессимптомным течением и зачастую выявляется у детей в поздние сроки с уже стойко сформировавшимся нарушением

слуха, именно поэтому ЭСО часто называют «тихим» отитом. Это связано с тем, что родители зачастую связывают необычное поведение ребенка не с ухудшением слуха, а с индивидуальными особенностями, непослушанием, невнимательностью, переутомлением и т. д., хотя проблема намного серьезнее [17]. Задерживает процесс диагностики патологии отсутствие температурной реакции организма, резкой боли и острого нарушения слуха. Таким образом, больные ЭСО обычно обращаются за помощью, когда уже развилась тугоухость.

Согласно некоторым авторам, вирусные агенты либо поражают полость среднего уха с развитием воспалительного процесса и последующим формированием экссудата, либо приводят к дисфункции слуховых труб, снижению внутритимпанального давления, а в дальнейшем к образованию выпота [19]. Из вирусных патогенов наиболее часто идентифицируются: аденовирус и РСВ, также вирус гриппа А, В и С, парагриппа и риновирусы, энтеровирусы, обладающие высокой тропностью к слизистой оболочке ВДП, в экссудате среднего уха у больных ЭСО [20, 21]. Цитопатогенное действие вирусов на мукоцилиарную систему способствует развитию дисфункции слуховой трубы и нарушению эвакуации слизи. Согласно исследованию, у 60% исследуемых пациентов с ЭСО идентифицированы вирусные нуклеиновые кислоты в экссудате среднего уха методом полимеразной цепной реакции, при этом РСВ у 3%, ЦМВ у 10%, а также сочетание аденовируса с РСВ у 10% и ЦМВ с РСВ у 7%, что подтверждает важность вирусов как этиологических патогенных факторов в развитии ЭСО [20]. Также изучена роль сочетанной вирусно-бактериальной флоры в формировании ЭСО, характеризующая длительное, рецидивирующее течение заболевания и способствующая хронизации воспалительного процесса [22].

Из бактериальных возбудителей наиболее часто идентифицируются при воспалительных патологиях ВДП: *Hemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и др. Важным вопросом на сегодняшний день остается роль ведущего бактериального патогена при хроническом аденоидите у детей. По мнению одних исследователей, ведущим в развитии хронического воспаления в носоглотке считают *Streptococcus pneumoniae*

(В.К.Таточенко, 2008). По данным I. Brook и соавт. (2001) с поверхности глоточной миндалины наиболее часто получали *Hemophilus influenzae* (64,4%), *Moraxella catarrhalis* (35,6%) и *Staphylococcus aureus* (33,3%). В другом исследовании у детей с хроническим аденоидитом *Streptococcus pneumoniae* обнаружен в 50% случаев, гемофильная палочка — в 66,7% [23].

По данным исследования С. D. Lin и соавт. (2011) *Staphylococcus aureus* был самым часто выделяемым патогеном (21,2%) из носоглотки у детей с хроническим аденоидитом.

Ряд исследований описывают возможность большинства патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к образованию биопленок. По современным представлениям, в этиологии хронического аденоидита большое значение придают хронической бактериальной инфекции, одним из маркеров которой являются именно бактериальные биопленки. Это форма существования микроорганизмов в сообществах, характеризующихся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу и покрыты неким экзополисахаридным матриксом (гликокаликс), вырабатываемым самими микробами. Биопленки, включающие множество видов микроорганизмов, составляют комплексы с высокоорганизованной структурой. По данным современной литературы, именно биопленки являются причиной рецидивирующего и хронического течения инфекционно-воспалительных процессов [23, 24].

Рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, развитие иммуносупрессии и дисбиоза являются одной из актуальных проблем современной медицины [25].

Одним из путей решения вышеописанных проблем является клиническое применение иммуномодулирующих препаратов, обладающих способностью стимулировать системный (врожденный и приобретенный) иммунитет.

Эта группа препаратов воздействует на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, формируя специфический иммунный ответ, активируя факторы неспецифической защиты (лизозим, муцин, лактоферрин, мукоцилиарный клиренс). Доказано, что иммуномодулирующие препараты снижают частоту острых респираторных инфекций и рецидивов хронических заболеваний, обеспечивают эрадикацию

возбудителя, быстрое и полное выздоровление, повышают эффективность этиотропного медикаментозного лечения, способствуют уменьшению антибиотикорезистентности.

Бактериальные лизаты — наиболее изученная и эффективная группа иммуномодулирующих препаратов. Лизаты представляют смесь антигенов инактивированных бактерий — наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний ВДП.

Системный препарат бактериальных лизатов ОМ-85 (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом), содержит лизаты 21 штамма 8 видов бактерий, наиболее часто вызывающих воспалительные процессы в дыхательных путях: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Moraxella catarrhalis*. ОМ-85 может применяться в составе комплексной терапии при острой респираторной инфекции с целью увеличения сопротивляемости организма к вирусным и бактериальным инфекциям дыхательных путей, уменьшения частоты острых инфекций дыхательных путей, и, как следствие, снижения риска развития бактериальных осложнений. Противопоказано применение препарата в случае индивидуальной чувствительности к компонентам препарата, беременности и в периоде лактации. Детские формы препаратов ОМ-85 применяются у детей с 6 месяцев до 12 лет, взрослые формы — у детей с 12 лет и взрослых. Схема приема препарата: один раз в сутки утром натощак. В случае детского возраста, когда пациент испытывает трудности при глотании целой капсулы, врачи допускают и рекомендуют высыпать ее содержимое в емкость с небольшим количеством воды комнатной температуры. Для профилактики инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей препарат ОМ-85 применяют тремя десятидневными курсами, соблюдая межкурсовые интервалы в 20 дней. Полный курс профилактики занимает 3 месяца. Следует отметить, что препарат совместим с другими лекарственными средствами, в том числе разрешено применение совместно с антибактериальной терапией.

Существует ряд научных работ, свидетельствующих об оправданном применении и его эффективности [26–28]. Согласно исследованию D. Gomez Barreto, препарат безопасен в детском

возрасте, а также ускоряет лечение в комплексной терапии с антибиотиками и улучшает процесс выздоровления подострого синусита, способствует снижению частоты респираторных инфекций в последующем [26]. Более современное ретроспективное исследование, изучающее профилактику рецидивирующего тонзиллита в детском возрасте, описывает уменьшение частоты рецидивов патологического процесса и снижение риска проведения тонзилэктомии. 131 пациент — претенденты на тонзилэктомию по показателю частоты возникновения острого тонзиллита — получали ОМ-85 в течение 10 дней в месяц в течение 3 последовательных месяцев, 80% из них получали профилактический курс антибиотика в течение первого месяца приема ОМ-85. Пациенты находились под наблюдением в течение 6 месяцев, включая период приема ОМ-85. В результате у 75,6% пациентов был получен положительный ответ на терапию ОМ-85: 51,2% полный ответ (снижение частоты заболевания более, чем на 50%) и 24,4% частичный ответ (снижение частоты заболевания менее, чем на 50%). Различия в группах были достоверны ($p < 0,05$). Никому из пациентов, у которых был получен полный ответ, не потребовалась тонзилэктомия в долгосрочной перспективе (медиана 9 месяцев), 34,4% пациентам с частичным ответом потребовалась тонзилэктомия. Значительная часть детей, получающих ОМ-85 при рецидивирующем остром тонзиллите, демонстрирует снижение частоты эпизодов в краткосрочной перспективе, и очень немногие пациенты в конечном итоге нуждаются в тонзилэктомии при длительном наблюдении [27].

Еще в одной работе приняли участие 200 девочек от 6–13 лет, которые были разделены в рандомизированном порядке на группы, получающие плацебо и ОМ-85. Результаты показали существенные статистически достоверные данные об эффективном применении лекарственного препарата, в сравнении с плацебо, снижая вероятность инфекций дыхательных путей, продолжительность заболевания, частоту возникновения осложнений в виде острого отита [28]. Таким образом, с целью лечения и профилактики сопровождающих хронический аденоидит рецидивирующих ОРИ рекомендовано своевременное назначение иммуномодуляторов, например,

препаратов системных бактериальных лизатов ОМ-85. ■

Литература

1. Портенко Г. М., Портенко Е. Г., Графская Н. А. К вопросу о персистенции аденоидов // Российская ринология. 2002. № 2. С. 192–193.
2. Самсыгина Г. А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 1. С. 102–106.
3. Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2007. № 7. С. 36–39.
4. Хафизова Ф. А., Салахова А. Х. Иммунное реагирование небных миндалин при инфицированности герпесвирусами // Российская оториноларингология. 2008. Прил. 3. С. 3–8.
5. Chan C. L., Wabnitz D., Bassiouni A. Identification of the Bacterial Reservoirs for the Middle Ear Using Phylogenetic Analysis // Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, Feb 1; 143 (2): 155–161.
6. Карпова Е. П. Возможности топической терапии хронического аденоидита у детей / Тезисы 11-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2004. 663 с.
7. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // Adv Otorhinolaryngol. 2011; 72: 20–24.
8. Овчаренко С. И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2002. № 4. С. 153.
9. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. П. Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике: руководство для врачей. СПб: Медика, 2008. 118 с.
10. Хмилевская С. А., Зайцев И. А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционно-го мононуклеоза у детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 5 (54). С. 45–50.
11. Schilder A. G., Chonmaitree T., Cripps A. W., Rosenfeld R. M., Haggard M. P., Venekamp R. P. Otitis media // Nat Rev Dis Primers. 2016, Sep 8; 2: 16063.
12. Szalmás A., Papp Z., Csomor P., Kónya J., Sziklai I., Szekanez Z., Karosi T. Microbiological profile of adenoid hypertrophy correlates to clinical diagnosis in children // Biomed Res Int. 2013; 2013: 629607.
13. Günel C., Ermişler B., Başak H. S. The effect of adenoid hypertrophy on tympanometric findings in children without hearing loss // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2014, Nov-Dec; 24 (6): 334–338.
14. Карпова Е. П., Бурлакова К. Ю. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике // Медицинский совет. 2017, № 1, с. 133–135.
15. Карпова Е. П., Тулунов Д. А., Воронаева Е. А. Новый взгляд на профилактику и лечение хронического аденоидита у детей // Вестник оториноларингологии. 2011, 1: 66–69.
16. Chonmaitree T., Ruohola A., Hendley J. O. Presence of viral nucleic acids in the middle ear: acute otitis media pathogen or bystander? // Pediatr Infect Dis J. 2012, Apr; 31 (4): 325–330.
17. Chan C. L., Wabnitz D., Bassiouni A., Wormald P. J., Vreugde S., Psaltis A. J. Identification of the Bacterial Reservoirs for the Middle Ear Using Phylogenetic Analysis // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017, Feb 1; 143 (2): 155–161.
18. Преображенский Н. А., Гольдман И. И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987. 192 с.
19. Buchman C. A., Brinson J. M. Viral otitis media // Curr Allergy Asthma Rep. 2003. Vol. 3 (4). P. 33–40.
20. Abu Sittet M. H., Sener K., Yapar M., Kiliç A., Güney C., Kubar A. Investigation of viral nucleic acids in middle-ear effusion specimens from children with acute otitis media // Mikrobiyol Bul. 2008 Jul; 42 (3): 437–443.
21. Buzatto G. P., Tamashiro E., Proenca-Modena J. L., Saturno T. H., Prates M. C., Gagliardi T. B., Carenzi L. R., Massuda E. T. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy // PLoS One. 2017, Feb 23; 12 (2): e0171049.
22. Massa H. M., Cripps A. W., Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines // Med J Aust. 2009, Nov 2; 191 (9 Suppl): S44–49.
23. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Cotichia J. M., Burrows A. Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria // Clin Microbiol. 2011 Apr; 49 (4): 1411–1420.
24. Карпова Е. П. Хронический аденоидит у детей. Пособие для врачей. 2011. 42 с.
25. Venekamp R. P., Burton M. J., van Dongen T. M., van der Heijden G. J. Antibiotics for otitis media with effusion in children // Cochrane Database. Syst Rev. 2016, Jun 12; 6.
26. Gómez Barreto D., de la Torre C., Alvarez A., Faure A., Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children // Allergol Immunopathol (Madr). 1998, Jan-Feb; 26 (1): 17–22.
27. Bitar M. A., Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013, May; 77 (5): 670–673.
28. Jara-Pérez J. V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // Clin Ther. 2000, Jun; 22 (6): 748–759.

Противовоспалительная терапия острых респираторных заболеваний

Т. А. Руженцова, доктор медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Наиболее частой причиной обращения населения за медицинской помощью в настоящее время остаются ОРЗ. Большое число циркулирующих возбудителей с преобладанием вирусов затрудняет подбор эффективной этиотропной терапии, что диктует необходимость назначения противовоспалительных препаратов. В статье представлены результаты ранее проведенных исследований и собственных наблюдений эффективности фенспирида при лечении ОРЗ у детей и взрослых пациентов.

Ключевые слова: кашель, ларингит, ОРЗ, противовоспалительная терапия, ринофарингит, фенспирид.

Abstract. Acute respiratory diseases (ARD) remain one of the most common reasons for the population to seek medical assistance. The article presents the results of earlier studies and my own observations of the effectiveness of fenspiride in the treatment of ARD in children and adult patients.

Keywords: cough, laryngitis, acute respiratory infections, anti-inflammatory therapy, rinofaringitis, fenspiride.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются самой частой причиной обращений населения за медицинской помощью. Дети болеют чаще, в среднем 4–6 раз в год, а иногда до 8–12 [1]. Однако во многих случаях подростки и взрослые лечатся при легких и даже среднетяжелых формах самостоятельно, вызывая врача только уже при развитии осложнений. В результате этого истинную заболеваемость оценить достаточно сложно. Безусловно, значительное число эпизодов ОРЗ с нетяжелым течением могут быть успешно купированы с помощью средств безрецептурной продажи и остаться нигде не учтенными.

Помимо ОРЗ, пациентам при сочетании симптомов интоксикации с ринитом и фарингитом врачами часто ставится диагноз острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Однако дифференцировать в отсутствие результатов лабораторной диагностики вирусную и бактериальную этиологию непросто, а в некоторых случаях невозможно, особенно в первые сутки от начала заболевания или при атипичной этиологии (микоплазменной, хламидийной). Нередко имеется то или иное сочетание вирусов и бактерий. Поэтому для практики термин ОРЗ остается наиболее удобным.

Во многих исследованиях последних десятилетий было показано, что в большинстве случаев этиологическим фактором ОРЗ оказываются вирусы [1–3]. Среди них часто обнаруживают вирусы парагриппа, гриппа А и В, риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и вирусы группы герпеса. Реже выявляют метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы, реовирусы, энтеровирусы, что во многом связано с невысокой распространенностью их лабораторной диагностики и неосведомленностью об их значимости врачей. Недавно было показано, что ротавирусы также могут быть причиной развития симптомов ОРЗ даже в отсутствие рвоты и диареи [4]. Бактериальная флора (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другие) обнаруживается существенно реже. В проведенных исследованиях было показано, что они могут быть выявлены и у здоровых лиц, а становятся причиной заболевания при ослабленном иммунитете, чаще у детей раннего и дошкольного возраста, пожилых и страдающих тяжелой хронической патологией. Практически столько же, сколько и типичные бактериальные возбудители (около 10–15%), в этиологической структуре ОРЗ составляет атипичная флора — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [5–8]. Безусловно, вклад того или другого микроорганизма будет различаться год от года в зависимости от территории, сезона и от обследуемого

контингента. Во многих случаях комплексное лабораторное обследование не позволяет определить этиологический фактор. Это может быть связано с нарушением техники забора материала для анализа, несоблюдением условий транспортировки, отсутствием соответствующих диагностических реагентов, неизвестным вариантом или мутацией возбудителя.

Основные клинические симптомы ОРЗ, вызываемых различными инфекционными агентами, одинаковы: повышение температуры тела, ринит, фарингит, иногда присоединяются тонзиллит, ларингит и трахеит [2, 5, 9]. Синуситы, отиты, стоматиты, эпиглоттит, бронхиты, пневмонии относят к осложнениям. Частота и выраженность того или другого проявления заболевания зависят и от возбудителя, и от особенностей организма заболевшего.

Терапию врач должен назначить непосредственно после первого осмотра пациента, не дожидаясь результатов лабораторного обследования. В большинстве случаев амбулаторной практики оно не представляется абсолютно необходимым, за исключением диагностики гриппа и стрептококковой инфекции, поскольку целенаправленно действующих против одного возбудителя лекарственных средств, кроме противовирусных препаратов, в настоящее время не существует. При стационарном лечении осложнений, тяжелых и жизнеугрожающих форм этиологическая диагностика необходима с целью оцен-

ки прогноза и подбора наиболее эффективной схемы терапии с учетом свойств патогена.

Невозможность назначения надежной этиотропной терапии в первую очередь диктует необходимость подбора активной патогенетической терапии. Безусловно, она снижает выраженность симптомов и ускоряет сроки выздоровления и при лечении препаратами против гриппа, и при назначении антибактериальных средств. Ключевым звеном патогенеза ОРЗ является воспалительный синдром. За счет него развивается отечность структур, вовлеченных в инфекционный процесс, избыточная продукция слизи, нарушение мукоцилиарного клиренса, сужение просвета дыхательных путей. Воспаление представляет собой выработанную в ходе эволюции защитную реакцию, направленную на локализацию и последующую ликвидацию возбудителя. Однако избыток воспалительных компонентов может приводить к выраженному ухудшению состояния, увеличению продолжительности заболевания, а иногда — к грубому нарушению функции дыхательной системы и других органов. Это может происходить за счет индивидуальной гиперреактивности самого организма, стимуляции α -адренорецепторов респираторными вирусами, что сопровождается интенсификацией выделения вязкой слизи, и воздействия возбудителя на Н1-рецепторы, что вызывает увеличение проницаемости сосудистой стенки с накоплением секрета и отечностью тканей [10]. Высвобождение провоспалительных медиаторов способствует миграции в очаг новых клеток, при разрушении которых выделяются новые активные вещества, усиливающие отек и накопление слизи.

В современных условиях проживания населения загрязненность воздуха в сочетании с высокой концентрацией микроорганизмов в общественных местах формирует практически постоянную реакцию слизистых дыхательных путей, выраженность которой зависит от индивидуальных особенностей организма. Закономерные реакции на контакт с патогеном суммируются с ранее сформировавшимися, что ведет к резкому отеку, сужению просвета, интенсивному выделению вязкой слизи. Затрудненный отток способствует развитию осложнений: синусита, отита, бронхита, пневмонии. На таком фоне растет риск развития жизнеугрожающих состояний:

обструктивного ларингита и астматического статуса.

В многочисленных исследованиях было показано, что снижение активности воспалительного процесса благоприятно влияет на течение ОРЗ: снижает выраженность симптомов, облегчая состояние пациента, сокращает продолжительность заболевания, препятствует развитию осложнений [11]. Много лет в качестве активных противовоспалительных средств использовались глюкокортикостероиды. Однако их побочные действия проявляются довольно часто: повышение артериального давления, усиление симптоматики сердечной недостаточности, гипокалиемия с сопутствующими нарушениями ритма сердца и судорогами, гипергликемия, затяжные или рецидивирующие инфекционные заболевания, поражения желудочно-кишечного тракта, ожирение и многие другие. Многочисленные нежелательные явления резко ограничили их частоту применения. Нестероидные противовоспалительные препараты рекомендуются чаще, при ОРЗ — в основном в качестве жаропонижающих и обезболивающих. Известно их купирующее влияние на воспаление. Однако увеличение количества лейкотриенов из-за перераспределения путей метаболизма арахидоновой кислоты нередко приводит к поражению органов желудочно-кишечного тракта, бронхоспазмам и другим побочным эффектам.

Поиск препаратов с противовоспалительным эффектом, безопасных для приема больными любого возраста, привел к появлению в конце прошлого века новой группы лекарств — ингибиторов метаболизма арахидоновой кислоты, не относящихся ни к глюкокортикостероидам, ни к нестероидным противовоспалительным средствам. Первым таким веществом стал фенспирид. Механизм его действия заключается в снижении поступления внутрь лейкоцитов кальция, который активизирует фосфолипазу А2. В результате снижается количество вырабатываемой арахидоновой кислоты и ее метаболитов: простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов, что приводит к снижению выраженности отека на всех уровнях респираторного тракта. Его эффективность была подтверждена в ходе эксперимента на животных [12].

С момента появления на фармацевтическом рынке в конце прошлого столетия фенспирида было проведе-

но большое количество исследований его действия на течение ОРЗ у детей и взрослых. Общее количество участников составило более 6 тысяч [13–16]. Результаты в основном были сходными. Они показали, что препарат действует практически на все симптомы ОРЗ, сокращает продолжительность заболевания на 2–3 дня, обеспечивая выздоровление 71% детей к 7-му дню, а остальных — к 10-му. В то же время в группе сравнения купирование симптоматики к концу первой недели отмечалось у 50% пациентов, а у другой половины — в течение 2-й недели [13]. Препарат оказывает действие и при ринофарингитах, и при ларингитах, трахеитах, бронхитах, синуситах, а также отитах [14, 15]. Назначение такого лекарственного средства оказывается наиболее выгодным в условиях, когда невозможно предугадать динамику развития инфекционно-воспалительного процесса. Вначале, как правило, беспокоят заложенность носа с теми или иными выделениями (проявления ринита), першение или боли в горле, покашливание. Визуально определяется гиперемия, иногда — зернистость и/или отечность задней стенки глотки, что характеризует фарингит. Практикующим врачам хорошо известно, что при некоторых инфекциях (например, при парагриппе) из носоглотки симптомы довольно быстро распространяются на гортань, трахею и бронхи. Развиваются ларингит с кашлем и осиплостью голоса, трахеит с частым преимущественно сухим кашлем, а затем бронхит. У часто болеющих пациентов или имеющих хроническую патологию того или другого отдела респираторного тракта риск распространения инфекционного процесса резко возрастает. Назначенный при симптомах ринофарингита фенспирид будет оказывать противовоспалительное, противоотечное и подавляющее гиперсекрецию действие и при ларингите, и при трахеите, и при бронхите, и при бронхиолите, и при пневмонии [14–16].

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов, больных ОРЗ, в возрасте от рождения до 90 лет (из них детей и подростков — 64, взрослых — 76), получавших фенспирид в рекомендуемых возрастных дозировках. Основным показанием для назначения этого препарата был кашель, развивавшийся из-за воспалительного процесса в носоглотке (у всех 140 пациентов диагностирован острый ринофарингит). У многих больных диагностировали и изменения нижележащих отделов дыхательных путей:

гортани (у 25 отмечен острый ларингит), трахее и бронхах (острый трахеит — у 8, острый бронхит — у 29, бронхиолит — у 6). При этом у 54 пациентов на момент назначения фенспирида отмечалось сочетание двух или трех клинических форм. Базисная терапия в большинстве случаев состояла из орошения носоглотки солевыми растворами или антисептиками (118 пациентов), жаропонижающих средств — по мере необходимости. Противовирусная терапия применялась у 43 больных, антибактериальная — у 38.

На 3-и сутки после начала лечения фенспиридом у 132 пациентов (94%) отмечалось улучшение: существенно снижалась частота приступов кашля и покашливаний, особенно в период ночного сна, уменьшалась интенсивность першения в горле, выделений из носа. К 7-му дню выздоровление отмечалось у 103 больных (74%), к 10-му — еще у 21. У 13 пациентов в возрасте от 36 до 90 лет к этому времени отмечалось улучшение, но сохранялся кашель, который был связан с обострением хронического бронхита на фоне отсутствия симптомов ОРЗ. К 21-м суткам на фоне пролонгации терапии фенспиридом обострение в этой группе пациентов было купировано. У троих находившихся под нашим наблюдением препарат был заменен из-за развития нежелательных явлений, возможно связанных с назначенным лечением.

Следует отметить, что хороший результат терапии был отмечен и пациентами, и их родителями в случаях наблюдения за детьми раннего и дошкольного возраста. Это подтверждается тем, что при последующих эпизодах ОРЗ они настаивали на назначении фенспирида или начинали самостоятельно его прием до осмотра врачом.

Полученные нами результаты наблюдения за пациентами подтверждают опубликованные ранее данные об эффективности фенспирида при различных проявлениях ОРЗ, в том числе и на фоне хронической обструктивной болезни легких [17]. При своевременном назначении он обеспечивает профилактику осложнений: бронхита, бронхиолита, пневмонии, синусита, отита. В случаях начала лечения при уже имеющихся симптомах развития инфекционного процесса за пределами носоглотки, что нередко встречается при инфицировании парагриппом, респираторно-синцитиальными вирусами, аденовирусами, метапневмовирусом (частое развитие ларингита, бронхиолита, брон-

хита, особенно у детей), препарат способствует купированию симптоматики и сокращению периода выздоровления. При развитии ОРЗ на фоне хронических изменений того или другого отдела респираторного тракта фенспирид также оказывает лечебное воздействие.

В проведенных исследованиях было показано, что препарат существенно снижает интенсивность сухого навязчивого кашля, способствует переходу его во влажный, а затем — ускоряет его купирование [13, 14]. Вместе с этим фенспирид, в отличие от глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств, гораздо реже проявляет побочные действия. Препарат обычно хорошо переносится: не оказывает отрицательного действия на органы желудочно-кишечного тракта, цифры артериального давления, уровень глюкозы и калия.

Из 140 пациентов, находящихся под нашим наблюдением, на фоне лечения ОРЗ фенспиридом нежелательные явления были отмечены только у троих (2%): у двух (женщины 38 и 54 лет) были зарегистрированы жалобы на тахикардию, а у одного (ребенок 11 лет) — на тошноту. Следует отметить, что учащенное сердцебиение появилось на фоне изменений, по данным электрокардиограмм (полная блокады левой ножки пучка Гиса у одной пациентки и синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта — у второй), и при наличии диагноза хронического гастродуоденита у ребенка. Это свидетельствует о возможном обострении имеющейся хронической патологии в связи с ОРЗ, а связь с приемом препарата представляется сомнительной. В других исследованиях также было показано, что частота нежелательных явлений при приеме фенспирида незначительна: 2,4%, по данным Н.А. Геппе и соавт. [13].

Таким образом, фенспирид рекомендуется для лечения ОРЗ у пациентов любого возраста. Его противовоспалительное действие способствует купированию основных симптомов, сокращению периода заболевания и профилактике осложнений, в том числе и у пациентов с фоновой хронической патологией дыхательной системы. ■

Литература

1. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Баранова А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015. 768 с.
2. Трухан Д.И., Мазурова А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике врача терапев-

- та // Терапевтический архив. 2016; 11: 76–82.
3. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Каннер Е.В. Рациональный подход к терапии ОРВИ и гриппа в клинической практике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. 2015; 3: 174–177.
4. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Возможна ли респираторная форма ротавирусной инфекции? // Инфекционные болезни. 2016; 14 (3): 22–31.
5. Львов Н.И., Лихопоев В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. 4-е изд., СПб: Фолиант, 2011; 2 (III): 7–122.
6. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections // Eur. Respir. J. 2004; 24: 171–181.
7. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections // Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 1281–1289.
8. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // Consilium Medicum (прил. 1). Педиатрия. 2005; 1: 10–17.
9. Купченко А.Н., Понезева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ // Архив внутренней медицины. 2016; 1 (27): 6–12.
10. Козлов В.С. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний // Consilium medicum. 2003; 5 (10): 213–225.
11. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2012, 91 (5): 67–73.
12. Evrard Y., Kato G., Bodinier M. C., Chapelean B. Fenspiridide and inflammation in experimental pharmacology // Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 93–100.
13. Tenne H.A. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // Consilium Medicum (прил. 1). Педиатрия. 2005; 1: 29–32.
14. Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Далилова И.Е. Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением Эреспала (фенспирида) у детей раннего возраста // Клиническая фармакология и терапия. 2001; 5: 1–4.
15. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста // Педиатрии. 2002; 2: 81–85.
16. Сорока Н.Д., Коршунова Е.В., Гомозова С.П., Власова Т., Котельникова В.Н. Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде при пневмонии у детей // Пульмонология. 2010; 1: 93–98.
17. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В. Противовоспалительная терапия респираторных заболеваний фенспиридом // Русский медицинский журнал. 2015; 4: 216–219.

Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей

В. В. Проворова¹, кандидат медицинских наук

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Панасенко, доктор медицинских наук, профессор

В. Г. Кузнецова, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Патурина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Рассмотрены подходы к медикаментозной терапии внебольничной пневмонии у детей. Оценена клиническая эффективность лечения, включающего прием амоксициллина, результаты позволяют рекомендовать амоксициллин для использования в амбулаторной педиатрической практике в качестве препарата выбора при острой очаговой пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, дети, терапия, амбулаторная практика, амоксициллин.

Abstract. Approaches to drug therapy of public-acquired pneumonia in children were considered. Clinical efficiency of treatment which includes intake of amoxicillin was assessed. The results allow to recommend amoxicillin for use in outpatient pediatric practice as a priority drug in acute focal pneumonia.

Keywords: pneumonia, children, therapy, outpatient practice, amoxicillin.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из самых актуальных проблем современной медицины и состоит из целого ряда эпидемиологических, клинических, фармакологических и, наконец, социальных аспектов. Парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты впечатляющие результаты в понимании патогенеза инфекционного процесса, повышении эффективности химиотерапии, а с другой — происходит увеличение числа больных с тяжелой формой болезни и смертности [3]. За год диагноз «пневмония» в РФ ставится более 17 млн человек. К группе риска следует отнести детей до 5 лет и пожилых людей в возрасте старше 65 лет [4]. Пневмония является главной причиной смертности детей во всем мире. Ежегодно пневмония уносит жизни около 1 млн детей в возрасте до пяти лет (в 2015 г. — 920 136 детей, 15% всех от всех случаев смерти детей в мире) [1]. В России заболеваемость ВП ежегодно растет. Так, в 2016 г. заболеваемость внебольничной пневмонией взрослых и детей составила 418,02 на 100 тыс. населения,

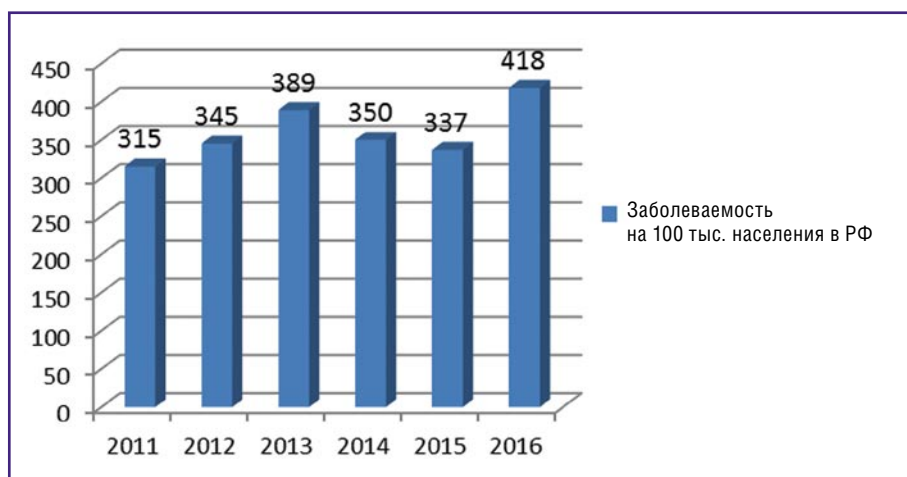


Рис. Заболеваемость внебольничной пневмонией взрослых и детей в РФ

что на 24% выше, чем в предыдущем 2015 г. (337,1 соответственно) (рис.).

Как и в предыдущие годы, в 2016 г. максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался у детей в возрастной группе 1–2 лет (1456,7 на 100 тыс.). Показатель смертности от пневмонии в 2016 г. в РФ составил 4,9 на 100 тыс. населения, а некоторых регионах достигал 18,8–22,1 на 100 тыс. населения (в Республике Алтай, Тюменской, Сахалинской, Кировской, Амурской обл.) [19]. По данным Минздрава РФ, болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после

внешних причин и пороков развития. В 2016 г. смертность детей до 17 лет от внебольничной пневмонии составила 0,4 на 100 тыс. населения, при этом за последние 5 лет существенных изменений данного показателя для детей до 17 лет не зарегистрировано [19].

Под внебольничной пневмонией следует понимать острое заболевание, возникшее вне стационара или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения более 14 сут, проявляющееся симпто-

¹ Контактная информация:
provorova.ydif@mail.ru

Таблица 1

Основные бактерии, вызывающие ВП у детей с учетом возраста [13]

Бактерии	Возрастная группа			
	Новорожденные	1–3 месяца	4 месяца — 4 года	5–18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	–	–
<i>Escherichia coli</i>	++	+	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	–	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

Примечание. ++++ Очень часто; +++ часто; ++ относительно нечасто; + редко; ± очень редко; – нет.

мами системного воспаления (лихорадка, одышка, тахикардия, лейкоцитоз), нарушением самочувствия (отказ от еды, сонливость, неадекватность поведения), признаками инфекционного поражения нижних отделов дыхательных путей (кашель, выделение мокроты, боль в грудной клетке на высоте вдоха) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [3].

Пневмония является инфекционным заболеванием, связанным с проникновением микроорганизмов в респираторную систему. Возникающая при этом воспалительная реакция в паренхиме легких зависит от количества и вирулентности микроорганизма, состояния защитных механизмов дыхательных путей и организма в целом. Основной путь проникновения микроорганизма в легочную

ткань — аэрогенный. Микроорганизм, преодолев защитные барьеры дыхательных путей, может попасть непосредственно в альвеолы и там интенсивно размножаться. Под действием токсинов микроба нарушается проницаемость капилляров, развивается серозный отек. Отечная жидкость, содержащая большое количество бактерий, быстро распространяется через альвеолярные поры на всю долю легкого, нередко вовлекая в воспалительный процесс плевру. Экссудат из серозного быстро превращается в фибринозный, пораженная часть легкого становится плотной. Нарушения проходимости бронхов, расстройства микроциркуляции, воспалительная инфильтрация, интерстициальный отек легочной паренхимы и снижение воздушности легочной паренхимы приводят к нарушению перфузии газов и гипоксемии; последняя сопровождается респираторным ацидозом, гиперкапнией,

компенсаторной одышкой и появлением клинических признаков дыхательной недостаточности [5].

В соответствии с МКБ-10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» по этиологии выделяют следующие формы пневмонии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная [6, 7]. Заболеваемость бактериальной пневмонией в 2016 г. была в 16,5 раз выше, чем вирусной (112,4 и 6,8 на 100 тыс. населения соответственно).

По морфологическим формам выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лobarную и интерстициальную пневмонию. При очаговой форме возникает один или несколько очагов пневмонической инфильтрации размером 1–2 см.

• **Очагово-сливная (псевдолобарная инфильтрат)** — неоднородная мас-

Таблица 2

Ключевые критерии для оценки тяжести ВП у детей

Симптомы	Дети до одного года		Дети старше одного года	
	Средней тяжести	Тяжелая	Средней тяжести	Тяжелая
Лихорадка, °C	< 38,5	≥ 38,5	< 38,5	≥ 38,5
Частота дыханий в мин	≤ 70	> 70	≤ 50	> 50
СаО ₂ (при вдыхании атмосферного воздуха), %	≥ 94	≤ 93	≥ 94	≤ 93
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Легкое	Умеренное или выраженное		
Диспноэ		Раздувание крыльев носа, периодическое апноэ, кряхтящее дыхание	Легкая одышка	Выраженное затруднение, раздувание крыльев носа, кряхтящее дыхание
Другие симптомы	Питание не нарушено	Цианоз, отказ от еды		Цианоз, признаки обезвоживания

сивная пневмоническая инфильтрация, состоящая из нескольких очагов. Может осложняться деструктивными процессами и экссудативным плевритом. Сегментарная — пневмония, границы которой повторяют анатомические границы 1-го сегмента.

- **Полисегментарная** — пневмония, границы которой повторяют анатомические границы нескольких сегментов. Часто протекает с уменьшением размеров пораженного участка легкого (ателектатический компонент).
- **Лобарная (долевая) пневмония** — воспалительный процесс охватывает долю легкого. Вариантом течения долевой пневмонии является крупозная пневмония.
- **Интерстициальная** — наряду с негомогенными инфильтратами легочной паренхимы имеются выраженные, иногда преобладающие изменения в интерстиции легких. Редкая форма пневмонии, которая развивается у больных с иммунодефицитными состояниями.

По течению выделяют ВП с острым течением (длительностью до 6 недель) или затяжным (длительностью более 6 недель). Хронический вариант течения пневмонии в настоящее время не рассматривается и не включен в «Классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [6, 7].

По тяжести различают ВП средней тяжести и тяжелую. Тяжесть ВП определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений. Осложнения — плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцесс), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок [6, 7].

У детей 3 мес — 5 лет чаще всего ВП вызывает *S. pneumoniae* (по данным отдельных исследований, их доля составляет 70–88% случаев [8, 9]). Из типичных бактерий также определенную роль играет *H. influenzae* типа b (до 10% случаев, преимущественно у детей до 2 лет).

Диагностика ВП на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями. Диагноз пневмонии необходимо выставить у постели больного, но он считается достоверным только при выявлении на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличии не менее двух из нижеследующих критериев [11]: 1) лихорадка выше 38 °C в течение трех и более суток;

- 2) кашель с мокротой;
- 3) физикальные симптомы пневмонии (локальное ослабление дыхания и мелкопузырчатые влажные хрипы);
- 4) лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$ и/или число палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$.

Для решения вопроса о госпитализации и определения необходимого объема медицинской помощи необходимо оценить степень тяжести ВП. В табл. 2 представлены ключевые критерии для оценки тяжести ВП у детей в зависимости от возраста, предлагаемые Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) [13].

Факторы риска летального исхода от пневмонии у детей [10]:

- возраст до 5 лет и мужской пол;
- неблагоприятный преморбидный фон детей;
- низкий социально-экономический статус семьи;
- позднее обращение за медицинской помощью;
- позднее поступление в стационар.

В подавляющем большинстве случаев (около 80%) дети с ВП могут эффективно лечиться в домашних условиях. Показаниями для госпитализации являются [11]:

- возраст до 6 месяцев жизни;
- тяжелая форма болезни;
- наличие тяжелых фоновых заболеваний — врожденный порок сердца, хронические болезни легких, сопровождающиеся инфекцией (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и др.), иммунодефицит, сахарный диабет;
- проведение иммуносупрессивной терапии;
- отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций — социально неблагополучная семья, плохие социально-бытовые условия (общежитие, дом ребенка, пункт временного размещения и др.);
- отсутствие ответа на стартовую антибактериальную терапию (АБТ) в течение 48 ч (сохранение высокой лихорадки, нарастание дыхательной недостаточности, появление возбуждения или угнетения сознания).

АБТ оказывает решающее влияние на прогноз пневмонии [5, 12]. Выбор АБТ в каждом случае ВП проводится индивидуально с учетом природной активности препаратов в отношении возбудителя и его возможной приобретенной резистентности, тяжести и течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний к использованию

тех или иных антибиотиков. Принцип выбора АБТ в зависимости от возбудителя ВП представлен в табл. 3.

В клинической практике, особенно в амбулаторных условиях, чаще проводится эмпирическая АБТ, с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе, возраста больного, наличия фоновых заболеваний, токсичности и переносимости антибактериальных препаратов (АБП) для конкретного пациента.

Проведенные доказательные исследования показали, что применение амоксициллина перорально при неосложненной ВП у детей в возрасте от 3 мес до 5 лет не уступает по эффективности бензилпенициллину или ампициллину, введенному внутривенно [15, 16]. В связи с этим у всех детей с ВП, не имеющих показаний к госпитализации, а также у госпитализированных детей со среднетяжелой ВП целесообразно использование пероральной АБТ.

У детей в возрасте старше 3 мес основным АБП для лечения ВП является амоксициллин (в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки), поскольку данный антибиотик обладает высокой стабильной активностью в отношении самого частого и опасного возбудителя — *S. pneumoniae*, а также в большинстве случаев активен в отношении *H. influenzae* [13, 15, 17]. Уровень амоксициллина в тканях (в том числе в легких) значительно выше, чем равных доз феноксиметилпенициллина и ампициллина. Имеет больший период полувыведения, поэтому назначается 2–3 раза в сутки. Пища не влияет на биодоступность амоксициллина, что важно при назначении детям: в отличие от перорального пенициллина, амоксициллин можно давать ребенку как до еды, так и после нее.

При выборе лекарственной формы следует учитывать, что капсула обладает лучшей биодоступностью по сравнению с амоксициллином в виде таблеток (93% и 70–80% соответственно), что способствует повышению эффективности и снижению риска нежелательных явлений со стороны кишечника.

Амосин® (амоксициллин) — АБП широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в периоде деления и роста, вызывает лизис бактерий. Через 1–2 часа после приема достигает максимальной концентрации в плазме, мокроте, бронхиальном секрете, плевральной жидкости. Терапевтические

Таблица 3

Выбор антибактериальной терапии у детей с внебольничной пневмонией [11]

Возбудитель и его значение при ВП у детей	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>S. pneumoniae</i> — основной возбудитель ВП у детей от 3 мес до 5 лет, частый возбудитель ВП у детей старше 5 лет, нечастый возбудитель ВП у детей до 3 мес	Амоксициллин в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки перорально Ампициллин парентерально	Риск резистентности к <i>S. pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение резистентных к бензилпенициллину пневмококков (PRSP)	Амоксициллин в высокой дозе — 80–90 мг/кг в сутки перорально
		Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ИЗАП) в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину), ЦС-2 перорально
		Риск резистентности к <i>S. pneumoniae</i> к пенициллинам или выделение PRSP + микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП в высокой дозе — 80–90 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально
		Аллергия на β-лактамы	Макролиды ¹ , линкозамиды парентерально и перорально ²
		Тяжелая форма, развитие осложнений	ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), респираторные фторхинолоны парентерально ³
<i>H. influenzae</i> — редкий возбудитель ВП у детей, основное значение у детей от 3 мес до 5 лет	Амоксициллин в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки перорально Ампициллин парентерально	Риск продукции β-лактамаз <i>H. influenzae</i> , выделение штаммов, продуцирующих β-лактамазы или эмпирическая АБТ у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП в стандартной дозе — 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину) перорально, ЦС-2 или ЦС-3 парентерально или перорально ⁴
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды (азитромицин, кларитромицин) перорально, фторхинолоны парентерально ^{2, 3}
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС-3, ЦС-4 или карбапенемы парентерально
<i>S. aureus</i> — редкий возбудитель ВП у детей, основное значение до 3 мес	Оксациллин парентерально Цефазолин парентерально	Аллергия на β-лактамы антибиотики	Линкозамиды парентерально или перорально
		Риск резистентности к <i>S. aureus</i> к метициллину или выявление MRSA	Ванкомицин парентерально, линезолид парентерально или перорально ⁵
<i>S. agalactiae</i> — частый возбудитель ВП у детей до 3 мес. <i>S. pyogenes</i> — редкий возбудитель ВП у детей	Ампициллин парентерально Бензилпенициллин парентерально Амоксициллин перорально	Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес	ИЗАП, ЦС-2 перорально
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды перорально ¹ , линкозамиды парентерально или перорально
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС-2, ЦС-3 (цефотаксим, цефтриаксон), ванкомицин парентерально
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> и др.) — редкие возбудители ВП у детей, основное значение до 3 мес	ИЗАП ± аминогликозид парентерально		ЦС-2, ЦС-3 или ЦС-4 ± аминогликозид парентерально
		Выявление штамма, продуцирующего β-лактамазы расширенного спектра	Карбапенем ± аминогликозид парентерально
<i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i> — частые возбудители ВП у детей старше 5 лет, редкие возбудители ВП у детей с 3 мес до 5 лет. <i>C. trachomatis</i> — нечастый возбудитель ВП у детей до 3 мес. <i>L. pneumophila</i> — редкий возбудитель ВП у детей	Макролиды ¹ перорально	Тяжелая форма	Макролиды или респираторные фторхинолоны парентерально ³
			Доксициклин перорально ⁶

Примечание. ¹ Могут применяться 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении штаммов стрептококков (в том числе *S. pneumoniae*), резистентных к 14- и 15-членным макролидам. ² При аллергии только на пенициллины возможно применение цефалоспоринов III–IV поколения (с осторожностью!). ³ Фторхинолоны противопоказаны к применению у детей до 18 лет в РФ, но разрешены в ряде других стран. Применение фторхинолонов у детей с ВП возможно только при жизнеугрожающих ситуациях по решению консилиума врачей. ⁴ Пероральные цефалоспорины III поколения возможно использовать только в случае верификации *H. influenzae*. ⁵ Использование линезолида предпочтительнее ввиду его лучшей легочной фармакокинетики. ⁶ Применение доксициклина допускается только у детей старше 8 лет.

концентрации амоксициллина поддерживаются в плазме в течение 8 часов после перорального приема. Амосин® выпускается в форме капсул по 250 мг, таблеток по 250 и 500 мг и порошка для приготовления суспензии для приема внутрь по 125, 250 и 500 мг. Также появилась новая форма таблеток Амосин® №20 (250 мг) и №20 (500 мг). Форма однодозовых пакетиков облегчает процесс приготовления суспензии и значительно расширяет возможности использования препарата у детей: удобна в применении (не требуется хранить приготовленную суспензию в холодильнике), лучше усваивается, позволяет подобрать оптимальную дозу в зависимости от массы тела и обладает приятным фруктовым вкусом. Форма саше удобна для людей с затрудненным глотанием.

Детям младше 5 лет Амосин® назначают в форме суспензии. Доза для детей в возрасте до 2 лет составляет 20 мг/кг/сут в 3 приема. Детям в возрасте от 2 до 5 лет Амосин® назначают по 125 мг 3 раза/сут; в возрасте от 5 до 10 лет — по 250 мг 3 раза/сут. Взрослым и детям старше 10 лет с массой тела более 40 кг назначают по 500 мг 3 раза/сут. Максимальная доза

при выраженной манифестации клинических симптомов составляет 0,75–1 г 3 раза/сут.

Чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину сохраняется на очень высоком уровне — 99,6%, тогда как к пенициллину уровень резистентности превысил критическое значение — 10%, к ципрофлоксацину и цефтибутену — более 6%, к цефиксиму — 5% [14].

При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность терапии обычно составляет 7–10 дней, атипичными бактериями — 10–14 дней [13, 15, 17, 18]. АБТ может быть завершена через 3–4 дня после стойкой нормализации температуры тела [18].

20 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 5 до 14 лет находились на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО ДГКБ № 6 г. Новосибирска в 2016–2017 гг., из них мальчиков было 12 (60%) и девочек 8 (40%). Дети обращались за медицинской помощью на 1–5 день от начала пневмонии, в среднем первый визит к врачу состоялся на 2,3 дня от появления клинических симптомов.

Всем детям при объективном осмотре поставлен диагноз «внебольничная

пневмония», из них у 18 (90%) выявлена типичная рентгенологическая картина, заключающаяся в очаговом поражении легких, у остальных 2 детей (10%) пневмония оказалась рентген-негативной, диагноз подтвержден данными компьютерной томографии легких.

В комплекс лечебных мероприятий включили антибактериальную терапию препаратом Амосин®, муколитические средства, физиолечение и лечебную гимнастику. Амосин® применялся в качестве монотерапии в возрастной дозе с частотой применения 3 раза в день согласно отечественным рекомендациям в течение 7–10 дней. Средняя продолжительность приема препарата Амосин® составила 8,3 дня. При этом стабилизация клинического состояния (эффективная терапия) была достигнута у 90% детей, получавших Амосин®. У них наступил регресс клинических симптомов, рентгенологический контроль при острой очаговой пневмонии детям не проводится, так как при положительной клинической динамике обычно спустя 2–3 недели наступает полное рассасывание инфильтрата. Отмены препарата Амосин® в связи с развитием нежелательных явлений не было.



(амоксициллин)

Амосин® - единственный отечественный амоксициллин - порошок для приготовления суспензии, для приема внутрь, выпускающийся в форме однодозовых пакетиков типа “саше” для применения в педиатрической практике.



- дозированную суспензию растворяют непосредственно перед применением, поэтому она не требует хранения в холодильнике

Амосин® в форме “саше” может назначаться детям с любого возраста

15 лет на отечественном рынке!

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО “ПОЛЛО” (г. Курган) (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru

Производство - ОАО “Синтез” (г. Курган)

Per. уд. №ЛС - 001736

Таким образом, клиническая эффективность медикаментозной терапии, включающей прием препарата Амосин®, была оценена как выздоровление у большинства детей с диагнозом «внебольничная пневмония». Вышеизложенное позволяет рекомендовать Амосин® (амоксциллин) для использования в амбулаторной педиатрической практике в качестве препарата выбора при острой очаговой пневмонии. ■

Литература

1. Бюллетени ВОЗ И ЮНИСЕФ. Электронный ресурс: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
2. Вовк Е. И., Верткин А. Л. Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе // Лечащий Врач. 2008. № 8. С. 63–65.
3. Мустафин Т. И., Кудояров Р. Р. Актуальные вопросы внебольничной пневмонии // Медицинский вестник Башкортостана, 2014, № 5. С. 39–41.
4. World health statistics 2015. World Health Organization 2015. 164 с.
5. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации, М., 2015. 64 с.
6. Генне Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество, 2009. 18 с.
7. Генне Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. // Педиатрия. 2010; 89 (4): 6–15.
8. Crawford S. E., Daum R. S. Bacterial pneumonia, lung abscess and empyema/Pediatric respiratory medicine/Ed. Taussig L. M., Landau L. I. Mosby, Inc., 2008: 501–553.
9. Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / Под ред. А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с.
10. Мизерницкий Ю. Л., Сорокина Е. В., Ермакова И. Н. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005; 3: 4–8.
11. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.
12. Punpanich W., Groome M., Muhe L. et al. Systematic review on the etiology and antibiotic treatment of pneumonia in human immunodeficiency virusinfected children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2011. Vol. 30. № 10. P. 192–202.
13. Esposito S., Patria M. F., Tagliabue C. et al. CAP in children/European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/Ред. J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. 2014. P. 130–139.
14. Козлов Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
15. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // Thorax. 2011. Vol. 66, Suppl. 2–23.
16. Das R. R., Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review // PLoS One. 2013. Vol. 25. № 6. e66232.
17. Bradley J. S., Byington C. L., Shah S. S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 53. № 7. e25–76.
18. Чучалин А. Г., Синопольников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М., 2010. 106 с.
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

24-26 октября 2017 года состоится

XVI РОССИЙСКИЙ

КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Москва, отель «Космос»



СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru



Реклама 16+

Лечение острой респираторной инфекции у детей:

выбор препарата этиопатогенетического действия как подход к предупреждению полипрагмазии

В. А. Булгакова, доктор медицинских наук

ФГАУ ННПЦЗД МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены рекомендации по терапии острых респираторных вирусных инфекций и подбору лекарственных средств, обладающих комбинированным этиопатогенетическим действием: противовирусным и иммуномодулирующим.

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

Abstract. Guidelines on therapy of acute respiratory viral infections and choice of drugs with combined etiopathogenic effect: antiviral and immunomodulating- were presented.

Keywords: acute respiratory viral infections, children, therapy, immunomodulating drugs.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — наиболее частые заболевания в детском возрасте. Возбудителями ОРИ могут быть вирусы, бактерии и атипичная микрофлора (микоплазма, хламидофила). Но в подавляющем большинстве случаев (в 90–95% всех ОРИ у детей) этиологическим фактором являются вирусы, что оправдывает употребление в практике термина «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ) [1]. На сегодняшний день известно более 200 представителей разных семейств вирусов — возбудителей ОРВИ, среди которых основное значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, реовирусы, энтеровирусы [2]. С началом века началась новая эра в микробиологии, когда современные методы диагностики позволили выявить ряд новых вирусов, этиологическая значимость которых при респираторной инфекции у одних возбудителей установлена (например, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирус), у других остается неясной (например, полиомавирус) [3, 4].

В большинстве случаев ОРВИ имеет циклическое течение и является саморазрешающимся заболеванием, т.е.

заканчивается полным выздоровлением пациента. Однако нередко, особенно у детей младшего возраста, вирусная инфекция респираторного тракта приводит к развитию серьезных осложнений, присоединению бактериальной инфекции, что способствует более тяжелому течению и изменению клинической картины болезни [5].

Наиболее часто ОРВИ болеют дети, входящие в состав диспансерной группы часто болеющих детей (ЧБД). На их долю приходится более половины всех случаев ОРВИ, зарегистрированных у детей [6–8]. Группа ЧБД в своем составе разнородна, можно выделить детей с наличием хронических заболеваний (ЛОР- и другая патология), с наличием заболеваний аллергической или инфекционно-аллергической природы (респираторный или дерматоаллергоз, бронхиальная астма (БА)), детей с маркерами активности герпетических инфекций и лиц без установленной фоновой патологии, первого года посещения детских коллективов [7, 9]. Склонность к рецидивирующим инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [10, 11]. Повторные респираторные заболевания нередко приводят к нарушению деятельности многих систем, в т.ч. транзитному угнетению активности и развитию дис-

баланса в иммунокомпетентных органах с формированием порочного круга, что, в свою очередь, способствует возникновению новых заболеваний, являющихся в первые годы жизни основой формирования нестабильного иммунитета, а в ряде случаев и причиной развития вторичного иммунодефицита [7, 9].

Медикаментозное лечение занимает важное место в комплексной терапии детских болезней, в том числе респираторной инфекции, при этом существенное значение имеет рациональное применение фармакопрепаратов. На фармацевтическом рынке представлено широкое разнообразие лекарственных средств, предназначенных для терапии ОРВИ. В то же время именно ОРВИ с их разнообразием клинических проявлений являются поводом для необоснованного назначения лекарственных препаратов и полифармации. Стремление максимально быстро облегчить состояние больных, купировать каждый симптом болезни (лихорадка, насморк, чихание, кашель, боль в горле, нарушение общего состояния разной выраженности, головная боль) неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку на организм ребенка, ведет к полипрагмазии: число препаратов, назначаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает 3–5 и более [12]. Показано, что уже при сочетании более трех препаратов сложно предсказать возможные вероят-

ные лекарственные взаимодействия, так как и сами препараты, и их активные и неактивные метаболиты могут сочетаться в совершенно непредсказуемые соединения, оказывающие различные, в т.ч. токсические воздействия [13].

Для лечения ОРВИ, особенно при рецидивирующих респираторных инфекциях, интерес представляют лекарственные молекулы, обладающие многоцелевым — противовирусным и иммуномодулирующим действием, что позволяет избежать полифармации. С одной стороны, такие препараты обладают универсальными прямыми противовирусными эффектами, подавляя репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, с другой — одновременно стимулируют иммунологические реакции макроорганизма, необходимые для разрешения инфекционно-воспалительного процесса [30, 38]. Среди терапевтических молекул с многоцелевыми эффектами интерес представляет инозин пранобекс — синтетическое производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью. Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из соли параацетамидобензойной кислоты и N,N-диметил-амино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и, таким образом, усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Возможно, что сходство инозина пранобекса с образующимися в организме соединениями и обуславливает хорошую переносимость препарата [14].

Инозин пранобекс включен в международную классификацию лекарственных средств (АТС) и представлен в группе противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования и в группе иммуномодуляторов (L); препарат лицензирован во многих зарубежных странах для лечения вирусных инфекций (http://www.whocc.no/atc_ddd_index). В Российской Федерации оригинальный препарат инозина пранобекса Изопринозин был зарегистрирован в 1997 г. для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике (<http://grls>.

rosminzdrav.ru/Default.aspx). В нашей стране применение препарата в форме таблеток разрешено у детей с 3 лет. При острых респираторных вирусных инфекциях препарат назначают из расчета 50 мг/кг в сут в течение всего острого периода болезни: детям с 3 лет — по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сут, разделенных на 3–4 приема. Длительность терапии определяется течением заболевания и может составлять от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней уже при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача [15].

В организме инозин пранобекс стимулирует неспецифический иммунный ответ, который не зависит от конкретного вирусного антигена, ответственного за развитие ОРВИ. В исследованиях было показано, что, стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов-1, 2, интерферона-γ [15–18]. Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов [15, 19]. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [14, 20]. Таким образом, активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Иммуномодулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству.

Противовирусное действие инозина пранобекса заключается в подавлении репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса [21–23]. Полагают, что противовирусный механизм препарата реализуется уже к концу первых суток

приема [24, 25]. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полноценных как РНК, так и ДНК типов вирусов, т.е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается вирулемия [22]. В опытах *in vitro* и *in vivo* показано наличие у Изопринозина противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в том числе типа А (H1N1) pdm/09 и В, гриппа птиц А (H5N2), РС-вируса, адено- и парагриппозных вирусов, а также способности защищать животных от летальной гриппозной инфекции [26–28].

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью [28, 30, 36]. Профиль безопасности препарата был установлен клиническими исследованиями при различных показаниях и в разных популяциях [24, 25, 29, 30]. По данным исследователей, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата. При длительном приеме (более 2 нед) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое возвращается к норме после прекращения лечения [30].

Данные публикаций по изучению эффективности инозина пранобекса у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями свидетельствуют, что применение препарата при ОРВИ снижает степень тяжести и продолжительность болезни; сокращает рецидивы и осложнения респираторных инфекций [28, 30–33]. Важным результатом применения инозина пранобекса является отмечаемое во всех исследованиях уменьшение потребности в дополнительном назначении антибиотиков и других лекарственных средств, что важно в плане снижения чрезмерной лекарственной нагрузки при лечении респираторных инфекций.

Согласно результатам клинических исследований, применение инозина пранобекса при гриппоподобных заболеваниях сокращает продолжительность и степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке). Показано уменьшение про-

должительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 часов после приема препарата детьми в возрасте от 1 месяца до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит). У пациентов, принимавших препарат, температура была невысокой и держалась не более двух суток, общие симптомы исчезали за 1–2 суток [34].

Показатели эффективности и профиль безопасности Изопринозина при ОРВИ изучены у детей с atopической бронхиальной астмой [35]. Препарат назначался внутрь, в лечебных дозах, из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 7 сут. При этом исключалось использование противовирусных химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, часто применяемых для лечения ОРВИ у детей в нашей стране. Показатели эффективности терапии оценивались по срокам уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, по данным лабораторного исследования, свидетельствующим об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа, данным иммунного статуса. Результаты клинического мониторинга позволили констатировать более легкое течение гриппа и ОРВИ у детей, получавших Изопринозин. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причем у всех наблюдаемых — свыше 2 сут, а почти у 1/3 — до 4 сут и более. В основной группе у 27 (90%) больных продолжительность лихорадки составила не более 2 сут. Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако длительность в группе сравнения — в 1,5–2 раза дольше ($p < 0,05$). У детей, получавших препарат, в динамике по окончании терапии установлены повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4+, sCD25, интерлейкинов 8 и 12 ($p < 0,05$) и уменьшение концентрации sCD30, фактора некроза опухоли альфа ($p < 0,05$); обнаружена тенденция к незначительному снижению уровня интерлейкина 4 ($p > 0,05$), увеличению концентрации интерферона- γ ($p < 0,001$), сохранявшимся и в период реконвалесценции.

Исследование клинической эффективности препарата у детей при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом среднетяжелого течения показало, что при приеме инозина пранобекса наблюдается сокращение основных симптомов болезни в большинстве случаев уже на 2–3 сутки терапии по сравнению

с группой детей, не получавших противовирусного лечения. При этом уже на 2-е сутки лечения в 85% случаев отмечалось снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезали проявления ринита, у 75% — ларинготрахеобронхита и у 60% детей влажного продуктивного кашля. В то же время, по данным авторов, у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезали на 3-й день лечения лишь в 50% случаев, а остальным пациентам требовалось дополнительное назначение лекарственных препаратов [36].

Результаты сравнительной оценки противовирусной терапии эпизода ОРВИ препаратами инозина пранобекса (Изопринозин) и римантадина (Орвирем) у часто болеющих детей показали эффективность этиотропной терапии. Однако у пациентов, получавших Изопринозин (1-я группа — основная), гипертермия купировалась на 1,9 суток быстрее, вялость исчезала на 1,7 суток раньше, снижение аппетита — на 1,5 суток быстрее, чем у больных, получавших Орвирем (2-я группа — сравнения), и пациентов без противовирусной терапии (3-я группа — контрольная). В 1-й группе пациентов отмечено достоверное уменьшение продолжительности катаральных симптомов: гиперемии в зеве на 2 дня; кашля — на 1,6 дня ($p < 0,05$) и среднетяжелого состояния — на 1,9 дня ($p < 0,05$). Применение инозина пранобекса способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов ОРВИ и сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов на 2-е сутки ($p < 0,05$). У больных 1-й группы отмечена нормализация уровня С-реактивного белка и индекса лейкоцитарной интоксикации к 5-му дню лечения, у детей 2-й группы в эти же сроки зарегистрирована лишь тенденция к снижению данных показателей и достоверное отличие с показателями 1-й ($p < 0,05$) и контрольной ($p < 0,05$) групп [37].

Метаанализ клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у пациентов со сниженной иммунной резистентностью по результатам 10 опубликованных исследований, включавших данные 2534 человек (дети и взрослые), также подтвердил его показатели эффективности [30]. Показано снижение степени тяжести и укорочение длительности проявления ОРИ вирусной этиологии при его использовании в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункциональной потенции иммунной системы.

В 2016 г. опубликованы результаты пострегистрационного многоцентрового рандо-

мизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, в котором оценивались показатели эффективности инозина пранобекса (Изопринозина) у пациентов с клинически диагностированным гриппоподобным заболеванием (ГПЗ), включая пациентов с подтвержденным лабораторным обследованием ОРВИ, вызванными вирусами гриппа А или В, РС-вирусом, аденовирусами или вирусами парагриппа 1-го или 3-го типов [38]. В исследовании также оценивались показатели эффективности инозина пранобекса у пациентов с сопутствующими заболеваниями и ожирением. Результаты исследования продемонстрировали показатель эффективности инозина пранобекса по сравнению с плацебо у здоровых лиц как с клинически диагностированными ГПЗ, так и с лабораторно верифицированными ОРВИ, подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата для лечения ОРВИ. В то же время авторы связывают показатель эффективности препарата с уровнем содержания лекарства в плазме крови и указывают на необходимость дальнейших исследований по определению стратегии дозирования в отдельных популяциях пациентов, например, с избыточной массой тела.

Заключение

Таким образом, учитывая полиэтиологичность ОРВИ и способность вирусной инфекции подавлять различные звенья иммунной защиты, риск медикаментозной нагрузки в терапии ОРВИ ставит перед врачом задачу по подбору лекарственных средств, обладающих по возможности комбинированным этиопатогенетическим действием: противовирусным и иммуномодулирующим. Среди таких препаратов интерес представляет Изопринозин (МНН: инозин пранобекс). В целом на сегодняшний день накоплена доказательная база, подтверждающая высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности применения инозина пранобекса при ОРВИ у детей. Наличие у препарата двух механизмов противовирусного действия — непосредственного за счет подавления репликации вирусов и опосредованного за счет стимуляции различных звеньев иммунитета — позволяет использовать его для эмпирической терапии при вирусных инфекциях с неverified этиологией, в том числе при вирусной микст-инфекции [15]. Применение Изопринозина в лечении ОРВИ позволяет сократить продолжительность и тяжесть симптомов болезни, уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств (в том числе антибиотиков), вос-

становить подавленный вирусной инфекцией иммунитет [28, 30, 38]. ■

Литература

1. European Respiratory Society (ERS) Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. Editors Ernst Eber, Fabio Midulla. 1 st. Edition. 2013; 207–214.
2. Heikkinen T., Järvinen A. The common cold // Lancet. 2003; 361: 51–59.
3. Berry M., Gamieldien J., Fielding B. C. Identification of new respiratory viruses in the new millennium // Viruses. 2015, Mar 6; 7 (3): 996–1019.
4. Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Söderlund-Venermo M. New respiratory viral infections // Curr Opin Pulm Med. 2012 May; 18 (3): 271–278.
5. Tregoning J. S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // Clin. Microbiol. Rev. 2010; 23 (1): 74–98.
6. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы // Вопросы практической педиатрии. 2008; 3 (5): 103–109.
7. Абрамова Н.А., Савенкова М.С. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы // Детские инфекции. 2013; 12 (4): 52–57.
8. Левина А.С., Бабченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017, 62 (2): 72–76.
9. Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С. Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста // Детские инфекции. 2017. Т. 16. № 1. С. 15–20.
10. Ильина С.В., Киклевич В.Т., Савилов Е.Д. Имунный ответ при острых респираторных инфекциях у детей, протекающих на фоне техногенного загрязнения окружающей среды // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2001; 26 (51): 63–67.
11. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Аралова Е.В. Влияние экологических факторов на состояние здоровья часто болеющих детей и особенности их иммунного ответа // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 4: 32–35.
12. Федоров А.М., Саломова С.Р. Полипрагмазия в педиатрии // Педиатрическая фармакология. 2009; 6 (5): 107–109.
13. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Данилина К.С., Аникин Г.С., Арсланбекова С.М. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача // Врач. 2013; 5: 5–9.
14. Gołebiewska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janak K., Wacławek J., Wawrzyniak Z. M., Siwińska-Gołebiewska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkur. Lekarski. 2005; 19 (111): 379–382.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
16. Hersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed in mitogen stimulated cultures of B and T cells // Int. J. Immunopharm. 1984; 6 (4): 321–328.
17. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // J. Interferon Cytokine Res. 2010; 30 (4): 223–228.
18. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapata L., Bocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes // Acta Pharm. 2015; 65 (2): 171–180.
19. Pedersen B. K., Tvede N., Diamant M. et al. Effects of isoprinosine treatment of HIV-positive patients on blood mononuclear cell subjects, NK- and T-cell function, tumour necrosis factor, and interleukins 1, 2, and 6 // Scand. J. Immunol. 1990, 32 (6): 641–648.
20. Stenzel T., Tykackowski B., Smiatek M., Koncicki A., Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of methisoprinol on the percentage of CD4+ and CD8+ T-lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1 // Pol. J. Vet. Sci. 2011; 1 (3): 367–371.
21. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine // Can. J. Microbiol. 1972; 18 (9): 1463–1470.
22. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Okura M., Morita Y., Mochizuki H., Suzuki Y. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent // Infect. Immun. 1982; 38 (1): 243–250.
23. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex — cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro // Med Dosw Mikrobiol. 2015; 67 (2): 107–113.
24. Gołebiewska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Siwińska-Gołebiewska H. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children // Pol. J. Food Nutr. Sci. 2004; 13/54 (Suppl. 2): 33–36.
25. Campoli-Richards Deborah M., Sorkin Eugene M., Heel Rennie C. Inosine Pranobex: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. 1986; 32 (5): 383–424.
26. Khakoo R.A., Watson G. W., Waldman R. H., Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection // J. Antimicrob. Chemother. 1981; 7 (4): 389–397.
27. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибкова Н.В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // Мед. новости. 2009; 11: 2–4.
28. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008; 4: 35–41.
29. Cohen A. L., Antonini G. M., Stefano J. C., Spataro R., Genoves M., Buey O., Natelly M. H. C. Clinical study of different viral diseases treated with the syrup dosage form of metisoprinol // La Prensa Medica Argentina. 1973; 60: 267–278.
30. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., Осидак Л.В., Баринский И.Ф., Царева Т.В., Мынбаев О.А. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // РМЖ. 2010; 18 (5): 313–320.
31. Симованян Э.Н., Бадалянц Э.Е., Сизякина Л.П., Лебедево А.А., Денисенко В.Б., Ким М.А. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей // Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 83–90.
32. Маркова Т.П. Применение Изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей // Фарматека. 2009. № 6. С. 46–50.
33. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 136–140.
34. Lo Lacono F., Angello D., Malizia R., Balsamo M. Metisoprinol in the treatment of certain diseases of the upper respiratory tract in children // Aggiornamento Pediatrico. 1982; 33 (1–2): 85–90.
35. Булгакова В.А., Балабошкин И.И., Седова М.С., Шмакова С.Г., Зубкова И.В., Королькова Е.Л. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекса при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (3): 98–105.
36. Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей // Лечащий Врач. 2013; 8: 92–95.
37. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. Эффективность противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (1): 58–63.
38. Beran J., Šaláková E., Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study // BMC Infect Dis. 2016; 16 (1): 648.

ISPR-RU-00347-DOC.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35 Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru Реклама

Подпишитесь в сентябре и получите книгу в подарок*!

Алексей Решетун

**«Вскрытие покажет: Записки
увлечённого судмедэксперта»**

Судебно-медицинский эксперт Алексей Решетун (более известный как жж-блогер mossudmed) знаком со смертью не понаслышке. Он имеет с ней дело каждый рабочий день вот уже 17 лет: собственно, ее причины и есть объект его изучения. Его книга ни в коем случае не является научным трудом или учебником. Рассчитана она в первую очередь на людей, которые бесконечно далеки от медицины, так что вы не найдете в ней сложных терминов. Зато узнаете, как работает судмедэксперт, чем отличается от патологоанатома, как проводит вскрытие, куда девают извлеченные органы и какими удивительными историями наполнен каждый его рабочий день.

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

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/

альпина
ПАБЛИШЕР

*Количество призов ограничено. Книгу получают пять первых подписчиков.



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 10

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 10

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2017 г.

16+

Реклама

Теоретические и практические аспекты применения препаратов серы в дерматологии

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

ФГОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье на основе обзора литературы показана биологическая роль макроэлемента серы в организме человека и необходимость поддержания баланса данного элемента для сохранения здоровья. Представлены современные препараты, содержащие серу, и специализированная косметика для использования в терапии себореи, акне, розацеа, триходистрофии.

Ключевые слова: макроэлементы, сера, себорея, акне, розацеа, триходистрофия.

Abstract. On the basis of literature overview, the article describes biological role of sulfur macroelement in human organism and necessity to maintain the balance of this element for health keeping. Modern drugs containing sulfur were presented, as well as special cosmetics used in seborrhea, acne, rosacea, and trichodystrophy therapy.

Keywords: macroelements, sulfur, seborrhea, acne, rosacea, trichodystrophy.

Фундаментальные науки (фармакология, биохимия, физиология) включают в свои основы коррекцию витаминного и металлолигандного гомеостаза как необходимый фон для проведения фармакотерапии у больного. Сохранение баланса микро- и макроэлементов это в первую очередь сохранение регенеративных и репаративных способностей организма. Микро- и макроэлементы содержатся в организме человека в очень малых количествах, однако элемент может входить в молекулу фермента или кофермента, может просто активировать биологическую реакцию, также образовывать слабые и сверхслабые биокоординационные связи или создавать ионное окружение. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека, среди них одним из важных элементов является сера [1].

Исследование содержания серы в организме и ее метаболизма продолжается, открывая новые возможности использования ее в фармакологии. В настоящее время на российском рынке появились средства, содержащие серу, представленные в виде таблеток для приема внутрь Дрожжи сухие очищенные Эвисент (биологически активная добавка) и специализированной косметики по уходу за проблемной кожей лица и волосистой частью головы — Эвисент на основе пивных дрожжей и серы. Комплекс препаратов Эвисент рекомендуется использовать в лечении ониходистрофий, триходистрофий, акне, себорейного дерматита, розацеа и перорального дерматита. Однако особое значение приобретает не только достоверная информация о препаратах, но и грамотная ее интерпретация для последующего обоснования назначений. Успех терапии зависит в том числе и от фундаментальных знаний роли элементов в организме человека, которые позволяют оценить и рационально использовать препараты.

Макроэлемент сера необходима для обеспечения многих жизненно важных функций в организме человека и являет-

ся составной частью любой живой материи. Биологическое значение серы определяется прежде всего тем, что она входит в состав аминокислот метионина, глутатиона и цистеина и, следовательно, в состав белков и пептидов [1]. Свою роль этот макроэлемент осуществляет через образование дисульфидных связей и сульфгидрильных групп.

Дисульфидные связи или цистеиновые мостики ($-S-S-$) в полипептидных цепях участвуют в формировании пространственной структуры белков. Цистеиновые мостики связывают между собой аминокислоты, образуя пептид, обеспечивая его уникальную структуру, таким образом, определяя его основные физико-химические свойства [2]. Расщепление дисульфидных связей приводит к нарушению нативной структуры белков и утрате ими биологической активности [3]. Именно благодаря дисульфидным соединениям сохраняется прочность и упругость волос и сухожилий, без дисульфидных мостиков невозможно образование коллагена.

Сульфгидрильные группы или тиоловые соединения ($-SH$) играют важную роль в активных центрах ферментов. Обладая уникальными физико-химическими свойствами и наиболее высокой реакционной способностью, сульфгидрильные группы легко вступают в обратимую окислительно-восстановительную реакцию в нормальных физиологических условиях. Сера, в составе сульфгидрильных групп, вступая в реакции алкилирования, ацилирования, тиолдисульфидного обмена, образует меркаптиды (при реакции с ионами тяжелых металлов), меркапталы, меркаптолы (при реакции с альдегидами и кетонами), тем самым способствуя нейтрализации в организме токсичных веществ. Сульфгидрильные группы, являясь составной частью кофермента А и липоевой кислоты, участвуют в ферментативных реакциях образования и переноса ацильных остатков, связанных с метаболизмом липидов и углеводов. Доказано, что блокирование сульфгидрильных групп при помощи специфичных реагентов вызывает частичное или полное торможение активности многих ферментов [3].

В научной литературе обсуждаются антиоксидантные свойства серы, которые проявляются в способности присоединять атом кислорода, таким образом, окисление серы в организме позволяет уменьшить свободную продукцию избыточных радикалов кислорода. По мнению авторов, именно благодаря антиоксидантным свойствам сера замедляет процесс старения и увеличивает продолжительность жизни [4, 5]. Аналогично сера взаимодействует и со свободными радикалами, нейтрализуя их повреждающее действие в условиях оксидативного стресса [4–6].

По результатам научного исследования, проведенного В.А. Малоземовой (2010), установлено, что, с увеличением возраста обследованных, имеется тенденция к повышению уровня окисленной серы и к снижению уровня восстановленной серы, уменьшение ее общего количества и тиолдисульфидного отношения с достоверным изменением показателей с каждым десятилетием жизни. Это свидетельствует о накоплении с годами жизни окисленных продуктов в организме человека и усилении процессов свободнорадикального окисления, что подтверждается достоверным снижением уровня тиолдисульфидного отношения и уменьшением SH-групп с увеличением возраста. У пожилых пациентов отмечена наибольшая активность окисления серы и снижение ее общего количества. Данные изменения связаны со снижением буферной емкости антиоксидантной системы и могут привести к патологической модификации белкового субстрата, а также повышают риск развития окислительного стресса и связанной с ним заболеваемости [7].

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что сера обеспечивает стабильность структуры белков, входит в состав незаме-

нимых аминокислот — метионина, цистеина, цистина и таурина, которые участвуют в синтезе белков и ферментов, является важным катализатором многих биологических процессов и обладает антиоксидантными свойствами. Необходимо отметить, что макроэлемент сера восстанавливает и поддерживает эластичность и упругость кожи, за счет участия в синтезе коллагена, входит в состав структуры волос и ногтей, нормализует работу сальных желез, а при топическом применении оказывает антисептический, фунгицидный и антипаразитарный эффекты.

Как известно, в кератине волос присутствуют две группы белков: с высоким содержанием серы (16–24% цистеина) и ультравысоким содержанием серы (> 30% цистеина) [8]. Согласно многочисленным исследованиям, в основе триходистрофии лежит дефектный синтез белков с высоким содержанием серы. В результате чего макроэлемент распределяется неравномерно по всей длине стержня, обуславливая хрупкость волос [9–12]. При исследовании в поляризационном микроскопе в волосах обнаруживаются перемежающиеся темные и светлые зоны [13], обусловленные дефектным синтезом белков с высоким содержанием серы.

Однако согласно наблюдениям, проведенным британскими учеными, клинические признаки ломких волос в детском возрасте чаще встречаются при серодефицитных состояниях, чем при генетически обусловленных триходистрофиях [14]. Принимая во внимание все эти наблюдения, можно еще раз подчеркнуть важную роль макроэлемента серы в формировании прочной структуры стержня волос.

Говоря о терапевтических возможностях препаратов серы в лечении кожных заболеваний, достаточно вспомнить о широ-

Эвисент

Уникальная программа для ухода за проблемной кожей лица изнутри и снаружи:

Дрожжевой комплекс с биосерой + Специализированная косметика

- ✓ Препятствует появлению акне
- ✓ Нормализует работу сальных желез
- ✓ Устраняет воспаления
- ✓ Доказанная эффективность по результатам клинических наблюдений*



* 2007 г. Заключение о результатах клинической апробации БАД к пище - "Дрожжи пивные сухие очищенные "Эвисент" с повышенным содержанием серы". г. Казань, Р. М. Абдрахманов



СКОРО
В НОВОМ ДИЗАЙНЕ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ком применении осажженной серы (*sulfur praecipitatum*) в лечении себорейного дерматита, экземы и аллергических процессов. Однако при поступлении осажженной серы в кишечник организма сразу образуются сульфаты. Сульфаты плохо всасываются из кишечника и быстро выводятся через почки. Хорошо известно, что доза сульфатов 1,0–2,0, при приеме внутрь, оказывает на человека слабительное действие, приводя к очищению пищеварительного канала. Например, широко применяемый в медицине сульфат магния в концентрациях выше 100 мг/л действует на людей как слабительное. Таким образом, биодоступность солей серы очень низкая. Из этого следует вывод, что сложно скорректировать у больного дефицит серы за счет потребления осажженной серы, поскольку при ее приеме внутрь отмечается низкая всасываемость и усвоение, слабое включение в метаболизм и побочные эффекты, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта [15].

В настоящее время существует современное решение проблемы с помощью второго поколения элементоорганических препаратов, в которых макро- и микроэлементы содержатся в виде органических солей или комплексов с аминокислотами. БАД Эвисент — дрожжи сухие пивные очищенные содержат широкий спектр макро- и микроэлементов: кальций, серу очищенную, витамины (B_1 (тиамин), B_6 (пиридоксин), B_2 (рибофлавин) и другие витамины группы В). Пивные дрожжи, входящие в состав препарата, содержат витамин РР (ниацин), витамин D (в прошлом, до получения синтетического аналога, пивные дрожжи использовали в качестве сырья для получения витамина D); аминокислоты и оротовую кислоту, которая стимулирует обменные процессы в организме.

Однако главным преимуществом средства Эвисент является то, что витамины, элементы, в том числе сера, находятся в белковых комплексах, что определяет постепенный характер их поступления в организм человека и обеспечивает легкую усвояемость активных веществ. Данное свойство достигается за счет особой технологии приготовления препарата, инкубирование (доращивание) дрожжевых культур происходит на специальных обогащенных серой средах. Технология обеспечивает поглощение и сохранение микронутриентов дрожжевой клеткой. Уникальная низкотемпературная технология сушки на финальной стадии производства гарантирует повышенное содержание витаминов группы В в дрожжах Эвисент.

Важно, что в производстве средства учитывался важный момент — синергизм витаминов, макро- и микроэлементов и аминокислот. Например, витамин B_6 , фолиевая кислота и магний, действуя в синергизме, подавляют активную работу сальных желез.

Пивные дрожжи также являются источником других микроэлементов — селена и цинка. Селен защищает клетки от ультрафиолетового повреждения, тормозит фотостарение кожи, а также участвует в производстве серосодержащего клеточного антиоксиданта — глутатиона. Цинк обладает противовоспалительным и себорегулирующим действием, участвует в пролиферации клеток кожи, стабилизирует клеточные мембраны и регулирует клеточный иммунитет.

Не стоит забывать и об эффективности серы при топическом применении на коже. Кератолитическое и антисептическое свойства серы обусловлены реакцией, которая возникает при прямом взаимодействии между серой и кератиноцитами. Под влиянием серы присутствующий в роговом слое цистеин превращается в цистин, при этом выделяется сероводород (H_2S). В результате такой реакции достигается антисептический эффект за счет сероводорода и лизис кератиноцитов. Кроме того, чем мелкодисперснее сера при наружном применении,

тем больше степень такого взаимодействия и, следовательно, возрастает терапевтическое воздействие [16].

Эффективность наружного применения серы изучалась многими авторами. Ряд преимуществ в использовании препаратов серы в кремах против акне при простом изготовлении, высокой стабильности и низкой стоимости продемонстрирован J.Q. del Rosso (2009) и P.Y. Chen с соавт. (2011). По мнению авторов средства наружной терапии, содержащие 5% серы и широко использующиеся в лечении акне, розацеа, себорейного дерматита с 1962 г. и по настоящее время, эффективны и не вызывают привыкания [17–20]. Сохраняющаяся актуальность использования серы в наружных средствах объясняется ее основным достоинством — отсутствием развития резистентности микрофлоры. Таким образом, комплексное применение наружной косметики для проблемной кожи «Дрожжи с серой Эвисент» (пенка для умывания, лосьон и крем точечного воздействия) позволяет широко использовать свойства серы в терапии себорейного дерматита, перорального дерматита, розацеа, акне 1–2 степени и, как средства косметического ухода, при акне тяжелой степени.

Пенка для умывания Эвисент создана на основе биоактивного дрожжевого комплекса, серы, которая нормализует дренаж кожного сала, цинка, который снимает воспаление и регулирует уровень жирности кожи, и натуральных противовоспалительных экстрактов — череды и березы, аллантиина с антиоксидантным и регенерирующим эффектами и инулина для повышения местного иммунитета кожи. Благодаря натуральному составу, пенка для умывания Эвисент тщательно очищает кожу, удаляет остатки макияжа, препятствует образованию комедонов, сужает расширенные поры, регулирует работу сальных желез, матирует, устраняя жирный блеск кожи, не пересушивает, не вызывает чувство стянутости кожи после использования и поэтому идеально подходит для глубокого очищения проблемной кожи, склонной к образованию акне.

Также незаменимым условием правильного ежедневного ухода за проблемной кожей является использование специализированного лосьона после умывания Эвисент. Лосьон Эвисент помимо биоактивного дрожжевого комплекса и серы содержит экстракт коры ивы белой, которая является натуральным источником салициловой кислоты с выраженным антисептическим и противовоспалительным действием и Д-пантенол, обладающий увлажняющим и регенерирующим действием. Лосьон Эвисент не содержит спирта и имеет нейтральный pH, поэтому подходит для ухода за любым типом кожи.

Крем точечного действия Эвисент на основе дрожжей, серы и салициловой кислоты (источник — экстракт коры ивы белой) наносится непосредственно на участок воспаления и проблемную зону, устраняет воспаление, обладая кератолитическим действием, препятствует образованию высыпаний по типу «постакне». Запатентованный компонент Sepitonic® M3 (цинк, медь, магний) нормализует работу сальных желез, стимулирует клеточное обновление, ускоряет выработку коллагена, стимулирует регенерацию кожи и увеличивает энергетический потенциал клеток. Натуральные компоненты — экстракт клевера и масло розового дерева — восстанавливают кожу, стимулируют синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, обладают антиоксидантным и успокаивающим действием и устраняют отеки, с помощью легкого дренажного эффекта.

Косметическая линия Эвисент включает специализированную косметику для проблемных и истонченных волос для базового ухода в виде мягкого шампуня без сульфатов и бальзама Эвисент на основе биоактивного дрожжевого комплекса,

серы и экстракта чеснока для улучшения микроциркуляции кожи головы и усиленного питания волосяного фолликула. Бальзам-ополаскиватель Эвисент также содержит декспантенол, который увлажняет и восстанавливает поврежденную структуру волос.

Специализированная косметика Эвисент для проблемной кожи и ослабленных истонченных волос и дрожжи Эвисент при комплексном применении обладают синергическим эффектом, потенцируя действие друг друга.

Таким образом, специализированная косметика Эвисент и дрожжи Эвисент, содержащие макроэлемент серу, витамины, аминокислоты, можно рассматривать как перспективные средства в дерматологии, комплексное применение которых позволяет улучшить терапию акне, розацеа, себорейного дерматита, ониходистрофий, триходистрофий, поддерживать красоту и здоровье кожи, волос и ногтей. ■

Литература

1. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
2. Бышевский А. Ш., Одиссей А. Т. Биохимия для врача. Екатеринбург, 1994. 384 с.
3. Торчинский Ю. М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков, М., 1971. 43 с.
4. Nishida M., Kumagai Y., Ihara H., Fujii S., Motohashi H., Akaike T. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species // J Clin Biochem Nutr. 2016 Mar; 58 (2): 91–98.
5. Spoljak T., Hollenberg P. F., Ballou D. P. Oxidative hemoglobin reactions: Applications to drug metabolism // Arch Biochem Biophys. 2016 Jun 15; 600: 33–46.
6. Wang M. J., Cai W. J., Zhu Y. C. Hydrogen sulphide in cardiovascular system: A cascade from interaction between sulphur atoms and signalling molecules // Life Sci. 2016, May 15; 153: 188–197.
7. Малоземова В. А. Роль серы в патогенезе острых воспалительных заболеваний органов дыхания и коррекция ее содержания в плазме крови.

- Автореф. дисс. к.м.н. СПб, 2010. 30 с.
8. Emonet N., Michaille J. J., Dhoulailly D. Isolation and characterization of genomic clones of human sequences presumably coding for hair cysteine-rich proteins // J Dermatol Sci. 1997 Jan; 14 (1): 1–11.
 9. Iitin P. H., Sarasin A., Pittelkow M. R. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes // J Am Acad Dermatol. 2001 Jun; 44 (6): 891–920; quiz 921–924.
 10. Price V. H., Odom R. B., Ward W. H., Jones F. T. Trichothiodystrophy: sulfur-deficient brittle hair as a marker for a neuroectodermal symptom complex // Arch Dermatol. 1980 Dec; 116 (12): 1375–1384.
 11. Khumalo N. P., Dawber R. P., Ferguson D. J. Apparent fragility of African hair is unrelated to the cystine-rich protein distribution: a cytochemical electron microscopic study // Exp Dermatol. 2005 Apr; 14 (4): 311–314.
 12. Sass J. O., Skladal D., Zelger B., Romani N., Utermann B. Trichothiodystrophy: quantification of cysteine in human hair and nails by application of sodium azide-dependent oxidation to cysteic acid // Arch Dermatol Res. 2004 Sep; 296 (4): 188–191.
 13. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2000. 699 с.
 14. Cheng S., Stone J., de Berker D. Trichothiodystrophy and fragile hair: the distinction between diagnostic signs and diagnostic labels in childhood hair disease // Br J Dermatol. 2009 Dec; 161 (6): 1379–1383.
 15. Зупанец И. А., Налетов С. В., Вукторов А. П. Клиническая фармакология. В 2 т. Харьков, 2005. 448 с.
 16. Фридман Р. А. Технология косметики. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во пищ. пром-сти, 1984. 488 с.
 17. Del Rosso J. Q. The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris // J Clin Aesthet Dermatol. 2009 Aug; 2 (8): 26–29.
 18. Draeos Z. D. The multifunctionality of 10% sodium sulfacetamide, 5% sulfur emollient foam in the treatment of inflammatory facial dermatoses // J Drugs Dermatol. 2010 Mar; 9 (3): 234–236.
 19. Lin A. N., Reimer R. J., Carter D. M. Sulfur revisited // J Am Acad Dermatol. 1988 Mar; 18 (3): 553–558.
 20. Chen P. Y., Luo C. H., Chen M. C., Tsai F. J., Chang N. F., Shih Y. Screen-printed carbon electrodes modified with cobalt phthalocyanine for selective sulfur detection in cosmetic products // Int J Mol Sci. 2011; 12 (6): 3810–3820.

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
Московская городская ассоциация эндокринологов
Кафедра эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» МЗ РФ

40 ЛЕТ
1977 2017
Кафедра эндокринологии
диабетологии МГМСУ
им. А.И.Евдокимова

С оптимизмом в будущее -
40 лет кафедре эндокринологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

10 октября 2017
Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36

Юбилейная научно-практическая конференция
«Современные проблемы и инновации в эндокринологии»

 medQ

МЕДЗНАНИЯ⁺
+7(495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама 16+

Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота

И. Б. Хлынов¹, доктор медицинских наук

М. В. Чикунова, кандидат медицинских наук

О. М. Хромцова, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО УрГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Определены распространенность в популяции метеоризма и вздутия живота, ассоциированных с приемом галактоолигосахаридов. Установлено, что метеоризм и вздутие живота распространенные симптомы в популяции. Выделение в отдельную группу метеоризма, ассоциированного с приемом продуктов, содержащих галактоолигосахариды, целесообразно в связи с доступным новым эффективным фармакологическим агентом — оральной альфа-галактозидазой.

Ключевые слова: метеоризм, вздутие живота, непереносимость галактоолигосахаридов, альфа-галактозидаза.

Abstract. The aim of the study is evaluation of flatulence and bloating prevalence, associated with oligosaccharides oral intake. It was found that flatulence and bloating are wide-spread symptoms in the population. It is reasonable to select a group of patients with oligosaccharide-dependent flatulence because there is a new effective pharmacological agent — oral alpha-galactosidase.

Keywords: flatulence, bloating, galactooligosaccharide intolerance, alpha-galactosidase.

Газассоциированные симптомы — вздутие живота, метеоризм и флатуленция встречаются у пациентов с различными патологическими состояниями. Метеоризм, вздутие живота и расхождение живота — это симптомы, трудные для описания и единого понимания. Поэтому важным является определение и общее понимание со стороны врача и пациента данных симптомов. Под метеоризмом подразумевается собственно избыточное скопление газов в кишечнике, которое проявляется вздутием живота. Вздутие живота характеризуется объективным увеличением его объема, а флатуленция трактуется как произвольное и непроизвольное обильное выделение большого количества кишечных газов [1].

Популяционные исследования демонстрируют широкий диапазон встречаемости вздутия живота: от 6% до 31% респондентов [2–4]. При этом одним из наиболее интересных результатов клинических наблюдений стало то, что, несмотря на очевидную связь метеоризма и вздутия живота, это два отдельно встречаемых по частоте симптома. Например, в исследовании L. Chang и соавт. 24% респондентов сообщили только о метеоризме, а 76% пациентов имели как метеоризм, так и вздутие живота. У больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) метеоризм и вздутие чаще встречаются у женщин и при клиническом варианте СРК с запором [5].

Патофизиологические процессы, лежащие в основе газассоциированных симптомов, до настоящего вре-

мени изучены недостаточно. Известно, что кишечный газ человека состоит из нескольких компонентов: азота (N_2); кислорода (O_2); двуокиси углерода (CO_2), водорода (H_2) и метана (CH_4). Азот и кислород входят в состав кишечного газа при заглатывании воздуха. CO_2 , H_2 , CH_4 образуются в результате бактериальной ферментации непоглощаемых диетических субстратов, в основном углеводов. Активно исследуются при газассоциированных симптомах механизмы, включающие взаимодействие жидкостных сред и газов, расстройство сенсорной и моторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенности клиренса газов в проксимальных отделах ободочной кишки, психологические факторы, увеличение поясничного лордоза, слабость мускулатуры брюшной стенки, синдром избыточного бактериального роста, изменение микрофлоры кишечника, непереносимость ряда нутриентов [6–16].

Современные патофизиологические научные данные о метеоризме и вздутии живота выделяют первичные и вторичные формы газассоциированных симптомов. Вторичные формы метеоризма и вздутия живота являются вторичными симптомами заболевания, воздействие на которое и определяет эффективность терапии. Первичный метеоризм и вздутие живота относятся к самостоятельной форме функциональных расстройств ЖКТ и часто сопровождают другие функциональные расстройства ЖКТ — СРК, функциональную диспепсию и другие. По данным исследования, проведенного А. К. Тутежа и соавт., вздутие живота установлено у 23–35% пациентов в зависимости от формы СРК и у 42% больных с необследованной диспепсией [17].

¹ Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru

Функциональный метеоризм (ФМ) и функциональное вздутие живота (ФВЖ) — это первичные состояния, являющиеся разновидностями функциональной патологии кишечника. Субъективно они проявляются рецидивирующим распираем в животе, давлением или ощущением поглощенного газа и/или измеримым (объективно) увеличением живота в объеме. Пациенты с ФВЖ/ФМ не должны соответствовать критериям других функциональных болезней кишечника, несмотря на то, что умеренные боли в животе и/или небольшие нарушения стула могут присутствовать. Появление симптомов должно быть не менее 6 месяцев перед диагностикой и присутствовать в течение последних 3 месяцев [18].

Особым вариантом метеоризма и вздутия живота следует считать алиментарнозависимый. Безусловно, из данного варианта необходимо выделить в первую очередь лактазную недостаточность и целиакию. Отдельными подгруппами алиментарнозависимого метеоризма и вздутия живота возможно считать разновидность, ассоциированную с употреблением фруктозы, полиолов (в частности, сорбитола), глютена (без целиакии) и олигосахаридов. Основным доказательством алиментарнозависимых газассоциированных симптомов является установление их причинно-следственной связи с приемом пищевых продуктов, что на практике наиболее точно осуществляется с помощью дневника питания.

Алиментарнозависимая галактоолигосахаридная подгруппа метеоризма и вздутия живота развивается при употреблении олигосахаридов, содержащихся в фасоли (белой, красной, коричневой), чечевице, салате, капусте (белой, красной, брюссельской, цветной, брокколи), кольраби, луке, чесноке, моркови, петрушке, муке и мучных изделиях (особенно цельных семян зерновых), фисташках, семенах кунжута, сое и соевых продуктах (соевом молоке, тофу), винограда и др. В патогенезе данной подгруппы метеоризма и вздутия живота лежит устойчивость олигосахаридов с 1- или 6-галактозной связью к гидролазам кишечника человека. Одними из наиболее изученных олигосахаридов подобного рода являются рафиноза и стахиоза.

Интерес к выделению галактоолигосахаридного метеоризма и вздутия живота носит важный практический смысл. В настоящее время появилась возможность вместо элиминационной диеты использовать в клинической практике оральную альфа-галактозидазу. Альфа-галактозидаза — фермент, расщепляющий 1- или 6-галактозные связи в олигосахаридах и тем самым предотвращающий процессы, лежащие в основе избыточной продукции кишечных газов и газассоциированных симптомов [19]. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности и безопасности оральной альфа-галактозидазы демонстрируют положительный клинический ответ применения данного фермента при метеоризме и вздутии живота [20–24].

Проведено собственное исследование с целью изучения распространенности галактоолигосахаридзависимого метеоризма и вздутия живота в популяции. Метод исследования состоял из анкетирования респондентов по следующим вопросам:

1. Испытываете ли Вы за последние 3 месяца чаще 1 раза в неделю беспокоящие Вас:
 - А. Метеоризм (избыточное скопление газов в животе);
 - Б. Вздутие живота (увеличение живота в объеме при метеоризме)?



ПОМОГАЕТ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ ВЗДУТИЯ ЖИВОТА

- Содержит пищеварительный фермент альфа-галактозидазу, который расщепляет олигосахариды, содержащиеся в овощах, фруктах, бобовых и цельных злаках до моносахаридов
- Способствует усвоению газообразующих продуктов
- Помогает предотвратить вздутие живота, вызванное употреблением в пищу продуктов, вызывающих метеоризм

Рекомендуется принимать Орликс с первыми порциями пищи:

Лёгкий перекус Завтрак, обед или ужин Застолье

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, дети до 14 лет.

Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015

VALENTA Организация-импортер и организация, уполномоченная изготовителем принимать претензии от потребителей: АО «Валента Фарм», Российская Федерация, 141101, Московская обл., г.Щелково, ул.Фабричная, д.2, тел.: +7 (495) 933-48-62

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама

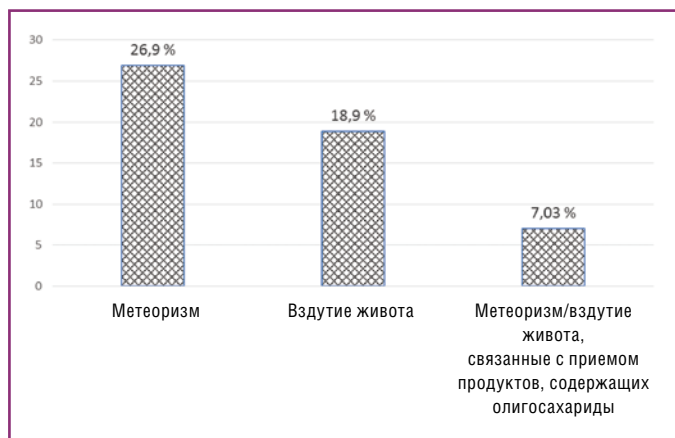


Рис. Доля респондентов (%) с метеоризмом и вздутием живота в популяции

2. Связываете ли Вы метеоризм/вздутие живота с употреблением: фасоли (белой, красной, коричневой и их комбинации), чечевицы, салатов, капусты (белой, красной), кольраби, брюссельской капусты, цветной капусты, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, муки и мучных изделий (особенно цельных семян зерновых), фисташек, семян кунжута, сои, соевых продуктов (соевого молока, тофу) и винограда?

Критерии включения в исследование: согласие на анонимное анкетирование, возраст 18 лет и старше. Критерии исключения: абдоминальная боль в течение 3 месяцев до опроса, операции на органах брюшной полости, онкологические заболевания, хронические заболевания, сопровождающиеся сердечной, дыхательной, почечной, печеночной недостаточностью, сахарный диабет. Согласие на участие в исследовании получено от 1152 человек (женщин — 633 (54,9%), мужчин — 519 (45,1%)), средний возраст которых составил $42,3 \pm 11,9$ года.

По результатам анализа данных анкет установлено, что метеоризм встречается у 311 (26,9%) человек, а вздутие живота отметили 218 (18,9%) респондентов. Сочетание метеоризма и вздутия живота наблюдалось в 70,1% случаев. Связь газассоциированных симптомов с употреблением продуктов, являющихся вероятным маркером низкой толерантности к галактоолигосахаридам, указали 81 (7,03%) человек, что составило в нашем исследовании 26% от общего числа респондентов с метеоризмом (рис.). Гендерных различий и зависимости от возраста по частоте симптомов не выявлено.

В заключение важно отметить высокую распространенность газассоциированных симптомов, которые по результатам собственного исследования наблюдаются у 26,9% людей в популяции. Выделение галактоолигосахаридзависимого метеоризма и вздутия живота целесообразно как из-за их высокой распространенности, так и новых фармакологических возможностей ее эффективного лечения — оральной альфа-галактозидазы, зарегистрированной в Российской Федерации под наименованием Орликс® (биологически активная добавка). ■

Литература

- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Пропедевтика внутренних болезней. Гастроэнтерология: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.: ил.

- Heaton K. W., O'Donnell L. J., Braddon F. E., Mountford R. A., Hughes A. O., Cripps P. J. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consultants and nonconsulters // *Gastroenterology* 1992; 102: 1962–1967.
- Sandler R. S., Stewart W. F., Liberman J. N., Ricci J. A., Zorich N. L. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States: prevalence and impact // *Dig Dis Sci*. 2000; 45: 1166–1171.
- Talley N. J., Boyce P., Jones M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population // *Gut*. 1998; 42: 690–695.
- Chang L., Lee O. Y., Naliboff B., Schmulson M., Mayer E. A. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 3341–3347.
- Accarino A., Perez F., Azpiroz F., Quiroga S., Malagelada J. R. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents // *Gastroenterology*. 2009; 136: 1544–1551.
- Azpiroz F., Malagelada J. R. Abdominal bloating // *Gastroenterology*. 2005; 129: 1060–1078.
- Haderstorfer B., Psycholgin D., Whitehead W. E., Schuster M. M. Intestinal gasproduction from bacterial fermentation of undigested carbohydrate in irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 1989; 84: 375–378.
- Hernando-Harder A. C., Serra J., Azpiroz F. et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating // *Am J Gastroenterol*. 2010; 10: 876–882.
- Houghton L. A., Whorwell P. J. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders // *Neurogastroenterol Motil*. 2005; 17: 500–511.
- Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // *JAMA*. 2004; 292: 852–858.
- Maxton D. G., Martin D. F., Whorwell P. J., Godfrey M. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: exploration of possible mechanisms // *Gut*. 1991; 32: 662–664.
- Serra J., Azpiroz F., Malagelada J. R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome // *Gut*. 2001; 48: 14–19.
- Song J. Y., Merskey H., Sullivan S., Noh S. Anxiety and depression in patients with abdominal bloating // *Can J Psychiatry*. 1993; 38: 475–479.
- Sullivan S. N. Functional abdominal bloating // *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19: 23–27.
- Zar S., Benson M. J., Kumar D. Review article: bloating in functional bowel disorders // *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1867–1876.
- Tuteja A. K., Talley N. J., Joos S. K., Tolman K. G., Hickam D. H. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders // *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1241–1248.
- Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
- Аннотация к БАД Орликс: свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.88.003.E.007871.07.15 от 20.07.2015.
- Di Stefano M., Miceli E., Gotti S., Missanelli A., Mazzocchi S., Corazza G. R. The Effect of Oral α -Galactosidase on Intestinal Gas Production and Gas Related Symptoms // *Dig Dis Sci*. 2007; 52 (1): 78–83.
- Ganiats T. G., Norcross W. A., Halverson A. L. et al. Does Beano prevent gas? A double-blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance // *J Fam Pract*. 1994; 39 (5): 441–445.
- Di Nardo G., Oliva S., Ferrari F. et al. Efficacy and tolerability of alpha-galactosidase in treating gas-related symptoms in children. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *BMC Gastroenterology*. 2013; 13: 142.
- Hillila M., Fakkila M. A., Sipponen T. et al. Does oral alpha-galactosidase relieve irritable bowel symptoms? // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016; 51 (1): 16–21.
- Hunt R., Quigley E., Abbas Z. et al. WGO Global Guidelines Common GI symptoms (long version). 2013: 42.

Интегративный обзор доказательств эффективности антигомотоксического препарата для лечения головокружений различной этиологии

Р. ван Хазелен

Международный институт интегративной медицины (International Institute for Integrated Medicine (INTMEDI)), Кингстон, Великобритания

Резюме. Проанализированы исследования, касающиеся всех типов вертиго. Представлен обзор данных по гомеопатическому лечению вертиго с применением антигомотоксического препарата, а также по безопасности и эффективности данной терапии.

Ключевые слова: вестибулярное головокружение, вертиго, гомеопатический препарат, биорегуляционная системная терапия.

Abstract. Studies related to all types of vertigo were analyzed. The review of data on homeopathic treatment of vertigo using antihomotoxic drug, as well as on safety and efficiency of this therapy, were presented.

Keywords: vestibular giddiness, vertigo, homeopathic drug, bioregulatory system therapy.

Биорегуляционная системная терапия представляет собой терапевтический подход, основывающийся на принципах гомотоксикологии. Препараты, применяемые в рамках биорегуляционной терапии, называют также антигомотоксическими. К этой группе относится и гомеопатическое лекарственное средство Вертигохель, используемое для лечения головокружений различной этиологии, в том числе и головокружения, сопровождающего болезнь движения. Вертигохель — многокомпонентный препарат, оказывающий многоцелевое действие на эндотелиальную сосудистую сеть.

В настоящем обзоре представлены данные, полученные из литературных источников, отобранных путем поиска в базах данных, осуществившегося по ключевому слову «Вертигохель». Статьи, названия которых и/или аннотации и/или списки ключевых слов содержали слово «Вертигохель», были отобраны для анализа. Целью данной работы было составление обзора

доказательных данных в отношении эффективности применения препарата Вертигохель по упомянутому выше основному зарегистрированному показанию.

Методы исследования

При составлении данного обзора мы анализировали имеющиеся по Вертигохелю данные с использованием интегративного подхода, то есть т. н. смешанными методами. Анализ включал как определение уровня доказательности данных с использованием иерархической системы оценки, так и оценку данных неиерархическими методами.

Для определения уровня доказательности данных каждое анализируемое исследование оценивали, применяя категорию «Терапевтическая польза вмешательства» шкалы уровня доказательности данных Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) версии 2011 г. [1].

В рамках неиерархической классификации мы использовали категории т. н. «мозаики доказательств», представленной на рис. 1. Основой подхода «мозаики доказательств» [2] является метафорическое представление



Рис. 1. Мозаика доказательств

различных методов исследований, с их сильными и слабыми сторонами, в качестве элементов одной мозаики, каждый из которых вносит свой вклад в доказательную базу.

Результаты исследования

Нами были проанализированы исследования, касающиеся всех типов вертиго. В анализ было включено одиннадцать работ, включая обзорную статью Schneider [3]; два клинических исследования, про-

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований применения Вертигохеля и их оценки по шкале уровня

Дизайн исследования	Первый автор (год публикации)	Цель	Показания	Исследуемые лекарственные формы и схема лечения	Количество включенных/проанализированных пациентов ^b
1	2	3	4	5	6
Проспективное когортное контролируемое исследование с использованием эталонных препаратов	Wolschner (2001) [6]	Исследование эффективности и переносимости Вертигохеля по сравнению с дименгидрином у пациентов с головокружением	Вертиго различной этиологии	Ветигохель, таблетки, курсом до 8 недель	774
Проспективное когортное контролируемое исследование с использованием эталонных препаратов	Strosser (2002) [7]	Исследование эффективности и переносимости Вертигохеля по сравнению с дименгидрином у пациентов с несистемным (невестибулярным) головокружением	Вертиго различной этиологии	Вертигохель, таблетки, курсом до 8 недель	198
Проспективное когортное контролируемое исследование с использованием эталонных препаратов	Rabe (2003) [8]	Исследование эффективности и переносимости Вертигохеля по сравнению с дименгидрином у пациентов с вертиго, обусловленным сердечно-сосудистыми нарушениями	Вертиго, обусловленное нарушениями кровообращения	Вертигохель, таблетки, средний период наблюдения 55 суток	473
Проспективное когортное исследование	Weiser (2000) [11]	Сравнение терапевтической эффективности и переносимости Вертигохеля с таковыми бетастина при систематическом применении	Вертиго различной этиологии	Ветигохель, таблетки или капли, в течение 8 недель	521
Проспективное когортное исследование	Klopp (2005) [12]	Изучения влияния Вертигохеля на показатели, связанные с микроциркуляцией, в сравнении с нелеченной контрольной группой	Вестибулярное вертиго	Вертигохель, таблетки	32
Проспективное когортное исследование	Seeger-Schellerhoff (2009) [9]	Исследование эффективности и переносимости Вертигохеля при лечении вертиго у пациентов пожилого возраста с гипертонзией в условиях общей практики	Вертиго у пациентов с гипертонзией	Монотерапия Вертигохелем, таблетки, период наблюдения 9 месяцев	493
Проспективное когортное исследование	Sedlacek (2011) [10]	Исследование клинического применения Вертигохеля при лечении пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА)	Состояние после транзиторной ишемической атаки	Вертигохель 1,1 мл, раствор для инъекций	64

Таблица

доказательности данных^a

Оценка исходов	Результаты	Основной(-ые) вывод(-ы) авторов	Уровень доказательности в отношении терапевтической пользы применения препарата по шкале ОСЕВМ
7	8	9	10
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем	Статистически значимое и клинически выраженное ослабление приступов вертиго Результаты терапии получили оценку «хорошо» или «очень хорошо» в 88% случаев Переносимость препарата была оценена как «хорошая» или «очень хорошая» в более чем 98% случаев	Показана терапевтическая эквивалентность Вертигохеля и препаратов, содержащих дименгидринат Вертигохель является эффективным и безопасным средством для лечения головокружения различной этиологии	3
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем Оценка переносимости препарата исследователем	Снижение средней суточной продолжительности приступов вертиго Снижение интенсивности приступов вертиго Снижение средней суточной частоты приступов вертиго Облегчение симптомов на 47% в течение 1 недели терапии Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 81% случаев Переносимость препарата была оценена как «хорошая» или «очень хорошая» в 98% случаев	Вертигохель является эффективным и безопасным средством для лечения несистемного головокружения Продemonстрирована терапевтическая эквивалентность в сравнении с препаратами, содержащими дименгидринат	3
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем Оценка переносимости препарата исследователями	Вертигохель обладал не меньшей эффективностью по снижению средней продолжительности приступов вертиго в сравнении с дименгидриноматом Снижение средней суточной частоты приступов вертиго Снижение интенсивности приступов вертиго Облегчение симптомов на 50% в течение 1 недели терапии Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 88% случаев Переносимость препарата была оценена как «хорошая» или «очень хорошая» в 99% случаев	Продemonстрирована терапевтическая эквивалентность по сравнению с препаратами, содержащими дименгидринат Вертигохель является эффективным и безопасным средством для лечения вертиго, обусловленного сосудистыми нарушениями	3
Средняя суточная частота и интенсивность, а также суммарная суточная продолжительность приступов вертиго	Снижение средней суточной частоты, интенсивности и суммарной суточной продолжительности приступов вертиго Переносимость препарата была оценена как «хорошая»	В исследовании наблюдали терапевтическую эквивалентность Вертигохеля и бетатагистина при применении в условиях в обычной клинической практики	3
При помощи витальной микроскопии изучались изменения микроциркуляции по 60 перфузируемым узловым точкам микрососудистой сети (на предплечье и за мочкой уха) Степень тяжести головокружения определяли по горизонтальному нистагму по 9 направлениям взгляда Выраженность изменений оценивалась пациентом Выполненный исследователями анализ результатов оценки комплаенса (степени соблюдения режима лечения пациентом) и переносимости препарата	У пациентов, получавших лечение Вертигохелем, было зафиксировано улучшение показателей, связанных с микроциркуляцией, а также незначительное снижение гематокрита и значимое повышение числа адгезированных к стенкам сосудов лейкоцитов по отношению к исходному уровню. У пациентов контрольной группы, не получавших никакого лечения, изменений по упомянутым показателям не наблюдали Первые отличия от контрольной группы были зафиксированы на 4-й неделе исследования, после чего разница в показателях между экспериментальной и контрольной группами по ходу исследования увеличивалась, различия были статистически достоверны Изменения микроциркуляции сопровождали уменьшение тяжести вертиго у пациентов, получавших лечение Хорошая переносимость препарата	Применение Вертигохеля приводит к значимым изменениям подкожной микроциркуляции на различных участках. Данные результаты позволяют предположить наличие фармакологического действия Вертигохеля, заключающегося в изменении микроциркуляции	3
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем и пациентом каждые 3 месяца	У 82% пациентов зафиксированы клинически значимые симптоматические улучшения Средняя суточная частота приступов вертиго уменьшилась с 3,4 до 1,4 Частота более продолжительных приступов вертиго (> 2 минут) уменьшилась с 80% до 26% Интенсивность приступов вертиго (при оценке по шкале от 0 до 4) уменьшилась с 2,3 до 1,0 87% врачей и 90% пациентов оценили общую эффективность препарата как «хорошую» или «очень хорошую» Переносимость терапии была хорошей	По-видимому, Вертигохель обладает положительным действием у пациентов старше 50 лет с гипертензией, облегчая симптомы вертиго	3
Частота повторных приступов	Снижение частоты повторных приступов в почти 90% случаев	Адьювантная терапия Вертигохелем может приводить к значительному снижению частоты возникновения стойкого головокружения у пациентов с ТИА	3

Обзор основных характеристик включенных в анализ исследований применения Вертигохеля и их оценки по шкале уровня

1	2	3	4	5	6
Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование	Weiser (1998) [4]	Изучение эффективности и безопасности Вертигохеля в сравнении с бетагистина гидрохлоридом при лечении пациентов с вертиго различной этиологии	Вертиго различной этиологии	Вертигохель, капли, 3 раза в сутки в течение 42 суток	119
Проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах	Issing (2005) [5]	Демонстрация не меньшей эффективности Вертигохеля в сравнении с экстрактом гинкго билоба (<i>Ginkgo biloba</i>) при лечении головокружения, связанного с атеросклерозом, у пациентов пожилого возраста	Вертиго, связанное с атеросклерозом	Вертигохель, таблетки, в течение 8 недель	170
Метаанализ исследований с активным контролем	Schneider (2005) [3]	Демонстрация не меньшей эффективности Вертигохеля в сравнении с активным контролем при помощи метаанализа 4 доступных клинических исследований, изучавших эффективность Вертигохеля в сравнении с традиционными методами лечения (бетагистин, экстракт гинкго билоба, дименгидринат)	Вертиго	Вертигохель, таблетки или капли	1388
Фундаментальное научное исследование, <i>in vitro</i>	Heinle (2010) [13]	Проверка гипотезы о сосудорасширяющем действии Вертигохеля по механизму стимуляции аденилат- и/или гуанилатциклазного путей	Не применимо	Не применимо	Не применимо

Примечание. ^a Оценка уровня доказательности данных по шкале уровня доказательности данных OCEBM. ^b Количество пациентов, указанных в качестве участников

веденных Weiser (1998) [4] и Issing [5] соответственно; семь обзорных исследований, выполненных Wolschner [6], Strösser [7], Rabe [8], Seeger-Schellerhoff [9], Sedláček [10], Weiser (2000) [11] и Klopp [12], и одно фундаментальное исследование, проведенное Heinle [13].

В табл. ниже представлены основные характеристики включенных в анализ исследований, проведенных с препаратом Вертигохель, с оценками уровня доказательности данных по шкале OCEBM.

Как видно из табл., терапевтическая польза применения Вертигохеля подтверждается исследованиями со следующими уровнями доказательности дан-

ных: одна обзорная статья, получившая 1-й уровень доказательности, два клинических исследования, оцененных как исследования 2-го уровня доказательности; семь обзорных исследований — 3-го уровня и одно фундаментальное исследование — 5-го уровня.

Оценку 1-м уровнем доказательности обзорная статья заслужила благодаря выполненному в ней метаанализу [3] четырех доступных исследований. В метаанализ были включены два исследования со 2-м уровнем доказательности и два контролируемых неинтервенционных исследования с использованием эталонных препаратов, проведенных Weiser [11] и Wolschner [6]. В результате выполнен-

ного метаанализа было подтверждено, что Вертигохель не уступает по эффективности активным препаратам сравнения в отношении снижения частоты, продолжительности и интенсивности приступов вертиго.

Имеющиеся данные клинических испытаний дополнены данными обзорных исследований (3-й уровень доказательности), дополнительно подтверждающими эффективность и безопасность Вертигохеля при лечении различных типов вертиго, включая вестибулярное и обусловленное нарушениями циркуляции. Исследование, проведенное с пациентами с вестибулярным вертиго, позволяет сделать предполо-

Таблица

доказательности данных^a

7	8	9	10
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Выраженность специфических симптомов вертиго Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем и пациентом Оценка качества жизни по шкале SF 36	Клинически значимое снижение средней частоты, продолжительности и интенсивности приступов вертиго Статистически достоверная терапевтическая эквивалентность по сравнению с бетагистином Значимое уменьшение по всем 4 показателям выраженности специфических симптомов вертиго Значимое улучшение по сообщенным исследователем показателям (отсутствие жалоб в более чем 70% случаев) В группе Вертигохеля зафиксировано 29 случаев неблагоприятных явлений по сравнению с 28 случаями в группе бетагистина; 4 случая неблагоприятных явлений с возможной причинно-следственной связью с исследуемым препаратом (тошнота и тремор рук) по сравнению с 2 случаями таковых в группе бетагистина (головная боль, сопровождаемая сильным головокружением)	Исследователи смогли продемонстрировать статистически достоверную терапевтическую эквивалентность Вертигохеля и бетагистина. Хорошая или отличная переносимость у более чем 90% пациентов	2
Средняя суточная частота, продолжительность и интенсивность приступов вертиго Количество баллов по шкалам физических и психологических показателей, набранное в соответствующих разделах опросника для пациентов с головокружением Способность пройти по одной линии и маршевый тест Унтербергера Общая оценка терапевтической эффективности препарата исследователем и пациентом Оценка качества жизни	Вертигохель показал не меньшую эффективность в сравнении с гинкго билоба по всем оцениваемым показателям	Была доказана терапевтическая эквивалентность Вертигохеля и гинкго билоба при лечении вертиго, связанного с атеросклерозом	2
Анализ не меньшей эффективности в отношении изменения частоты, продолжительности и интенсивности приступов вертиго	Среднее снижение частоты, продолжительности и интенсивности приступов вертиго в обеих группах лечения было сравнимым Вертигохель со статистической достоверностью обладал не меньшей эффективностью, чем препараты сравнения	Во всех проанализированных исследованиях было продемонстрировано, что Вертигохель, по меньшей мере, не уступает стандартным методам медикаментозного лечения вертиго и обладает хорошей переносимостью	1
Исследование 1: синтез и деградация циклических нуклеотидов, особенно детально изучались синтез цАМФ аденилатциклазой (АЦ) и деградация цГМФ фосфодиэстеразой 5 (ФДЭ 5) Исследование 2: миография сосудов для изучения эффектов от применения препарата на вазореактивность сонных артерий у крыс	В исследовании наблюдали значимое сосудорасширяющее действие препарата на сонные артерии у крыс	Вертигохель обладает сосудорасширяющим действием, которое, вероятно, обусловлено мультимодальным и синергическим действием компонентов препарата, приводящим к активации как аденилатциклазного/цАМФ, так и гуанилатциклазного/цГМФ путей Вертигохель оказывал нейтрализующее действие на вызываемое фенилэфрином тоническое сужение сонных артерий у крыс, что говорит о сосудорасширяющем действии, сравнимым с таковым β_2 -адреномиметика прокатерола	5

исследования для обзорных статей, может включать в себя определенное число пациентов других, приведенных в таблице, исследований.

жение о положительном действии Вертигохеля на подкожную микроциркуляцию [12]. Другое наблюдательное исследование показало, что Вертигохель эффективен и у специфических популяций пациентов, таких как пациенты старше 50 лет с гипертензией [9]. В приведенном фундаментальном научном исследовании были получены данные о механизме действия препарата на микроциркуляцию через активацию нескольких молекулярных путей, что дополнительно свидетельствует в пользу его эффективности [13].

Используя уровни доказательности данных по шкале ОСЕВМ, можно утверждать, что эффективность

Вертигохеля подтверждается исследованиями самых высоких уровней доказательности — 1-го и 2-го. Кроме того, в значительном количестве работ 3-го уровня доказательности получены свидетельства эффективности и безопасности применения Вертигохеля при лечении вертиго у широкого спектра пациентов в условиях обычной клинической практики. Наконец, имеющиеся данные 5-го уровня доказательности говорят о биологическом правдоподобии возможного действия Вертигохеля на микроциркуляцию, обусловленного сосудорасширяющими свойствами его компонентов. Мозаика доказательств эффективности Вертигохеля представлена на рис. 2.

Рис. 2 иллюстрирует широкий спектр исследований, составляющих доказательную базу эффективности Вертигохеля. Дополнительным числовым значением выражен показателем согласованности данных из различных источников. Например, не меньшая эффективность по сравнению с гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), продемонстрированная в работе Issing и соавт. [5], у пациентов с вертиго, связанным с атеросклерозом, позволяет предположить, что улучшение кровообращения — известный эффект применения гинкго билоба — возможно, также является одной из причин эффективности Вертигохеля. В пользу этого свидетельствует и наблюдатель-

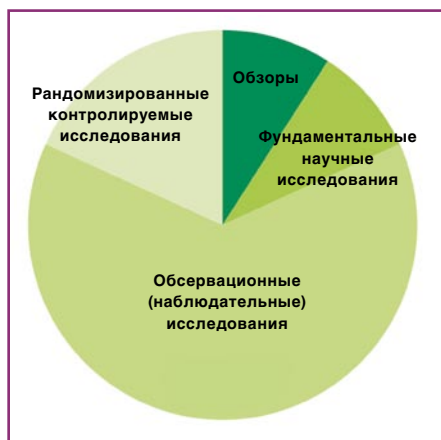


Рис. 2. Мозаика доказательств препарата Вертигохель

ное исследование Seeger-Schellerhoff и соавт. [9], продемонстрировавшее, что лечение Вертигохелем приводит к клинически значимым симптоматическим улучшениям у пациентов старше 50 лет с гипертензией — популяции пациентов, в которой нарушения кровообращения являются одним из наиболее вероятных факторов патогенеза вертиго. Убедительные доказательства положительных изменений микроциркуляции на фоне применения Вертигохеля, полученные в работе Клопп и соавт. [12], согласуются с имеющимися клиническими данными. Результаты исследования *in vitro*, выполненного Heinle [13], сами по себе не являются убедительным свидетельством эффективности Вертигохеля, однако хорошо согласуются с данными вышеупомянутых исследований. Таким образом, рассмотрение результатов этих различных работ в более интегративном ключе также представляет ценность, поскольку позволяет оценить их как совокупность доказательств эффективности препарата. Результаты исследований дополняют друг друга по принципу синергии: данные каждой отдельной работы хорошо укладываются в общую мозаику доказательств, демонстрируя их отчетливую взаимосвязь и закономерность — когда «целое становится больше, чем сумма его частей». Информация, представленная в табл., в совокупности с рис. 2, служит прекрасной иллюстрацией принципа синергии по отношению к доказательной базе Вертигохеля.

Обсуждение

Обзор данных, полученных по Вертигохелю, показал, что имеются убедительные доказательства эффек-

тивности и безопасности данного препарата при лечении вертиго у гетерогенной группы пациентов, включая пациентов пожилого возраста.

Многокомпонентное действие Вертигохеля, по-видимому, осуществляется с вовлечением множества путей, что говорит о биологической правдоподобности его механизма действия и относительной безопасности в сравнении с однокомпонентными одноцелевыми препаратами.

Несмотря на высокий уровень доказательности данных в пользу эффективности Вертигохеля при лечении вертиго, все же необходимо отметить некоторые слабые места и возможности для улучшения его доказательной базы. Клиническая эффективность Вертигохеля может быть более убедительно доказана при проведении клинического исследования с контролем плацебо. Наблюдательное исследование Клопп и соавт. [12], изучавшее влияние препарата на микроциркуляцию, было проведено со сравнительно небольшим количеством пациентов, а идентификация и отбор участников в контрольную группу не описаны достаточно четко; таким образом, к выводам, сделанным на основании сравнения групп, следует относиться с осторожностью.

Несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, свидетельствующие в пользу возможного влияния Вертигохеля на микроциркуляцию, эти данные являются предварительными и не исключают вовлеченности других, еще не изученных механизмов действия Вертигохеля, как, например, центральная регуляция при некоторых типах вертиго.

Следует отметить, что имеющаяся обширная разносторонняя и многогранная доказательная база по препарату Вертигохель пополняется с каждым годом. Использование интегративного подхода при анализе доказательств эффективности препарата дополнительно свидетельствует в ее пользу и ценно для индивидуализированного подхода к медицинскому обслуживанию. ■

Литература

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. CEBM Web site. <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels->

of-Evidence-2.1.pdf. Published 2011. Accessed February 22, 2017.

2. Van Haselen R. Medical study formats: an overview // J Biomed Ther. 2010; 4 (2): 26–27.
3. Schneider B., Klein P., Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials // Arzneimittelforschung. 2005; 55 (1): 23–29. DOI: 10.1055/s-0031-1296821.
4. Weiser M., Strösser W., Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo: a randomized double-blind controlled clinical study // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 124 (8): 879–885.
5. Issing W., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial // J Altern Complement Med. 2005; 11 (1): 155–160. DOI: 10.1089/acm.2005.11.155.
6. Wolschner U., Strösser W., Weiser M., Klein P. Behandlung des Schwindels mit einem modernen Homöopathikum: Ergebnisse einer referenzkontrollierten Kohortenstudie // Biol Med. 2001; 30 (4): 184–190.
7. Strösser W., Weiser M. Behandlung von nichtvestibulärem Schwindel mit einem modernen Homöopathikum // Biol Med. 2002; 31 (1): 4–9.
8. Rabe A., Klein P., Weiser W. Behandlung von kreislaufbedingtem Schwindel: Vergleich des Komplexmittelhomöopathikums Vertigoheel mit Dimenhydrinat (Subauswertung) // Biol Med. 2003; 32 (4): 176–178.
9. Seeger-Schellerhoff E., Corgioli M. Effectiveness and tolerability of the homeopathic treatment Vertigoheel for the treatment of vertigo in hypertensive subjects in general clinical practice // Eur J Integr Med. 2009; 1 (4): 231.
10. Sedláček P., Růžička S. The role of Vertigoheel as an adjuvant treatment in patients with transient ischemic attacks: An observational study // J Biomed Ther. 2011; 5 (2): 30–31.
11. Weiser M., Strösser W. Vergleichsstudie Homöopathikum vs. Betahistin: Behandlung des Schwindels // Allgemeinarzt. 2000; 22 (13): 962–964.
12. Klopp R., Niemer W., Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study // Microvasc Res. 2005; 69 (1–2): 10–16. DOI: 10.1016/j.mvr.2004.11.005.
13. Heinle H., Tober C., Zhang D., Jäggi R., Kuebler W. M. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation // Clin Hemorheol Microcirc. 2010; 46 (1): 23–35. DOI: 10.3233/CH-2010-1330.

Вертигохель®

- Препарат Вертигохель показан для терапии головокружений различного генеза и является самым популярным препаратом в Германии при данном показании¹
- Оказывает психотонизирующее, сосудорасширяющее и олигодинамическое действие
- Компоненты препарата оказывают комплексное действие на вестибулярный аппарат, систему капиллярного кровотока и ЦНС
- По своему действию Вертигохель не уступает бетажистину, дименгидринату и экстракту гинкго билоба²
- Применяется в терапии вертебробазилярной недостаточности

1. Данные IMS, Германия, 2015

2. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a metaanalysis of clinical trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55 (1): 23-29



-Heel
www.heel.com

Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Друк¹, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Лялюкова

О. Ю. Кореннова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Существуют утвердившиеся представления о негативном влиянии гипергомоцистеинемии на сердечно-сосудистую систему. Однако научная дискуссия на тему «Гипергомоцистеинемия — маркер или фактор повышения сердечно-сосудистого риска?» продолжается. В статье изложены наиболее свежие сведения, касающиеся феномена гипергомоцистеинемии в общей популяции и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, значение, коррекция.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистый риск, сахарный диабет 2-го типа, витамины, гипометиониновая диета, метформин.

Abstract. There are established ideas about the negative impact of hyperhomocysteinemia on the cardiovascular system. However, the scientific discussion on «Hyperhomocysteinemia — a marker or factor in increasing cardiovascular risk?» Continues. The article contains the most recent information concerning the phenomenon of hyperhomocysteinemia in the general population and in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, significance, and correction.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular risk, type 2 diabetes, vitamins, hypomethionine diet, metformin.

Гомоцистеин (ГЦ) — небелковая сульфгидрильная аминокислота, которая не содержится в продуктах питания, а образуется в организме в результате внутриклеточного деметилирования метионина, которым богаты продукты животного происхождения. Существует два внутриклеточных пути метаболизма ГЦ: реметилирование в метионин и трансульфирование в цистеин. Значительная часть ГЦ вновь превращается в метионин, главным образом под действием фолат- и кобаламинзависимых ферментов. Катаболизм ГЦ осуществляется путем превращения в цистеин в необратимой реакции трансульфатирования, зависящей от витамина В₆. Таким образом, важную роль в метаболизме ГЦ выполняют витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота (рис. 1).

Как и другие аминокислоты, ГЦ участвует в образовании белков организ-

Степени тяжести и причины гипергомоцистеинемии [2]		Таблица 1	
Степень тяжести	Наиболее распространенные причины		
Легкая (промежуточная) — 15–30 мкмоль/л	Нерациональное питание, в том числе вегетарианство, образ жизни (гиподинамия), мутация гена МТГФР (С677Т), легкая недостаточность фолатов и кобаламина в организме, почечная недостаточность, применение препаратов		
Умеренная — 31–100 мкмоль/л	Умеренная недостаточность фолатов и кобаламина в организме, полиморфизм МТГФР в сочетании с дефицитом фолиевой кислоты, нарушение функции почек		
Тяжелая — > 100 мкмоль/л	Острая недостаточность кобаламина. Сопровождается гомоцистеинурией		

ма и экскретируется почками. Именно со снижением функции почек связывают увеличение среднего уровня ГЦ на 3–5 мкмоль/л в течение жизни. Допустимые показатели ГЦ в крови: дети — 5 мкмоль/л, подростки — 6–7 мкмоль/л, взрослые — 10 мкмоль/л, пожилые люди — 13 мкмоль/л. Различают три степени тяжести гипергомоцистеинемии (ГГЦ) (табл. 1).

Выделяют также два типа ГГЦ: редкие тяжелые формы вследствие мутаций генов ферментов, включенных в метаболизм ГЦ, и более распространенную форму с умеренным повыше-

нием ГЦ, имеющую многофакторный патогенез, включающий не только генетические факторы, но и факторы внешней среды [2] (табл. 2).

Частота регистрации наиболее распространенной ГГЦ в популяции, по некоторым данным, составляет 15–40% среди больных с атеросклерозом коронарных, церебральных, периферических артерий, пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), лиц пожилого возраста [3, 4]. В целом распространенность ГГЦ значительно варьирует между популяциями, прежде всего вследствие раз-

¹ Контактная информация: drukinna@yandex.ru

Исчерпывающе полные молекулярные механизмы негативного воздей-



Текущие руководящие принципы диагностики и лечения ССЗ не рассматривают ГГЦ при стратификации сердечно-сосудистого риска. Тем не менее показано, что дополнительная оценка уровня ГЦ при использовании Фраменгемской шкалы риска улучшает прогнозирование, особенно у пациентов с промежуточным риском ишемических событий [25].

Факторы, способствующие повышению уровня гомоцистеина в крови [2]

Наследственные факторы	Точечные мутации генов, регулирующих синтез ферментов цистатионин-β-синтетазы (наиболее распространенная причина тяжелой ГГЦ и врожденной гомотеинурии), 5,10 метилен-тетрагидрофолатредуктазы (самый распространенный дефект фермента — вследствие полиморфизма гена MTHFR C677T как причины легкой и умеренной ГГЦ)
Возраст и пол	Возраст (старше 55 лет), мужской пол, менопауза
Питание, образ жизни	Курение; недостаток в пище фолиевой кислоты, витаминов B ₆ и B ₁₂ , значительное потребление в пищу продуктов, богатых метионином (мясные, молочные и другие продукты); избыточное потребление алкоголя, кофе; диета, богатая холестерином, белком; длительная физическая нагрузка
Заболевания	Сахарный диабет 2-го типа; почечная недостаточность; злокачественные опухоли (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, миело- и лимфопролиферативные заболевания), псориаз; B ₁₂ -дефицитная анемия; ревматоидный артрит и системная красная волчанка; гипотиреоз; муковисцидоз; старческая деменция; болезнь Альцгеймера; заболевания, снижающие всасывание витаминов (гастрит, язвенная болезнь, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит и т. д.)
Лекарственные воздействия	Холестирамин, коlestипол и метформин (нарушают всасывание фолиевой кислоты и витамина B ₁₂); метотрексат (подавляет активность ТГФР); противосудорожные (антагонисты фолиевой кислоты); леводопа (повышает интенсивность трансметилирования); ниацин и теофиллин (вызывают дефицит витамина B ₆); циклоспорин (ухудшает функцию почек); сульфаниламиды (вызывают дефицит фолиевой кислоты); длительный прием гормональных контрацептивов; омепразол; антагонисты H ₂ -рецепторов (ингибируют абсорбцию кобаламина); изониазид; циклоспорин; фибраты (нарушают функцию почек); диуретики (снижают клубочковую фильтрацию); метилпреднизолон (снижает концентрацию витамина B ₆)



Исследователи давно спорят, в какой степени ГЦ следует рассматривать как фактор риска развития ССЗ. По некоторым данным, только 50% кардиоваскулярной патологии можно объяснить влиянием «классических» факторов риска, в связи с чем предполагается, что некие «новые» факторы могут иметь значительное влияние [26]. Безусловно, дальнейшее изучение феномена ГЦ по-прежнему представляется интересным и значимым направлением исследований, так как потенциально может открыть перспективы управления резидуальным (остаточным) риском, составляющим, в частности, до 65–75% сердечно-сосудистого риска после достижения целевых показателей липидов на фоне терапии статинами [27].

ГЦ и СД 2-го типа

Сахарный диабет относится к заболеваниям, при которых риски, связанные с ГЦ, могут быть существенно более выраженными в сравнении с общей популяцией [28], однако роль ГЦ в патогенезе хронических осложнений СД (причина или маркер повышенного риска) остается до конца не ясной. Несмотря на отсутствие однозначных данных о прямой ассоциации ГЦ и СД у человека (в отличие от животных, у которых, в частности, отмечается прямая корреляция между уровнем инсулина (гиперинсулинемия) и уровнем ГЦ), в экспериментальных исследованиях показано, что механизмы плазменной регуляции

уровня ГЦ у пациентов с СД 2-го типа, СД 1-го типа изменены и последствия этих изменений для уровня ГЦ различаются в зависимости от состояния функции почек: при сохраненной почечной функции при СД в сравнении с контролем отмечается более низкий уровень ГЦ (связано с изменением активности ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ), в то же время отмечается прямая корреляция между уровнями креатинина и ГЦ по мере нарастания нефропатии [28]. Интересно, что в клиническом исследовании среди пациентов с недавно выявленным СД 2-го типа, не имевших хронических диабетических осложнений, не было отмечено различий в уровне ГЦ в сравнении со здоровыми лицами, однако была продемонстрирована большая восприимчивость пациентов с СД 2-го типа к острой ГЦ (метиониновая нагрузка) с развитием неблагоприятных сосудистых эффектов при неинвазивной оценке коронарного кровотока [29].

Многими авторами ГЦ рассматривается как вероятный фактор патогенеза поражения сосудов при СД 2-го типа, наравне с гипергликемией, дислипидемией, оксидативным стрессом и артериальной гипертензией [29–31]. К. Okumura с соавт. выявили достоверно более высокий уровень ГЦ у пациентов с СД 2-го типа и макроангиопатиями в сравнении с пациентами без макрососудистых поражений [32]. Проспективное популяционное исследование (наблюдение в течение 5 лет)

продemonстрировало, что ГЦ является фактором риска общей смертности у пациентов с СД 2-го типа независимо от основных сердечно-сосудистых факторов риска и уровня альбумина. Кроме того, ГЦ оказалась более сильным ($\approx$ в 2 раза) фактором риска смерти у пациентов с СД 2-го типа, чем у лиц без СД 2-го типа: на каждые 5 мкмоль/л повышения уровня ГЦ в сыворотке крови риск 5-летней смертности увеличивался на 60% и 17% соответственно у пациентов с СД 2-го типа и без СД 2-го типа [33]. Также на каждые 5 мкмоль/л повышения уровня ГЦ у пациентов с СД 2-го типа на 28% повышается риск коронарных событий [34]. Тем не менее, некоторые исследователи, не отрицая результаты работ, продемонстрировавших ассоциацию между ГЦ и сердечно-сосудистыми рисками, склонны расценивать ГЦ, выявляемую у части больных с СД 2-го типа, скорее как маркер, а не причинный фактор ССЗ [35].

Существуют наблюдения, свидетельствующие, что феномен ГЦ чаще регистрируется среди пациентов с СД, имеющих нефро- и/или ретинопатию [36, 37]. Результаты изучения микрососудистых осложнений СД во взаимосвязи с уровнем ГЦ выглядят тем не менее достаточно противоречиво. В некоторых работах было выявлено отсутствие значимой роли ГЦ в развитии как нефро-, так и ретинопатии при СД, результаты других исследований убедительно показывают влияние повышенного уровня ГЦ на развитие диабетических микроангиопатий. Недавно опубликованный метаанализ 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ) убедительно показал, что ГЦ может рассматриваться в качестве фактора риска развития диабетической ретинопатии, особенно пролиферативной стадии [38].

У больных с СД 2-го типа и ГЦ сывороточные концентрации креатинина, мочевины, цистатина С, мочевой кислоты, окисленных липопротеидов низкой плотности, степень альбуминурии были достоверно выше, а клиренс креатинина — ниже, чем у пациентов с СД 2-го типа и нормальным уровнем ГЦ [39]. Однако феномен ГЦ у пациентов с диабетической нефропатией не следует рассматривать только как маркер дисфункции почек. Вероятно, ГЦ, возникающая в этом случае вторично вследствие снижения почечно-

Таблица 3

Гипометиониновая диета	
Ограничиваются	Разрешено
Животный жир (сало, копчености, экстрактивные продукты в виде наваристых бульонов, холодца и пр.), твердые сорта сыра (плавленый, без «дырочек»), говяжья печень, жирные сорта мяса, творога, цельного молока (жирность > 5%) (в больших количествах, более 0,5 л в день), яичный желток, темные сорта пива и слабоалкогольных напитков, цельное кофе (> 4 чашек в день), шоколад высокой концентрации какао (> 20%), большое количество зеленого чая (> 500 мл/сутки), желательно исключить употребление продуктов в вакуумной упаковке (глутамат натрия)	Инжир, морская капуста и иные морепродукты (красная рыба, красная икра, печень рыб), «окрашенные» ягоды и фрукты (виноград, вишня, слива, смородина, черноплодная рябина, клюква и пр.), «красные» соки, морсы, напитки из ягод и фруктов, орехи, сухофрукты (курага, изюм, финики и чернослив), бобовые (особенно фасоль, бобы и чечевица), корнеплоды и листовые овощи, злаковые каши «серых» сортов (особенно овсяная, перловая, ячневая, гречневая каши)

го клиренса ГЦ и характеризующаяся повышением уровня вазотоксических свободных (не связанных с транспортным альбумином) форм ГЦ, оказывает самостоятельное повреждающее действие, усугубляя микрососудистые повреждения и еще более увеличивая общий сердечно-сосудистый риск. Об этом косвенно свидетельствуют, в частности, результаты проспективного наблюдения Р. Novind и соавт.: у пациентов с ГГЦ снижение функции почек происходит более быстрыми темпами, чем у больных с нормальным уровнем ГЦ, они чаще погибают от сердечно-сосудистых катастроф, не доживая до стадии уремии [40].

Не меньший интерес вызывает возможное участие ГГЦ в патогенезе диабетической нейропатии (ДН). Согласно традиционным представлениям нейропатия диабетическая — осложнение СД, которое, наряду с сосудистыми осложнениями диабета, является следствием хронического воздействия гипергликемии, окислительного стресса и нарушений микроциркуляции. Несколько эпидемиологических исследований оценивали ДН у пациентов с СД 2-го типа и продемонстрировали распространенность ДН около 26–47% [41]. Среди факторов риска развития ДН, как известно, выделяют длительность СД, продолжительность периодов выраженной гипергликемии, уровень HbA_{1c} , наличие сердечно-сосудистой патологии, артериальной гипертензии, употребление алкоголя, курение. Знание факторов риска, безусловно, призвано способствовать раннему выявлению ДН и, потенциально, профилактике. Однако исследования последний лет, к сожалению, демонстрируют отсутствие значимого влияния управления указанными выше факторами на риск формирования и прогрессирования ДН. В частности, показано, при СД 2-го типа (в отличие от СД 1-го типа) жесткий контроль

гликемии не обеспечивает дополнительных преимуществ в отношении ДН [42–46]. Понимание, что патогенез диабетических осложнений более сложен, чем представлялось ранее, определяет поиск новых факторов риска и механизмов развития, особенно потенциально модифицируемых.

Так, существует гипотеза, согласно которой высокий уровень ГЦ является одним из факторов утяжеления ДН. По крайней мере, по некоторым данным ГГЦ связана с распространенностью ДН среди пациентов с СД [47–49]. Результаты проведенных исследований *in vitro* предполагают либо прямую цитотоксичность ГГЦ, либо опосредованное ГГЦ окислительное повреждение эндотелиальных клеток с развитием как макроангиопатии, так и микроангиопатии на уровне *vasa nervorum* [50, 51].

ГГЦ и особенности терапии СД 2-го типа

Витамины B_6 , B_{12} и фолиевая кислота являются важными кофакторами в гомоцистеин-метиониновом метаболизме. Поэтому низкий уровень витаминов группы В (B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты) приводит к нарушению повторного метилирования ГЦ в метионин и, следовательно, к накоплению ГЦ [52].

Результаты недавно опубликованного метаанализа подтверждают, что применение метформина (на сегодняшний день являющегося препаратом первого выбора в терапии СД 2-го типа) ассоциировано со снижением сывороточного уровня B_{12} [53]. По некоторым данным у 30% пациентов, длительно получающих терапию метформином, выявляется снижение сывороточной концентрации B_{12} на 14–30% вследствие нарушения кишечного всасывания [54, 55]. Проведенный недавно систематический обзор 6 РКИ подтвердил, что прием метформина ассоциирован

со снижением уровня B_{12} в дозозависимой форме [56]. С целью оценки уровня ГЦ, фолиевой кислоты, витамина B_{12} у пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 60 лет, принимающих метформин более 5 лет, мы наблюдали 35 пациентов (57,2% мужчин, 42,8% женщин) в возрасте от 61 до 80 лет (средний возраст 69 лет) с длительностью заболевания от 6 до 23 лет (средняя длительность СД 10 лет), принимавших метформин в средней дозе 1000 мг/сут в течение от 5 до 17 лет (средняя длительность 9,5 лет). Исследование показало, что феномен ГГЦ выявлялся примерно у трети пациентов (10/35), при этом у 8 из 10 сочетался с дефицитом B_{12} (средний уровень 415 пг/мл) и фолиевой кислоты (средний уровень 7,55 нг/мл).

Витамин B_{12} играет важную роль не только в формировании эритроцитов, но и в функционировании мозга и нервной системы в целом. Известно, что выявляемый у части пациентов с СД 2-го типа дефицит B_{12} может быть связан с более тяжелыми проявлениями ДН [57, 58]. Однако следует отметить, что классический дефицит B_{12} проявляется такими клиническими симптомами, как анемия, периферическая нейропатия, депрессия и когнитивные нарушения, но при биохимическом дефиците B_{12} подобные симптомы отсутствуют [59].

Витамин B_{12} является незаменимым водорастворимым микронутриентом, который служит кофактором для цитозольной метионин-синтазы и митохондриальной метилмалонил-КоА-мутаза. Дефицит B_{12} инактивирует указанные ферменты, что приводит к накоплению ГЦ и метилмалоновой кислоты соответственно [60]. Систематический обзор и метаанализ РКИ (12 РКИ, 1311 участников, пациенты с СД 2-го типа или СПКЯ, в 1 РКИ — пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) без СД), ста-

Таблица 4

Количественное содержание метионина в мг на 100 г продукта	
Продукты	Содержание метионина
Куриное яйцо	430
Молоко	90
Говядина	450
Телятина	410
Свинина	350
Кролик	500
Курица	450
Треска	500
Окунь	500
Карп	500
Творог	450
Сыр	850
Горох	250
Фасоль	270
Гречневая каша	255

Таблица 5

Снижение риска развития ССЗ на фоне приема фолиевой кислоты в зависимости от выраженности снижения уровня ГЦ, результаты метаанализа [71]			
Количество РКИ, оценивавших уровень ГЦ	Снижение ГЦ от исходного	ОР (95% ДИ)	p
10	4 мкмоль/л	1,01 (0,96–1,06)	0,67
3	От 4 до 5 мкмоль/л	0,93 (0,85–1,01)	0,08
5	≥ 5 мкмоль/л	0,82 (0,71–0,94)	0,005

вивший целью выявить эффект метформина в отношении ГЦ, показал, что в отсутствие приема витаминных добавок применение метформина действительно ассоциировано с достоверно более высоким уровнем ГЦ [61]. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировало, что прием метформина (длительность наблюдения 4,3 года) ассоциирован не только с 19% снижением уровня V_{12} , но и со снижением на 15% уровня фолатов и повышением ГЦ на 5% [62]. В нескольких исследованиях также сообщалось об ассоциации дефицита витамина V_{12} и фолиевой кислоты у пациентов с СД 2-го типа, получавших метформин [63–65]. Таким образом, пациенты с СД 2-го типа могут формировать группу лиц с ожидаемым повышением уровня ГЦ

на фоне длительного приема метформина в достаточно высокой дозе и/или при наличии у них снижения функции почек.

ГГЦ: возможности коррекции

Несмотря на неоднозначность понимания клинического значения ГГЦ у человека, продолжают изучаться возможности и значимость коррекции ГГЦ в различных группах пациентов. К сожалению, как и в случае рассматриваемых выше вопросов, имеющиеся результаты выглядят противоречиво. Прежде всего, следует отметить, что коррекция ГГЦ подразумевает диетические рекомендации, заключающиеся в ограничении продуктов с высоким содержанием метионина — соблюдении гипометиониновой диеты (табл. 3, 4).

Потенциально влиять на синтез ГЦ с целью снижения его уровня возможно, не только уменьшая посту-

пление в организм вещества предшественника (метионина), но и влияя на метаболизм, в частности применяя витаминные группы В (фолиевая кислота (Фолацин, Апо-фолик), V_6 , V_{12}). Многочисленные исследования показали, что витаминные добавки могут снизить выраженность ГГЦ. В исследовании типа случай-контроль HOPE2 [13], РКИ Norwegian Vitamin Trial [66], как и в менее крупных отечественных работах [67–69] было продемонстрировано, что применение витаминов группы В приводит к достоверному снижению уровня ГЦ. Метаанализ 12 РКИ применения витаминных добавок для снижения уровня ГЦ показал, что применение фолиевой кислоты приводит к снижению уровня ГЦ на 25%, применение витамина V_{12} дополнительно снижает ГЦ на 7%, при этом витамин V_6 не оказывает значимого влияния. В итоге авторы работы сделали вывод, что ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 0,5–5 мг и около 0,5 мг витамина V_{12} может снижать уровень ГЦ на 25–30% [70].

Таким образом, эффективные методы коррекции ГГЦ сегодня известны, а вот клиническое значение вмешательств — предмет, продолжающий обсуждаться.

Группой отечественных ученых было выполнено клиническое исследование, в ходе которого пациентам с ангиографически подтвержденной ИБС и ГГЦ предлагалось принимать витаминный комплекс Ангиовит, состоящий из фолиевой кислоты (5 мг), витамина V_6 (4 мг) и витамина V_{12} (0,006 мг). Спустя 2 мес в 89% случаев уровень ГЦ в крови снизился в среднем на 28%, что сопровождалось улучшением перфузии миокарда у 83% больных. Также было отмечено повышение эндотелий-зависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии более чем на 50%, уменьшение толщины интима-медиа сонных артерий (в среднем на 12%, $p < 0,02$) [69].

Недавно опубликованный метаанализ 30 РКИ (13 РКИ — в странах Европы, 9 — в Америке, 4 — в Азии, 1 — в Австралии и Новой Зеландии, 3 — в нескольких странах), включавших суммарно 82 334 участника (средний возраст 50 лет, 53% мужчин, средняя продолжительность приема фолиевой кислоты 3,2 года, в дозе от 0,5–15 мг/сут) и ставивший целью оценить эффекты фолиевой кислоты на сердечно-сосудистые риски, показал, что при-

менение витаминной добавки снижает риск инсульта на 10% и на 4% риск ССЗ в целом без влияния на риск ИБС. При этом больший положительный эффект наблюдался среди участников без предшествующими ССЗ (снижение риска на 20%) или с более низкими уровнями фолатов исходно и в исследованиях с достижением большего снижения уровня ГЦ [71]. В частности, влияние добавок фолиевой кислоты на риск ССЗ значимо возрастало по мере выраженности эффекта на уровень ГЦ со значительной ассоциацией «доза/эффект» ($p = 0,037$) (табл. 5).

В то же время не наблюдалось статистически значимой зависимости между сердечно-сосудистыми исходами в целом и базовым уровнем ГЦ, степенью снижения ГЦ и риском инсульта или ИБС, что в сочетании с получением различий в эффектах добавок относительно риска ССЗ, инсульта и ИБС, безусловно, требует аналитической оценки. Возможно, как отмечают авторы, следует принимать во внимание одну из известных гипотез, что повышенный уровень ГЦ является наиболее вероятным фактором риска для атеросклеротической патологии более

мелких сосудов (хотя данные противоречивы), а также предположение на основе предшествовавших исследований, что снижение уровня ГЦ может быть полезно только на ранних стадиях формирования ССЗ и менее эффективно при установленном ССЗ [71, 72]. Кроме того, существуют данные о различиях эффективности препаратов группы В в отношении коррекции ГЦ в зависимости от носительства того или иного варианта полиморфного гена МТГФР [73, 74].

Заключение

В ответе на вопрос о клиническом значении ГЦ и, соответственно, выборе между ролью маркера и ролью фактора формирования повышенного сердечно-сосудистого риска все больше накапливающихся данных говорит в пользу второго варианта. Несмотря на то, что снижающие уровень ГЦ методы и средства у лиц с уже сформировавшимися ССЗ не продемонстрировали достаточно высокого уровня доказательности, возможность применения их в рамках первичной профилактики ССЗ представляются достаточно перспективной. Особого

внимания, безусловно, заслуживают пациенты с СД, имеющие наиболее высокий в популяции риск ССЗ и наиболее восприимчивые к повреждающим эффектам ГЦ. В связи с этим возможности коррекции ГЦ должны исследоваться и далее. В этой связи применение поливитаминных комплексов, содержащих значимые витамины группы В, с оценкой их эффективности как в отношении коррекции ГЦ, так и в отношении эффектов на конечные сердечно-сосудистые точки, представляет несомненный интерес, особенно у пациентов с СД 2-го типа. Обобщенные данные (собственные наблюдения и данные литературы) свидетельствуют о том, что распространенность дефицита B_{12} , фолиевой кислоты и сопутствующей ГЦ у пациентов с СД 2-го типа может достигать 30% и более. Таким образом, доступная для применения в нашей стране отечественная разработка — препарат Ангиовит (витамин B_6 — 4 мг, витамин B_{12} — 6 мкг, фолиевая кислота — 5 мг), безусловно, представляет интерес в контексте новых стратегий профилактики ССЗ у пациентов с СД 2-го типа. В целом возможности кор-

ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ

АНГИОВИТ® снижает риск развития сердечно-сосудистых нарушений, вызванных повышенным уровнем гомоцистеина:



- инфаркта миокарда
- инсульта
- тромбоза
- атеросклероза

Доказано, что именно при высокой концентрации в крови гомоцистеин разъедает стенки сосудов изнутри, образуя в них уязвимые места, где потом скапливается холестерин, формируя атеросклеротические бляшки. **АНГИОВИТ® нормализует уровень гомоцистеина в крови,** что, в свою очередь, препятствует прогрессированию атеросклероза, тромбоза, нарушений мозгового кровообращения, а также облегчает течение ишемической болезни сердца. Как следствие, снижается риск возникновения инфарктов и инсультов. **АНГИОВИТ®** содержит витамины B_6 , B_{12} , B_9 в оптимальных лекарственных дозировках — такое сочетание витаминов группы В реализовано только в данном препарате. Рецептура разработана российскими учеными с учетом особенностей образа жизни и привычек россиян.

Состав:

ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА (витамин B_9) — 5 мг
ПИРИДОКСИН (витамин B_6) — 4 мг
ЦИАНОКОБАЛАМИН (витамин B_{12}) — 6 мкг

*Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовицкова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 1. С. 65-71. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 619-624. **Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган "Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике", пособие для врачей, Москва, 2004 г.

Реклама

P №003699/01

www.angiovit.ru
www.altayvitamin.ru

Горячая линия: 8-800-2008-9888
 (звонок по России бесплатный)



фармацевтическая компания
АЛТАЙВИТАМИНЫ

рекции ГГЦ сохраняют актуальность и для исследователей, и для практических врачей, требуют дальнейшего целенаправленного изучения. ■

Литература

1. Hoogeveen E. K. Hyperhomocysteinemia, diabetes and cardiovascular disease. The HOORN study. Rapporten Service drukkerij BV, Rijswijk, 1998, 161 p.
2. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutrition Journal. 2015; 14: 6.
3. Malinow M. R. // Clin. Chem. 1995. Vol. 41, № 1. P. 173–176.
4. Barnabé A., Aléssio A. C. M., Bittar L. F., de Moraes Mazetto B., Bicudo A. M., de Paula E. V., Höehr N. F., Annichino-Bizzacchi J. M. Folate, Vitamin B₁₂ and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center Barnabé et al. // Nutrition Journal. 2015.
5. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // Am J Pathol. 1969; 56: 111–128.
6. Albert C. M., Cook N. R., Manson J. E. Effect of folic acid and B vitamins on cardiovascular disease in women — reply // JAMA. 2008; 300: 1410.
7. Armitage J. M., Bowman L., Clarke R. J., Wallendszus K., Bulbulia R. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in C, Homocysteine Collaborative G. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial // JAMA. 2010; 303: 2486–2494.
8. Bostom A. G., Carpenter M. A., Kusek J. W., Levey A. S., Hunsicker L., Pfeiffer M. A., Selhub J., Jacques P. F., Cole E., Gravens-Mueller L., House A. A., Kew C., McKenney J. L., Pacheco-Silva A., Pesavento T., Pirsch J., Smith S., Solomon S., Weir M. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial // Circulation. 2011; 123: 1763–1770.
9. Ebbing M., Bleie Ø., Ueland P. M., Nordrehaug J. E., Nilsen D. W., Vollset S. E., Refsum H., Pedersen E. K., Nygård O. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial // JAMA. 2008; 300: 795–804.
10. Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S., Briançon S., Blacher J., Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial // BMJ. 2010; 341: c6273.
11. Hankey G. J., Eikelboom J. W., Yi Q., Lees K. R., Chen C., Xavier D., Navarro J. C., Ranawaka U. K., Uddin W., Ricci S., Gommans J., Schmidt R. Group Vts. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial // Lancet Neurol. 2012; 11: 512–520.
12. Jamison R. L., Hartigan P., Kaufman J. S., Goldfarb D. S., Warren S. R., Guarino P. D., Gaziano J. M. Veterans Affairs Site I. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial // JAMA. 2007; 298: 1163–1170.
13. Lonn E., Yusuf S., Arnold M. J., Sheridan P., Pogue J., Micks M., McQueen M. J., Probstfield J., Fodor G., Held C., Genest J. Jr. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // N Engl J Med. 2006; 354: 1567–1577.
14. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y., Pin R., Hess O. M. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B₆ on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the SWISS Heart Study: a randomized controlled trial // JAMA. 2002; 288: 973–979.
15. Toole J. F., Malinow M. R., Chambless L. E., Spence J. D., Pettigrew L. C., Howard V. J., Sides E. G., Wang C. H., Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial // JAMA. 2004; 291: 565–575.
16. Akyürek Ö., Akbal E., Güneş F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level // Arch Med Res. 2014; 45: 501–506.
17. Wu Y., Huang Y., Hu Y., Zhong J., He Z., Li W. et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China // Herz. 2013; 38: 779–784.
18. Alam N., Khan H. I., Chowdhury A. W., Haque M. S., Ali M. S., Sabah K. M. et al. Elevated serum homocysteine level has a positive correlation with serum cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction // Bangladesh Med Res Counc Bull. 2012; 38: 9–13.
19. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // JAMA. 2002; 288: 2015–2022.
20. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis // Mayo Clin Proc. 2008; 83: 1203–1212.
21. Robinson K. et al. Low circulating folate and vitamin b6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 437–443.
22. Van Beynum I. M. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 2070–2072.
23. Virtanen J. K., Voutilainen S., Alfthan G. J. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the kuopio ischaemic heart disease risk factors (KIHD) study // Intl. med. 2005. Vol. 257. P. 255–262.
24. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // BMJ. 2002; 325: 1202–1208.
25. Veeranna V., Zalawadiya S. K., Niraj A. et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk // J Am Coll Cardiol. 2011, Aug 30; 58 (10): 1025–1033.
26. Faeh D., Chiolero A., Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? // Swiss Med Wkly. 2006, 136: 745–756.
27. Арутюнов А. Г., Арутюнов Г. П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе // Сердце. 2015; 14 (4): 193–212.
28. Wijekoon E. P., Brosnan M. E., Brosnan J. T. Homocysteine metabolism in diabetes // Biochemical Society Transactions Nov. 2007, 35 (5), 1175–1179.
29. Coppola A., Astarita C., Oliviero M. et al. Impairment of Coronary Circulation by Acute Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care Aug. 2004, 27 (8), 2055–2056.
30. Soinio M., Marniemi J., Laakso M., Lehto S., Ronnemaa T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus // Ann Intern Med. 2004; 140: 94–100.
31. Fox C. S., Coady S., Sorlie P. D., D'Agostino R. B., Pencina M. J., Vasan R. S. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: The Framingham Heart Study // Circulation. 2007; 115: 1544–1550.
32. Okumura K., Yoshimasa A. High plasma homocysteine concentrations are associated with plasma concentrations of thrombomodulin in patients with type 2 diabetes and link diabetic nephropathy to macroangiopathy // Metabolism 2003; 52: 1517–1522.
33. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. Hyperhomocysteinemia Increases Risk of Death, Especially in Type 2 Diabetes // Circulation. 2000; 101: 1506–1511.
34. Becker A., Kostense P., Bos G., Heine R., Dekker J., Nijpels G. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with coronary events in type 2 diabetes // J Intern Med. 2003; 253: 293–300.
35. Buysschaert M., Preumont V., Hermans M. P. Hyperhomocysteinemia and diabetic macroangiopathy: guilty or innocent bystander?: A literature review of the current dilemma. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. Vol. 1, Is. 1, February 2007, p. 53–59.

36. Refsum H., Smith A. D. Homocysteine, B vitamins and cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2006; 355: 207 p.
37. Brown B. A., Marx J. L., Ward T. P. et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease // *Ophthalmology*. 2002. Vol. 109. P. 287–290.
38. Xu C., Wu Y., Liu G. et al. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis // *Diagnostic Pathology*. 2014; 9: 167.
39. Cabarcapa V., Deric M., Stosic Z. et al. Determining the relationship between homocysteinemia and biomarkers of inflammation, oxidative stress and functional kidney status in patients with diabetic nephropathy // *J. Med. Biochem*. 2013. Vol. 32. P. 131–139.
40. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. // *Am. J. Kidney Dis*. 2001. Vol. 38, № 6. P. 1376–1380.
41. Yigit S., Karakus N., Inanir A. Association of MTHFR gene C677 T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy // *Mol Vis*. 2013; 19: 1626–1630.
42. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M. A., Basile J., Calles J., Cohen R. M. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet*. 2010; 376 (9739): 419–423.
43. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P. D. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2009; 360 (2): 129–139.
44. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N. D. The role of metformin on Vitamin B12 deficiency: A meta-analysis review // *Intern Emerg Med*. 2015; 10: 93–102.
45. Azad N., Emanuele N. V., Abraira C., Henderson W. G., Colwell J., Levin S. R. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM) // *J Diabetes Complications*. 1999; 13 (5–6): 307–313.
46. Tovi J., Svanborg E., Nilsson B. Y., Engfeldt P. Diabetic neuropathy in elderly Type 2 diabetic patients: effects of insulin treatment // *Acta Neurol Scand*. 1998; 98 (5): 346–353.
47. Li J. B., Cheng Y. Z., Shi M., Zhang H. M., Dai Q., Zhang Y., Wang Y. J., Chen J. W., Wang H. X., Chen J. W. The relationship between plasma homocysteine levels and diabetic peripheral neuropathy // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011; 50: 14–17.
48. Jianbo L., Yuche C., Ming S., Jingrong T., Qing D., Yu Z., Jiawei C., Hongxing W. Association of homocysteine with peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93: 38–42.
49. Ambrosch A., Dierkes J., Lobmann R., Kühne W., König W., Luley C. et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus // *Diabet Med*. 2001; 18: 185–192.
50. Schlüssel E. Homocysteine-induced oxidative damage: mechanisms and possible roles in neurodegenerative and atherogenic processes // *Z Naturforsch*. 1995; 50: 699–707.
51. Weir D. G., Scott J. M. The biochemical basis of neuropathy in cobalamin deficiency // *Baillieres Clin Haematol*. 1995; 8: 479–97
52. Mangge H., Becker K., Fuchs D., Gostner J. M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease // *World J Cardiol*. 2014, 6 (6): 462–477.
53. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N. D. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review // *Intern Emerg Med*. 2015 Feb; 10 (1): 93–102.
54. Ting R. Z., Szeto C. C., Chan M. H., Ma K. K., Chow K. M. Risk factors of vitamin B (12) deficiency in patients receiving metformin // *Arch Intern Med*. 2006, 166: 1975–1979.
55. Ahmed M. A., Muntingh G., Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy // *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2016; 17: 44. DOI: 10.1186/s40360–016–0088–3.
56. Liu Q., Li S., Quan H., Li J. Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. Pietropaolo M, ed. // *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e100379. DOI: 10.1371/journal.pone.0100379.
57. Wile D. J., Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Care*. 2010, 33: 156–161.
58. Ahmed M. A., Muntingh G., Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy // *BMC Pharmacology & Toxicology*. 2016; 17: 44. DOI: 10.1186/s40360–016–0088–3.
59. Carmel R. Mandatory fortification of the food supply with cobalamin: an idea whose time has not yet come // *J Inheret Metab Dis*. 2011; 34: 67–73.
60. Hannibal L., Lysne V., Bjørke-Monsen A.-L. et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2016; 3: 27. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00027.
61. Zhang Q., Li S., Li L. et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Nutrients*. 2016; 8 (12): 798. DOI: 10.3390/nu8120798.
62. De Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial // *BMJ*. 2010; 340: c2181.
63. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N. D. The role of metformin on Vitamin B12 deficiency: A meta-analysis review // *Intern Emerg Med*. 2015; 10: 93–102.
64. Aroda V. R., Edelstein S. L., Goldberg R. B., Knowler W. C., Marcovina S. M., Orchard T. J. et al. Long-term metformin use and Vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1754–1761.
65. Ingole J. R., Patel R. D., Ingole S. J., Pandave H. T. Opportunistic screening of Vitamin B12 deficiency in IT professionals presenting for routine health check-up // *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: OC01–2.
66. Bona K. H., Njolstad I., Ueland P. M. et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2006; 354 (15): 1578–1588.
67. Костюченко Г. И., Баркаган Э. С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М., 2003.
68. Петриков А. С., Шойхет Я. Н., Белых В. И., Костюченко Г. И. Флебология. Фармакологическая коррекция гипергомоцистеинемии у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями. 2012, 4: 24–27.
69. Костюченко Г. И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция // *Клиническая геронтология*. 2007, 4: 32–40.
70. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: A review of the design and power of the large randomized trials // *Am Heart J*. 2006; 151: 282–287.
71. Li Y., Huang T., Zheng Y., Muka T., Troup J., Hu F. B. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016; 5 (8): e003768. doi: 10.1161/JAHA.116.003768.
72. Hodis H. N., Mack W. J., Dustin L., Mahrer P. R., Azen S. P., Detrano R., Selhub J., Alaupovic P., Liu C. R., Liu C. H., Hwang J., Wilcox A. G., Selzer R. H. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial // *Stroke*. 2009; 40: 730–736.
73. Hustad S., Midttun O., Schneede J., Vollset S. E. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism // *Am. J. Human Genet*. 2007, 80 (5), 846–855.
74. Zeng Q., Li F., Xiang T. et al. Influence of food groups on plasma total homocysteine for specific MTHFR C677 T genotypes in Chinese population // *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017; 61 (2): 1600351. DOI: 10.1002/mnfr.201600351.

Препараты интерферона альфа

В клинической практике: когда и как

И. В. Нестерова, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РUDH Минобрнауки РФ, Москва

Резюме. Статья посвящена использованию препаратов интерферона альфа в клинической практике. В ней приведены современные данные о работе системы интерферонов. Описаны особенности детекции вирусов паттернраспознающими рецепторами, активация синтеза и продукции интерферона альфа. Показаны основные эффекты влияния интерферона альфа: противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий и т. д.

Ключевые слова: интерфероны, интерферон альфа (ИФН-α), вирусы, противовирусный эффект, рецепторы, интерферонотерапия, интерферонкорректирующая терапия.

Abstract. The paper deals with the use of interferon alpha products in clinical practice. Modern information on interferon system functioning is given. Virus detection by pattern-identifying receptors, activation of interferon alpha synthesis and production are described. Major interferon alpha effects are shown: antiviral, antineoplastic, immunomodulatory etc.

Keywords: interferons, interferon alpha (IFN-α), viruses, antiviral effect, receptors, interferon therapy, corrective interferon therapy.

Посвящается 60-летию
открытия интерферонов
(1957–2017 гг.)

Систему интерферонов (ИФН) и иммунную систему отличает главная особенность — способность практически мгновенно включать механизмы уничтожения внедряющихся чужеродных молекул, различных патогенов, в первую очередь вирусов и бактерий, собственных мутировавших или опухолевых клеток. При этом вовлечение защитных факторов врожденного иммунитета, называемых ранее «естественной резистентностью», не зависит от специфичности агрессивных молекул, однако связано именно с их чужеродностью. Так, например, некоторые биологически активные вещества, РНК или ДНК вирусов, опухолевых и мутировавших клеток являются чужеродными для системы ИФН. При контакте с вирусами происходит очень быстрая активация системы ИФН, обладающей мощным противовирусным, как прямым, так и косвенным, действием. Создается состояние, которое принято называть «интерферо-

новым статусом» — «краеугольным камнем» противовирусной защиты.

Система ИФН

ИФН были открыты в 1957 г. Айзексом и Линдеманом [1] как факторы, определяющие феномен интерференции, то есть распространение явления невосприимчивости, возникшей при первом контакте с вирусом, к повторному заражению другими вирусами. ИФН относятся к классу индуцибельных белков позвоночных. Они представляют собой гликопротеиды с молекулярной массой 20–30 кДа. Ранее по происхождению различали три вида ИФН (α, β и γ) и два типа — I и II. ИФН-α — вирусный или лейкоцитарный ИФН, в основном продуцируется лейкоцитами, в том числе Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (НГ), эпителиальными клетками, плазматическими дендритными клетками (пДК) и т. д. ИФН-β — вирусный или фибробластный ИФН, продуцируется фибробластами, ИФН-γ — иммунный — регуляторный ИФН, в основном продуцируется Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетка-

ми (ЕКК). ИФН-α и ИФН-β объединены в I тип, а ИФН-γ отнесен ко II типу ИФН. В настоящее время уже известно, что I тип семейства человеческих ИФН включает еще и дополнительные виды, например ε, κ, ω, ν. ИФН I и II типа реализуют свои эффекты через когнитивные рецепторные комплексы — соответственно интерфероновый α-рецептор (IFNAR) и интерфероновый γ-рецептор (IFNGR), присутствующие на поверхностных мембранах различных клеток. Кроме того, не так давно стал известен новый ИФН III типа — ИФН-λ, который проявляет активность и функции, подобные тем, что имеют ИФН I типа, но действует через другие рецепторные комплексы — интерлейкиновые (ИЛ) 28R1 и 28R2. ИФН-λ называют еще и ИФН-подобными белками, поскольку они являются ИЛ-28A-, ИЛ-28B-, ИЛ-29-цитокинами [2].

ИФН имеют видотканевую специфичность. Их продукция закодирована в генетическом аппарате клеток. Гены, кодирующие ИФН-α и ИФН-β, расположены в 9-й хромосоме, ИФН-γ — в 12-й хромосоме. В настоящее время известно 14 генов человеческого

ИФН-α. При этом один из них является псевдогеном (IFNAP22), а белок, продуцируемый геном IFNA13, идентичен ИФН-α1. Таким образом, за продукцию 12 различных ИФН-α и их аллельных форм ответственны 14 генов. Следует отметить, что из всех известных ИФН-α в терапевтических целях преимущественно используется ИФН-α2 [3]. Система ИФН обладает универсальным по своей сути механизмом уничтожения чужеродной ДНК и РНК. Действие ее направлено на распознавание, уничтожение и элиминацию любой генетически чужеродной информации (вирусов, бактерий, хламидий, микоплазм, патогенных грибов, опухолевых клеток и т. д.).

Вирусную инфекцию первыми распознает сеть рецепторов врожденного иммунитета, которая способна распознавать патогены и запускать транскрипционный ответ. Среди индуцированных генов — цели — ИФН I типа — центральные в противовирусном ответе хозяина. В последние несколько лет Toll-подобные рецепторы (TLRs) рассматривают как важнейшие сенсоры инфекций. TLRs ответственны за распознавание различных консервативных патоген-ассоциированных паттернов инфекционных агентов. Активация системы TLR инициирует первичный врожденный и поздний адаптивный иммунный ответ. За распознавание вирусных антигенов на поверхностной мембране клеток отвечают TLR4, в то время как TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 распознают вирусные нуклеиновые кислоты на эндосомальной мембране пДК. После активации TLRs взаимодействуют с цитозольными адаптерными молекулами и активируют внутриклеточный сигнальный каскад, транскрипционные факторы — нуклеарный фактор-κB и семейство ИФН-регулирующих факторов, что ведет к повышению экспрессии нескольких сотен генов провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИФН-α/β-отвечающих генов, многие из которых обладают прямым или непрямым противовирусным действием. В то же время показано, что существует и TLR-независимые пути активации синтеза и продукции ИФН. Выделившиеся из инфицированных вирусами клеток, ИФН I типа воздействуют на соседние незараженные клетки, активируя в них противовирусные защитные механизмы, создавая в них, таким образом, состояние, которое называют «противовирусным

статусом». Вирусы, высвобождаемые из первично инфицированных клеток, реплицируют неэффективно в клетках, которые стали находиться в состоянии «противовирусного статуса» [4, 5].

Секретируемые ИФН I типа связываются и активируют рецепторы ИФН I типа гетеродимеры IFNAR1 и IFNAR2 в аутокринной и паракринной манере. Это связывание ведет к активации ИФН стимулирующего генного фактора 3 (ISGF3) [6]. ИФН-рецептор-медиаторный сигнал запускает активацию латентных цитоплазматических факторов — сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) семейства белков. В активацию STAT семейства белков (STAT1, STAT2) вовлечены члены семейства Янус-тирозин киназы (JAK). STAT вместе с семейством транскрипционных факторов — ИФН-регулирующими факторами IFR3, IFR7, IFR9, которые транслоцируются в ядро и индуцируют транскрипцию сотен эффекторных молекул, называемых ИФН-индуцибельными генами. Именно эти изменения в транскрипционном профиле клеток, то есть изменения в генной экспрессии, отвечают за биологические активности ИФН, включая и индуцирование противовирусного статуса, что, по мнению [7], является краеугольным камнем врожденного противовирусного иммунитета и характеризует черты, благодаря которым и были описаны ИФН. ИФН играют центральную роль в исходе вирусных инфекций. Не так давно описаны врожденные дефекты IFNAR2 и IFNGR, которые сопровождалась клиническими проявлениями снижения противовирусной резистентности [7].

Упрощенно действие ИФН можно представить следующим образом: ИФН индуцируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из инициирующих факторов транскрипции, в результате нарушается образование инициирующего комплекса, необходимого для начала трансляции. Избирательное подавление трансляции вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию инициирующего фактора, либо специфическим исключением трансляции зараженной клетки. Кроме того, активируется специфическая внутриклеточная РНК клеток «хозяина», приводящая к быстрой деградации матричных РНК вируса.

Таким образом, ингибирование процессов транскрипции и трансляции обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) и торможение размножения неопластических клеток (антипролиферативный эффект). При этом, несмотря на разнообразие генетического вирусного материала, ИФН «перехватывают» репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов, — блокируют начало трансляции, то есть синтез вирусспецифических белков, отличая вирусные мРНК от белков клеток организма «хозяина».

ИФН относят к семейству регуляторных цитокинов. Кроме способности оказывать прямой и опосредованный противовирусный, противоопухолевый, антипролиферативный эффекты, ИФН обладают разнообразными иммуномодулирующими влияниями:

- ИФН активируют процессы фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности моноцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов за счет увеличения числа мембранных Fc-рецепторов;
- ИФН-α является мощным ингибитором супрессивных свойств Т-лимфоцитов;
- ИФН-α может модулировать систему естественной цитотоксичности, положительно влияя на активность ЕКК;
- под воздействием ИФН-α усиливается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I класса на поверхности различных клеток;
- ИФН-α индуцирует продукцию ИЛ-15, что в свою очередь ведет к восстановлению баланса Th1/Th2.

При инфицировании клеток организма человека вирусами уже через два часа происходит резкое возрастание продукции ИФН-α. Эффекты ИФН-α заключаются в активации протективных механизмов ИФН-защиты в неинфицированных клетках (например, протекция неинфицированных эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при заражении респираторными вирусами), что делает их невосприимчивыми к вирусному заражению. ИФН-α способен активировать гены с прямой противовирусной активностью как аутокринно, так и паракринно, что способствует дальнейшему повышению синтеза и продукции ИФН-α. Весьма важным моментом в работе системы ИФН является быстрота их включения

Таблица 1

Препараты ИФН-α					
ИФН-α	ИФН-α2	ИФН-α2a	ИФН-α2b	ИФН-αn1	ИФН лейкоцитарный человеческий
Альфаферон Диаферон	Виферон Герпферон Гиаферон Гриппферон Интераль Инфагель Реаферон-ЕС-Липинт Риколин	Роферон-А	Альтевир Альфаферон Генферон Лайт Интрон А Лайфферон Реальдирон Реаферон-ЕС Эберон Альфа Р	Вэллферон	Интерлок Инферон (ИФН лейкоцитарный человеческий) Лейкинферон Локферон Свеферон Эгиферон

в активную противовирусную защиту (через несколько часов после заражения) и сохранение эффектов в течение 1–2 дней после первого включения, в то время как ЕКК вступают в работу только на 2-й день после вирусного заражения, а специфические механизмы адаптивного иммунитета — позднее.

Противовирусный эффект ИФН-α проявляется подавлением синтеза вирусной РНК и белков оболочки вируса и обусловлен активацией внутриклеточных ферментов, таких, например, как протеинкиназа или аденилатсинтетаза. Протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, что подавляет белковый синтез. Аденилатсинтетаза активирует синтез веществ, разрушающих вирусную РНК.

Иммуномодулирующий эффект ИФН-α обусловлен их способностью регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе. Эту функцию ИФН выполняют, влияя на чувствительность клеток к цитокинам и экспрессию на мембранах клеток молекул ГКГС I класса. Усиление экспрессии генов ГКГС I класса на вирусинфицированных клетках значительно повышает вероятность того, что они будут распознаны иммунокомпетентными клетками и элиминированы из организма. Все эти факторы усиливают фагоцитарные и цитотоксические реакции в зоне воспалительного очага и способствуют эффективной элиминации инфекционного агента.

Противоопухолевый эффект ИФН-α связан с их способностью замедлять или подавлять рост культуры опухолевых клеток и активировать противоопухолевые механизмы иммунной системы. Эти свойства ИФН-α обнаружены давно и широко используются в терапевтических целях. Все противоопухолевые эффекты ИФН-α делятся на прямые и непрямые. Прямые эффекты связаны со способностью ИФН-α

оказывать непосредственное действие на опухолевые клетки, их рост и дифференцировку, не прямые — с усилением способности иммунокомпетентных клеток обнаруживать и уничтожать атипичные клетки организма.

Антипролиферативный эффект ИФН заключается в способности проявлять свойства цитостатиков — подавлять рост клеток за счет торможения синтеза РНК и протеинов, а также ингибировать ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию клеток.

Многие из вышеперечисленных эффектов ИФН используются в настоящее время в клинической практике (табл. 1). Препараты ИФН-α подразделяются на две большие группы: биологические (для приготовления которых используются лейкоциты человеческой крови) и человеческие рекомбинантные (для изготовления которых используются генно-инженерные методы — в бактерии встраиваются человеческие гены, ответственные за синтез ИФН-α2). Препараты ИФН-α2 зарегистрированы как лекарственные средства, оказывающие противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и противоопухолевое действие.

Растворы ИФН-α2 для парентерального введения используются для лечения острых и хронических гепатитов В, В + D, C, остроконечных кондилом, ларингопапилломатоза, вирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов, вирусных конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов, тяжелых форм цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, онкологических заболеваний (острого лимфобластного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, грибовидного микоза и синдрома Сезари, хронического миелолейкоза, множественной миеломы, тромбоцитоза, саркомы Капоши на фоне СПИДа, карциномы

почки, рака яичников, поверхностного рака мочевого пузыря, злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы кожи), некоторых аутоиммунных заболеваний, например, ювенильного ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

Суппозитории, содержащие ИФН-α, применяют в комплексном лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии, менингита, пиелонефрита, гепатита В, С, D, герпетической инфекции, ЦМВ-инфекции, хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза, кандидоза, гарднереллеза, трихомониаза, папилломатоза, простатита и т. д.).

Перорально препараты, содержащие ИФН-α, применяют при остром и хроническом гепатите В.

При гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) интраназально применяются содержащие ИФН-α препараты в виде мазей, гелей и растворов.

При вирусных заболеваниях глаз, вызываемых *Herpes simplex* и *Herpes zoster* (кератите, кератоуевите, конъюнктивите) конъюнктивально используются препараты, содержащие ИФН-α, в виде растворов.

Наружно в виде мази или геля, препараты, содержащие ИФН-α, применяют для лечения поражений кожи и слизистых, вызванных различными вирусами герпеса, в том числе при саркоме Капоши.

S. Levin и T. Nahn еще в 1981 г. [8] продемонстрировали, что при острой вирусной инфекции значительно повышаются уровни ИФН и более 70% клеток находятся в состоянии антивирусного статуса, то есть защищены ИФН от заражения вирусами, в то время как при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН дефектна, то есть находится в состоянии функционального дефицита. Описано, что острая вирусная инфекция может приводить к истощению системы ИФН — транзиторной иммуносупрессии, что

может в свою очередь приводить к присоединению вторичной инфекции [9]. В то же время показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать их действие, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов [10]. Продemonстрировано, что большое количество вирусов продуцирует белки, имеющие возможность ингибировать синтез и продукцию ИФН- α и ИФН- γ [11]. Протеины NS 1 и NS 2 респираторного синцитиального вируса могут негативно влиять на синтез ИФН [12]. Метапневмовирус ингибирует I тип ИФН, влияя на фосфорилирование STAT1 [13]. Вирусы гриппа могут не только нарушать синтез ИФН, но и инактивировать секретируемые ИФН [14]. Аденовирусы нарушают экспрессию генов ИФН в эпителиальных клетках, блокируя фосфорилирование транскрипционных факторов STAT1 и STAT2 [15]. Герпесвирусы используют контрмеры для борьбы с системой ИФН, блокируя активацию TLR3, ингибируя систему 2–5 олигодендилат-синтетазы/РНКазы L, препятствуя активации JAK/STAT сигнального пути, что приводит к нарушению продукции ИФН- α и ИФН- β [16, 17]. Описаны вторичные (приобретенные) дефекты в системе ИФН у детей и взрослых с повторными ОРВИ и упорно-рецидивирующими герпесвирусными инфекциями ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа, а также при тяжелых острых и хронических инфекциях, вызываемых вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ЦМВ [18–26].

Многочисленными исследованиями показано существование врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН, ассоциированных с низким уровнем продукции ИФН. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных молекул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1), и низкому уровню ИФН- α/β . Описаны и уточнены дефицит ИФН- γ , дефекты его рецептора IFNGR (ИФН- γ R1) и дефицит IL-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН- γ [19, 27, 28]. Врожденные нарушения в системе ИФН были глобально систематизированы в 2014 г. в фундаментальной работе экспертов W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova и соавт. [27]. Доказано, что они ведут к возникновению тяже-

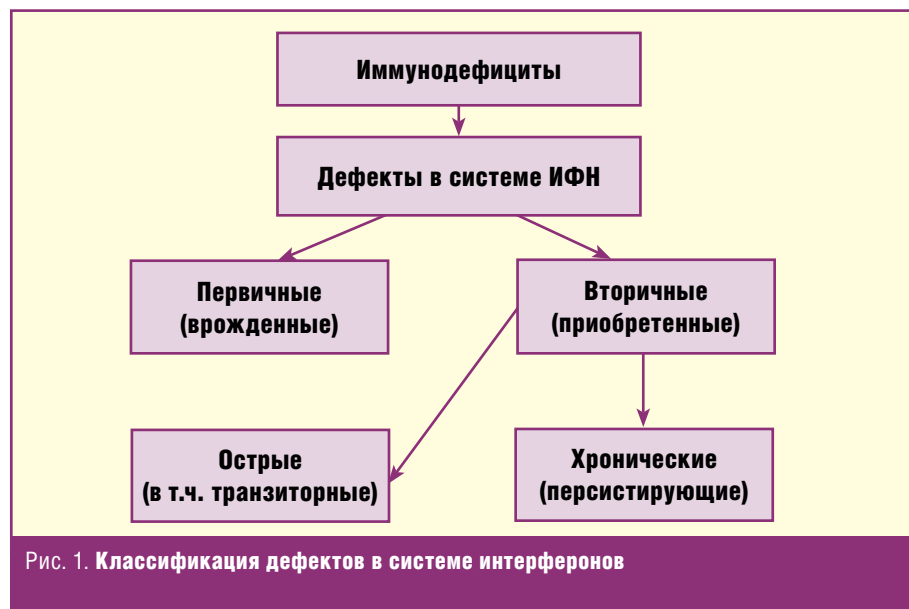


Рис. 1. Классификация дефектов в системе интерферонов

лой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН- α 2b. Врожденный дефект рецептора ИФН- γ R1 ассоциирован с тяжелыми внутриклеточными микобактериальными инфекциями. Описаны также сочетанные генетические дефекты, связанные с аутосомно-рецессивной мутацией гена STAT1, ведущие к дефициту ИФН- α и ИФН- γ с проявлениями тяжелой вирусной и микобактериальной инфекций [19, 27, 28] (рис. 1).

Терапевтический потенциал препаратов интерферонов в настоящее время находится в зоне особого внимания. В первую очередь речь идет об их использовании при большинстве различных вирусассоциированных болезней [29].

При выраженном дефекте системы ИФН — низком ответе ИФН- α и ИФН- γ на индукцию при вирусных инфекциях — показана заместительная и интерферонкорректирующая ИФН-терапия. При этом предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному рекомбинантному ИФН- α 2 — препарату Виферон®.

Виферон® — человеческий рекомбинантный ИФН- α 2 в сочетании с высокоактивными антиоксидантами — витамином Е (α -токоферола ацетатом) и витамином С (аскорбиновой кислотой) в терапевтически эффективных дозах — выпускается в форме мази, геля и ректальных суппозиториях. В 1 г мази содержится 40 тыс. МЕ ИФН- α 2 и в 1 г геля содержится 36 тыс. МЕ ИФН- α 2. Виферон® суппозитории ректаль-

ные в настоящее время выпускаются в 4 дозировках: 150 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ и 3 млн МЕ ИФН- α 2.

В результате проведения фундаментальных исследований функционирования системы ИФН в онтогенезе и уточнения ее взаимоотношений с антиоксидантной системой выявлены определенные закономерности, которые позволили избежать осложнений, возникающих при парентеральном введении ИФН. Кроме устранения негативных побочных эффектов, возникающих при парентеральном введении препаратов ИФН, решены следующие задачи: снижены дозировки ИФН для однократного введения, обеспечены возможности использования препарата не только у взрослых, но и у детей (в том числе и у недоношенных новорожденных), а также в акушерской практике, достигнут пролонгированный эффект при однократном введении (В. В. Малиновская, 1996–2001).

Терапевтическое действие препарата Виферон® обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного ИФН- α 2, но и всем комплексом его составляющих, активно дополняющих и усиливающих эффект друг друга. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. По этой причине нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепто-

рами к ИФН, следствием чего является нарушение передачи сигналов внутрь клетки. Кроме того, вирусы и усиление ПОЛ повышают проницаемость мембран лизосом, что приводит к ускоренному выходу клеточных лизосомальных протеаз, а следовательно, и к повышению протеолитической активности плазмы крови. Эти события в свою очередь создают условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН. Наличие в составе препарата Виферон® мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов — витаминов Е и С оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ/АОА в плазме крови и препятствует ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность входящего в состав препарата Виферон® рекомбинантного ИФН- $\alpha 2$. Кроме того, достигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень IgE, полностью исключаются побочные эффекты, характерные для парентерально вводимых ИФН- $\alpha 2$. Исследования продолжительностью два года позволяют доказательно говорить об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН- $\alpha 2$.

Комплексный состав препарата, включаемого в традиционные программы лечения многих заболеваний, позволяет значительно снижать дозы и длительность курсового лечения при проведении антибактериальной и гормональной терапии, уменьшать токсический эффект химиотерапии.

Препарат разрешен для использования при таких вирусассоциированных заболеваниях, как ОРВИ, вирусные пневмонии, лабиальный и генитальный герпес, ЦМВ-инфекция, энтеровирусная инфекция, хронические вирусные гепатиты В, С, D у детей и взрослых (в том числе и при различной степени их активности), а также при циррозе печени вирусной этиологии (в сочетании с плазмаферезом и гемосорбцией), при вирусассоциированных гломерулонефритах, менингальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита. Следует еще раз отметить, что препарат разрешен к применению не только у взрослых, в том числе и у беременных с 14-й недели беременности, но и у детей, в том числе у новорожденных, как доношенных,

так и недоношенных. При этом у новорожденных Виферон® может быть использован для лечения пневмоний, менингита, сепсиса вирусной этиологии, герпетической и ЦМВ-инфекций, энтеровирусных инфекций, ОРВИ и т.д.

Новорожденным детям, в том числе и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, разрешено применение препарата Виферон® по схеме — 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию каждые 12 ч. Курс лечения — 5 дней. Недоношенным новорожденным детям (срок гестации — менее 34 недель) необходимо вводить Виферон® 150 тыс. МЕ 3 раза в сутки с интервалом 8 ч, что связано с особенностями системы ИФН у детей этого возраста. Курс лечения — 5 дней.

Рекомендуемое количество курсов при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях: сепсис — 2–3 курса, менингит — 1–2 курса, герпетическая инфекция — 2 курса, энтеровирусная инфекция 1–2 курса, цитомегаловирусная инфекция — 2–3 курса, микоплазмоз, кандидоз, в том числе висцеральный, — 2–3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

В комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей до 7 лет Виферон® применяется в дозе 500 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых — в дозе 1–3 млн МЕ и более.

В комплексной терапии герпетической и ЦМВ-инфекций у детей до 7 лет используется: Виферон® 150 тыс. МЕ, у детей старше 7 лет и взрослых пациентов — Виферон® 500 тыс. МЕ. Препарат применяют по 2 свечи ежедневно каждые 12 ч в течение 10 дней, далее — по 2 свечи в сутки в течение 1–12 мес.

В комплексной терапии детей с гломерулонефритом, ассоциированным с вирусным гепатитом В, герпесвирусной и ЦМВ-инфекциями, рекомендуется использовать Виферон® ежедневно по 1 свече 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в сутки через день в течение 1 недели, далее по 1 свече через день на ночь в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в неделю в течение 6–7 недель. Общий курс составляет 3 месяца.

В традиционной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита Виферон® применяется в возрастной дозе в следующем режиме: ежеднев-

но по 2 свечи в течение 7 дней, далее по 2 свечи в сутки на 10-й, 13-й, 16-й и 19-й дни от начала лечения. В терапии различных форм эпидемического паротита Виферон® назначается ежедневно по 2 свечи в течение 5 дней.

При острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией, пневмонией (бактериальной, вирусной, хламидийной) у детей и взрослых в составе комплексной терапии рекомендуемая доза для взрослых, включая беременных и детей старше 7 лет, — Виферон® 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена.

Детям до 7 лет, в том числе новорожденным и недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель, рекомендовано применение препарата Виферон® 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно в течение 5 суток. По клиническим показаниям терапия может быть продолжена. Перерыв между курсами составляет 5 суток (рис. 2).

Принципы терапии ИФН, описанные выше, предлагаются для лечения различных заболеваний без учета состояния системы ИФН и иммунного статуса пациентов.

Нами проведена серия исследований, цель которых — выявление дефектов в системе ИФН и дисфункций в системе иммунитета у лиц с повторными и персистирующими вирусными инфекциями респираторного тракта, в частности, ЛОР-органов, то есть у пациентов, часто и длительно болеющих (ЧДБ) простудными заболеваниями, инфицированных ЦМВ, ВЭБ, вирусом герпеса человека (ВЧГ) 6-го типа, страдающих герпетической инфекцией и вирусными инфекциями урогенитального тракта [18–23].

В различных сериях исследований установлено, что у 92–100% пациентов этих групп имеет место нарушение продукции индуцированных ИФН- α и ИФН- γ . У 68% пациентов уровни сывороточного ИФН оставались в пределах нормы, в остальных случаях имело место повышение сывороточного ИФН в среднем в 2,5–3,5 раза. В редких случаях уровень сывороточного ИФН превышал пределы нормы в 10 раз и более. Чаще всего это наблюдалось на фоне острого вирусного процесса, реже — при синдроме поликлональной активации, развившемся на фоне хро-

нической или персистирующей вирусной инфекции. Кроме того, следует отметить обнаружение *in vitro* эффекта заблокированного ответа на такие индукторы ИФН, как Неовир, Амиксин, Циклоферон и т. д. Исследования иммунной системы способствовали выявлению дефектов функционирования Т-клеточного иммунитета, чаще проявлявшихся недостаточностью цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, нарушением иммунорегуляторного индекса, дефектом функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на митогенный стимул, дефицитом естественных киллерных клеток, нейтропенией, нарушением фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Нами разработана программа иммунореабилитации взрослых пациентов, часто болеющих простудными заболеваниями вирусно-бактериальной этиологии, с подтвержденным вторичным иммунодефицитом (ИД) и приобретенными нарушениями ИФН-статуса, которых по клиническим признакам можно подразделить на несколько групп:

- 1-я группа — лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 4 до 6 раз в году (ЧДБ), ранее не получавшие ИФН-терапию;
- 2-я группа — лица, страдающие только упорно-рецидивирующими ОРВИ от 7 до 14 и более раз в году (до 20% из них ранее получали короткие курсы препарата Виферон® с краткосрочным эффектом);
- 3-я группа — пациенты, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с упорно-рецидивирующим лабиальным герпесом (ВПГ 1-го типа), общее количество эпизодов инфекций — 7–14 в году и более. 1/3 пациентов ранее получала местное лечение Зовираксом или ацикловиром с временным позитивным эффектом;
- 4-я группа — лица, страдающие упорно-рецидивирующими ОРВИ в сочетании с подтвержденными вирусными урогенитальными инфекциями (ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ). 25% пациентов имели клинические признаки синдрома хронической усталости. Общее количество эпизодов инфекций — 7–14 в году и более. 1/3 пациентов ранее получали общее и местное лечение синтетическими противовирусными препаратами Зовираксом или ацикловиром с кратковременным позитивным эффектом.



Рис. 2. Виферон в клинической практике

Программы терапии препаратом Виферон®

Программа I для 1-й группы

Локальная терапия: смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем Виферон® 5–7 раз в день в течение 3 недель, далее 3–4 раза в день в течение 3 недель, далее 1–2 раза в день в течение 3 недель.

Таким образом, пациент получал лечение низкими дозами в среднем в день от 3 до 10 тыс. МЕ ИФН. Общая длительность курса — 9 недель.

Программа II для 2-й группы

1. *Локальная терапия:* смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем Виферон® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при ОРВИ — обработка пораженной слизистой мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. *Системная терапия:* Виферон® 150 тыс. МЕ ИФН по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в неделю в течение 2 недель.

Таким образом, пациент получал лечение средними дозами ИФН от 150 до 300 тыс. МЕ в сутки. Общая длительность курса — 11 недель.

Программа III для 3-й группы

1. *Локальная терапия:* смазывание носовых ходов и ротоглотки гелем или мазью Виферон® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпе-

тической инфекции и/или ОРВИ — обработка пораженных слизистых мазью или гелем 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. *Системная терапия:* Виферон® 1 млн МЕ ИФН по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, пациент получал терапию средними дозами ИФН в суточной дозе от 500 тыс. до 1 млн МЕ ИФН. Общий курс лечения составил 13 недель. В период обострения герпетической инфекции на первых этапах к терапии препаратом Виферон® обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (Зовиракс, ацикловир, Фамвир, валацикловир) в общепринятых дозах курсами не менее 5–7 дней.

Программа IV для 4-й группы

1. *Локальная терапия:* смазывание носовых ходов и ротоглотки мазью или гелем Виферон® 3–4 раза в день ежедневно во время всего курсового лечения, а при обострении герпетической инфекции и/или ОРВИ — обработка пораженных слизистых 5–7 раз в день в течение 5–7 дней.

2. *Системная терапия:* Виферон® 1 млн МЕ ИФН по 1 свече 3 раза в день ежедневно в течение 1 недели, далее по 1 свече 2 раза в день ежедневно в течение 1 недели, далее по 1 свече

Таблица 2

Программы интерфероно- и иммунотерапии для иммунокомпрометированных детей с повторными ОРВИ

Цель применения препарата	Схема терапии	Группы		
		1	2	3
Коррекция и модуляция ИФН-статуса	Базисная системная терапия рекомбинантным ИФН- $\alpha 2$ (Виферон®), начиная с 1 млн МЕ со снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ, и локальная терапия гелем Виферон® — смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 мес	+	+	+
Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов	Инозин пранобекс (Изопринозин) из расчета 50 мг/кгМТ — 3 курса по 10 дней с перерывом 14 дней	+	+	+
Направленная коррекция нарушений НГ	Глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) 2 мг/сутки два 10-дневных прерывистых курса, чередующихся с курсами Изопринозина	–	+	–
Коррекция гуморального иммунитета	Бактериальные лизаты — ИРС 19 по 2 дозы 2 раза в день курсами по 2 недели с интервалом в 2 недели — 3 курса, чередуя с курсами Изопринозина	–	–	+

1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, затем 500 тыс. МЕ по следующей схеме: по 1 свече 1 раз в день ежедневно в течение 2 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю в течение 3 недель, далее по 1 свече 1 раз в день 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Таким образом, в начале лечения пациент получал терапию высокими дозами ИФН — суточная доза составляла от 1 до 3 млн МЕ ИФН, в дальнейшем постепенно переходил на средние и низкие дозы. Общий курс лечения — 15 недель. При обострении герпетической инфекции на первых этапах к терапии препаратом Виферон® обязательно подключали синтетические противовирусные препараты (Зовиракс, ацикловир, валацикловир, Фамвир) в общепринятых дозах курсами не менее 5 дней.

Анализ полученных нами результатов продемонстрировал некоторые закономерности и выявил клинико-иммунологическую эффективность разработанных программ виферонотерапии. При минимально выраженных проявлениях упорно-рецидивирующих ОРВИ до 4–6 раз в году длительностью 3–5 дней, как правило, не заканчивающихся осложнениями (1-я группа), курс низкодозовой терапии препаратом Виферон® по программе I дал положительный клинико-иммунологический результат. Он выражался в снижении количества последующих заболеваний ОРВИ в год, облегчении течения клинических проявлений острой вирусной

инфекции, сокращении периода повышенной температуры, насморка, кашля, слабости.

Разработанные программы низко-, средне- и высокодозовой терапии препаратом Виферон® продемонстрировали высокую клинико-иммунологическую эффективность, выразившуюся в первую очередь в уменьшении количества острых инфекционных эпизодов. Так, после проведенного лечения в 2–3 раза сократилось общее количество в год эпизодов острых инфекций (как ОРВИ, так и герпетических поражений лица и половых органов), в 2,5–3 раза ускорился выход в ремиссию, снизилась длительность обострений, смягчились их проявления, полностью исчезли клинические признаки постинфекционного синдрома хронической усталости (такие как астения, снижение работоспособности, нарушение процессов запоминания), в 2,5–3,5 раза уменьшилось количество осложнений, выразившееся в виде достоверного снижения числа обострений хронического тонзиллита, ларингита, отита, ринита, гайморита, хронических и повторных пневмоний [19], а также сократилось количество вирусиндуцированных осложнений атопических форм бронхиальной астмы, что обусловило высокую экономическую эффективность предложенного метода лечения. На фоне виферонотерапии прослеживалась достоверная тенденция к восстановлению показателей Т-клеточного иммунитета и ИФН-статуса.

Нами также разработаны программы моно- и комбинированной иммунотерапии с использованием препарата

Виферон®, применяемые дифференцированно, в зависимости от выявляемых нарушений в системе интерферонов и иммунной системе для иммунокомпрометированных детей, страдающих возвратными вирусными или вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, ассоциированными с рецидивирующими и/или латентными герпесвирусными инфекциями (И. В. Нестерова, С. В. Ковалева и др., 2014–2017) (табл. 2).

Разработанные программы интерфероно- и иммунотерапии, в рамках реабилитации иммунокомпрометированных детей, демонстрируют различные позитивные клинико-иммунологические эффекты в трех группах исследования: восстановления полноценности реагирования иммунной и интерфероновой систем, значительное сокращение эпизодов возвратных вирусных и вирусно-бактериальных инфекций респираторного тракта, облегчение течения клинических проявлений респираторной инфекции, что позволило улучшить состояние здоровья детей и их адаптацию к дошкольно-школьным учреждениям. Доказана эффективность и безопасность препарата Виферон® в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями.

Наши наблюдения за большим контингентом больных детей и взрослых, получавших в процессе лечения терапию препаратом Виферон®, продемонстрировали отсутствие побочных эффектов препарата. Наличие в препарате Виферон® корректных доз антиоксидантных добавок в виде аскорбиновой кислоты и витамина Е, а также ректальный путь введения нивелируют негативные эффекты высокодозовой ИФН-терапии, которые наблюдаются при парентеральном введении. Нами не обнаружено ни одного случая негативных эффектов препарата Виферон®, которые могли бы сопровождать высокодозовую терапию парентеральными рекомбинантными ИФН (гриппоподобного синдрома: астении, головной боли, лихорадки, озноба, миалгии, арталгии). Контролируемые гематологические параметры оставались в пределах нормы (отсутствие анемии, лейкопении/нейтропении, тромбоцитопении). Иммунопатологических реакций — как клинических, так и лабораторных — выявлено не было. Психогенные депрессии и хрони-

Таблица 3

Оценка фармакологической безопасности применения разработанных программ интерфероно- и иммунотерапии

Побочные эффекты, характерные для парентеральных ИФН	Программа, включающая Виферон®	Программа, включающая Виферон® в комбинации с Ликопидом	Программа, включающая Виферон® в комбинации с ИРС 19
Гриппоподобный синдром: астения головная боль лихорадка озноб миалгии арталгии	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Гематологические изменения: анемия лейкопения/нейтропения тромбоцитопения	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Психогенная депрессия Хроническая усталость	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100% Отсутствие в 100%
Дебют аутоиммунного заболевания	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%
Дебют аллергических заболеваний	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%	Отсутствие в 100%

ческая усталость не наблюдались ни у одного из пациентов, получавших дифференцированную терапию препаратом Виферон® (И. В. Нестерова, 2000–2017) (табл. 3).

Ректальный путь введения ИФН-α2 с помощью суппозиторий (Виферон®) не перегружает желудочно-кишечный тракт и позволяет обеспечить быструю доставку активных компонентов в кровь и, соответственно, быстрое наступление терапевтического эффекта [30]. Для производства суппозиторий Виферон® применяется гипоаллергенная основа — масло какао, не используются красители и подсластители, что позволяет минимизировать риски развития аллергии. Многолетние наблюдения показали, что на фоне постепенного поэтапного снижения дозы препарата Виферон® при наличии приобретенного поражения системы ИФН, как правило, происходит восстановление способности к индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ (И. В. Нестерова, 2000–2017).

С нашей точки зрения, терапия препаратом Виферон® является патогенетически обоснованным методом лечения вирусного инфекционного синдрома у лиц с вторичными ИД, связанными с повреждением Т-клеточного иммунитета и дефектами функционирования системы ИФН.

Дифференцированная вифероно-терапия — терапия низкими, средними и высокими дозами — необходима при лечении ИД, различных по степени выраженности вирусного инфекционного синдрома и нарушений иммунной системы.

Заместительная терапия препаратом Виферон® показана лицам, имеющим

первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. Как правило, эти лица страдают упорно-рецидивирующими вирусными инфекциями: ОРВИ, герпетической инфекцией (ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа), инфекциями, вызванными ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа и папилломатозной инфекцией, в том числе вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска и т.д. Хороший эффект дает низко- и/или среднечрезмерная терапия препаратом Виферон®, при этом длительность первого базисного курса лечения должна составлять не менее 2–3,5 месяца с постепенным снижением дозы используемого препарата. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально устранить вирусные антигены, а далее необходимо осуществить подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии препаратом Виферон®. Лицам с приобретенными поражениями в системе ИФН после проведения курса базисной терапии, как правило, показана иммунопрофилактика в критические для пациента периоды. В таких случаях иммунопрофилактика проводится более низкими дозами препарата.

Принципы лечения упорно-рецидивирующей герпетической инфекции (ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа), с нашей точки зрения, должны значительно отличаться от предыдущих технологий. Наши исследования подтвердили, что у больных этой группы имеют место выраженные нарушения в системе

ИФН. Как правило, значительно снижена способность к секреции индуцированных ИФН-α и ИФН-γ. Кроме того, обнаруживаются значительные нарушения в Т-системе иммунитета, в первую очередь связанные с количественной недостаточностью субпопуляции Th и с выявляемым в нагрузочных тестах нарушением функциональной активности Т-клеток, ЕКК, гуморального звена, а также системы НГ. С учетом того факта, что возможность элиминировать вирусы группы герпеса существует лишь в период их репликации, то есть в период обострения, выстраивается и тактика лечения. В периоде ремиссии проводится восстановление функционирования Т-клеточного и гуморального иммунитета, системы НГ, ИФН-статуса средними дозами человеческих или рекомбинантных ИФН. В период обострения проводится сочетанная системная и местная противовирусная терапия, включающая одновременное использование синтетических противовирусных препаратов (Фамвир, Зовиракс, ацикловир, Валтрекс и т.д.) и высокодозовой ИФН-терапии препаратом Виферон®. В тяжелых случаях показано присоединение заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, содержащими высокий титр специфических нейтрализующих антител против герпесвирусов, Интратект, НеоЦитотект.

В настоящее время одной из актуальнейших проблем клинической медицины является проблема заболеваемости беременных женщин латентными вирусными инфекциями и внутриутробного или интранатального инфицирования их новорожденных детей. Выявление клинических признаков или носительства латентных инфекций у беременных



В заключение хотелось бы подчеркнуть, что применение препарата Виферон® у пациентов с повторными ОРВИ, хроническими гепатитами В и С, различными герпесвирусными, в том числе и упорно-рецидивирующими инфекциями, вызванными ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, вирусом опоясывающего лишая, а также хроническими ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ 6-го типа, имеет серьезное этио- и иммунопатогенетическое обоснование. Именно эти группы пациентов имеют глубокие нарушения в системе ИФН, выражающиеся в первую очередь в дефектах индуцированного синтеза ИФН-α и ИФН-γ, что диктует необходимость проведения заместительной интерферонотерапии адекватными дозами препарата Виферон® на первом этапе лечения. Использование у таких пациентов индукторов ИФН, по нашим наблюдениям, как правило, не оказывает должного долгосрочного позитивного клинического эффекта и зачастую не восстанавливает нарушенную индуцированную продукцию ИФН-α и ИФН-γ.

Литература

1. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc. R. Soc. London Ser. // B Biol. Sci. 1957, 147, 258–267.
2. Samuel C. E. Antiviral Actions of Interferons // Clin. Microbiol. Rev. 2001, 14, 778–809.
3. Pestka S. The Interferons: 50 years after their discovery there is much more to learn // J Biol Chem. 2007, 282 (28): 20047–20051.
4. Galiana-Arnoux D., Imler J. L. Toll-like receptors and innate antiviral immunity // Tissue Antigens. 2006 Apr.; 67 (4): 267–276.
5. Randall R. E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J Gen Virol. 2008, 89, 1–47.
6. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. 124 (4): 783–801.
7. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J Interferon Cytokine Res. 2004 Aug; 24 (8): 439–454.
8. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. V. 46. P.475–483.
9. Alsharif M., Regner M., Blanden R., Lobigs M., Lee E., Koskinen A., Müllbacher A. Exhaustion of type I interferon response following an acute viral infection // J Immunol. 2006; 177 (5): 3235–3241.
10. Weber F., Kochs G., Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system // Viral Immunol. 2004, 17 (4): 498–515.
11. Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response // Annu Rev Immunol. 2001; 19: 65–91.

Основные принципы восстановления системы ИФН		Таблица 4
Основные принципы восстановления системы ИФН при вторичных ИД с синдромом повторных ОРВИ и/или упорно-рецидивирующих инфекций ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа, латентных и/или персистирующих ЦМВ-, ВЭБ- и ВЧГ 6-го типа инфекций		
1. Локальное и системное применение препарата Виферон®.		
2. Высокие или средние дозы препарата Виферон® с самого начала лечения (стартовая доза 2–3 млн, реже — 4–6 млн).		
3. Дозы препарата Виферон® снижаются «шаг за шагом» в 1,5–2 раза каждые 2–3 недели, реже — каждый месяц.		
4. При рецидиве инфекции — возврат к прежней, более высокой дозе Виферона на 2–3 недели, далее — попытка снижения дозы.		
5. Длительность курсового лечения препаратом Виферон® — не менее 3,5–4,5 месяцев.		
6. При необходимости курсы повторяют в критические периоды		

диктует необходимость принятия определенных мер, направленных на элиминацию патогенов с целью предотвращения инфицирования плода и новорожденного. С другой стороны, обнаружение клинических признаков внутриутробного инфицирования или наличие незэлиминированного латентного патогена в последние недели беременности повышает риск инфицирования ребенка перинатально, требует принятия немедленных мер, направленных на элиминацию латентной вирусной или бактериальной инфекции как с лечебной, так и с профилактической целью. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне депрессии иммунитета у иммунокомпрометированных женщин. Как правило, элиминировать такого рода инфекционный патоген возможно лишь на фоне восстановления нормального функционирования иммунитета. Препараты ИФН-α в большинстве случаев помогают справиться с этой

проблемой. В настоящее время препаратом этого ряда, разрешенным МЗ РФ к применению у беременных с 14-й недели беременности и у новорожденных, в том числе и недоношенных детей с первых часов жизни, является Виферон®. Использование виферонотерапии у беременных и новорожденных, по возможности в сочетании с антибактериальной и противовирусной терапией, внутривенными иммуноглобулинами, помогает эффективно лечить и профилактировать сепсис, менингоэнцефалит, гепатиты, пневмонии, колиты, поражения мочеполового тракта и другие заболевания, возникшие вследствие внутриутробного инфицирования у новорожденных. Ниже приведены дифференцированные подходы и основные принципы использования терапии препаратом Виферон® при различных вирусных ИД (рис. 3, табл. 4).

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).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата

реклама



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01

для медицинских работников и фармацевтов



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года
• ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

12. Swedan S., Musiyenko A., Barik S. Respiratory syncytial virus nonstructural proteins decrease levels of multiple members of the cellular interferon pathways // J. Virol. 2009; 83: 9682–9693.
13. Dinwiddie D. L., Harrod K. S. Human Metapneumovirus Inhibits IFN- α signaling through inhibition of the phosphorylation of STAT1 // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2008; 38 (6): 661–670.
14. Haller O., Weber F. The interferon response circuit in antiviral host defense // Verh K Acad Geneesk Belg. 2009; 71 (1–2): 73–86.
15. Shi L., Ramaswamy M., Manzel L. J., Look D. C. Inhibition of Jak1-dependent signal transduction in airway epithelial cells infected with adenovirus // Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 37: 720–728.
16. Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S. R. Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus // Viruses. 2009; 1, 737–759.
17. Mossman K. L., Ashkar A. A. Herpesviruses and the innate immune response // Viral Immunol. 2005; 18 (2): 267–281.
18. Нестерова И. В. Низко-, средне- и высокодозовая терапия рекомбинантным интерфероном- α 2 (вифероном) при вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся синдромом упорно-рецидивирующей вирусной инфекции // Аллергология и иммунология. 2000, Т. 1, № 3, с. 70–79.
19. Нестерова И. В., Малиновская А. В., Тараканов В. А., Ковалева С. В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Изд. Capricorn Publishing Inc., 2004. 160 с.
20. Nesterova I. Local and system interferon therapy in treatment of immunocompromised patients with allergic rhinitis and bronchial asthma // J Asthma. 2009, V10, Suppl. 1, p. 37–38.
21. Нестерова И. В., Кокова Л. Н., Ломтатидзе Л. В. Значимость коррекции интерферонового статуса в комплексной терапии хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса // Цитокины и воспаление. 2010; 9 (2): 67–72.
22. Нестерова И. В., Клещенко Е. И., Ковалева С. В., Алексеева О. Н., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 86–93.
23. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Шинкарева О. Н., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных ЧДБ детей // Педиатрия. 2014; 93 (2): 62–67.
24. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Шинкарева О. Н., Парфенов В. В., Кольцов В. Д. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // Педиатрия. 2014; 93 (3): 66–72.
25. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Шинкарева О. Н., Малиновская В. В. Эффективность и безопасность виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Фарматека. 2017, № 4, с. 54–62.
26. Нестерова И. В. Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии // Детские инфекции. 2017. № 2. Том 16. С. 50–53.
27. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // Frontiers in Immunology. 2014. Vol. 5. № 6. P. 1–33.
28. Andersen L., Mork N., Reinert L. et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis // JEM. 2015. Vol. 212. № 9. P. 1371–1379.
29. Le Page C., Génin P., Baines M. G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // Rev Immunogenet. 2000. Vol. 2. P. 374–386.
30. Бабаянц А. А., Малиновская В. В., Мешкова Е. Н. Фармакокинетика интерферона при ректальном введении // Вопр. вирусол. 1986. Т. 31, № 1. С. 83–84.



ФАСТ ТРАК

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ НАУЧНОЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

III КОНФЕРЕНЦИЯ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО НАУЧНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ФАСТ ТРАК

9-10 НОЯБРЯ 2017

Конгресс Центр ПМГМУ имени И.М. Сеченова,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8

ОРГАНИЗАТОР



ПРИ УЧАСТИИ



ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР



www.fast-track2017.ru

Реклама 16+

Функциональные расстройства сфинктера Одди в практике терапевта

С. Н. Мехтиев¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева, кандидат медицинских наук

Ю. Р. Куликова

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению функциональных расстройств сфинктера Одди (ФРСО). Приведены схема терапии и профилактики ФРСО по материалам Римских критериев IV, 2016.

Ключевые слова: болевой абдоминальный синдром, функциональное билиарное расстройство, сфинктер Одди, терапия.

Abstract. Modern approaches to diagnostics and treatment of Oddi's sphincter functional disorders (OSFD) were considered. The scheme and prevention of OSFD according to materials of Roman Criteria IV, 2016 were presented.

Keywords: Abdominal pain syndrome, functional biliary disorders, Oddi's sphincter, therapy.

Нередко, сталкиваясь в клинической практике с болевым абдоминальным синдромом, локализованным в эпигастриальной области, правом или левом подреберьях, врачу-терапевту необходимо провести дифференциальный диагноз и, при отсутствии структурных изменений, верифицировать наличие у пациента функционального билиарного расстройства (ФБР).

На сегодняшний день известно, что данная патология встречается более чем у 15% взрослого населения, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [1–3]. При этом на долю функциональных расстройств сфинктера Одди (ФРСО) приходится более чем 70% всех случаев ФБР. Это связано с большим числом предрасполагающих факторов, в том числе частым применением холецистэктомий. Важно учитывать, что 2/3 всех случаев ФБР развиваются на фоне существующего поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе других функциональных гастроинтестинальных расстройств [4].

В последних Римских критериях IV 2016 г. рассматриваются такие виды ФБР, как функциональная билиарная боль, функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП), ФРСО билиарного и панкреатического типов (ФРБС и ФРПС) (рис. 1).

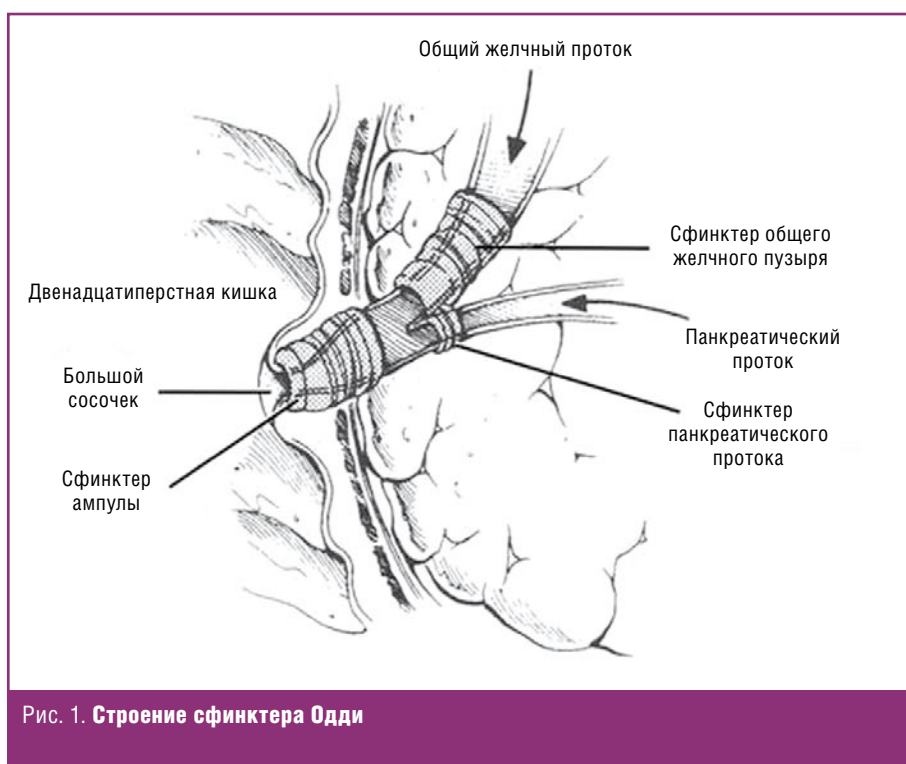


Рис. 1. Строение сфинктера Одди

Проблема ФРСО на сегодняшний день является крайне актуальной. Это связано с тем, что его диагностика, основанная на оценке клинических и лабораторно-инструментальных признаков, требует применения инвазивных методик (манометрии СО, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ)), что представляет собой сложную задачу. Вопросы лечения ФРСО также не имеют окончательного решения, прежде всего в отношении определе-

ния показаний к эндоскопическим и хирургическим методам. Так, недавно проведенные контролируемые исследования показали, что сфинктеротомия у больных с постхолецистэктомическими болями в ряде случаев не превосходит по эффективности лечение плацебо [4].

В целом, по мнению экспертов, на сегодняшний день существует острая необходимость в проведении проспективных исследований с целью обеспечения врачей, занимающихся

¹ Контактная информация:
clini-expert@mail.ru

Таблица 1

Последствия нарушений сократительной функции СО и физиологического оттока желчи

Механизм	Последствие
1. Мальдигестия и мальабсорбция жиров	Похудание Стеаторея Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К Гипохолестеринемия (редко) Оксалатурия и развитие мочекаменной болезни
2. Нарушение активации панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке (ДПК)	Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы
3. Ухудшение бактерицидных свойств желчи (недостаточное ее концентрирование в ЖП)	Развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, кишечная диспепсия, диарея
4. Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот вследствие их преждевременной деконъюгации и повышенной потери с калом в условиях СИБР и диареи	Нарушение реологических свойств желчи, билиарный сладж, ЖКБ Повреждение слизистой кишечника токсичными желчными кислотами
5. Нарушение моторной активности кишки	Чередование запоров (при застое желчи) и диареи (при повышенном сбросе желчи)
6. Дуоденальная гипертензия вследствие мальабсорбции жиров, СИБР	Дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит Ухудшение нарушений оттока желчи и панкреатического сока в ДПК

данной категорией пациентов, наиболее эффективными диагностическими и терапевтическими методиками.

Итак, при обнаружении ФРСО врачу-клиницисту важно знать ответы на следующие вопросы:

1. Каковы основные этиопатогенетические механизмы развития ФРСО?
2. Каковы современные клинические критерии диагностики ФРСО?
3. Какие на сегодняшний день лабораторно-инструментальные методы необходимы для постановки диагноза ФРСО?
4. Как правильно сформулировать диагноз у пациента с ФРСО?
5. Какие существуют современные подходы к лечению ФРСО?
6. Каковы показания для эндоскопического (сфинктеропапиллотомии) и хирургического лечения при ФРСО?

Основные этиопатогенетические механизмы развития ФРСО

В возникновении ФРСО участвует целый комплекс этиологических факторов, приводящих к нарушениям вегетативной и гуморальной регуляции мышечного тонуса гладкой мускулатуры СО, а также тесно взаимосвязанных с этим реологических свойств желчи. К наиболее значимым относятся:

- *наследственная предрасположенность* (ферментативные дефекты

синтеза солюбилизаторов желчи, синдром Жильбера);

- *врожденная патология* (аномалии строения желчевыводящих путей);
- *конституционная предрасположенность* (астенический тип телосложения или ожирение);
- *пожилой возраст* (снижение чувствительности СО к нейрогормональным стимулам);
- *хронические заболевания ЖКТ* (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия), при которых нарушается выработка кишечных гормонов (гастрина, секретина, холецистокинина и др.), влияющих на моторику СО;
- *хронические заболевания печени* (расстройство функции СО вследствие нарушения выработки желчных кислот, изменений реологических свойств желчи и холестаза);
- *хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза*: аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др. Причина ФРСО в этих случаях связана с тем, что в ответ на раздражение пораженного органа, вследствие висцеро-висцеральных рефлексов, изменяется чувствительность СО;
- *инфекции* (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз). Механизм ФРСО в данном случае связан с тем, что токсины вирусов и бактерий воздействуют на нервно-мышечный аппарат СО, вызывая его повышенную сократимость;

- *гормональные расстройства*: сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперэстрогемия (в том числе при беременности), ожирение;
- *послеоперационные состояния* — холецистэктомия, резекция желудка, кишечника, наложение анастомозов, ваготомия;
- *аллергические заболевания* (вследствие повышенного раздражения аллергенами нервно-мышечного аппарата СО нарушается взаимосвязь между его сокращением и расслаблением);
- *психоэмоциональные перегрузки* (что приводит к нарушению вегетативной регуляции СО);
- *гиподинамия* (что приводит к застою желчи и нарушению ее реологических свойств);
- *алиментарные нарушения* (вследствие употребления пищи, бедной растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярного питания, переедания, быстрой еды, непережевывания, голодания с резкой редукцией массы тела, длительного парентерального питания возникают нарушения реологических свойств желчи);
- применение лекарственных препаратов, приводящих к нарушению реологических свойств желчи (пероральных контрацептивов, препаратов для нормализации липидного обмена, цефалоспоринов 3-го поколения, производных сандостатина).

Патогенез ФРБС

Классическое учение о ФРБС заключалось в том, что в его основе лежит повышение давления в билиарном отделе СО, а это, в свою очередь, нарушает опорожнение ЖП и приводит к последующему росту внутрипузырного давления и возникновению билиарной боли.

Однако теоретические и экспериментальные данные указывают на более сложную патофизиологию этого процесса [5]. Считается доказанным, что динамика сокращения/расслабления СО значительно изменяется после холецистэктомии. Так, исследования на животных показали наличие в данной зоне cholecystosphincteric рефлекса [6]. Взаимодействие этих органов осуществляется по механизму обратной связи, когда повышение давления в ЖП приводит к релаксации СО. Прерывание этого реф-

лекса может повлиять на изменение ответа сфинктера на холецистокинин (ХЦК). При этом из-за потери иннервации изменяются непосредственные сократительные эффекты влияния ХЦК на гладкие мышцы. Аналогичное воздействие на базальное давление СО и чувствительность его к ХЦК также было описано в организме человека [7].

По мнению экспертов, нарушение сокращения СО, такое как гипертонус, может диагностироваться в клинической практике, однако больше в качестве маркера этого синдрома, а не причины [4].

Вследствие ФРБС происходит неординарный отток желчи, что может приводить к нарушениям как в работе пищеварительной системы, так и организма в целом (табл. 1).

Патогенез ФРПС

По последним представлениям считается, что гипертензия панкреатического сфинктера (ПС) может вызвать не только функциональную боль панкреатического типа, но и собственно развитие рецидивирующего панкреатита. Повышение давления в панкреатическом отделе СО может быть связано с обструкцией сфинктера (при опухолях сосочка, закупорке протоков камнями, слизистыми пробками,

формировании муцинозных новообразований в интрапанкреатическом протоке), а также его спазмом (например, при приеме опиатов) [8].

У пациентов с необъяснимыми приступами панкреатита часто регистрируется повышенное давление в ПС. Патогенетическим основанием единства ФПРС и панкреатита является тот факт, что повышенное давление в ПС было описано у 50–87% пациентов с хроническим панкреатитом различных этиологий [9, 10]. Играет ли это ведущую роль в патогенезе заболевания или является следствием прогрессирования хронического панкреатита, пока не установлено.

Доказательством того, что повышенное давление ПС способно вызвать панкреатит, является факт исчезновения атак после абляции сфинктера [11].

Эксперты свидетельствуют об увеличении вероятности повторных приступов панкреатита у пациентов с повышенным давлением в ПС при отсутствии данного лечения в 3,5 раза [4].

Однако существующее мнение о том, что ФРПС приводит к панкреатической боли при отсутствии доказанных признаков панкреатита, по мнению большинства специалистов, в большей степени является теоретическим.

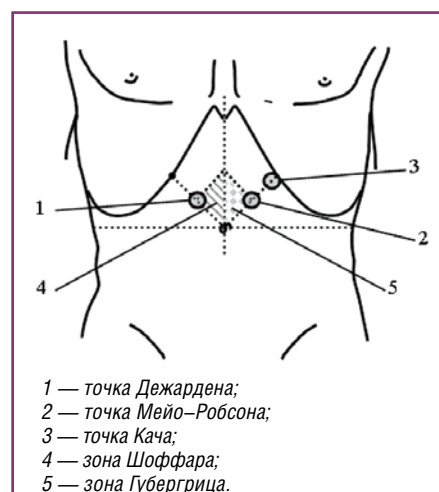


Рис. 2. Болевые точки и зоны при ФБР и панкреатите

Клинические критерии диагностики ФРБС и ФРПС

Подозрение на ФРСО должно возникать при наличии болевого абдоминального синдрома, который характеризуется рецидивирующими приступами болей до 30 и более минут в эпигастальной области и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку (при ФРБС); в левом подреберье с иррадиацией в спину (при ФРПС). Боль развивается, как правило, через 30–40 минут после еды, нередко в середине ночи. Боль не уменьшается

Таблица 2

Критерии диагностики ФРСО (Римский консенсус IV)

ФРБС	ФРПС
Основные критерии	
1) типичная билиарная боль; 2) отсутствие камней желчных протоков или других структурных нарушений; 3) повышение печеночных ферментов или расширенный желчный проток более 0,6 см (одно из двух, но не оба вместе)	1) задокументированные повторные эпизоды атак (обострений) панкреатита (типичной боли с повышенной амилазой или липазой > 3 раза выше нормы и/или визуальные доказательства острого панкреатита (КТ, МРТ); 2) исключение других этиологий панкреатита; 3) отсутствие изменений поджелудочной железы (нормальные размеры поджелудочной железы и Вирсунгова протока), микрохолелитиаза при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (ЭУЗИ); 4) повышенное давление панкреатического СО при манометрии
Поддерживающие критерии	
1) нормальные показатели амилазы/липазы; 2) повышение уровня давления в СО при манометрии; 3) гепатобилиарная скintiграфия (нормальные показатели ФВЖП); 4) холецистэктомия в анамнезе	1) нормальные показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП (но могут быть повышены при сопутствующей патологии печени); 2) повышение амилазы/липазы крови, связанное по времени не менее чем с двумя эпизодами болей; 3) гепатобилиарная скintiграфия (нормальные показатели ФВЖП); 4) холецистэктомия в анамнезе
Отличия от Римских критериев III (2006 г.)	
1. Обязательным теперь является наличие повышения печеночных трансаминаз или расширения желчного протока. 2. Нормальные значения амилазы/липазы перенесены в поддерживающие критерии (может быть их повышение на фоне приступа боли). 3. Добавлено «повышение давления в СО по данным манометрии», поскольку в клинических исследованиях было показано, что наличие данного фактора может быть предиктором позитивного ответа на сфинктеротомию. 4. Включена гепатобилиарная скintiграфия, но ценность ее обсуждается	1. Обязательным теперь является наличие задокументированных атак панкреатита. 2. Повышение амилазы/липазы более 3N.

Рабочая схема лечения и профилактики ФРСО (по материалам Римских критериев IV, 2016)

ФРБС	ФРПС
Лечение обострения	
Диета № 5, дробное питание не менее 4 раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, греча, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики	
1-й этап — снижение базального давления СО и коррекция дуоденальной гипертензии: • зукинетик (гимекромон 200 мг за 30 минут до еды; или мебеверин 200 мг за 20–30 минут до завтрака и до ужина; или тримебутин 200 мг 3 раза в день — 4–8 недель); • фермент (панкреатин по 10000 ЕД 3 раза в день во время еды — 4 недели, затем 1 раз в день в максимальный прием пищи); • антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь — 2 недели; • по показаниям (при упорном болевом синдроме): амитриптилин, ненаркотические анальгетики	1-й этап — коррекция интрадуоденального pH, секреции поджелудочной железы, базального давления СО и дуоденальной гипертензии: • ингибитор протонной помпы (рабепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол) утром натощак и вечером в 20 часов 4 недели, далее только утром — 4 недели; • зукинетик (гимекромон 200 мг за 30 минут до еды; или мебеверин 200 мг за 20–30 минут до завтрака и до ужина; или тримебутин 200 мг 3 раза в день — 4–8 недель); • фермент (панкреатин по 25 000 ЕД 3 раза в день во время еды — 4 недели, затем 1 раз в день в максимальный прием пищи); • антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь — 2 недели
2 этап — коррекция СИБР и кишечного дисбиоза: • синбиотик (Максилак) — 4 недели; • деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры) — рифаксимин 400 мг 3 раза в день 7 дней в комбинации с Энтеролом по 1 капсуле 2–3 раза в день	
3 этап — нормализация реологических свойств желчи: • урсодезоксихолевая кислота (УДХК): Урдокса 250 мг по 1 капсуле через 30–60 минут после ужина 1 неделю, затем еженедельное титрование дозы до 10–15 мг/кг/сут в течение 3–6 месяцев с обязательным применением в первые 2–4 недели зукинетика	
Противорецидивное лечение	
1. Профилактика нарушений реологических свойств желчи: • диета № 5, гидрохолеретики (щелочные минеральные воды по 1/2–1 стакану без газа комнатной температуры, за 30 минут до еды 3 раза в день. Курс 1 месяц 2–3 раза в год); • коррекция факторов риска (несбалансированного питания, гиподинамии, курения, хронических очагов инфекции); • лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности — исключение медикаментов (гормональных контрацептивов, цефалоспоринов 3-го поколения, фибратов); • курсы УДХК (Урдокса) в дозе 5–10 мг/кг однократно вечером 3 месяца 2 раза в год или постоянная поддерживающая терапия; • фитотерапия: препараты артишока, желчегонные сборы курсами по 4 недели 2–3 раза в год. 2. Зукинетик — по требованию, курсами весной и осенью: • курсы гимекромона (Одестона) по 400 мг × 3 раза в день за 30 мин до еды; или мебеверина; или тримебутина; курсами 8–12 недель 2 раза в год. 3. Профилактика кишечного дисбиоза: • курсы пребиотиков 2 раза в год	

после дефекации, приема антацидов, перемене положения тела.

Болевой синдром часто сопровождается проявлениями билиарной диспепсии (горечь во рту, воздушные отрыжки, чувство быстрого насыщения, тяжесть и боль в эпигастрии, тошнота и эпизодическая рвота, приносящая облегчение), а также кишечной дисфункции в виде неустойчивого стула. Как у большинства пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами, при ФРСО также нередко встречается астеновегетативный синдром (раздражительность, повышенная утомляемость, головная боль, повышенная потливость).

При ФРСО отмечается наличие общих клинических критериев, характерных для всей функциональной патологии пищеварительной системы, а именно:

- продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев на протяжении последнего года;
- отсутствие органической патологии;
- множественный характер жалоб при общем хорошем состоянии и благо-

приятное течение заболевания без заметного прогрессирования;

- важная роль в провоцировании приступов боли психоэмоциональных факторов.

По рекомендациям Римского консенсуса IV, ФРБС диагностируется у пациентов с болями билиарного типа, в том числе с болями после холецистэктомии, когда камни и другие патологии исключены (табл. 2).

По мнению специалистов, участвующих в принятии Римских критериев IV, ФРПС может рассматриваться у больных с документированным острым рецидивирующим панкреатитом, после исключения всех известных этиологий и поиска структурных аномалий, а также при повышении давления в панкреатическом СО при манометрии [4].

При физикальном обследовании пациента с ФРСО часто выявляется появление налета желто-коричневого цвета на корне языка (при развитии дуоденогастрального рефлюкса), болезненность при пальпации в точке Дежардена (в проекции СО), болезнен-

ность при пальпации поджелудочной железы по Гротту, зоне Шоффара, Губергрица, точке Мейо–Робсона, точке Кача (при ФРПС и обострении панкреатита) (рис. 2).

Лабораторно-инструментальные методы, необходимые для постановки диагноза ФРСО

Основными доступными методами верификации ФРСО являются: биохимический анализ крови (изменение активности печеночных или панкреатических ферментов, хронологически связанной с абдоминальными болями), а также ультразвуковое исследование брюшной полости, при котором у ряда пациентов обнаруживается расширение холедоха более 6 мм.

Однако ферменты печени, повышающиеся при приступах болей в животе, могут являться признаком не только обструкции СО при спазме (или прохождении камней), но и других заболеваний печени, панкреатобилиарной системы. А расширение холедоха часто не регистрируется.

В таких ситуациях в качестве оптимального исследования можно рекомендовать эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ), которое является более чувствительным, по сравнению с УЗИ, методом для обнаружения дилатации холедоха, мелких камней и осадка в желчевыводящих путях, органических изменений СО, небольших опухолей и начальных признаков хронического панкреатита.

Данная методика лучше, чем МРТ/ЭРХПГ/МСКТ, в определении камней желчного протока. Ее специфичность и чувствительность превышает 98% [12–15]. При этом ЭУЗИ практически единственный метод для выявления конкрементов меньше 3 мм, а его использование помогает избежать выполнения инвазивных контрастных исследований, в частности ЭРХПГ.

По мнению экспертов, диагностика ФРСО при помощи инвазивных инструментальных методов (ЭРХПГ, манометрия СО) должна осуществляться прежде всего для определения показаний для оперативного (эндоскопического) лечения или в случае проведения дифференциальной диагностики, в том числе при неясной причине развития острого панкреатита.

В этой связи важно отметить, что, так как значимая диагностическая и терапевтическая роль ЭРХПГ с манометрией СО у больных с подозрением на панкреатические боли без признаков панкреатита не была доказана, пациентам, перенесшим однократный эпизод необъяснимого острого панкреатита, проводить ЭРХПГ и манометрию СО не рекомендуется. Данное утверждение основано на том, что, как показала клиническая практика, второй эпизод может никогда не произойти или может быть отсроченным на много лет [1].

Проведение ЭРХПГ у пациентов с нормальными лабораторными и ультразвуковыми параметрами (ранее ДСО III типа), по мнению экспертов, является клинически не обоснованным и имеет судебно-медицинские последствия в случае возникновения осложнений.

Преимуществом методики ЭРХПГ является возможность оценки как панкреатического, так и билиарного сфинктеров. Но этот метод, однако, имеет ряд недостатков. К ним относятся короткие периоды записи, а также артефакты, возникающие при условии движения (сокращения/расслабления) СО. Важно отметить, что в достаточной степени не были изучены эффек-



Рис. 3. Алгоритм диагностики ФРБС (по материалам Римских критериев IV, 2016)



Рис. 4. Алгоритм диагностики ФРПС (по материалам Римских критериев IV, 2016)

ты влияния на СО препаратов, обычно используемых для премедикации и/или анестезии пациентов. Особое внимание специалисты также уделяют невозможности повторного воспроизведения этого метода.

Как показали результаты исследований, выполнение ЭРХПГ у больных с ФРСО (как с манометрией, так и без нее) связано с высоким риском развития панкреатита, вероятность которого составляет 10–15%, даже в руках опытных специалистов с использованием наиболее безопасного панкреатического стента [16, 17].

В Римских критериях III манометрия СО была рекомендована пациентам с подозрением на ДСО билиарного типа II. Эта позиция была основана на трех рандомизированных исследованиях, результаты которых продемонстрировали, что манометрия предсказывает эффективность сфинктеротомии. Тем не менее в клинической практике билиарная сфинктеротомия часто выполнялась у этих пациентов эмпирически. На основании выводов исследования EPISOD, манометрия больше не рекомендуется пациентам без объективных признаков наруше-

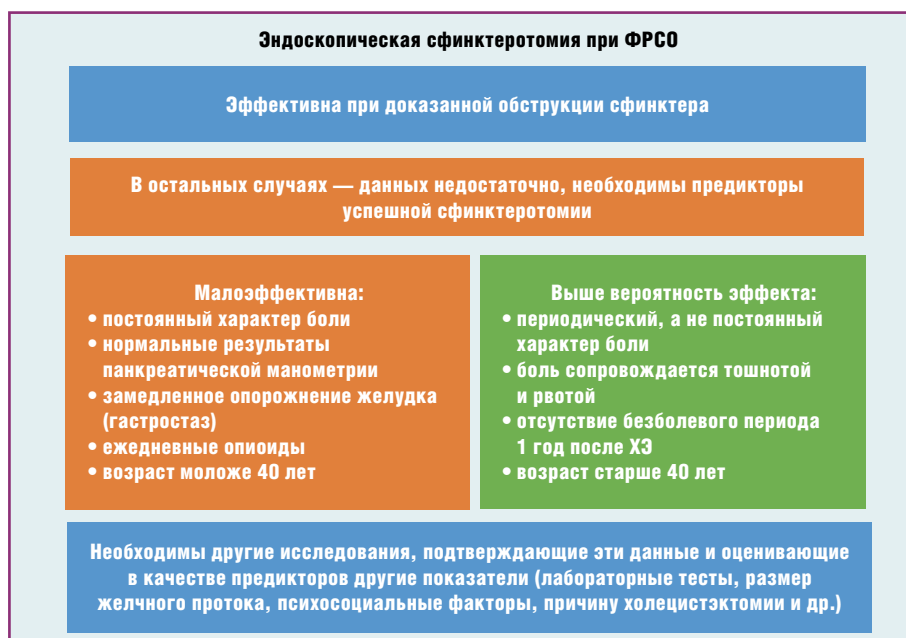


Рис. 5. Предикторы эффективности эндоскопической сфинктеротомии при ФРСО (по материалам Римских критериев IV, 2016)



Рис. 6. Рекомендации по лечению ФРСО (по материалам Римских критериев IV, 2016)

ния функции СО (ДСО билиарного типа III) [18].

По мнению некоторых исследователей, единственное доказательство того, что СО является (или был) причиной боли, это полное ее купирование у пациентов после абляции сфинктера [11]. В целом имеющиеся в распоряжении специалистов аргументы по большей части теоретические, а оценка значимости диагностических методов не основана на достоверных данных и требует дальнейшего уточнения.

Несмотря на это, рабочей группой экспертов были представлены алго-

ритмы диагностики ФРБС и ФРСО (рис. 3 и 4).

Правила формулировки диагноза ФРСО

В диагноз предлагается выносить тип ФРСО, а также ассоциированные с ним другие заболевания пищеварительной системы. Например:

- «Желчекаменная болезнь. Холецистэктомия в 2010 г. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди».
- «Хронический панкреатит с рецидивирующим болевым синдромом, обострение. Функциональное рас-

стройство панкреатического сфинктера Одди».

Для рубрикации в МКБ-10 применяется шифр: К 83.4 Спазм сфинктера Одди.

Современные подходы к лечению ФРСО

При лечении ФРСО необходимым условием, обеспечивающим эффективность проводимой терапии, является соблюдение диеты № 5, рекомендаций по образу жизни и медикаментозной терапии (табл. 3).

Эксперты пришли к выводу, что пациенты с рецидивирующим острым панкреатитом, который остается необъяснимым после детального исследования, могут быть уверены, что эти атаки также могут спонтанно проходить. Если они продолжают рецидивировать, то, как правило, это происходит по тем же причинам (ФРПС) и редко бывает опасным для жизни. Данным пациентам рекомендуется избегать факторов, которые могут спровоцировать эти атаки (таких как употребление алкоголя, опиатов) [19].

В качестве терапевтических средств экспертами рассматриваются антагонисты кальция (нифедипин), ингибиторы фосфодиэстеразы-5, тримебутин, гиосцина бутилбромид, октреотид и нитраты. По данным литературы, все эти препараты снижают базальное давление СО во время экстренной манометрии как у пациентов с ФРСО, так и у бессимптомных добровольцев. Французская группа исследователей, используя в качестве терапевтических средств тримебутин и нитраты, смогла избежать проведения сфинктеротомии у 77% больных с ФРСО [20].

Дополнительное применение антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, габексата мезилата и других гастрокинетических агентов также показало их ингибирующее действие на моторику СО [21].

В качестве противоболевого агента эффективно может быть использован амитриптилин, в комбинации с простыми анальгетиками [21].

Следует заметить, что ни один из вышеописанных препаратов не явился специфическим для СО, и, следовательно, он мог давать положительный обезболивающий эффект у больных с синдромами ФББ.

Электростимуляция [22] и акупунктура [23] также были эффективны для уменьшения давления СО, но их

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желче- выводящих путей

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии
с Европейским стандартом GMP

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



www.obolenskoe.ru

долгосрочная эффективность не была оценена в исследованиях.

Весьма перспективным средством, воздействующим на СО, является селективный холеспазмолитик с эукинетическим действием — гимекромон (Одестон). Препарат оказывает избирательное спазмолитическое действие на СО и сфинктер желчного пузыря. Обладая желчегонным свойством, гимекромон приводит к уменьшению застоя желчи, препятствует образованию билиарного сладжа и камней. Препарат способствует адекватному поступлению желчи в ДПК, что улучшает процесс пищеварения в ней и тем самым уменьшает дуоденальную гипертензию.

Многие специалисты предлагают использовать лечение УДХК, которое решает проблему профилактики и лечения микролитиаза, в том числе у пациентов, перенесших холецистэктомию. Как препарат с литолитическим и холеретическим действием, УДХК улучшает все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Кроме этого, УДХК, замещая токсичные желчные кислоты, уменьшает повреждение слизистой оболочки ДПК и желудка вследствие дуоденальной гипертензии и дуоденогастрального рефлюкса.

В нашей клинической практике мы используем препарат УДХК — Урдокса, который обладает биоэквивалентностью, адекватной оригинальному препарату.

Хирургическое (эндоскопическое) лечение ФРСО

На сегодняшний день существует несколько инвазивных методов лечения ФРСО: эндоскопическая сфинктеротомия билиарного, панкреатического сфинктеров; хирургическая сфинктеропластика СО, инъекции ботулотоксина в СО.

Следует отметить, что из-за рисков и неопределенностей, связанных с инвазивными подходами, на начальном этапе эксперты рекомендуют максимально использовать консервативное лечение.

Так, в слепых рандомизированных исследованиях было показано, что около 30% пациентов с хирургической имитацией лечения ФРСО имели долгосрочный противоболевой эффект [18, 24–26].

Заключение консенсуса оставило без изменения подход в лечении пациентов с доказанной обструкцией СО (бывший билиарный ДСО I типа) с помощью эндоскопической сфинктеротомии без манометрии.

В настоящий момент вопрос об ЭРХПГ со сфинктеротомией представляется целесообразным в тех случаях, когда при манометрии выявляются отклонения. При этом исследование EPISOD показало, что нет никаких оснований для проведения манометрии или сфинктеротомии у пациентов с нормальными лабораторными данными и данными визуализации по сцинтиграфии (ранее ДСО III типа) [18].

Эксперты указывают на необходимость изучения факторов риска неблагоприятного исхода сфинктеротомии у больных с подозрением на ФРСО (предшествующий ДСО II типа) (рис. 5).

В качестве перспективных критериев отбора рассматриваются ряд лабораторных данных, фактический размер желчного протока и динамика изменения его размера (расширение) после операции, характер и степень тяжести боли, наличие других функциональных расстройств, психологических факторов, причина для холецистэктомии и ответ на нее, а также любые другие возможные методы диагностики [16, 17].

Важно учитывать, что сфинктеротомия увеличивает риски кровотечения и перфорации двенадцатиперстной кишки, частота которых составляет около 1% случаев. Кроме того, после этой манипуляции значительно возрастает риск для последующего рестеноза, особенно после панкреатической сфинктеротомии [4].

Хирургическая сфинктеропластика СО рекомендуется только в случае неудачной эндоскопической терапии. При этом у пациентов с интактным ЖП меньше шансов клинического ответа (купирование билиарной боли) на билиарную сфинктеротомию, чем у больных с удаленным ЖП [27, 28]. Ответ, в виде купирования билиарной боли, был более вероятен, если желчный проток был расширен. Причем у 43% пациентов этой категории отмечалось долгосрочное облегчение боли [29].

Перспективным подходом, по данным экспертов, являются инъекции ботулотоксина в СО, которые приводят к временному его расслаблению. При этом не было зарегистрировано никаких осложнений, однако пока нет достаточных доказательств, подтверждающих длительную эффективность этого метода [30, 31].

В целом показаниями для проведения инвазивных методов лечения являются: неэффективность медикаментозной терапии на протяжении 3–6 месяцев, рецидивирующий панкреатит и повы-

шение давления в ПС при манометрии, а также обнаружение стеноза СО (рис. 6). Эксперты рекомендуют подходить к инвазивным процедурам во всех клинических ситуациях с большой осторожностью, учитывая краткосрочные и долгосрочные риски, а также ограниченные доказательства от их пользы. При этом большинство специалистов указывает на необходимость проведения дополнительных строгих испытаний.

Таким образом, в Римских критериях IV (2016) были несколько по-новому унифицированы клинические критерии различных видов ФБР, уточнены показания для диагностических манипуляций и инвазивных вмешательств, рассмотрены подходы их лечения. Однако большинство из предложенных методов требует дальнейших исследований. ■

Литература

1. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 98–106.
2. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L. et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig Dis Sci.* 2014; 59: 2850–2863.
3. Hofeldt M., Richmond B., Huffman K. et al. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of biliary dyskinesia is safe and effective in the pediatric population // *Am Surg.* 2008; 74: 1069–1072.
4. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazzari E. S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* 2016. ISSN: 1528–0012, Vol: 150, Issue: 6, Page: 1420–1429.e2
5. Thune A., Jivegard L., Conradi N. et al. Cholecystectomy in the cat damage splanchnic nerves and impairs reflex regulation of the sphincter of Oddi. A mechanism for postcholecystectomy biliary dyskinesia // *Acta Chir Scand.* 1988; 154: 191–194.
6. Thune A., Saccone G. T., Scicchitano J. P. et al. Distension of the gall bladder inhibits sphincter of Oddi motility in humans // *Gut.* 1991; 32: 690–693.
7. Middelfart H. V., Matzen P., Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi manometry before and after laparoscopic cholecystectomy // *Endoscopy.* 1999; 31: 146–151.
8. Pariente A., Berthelemy P., Arotcarena R. The underestimated role of opiates in sphincter of Oddi dysfunction // *Gastroenterology.* 2013; 144: 1571.
9. Tarnasky P. R., Hoffman B., Aabakken L. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1125–1129.
10. Blü C., Rabenstein T., Schneider H. T. et al. Safety and efficacy of pancreatic sphincterotomy in chronic pancreatitis // *Gastrointest Endosc.* 1998; 48: 244–249.
11. Petersen B. T. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations,

- with «objective» pancreatic findings (types I and II and of presumptive type III // *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 670–687.
12. *Majeed A. W., Ross B., Johnson A. G.* The preoperatively normal bile duct does not dilate after cholecystectomy: results of a five-year study // *Gut.* 1999; 45: 741–743.
 13. *Hughes J., Lo Curcio S. B., Edmunds R.* et al. The common duct after cholecystectomy: Initial report of a ten-year study // *JAMA.* 1966; 197: 247–249.
 14. *Benjaminov F., Leichtman G., Naftali T.* et al. Effects of age and cholecystectomy on common bile duct diameter as measured by endoscopic ultrasonography // *Surg Endosc.* 2013; 27: 303–307.
 15. *Senturk S., Miroglu T. C., Bilici A.* et al. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT // *Eur J Radiol.* 2012; 81: 39–42.
 16. *Mazaki T., Mado K., Masuda H.* et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *J Gastroenterol* 2014; 49: 343–355.
 17. *Akshintala V. S., Hutfless S. M., Colantuoni E.* et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 1325–1337.
 18. *Cotton P. B., Durkalski V., Romagnuolo J.* et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA.* 2014; 311: 2101–2109.
 19. *Lee S. P., Nicholls J. F., Park H. Z.* Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis // *N Engl J Med.* 1992; 326: 589–593.
 20. *Vitton V., Delpy R., Gasmi M.* et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 15–21.
 21. *Wu Q., Cotton P. B., Durkalski V.* et al. Sa1499 duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: an open-label pilot study // *Gastrointest Endosc.* 2011; 73 (Suppl): AB189.
 22. *Guelrud M., Rossiter A., Souney P. F.* et al. The effect of transcutaneous nerve stimulation on sphincter of Oddi pressure in patients with biliary dyskinesia // *Am J Gastroenterol.* 1991; 86: 581–585.
 23. *Lee S. K., Kim M. H., Kim H. J.* et al. Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans // *Gastrointest Endosc.* 2001; 53: 211–216.
 24. *Sherman S., Lehman G., Jamidar P.* et al. Efficacy of endoscopic sphincterotomy and surgical sphincteroplasty for patients with sphincter of Oddi dysfunction (SOD): randomized, controlled study // *Gastrointest Endosc.* 1994; 40: A125.
 25. *Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Kellow J.* et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction // *Gut.* 2000; 46: 98–102.
 26. *Geenen J. E., Hogan W. J., Dodds W. J.* et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction // *N Engl J Med.* 1989; 320: 82–87.
 27. *Heetun Z. S., Zeb F., Cullen G.* et al. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 327–333.
 28. *Botoman V. A., Kozarek R. A., Novell L. A.* et al. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest Endosc.* 1994; 40: 165–170.
 29. *Choudhry U., Ruffolo T., Jamidar P.* et al. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: therapeutic response to endoscopic sphincterotomy // *Gastrointest Endosc.* 1993; 39: 492–495.
 30. *Pasricha P. J., Miskovsky E. P., Kalloo A. N.* Intraspincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction // *Gut.* 1994; 35: 1319–1321.
 31. *Wehrmann T., Seifert H., Seipp M.,* et al. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction // *Endoscopy.* 1998; 30: 702–707.



Посвящается 120-летию со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Реклама 16+

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике

Н. А. Геппе*¹, доктор медицинских наук, профессор

И. М. Фарбер*, кандидат медицинских наук

М. Д. Великорецкая*, кандидат медицинских наук

Е. Г. Кондюрина**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Кожевникова***, кандидат медицинских наук

Н. Д. Сорока[#], кандидат медицинских наук

Н. А. Мокина^{##}, доктор медицинских наук

С. А. Царькова^{###}, доктор медицинских наук, профессор

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

** **ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, Новосибирск**

*** **Медицинский институт ФГБОУ ВО ТулГУ, Тула**

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

ГБУЗ СОДС, Самара

ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагает понимание причин кашля, особенностей формирования кашлевого рефлекса. Эффективность терапии кашля заключается в переводе сухого непродуктивного кашля во влажный продуктивный и в уменьшении его выраженности и частоты до полного исчезновения. Большой интерес вызывает натуропатический комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным противовоспалительным, противоотечным и муколитическим действием.

Ключевые слова: дети, острые воспалительные заболевания дыхательных путей, компьютерная бронхофонография, терапия кашля.

Abstract. Choice and application of cough therapy in pediatric practice imply understanding of reasons for cough, and features of cough reflex formation. Efficiency of cough therapy consists in transition of dry, non-productive cough into wet and productive one and in reduction of its intensity and frequency until it disappears completely. Naturopathic complex drug which contains a number of natural active substances which have combined anti-inflammatory, anti-hydropic and mucolytic effect, is of great interest.

Keywords: children, acute inflammatory respiratory diseases, computer bronchophonography, cough therapy.

Согласно официальным данным в Российской Федерации ежегодно регистрируется около 25 млн больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, из них более половины составляют дети [1]. Изучение проблемы ОРВИ у детей остается актуальным в связи с необходимостью совершенствования тактики терапии и реабилитации после перенесенной инфекции. В структуре общей инфекционной заболеваемости ОРВИ, как и раньше, занимают ведущее место и составляют более 90%. По данным Роспотребнадзора в возрастной группе от 0 до 14 лет ОРВИ регистрируется на уровне 75 000–85 000 случаев на 100 000 населения в год, что в 4 раза превышает данные показатели у взрослых [1–2].

У детей ОРВИ часто протекают с выраженным катаральным синдромом со стороны верхних и нижних дыхательных путей и могут сопровождаться различными осложнениями [3]. Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут приводить к замедлению физического и нервно-психического развития, снижают функциональную активность иммунитета и компенсаторно-адаптационных механизмов.

На первом этапе «вторжения» вирусов, бактерий в слизистую оболочку дыхательных путей показано этиотропное лечение, которое, однако, имеет ряд ограничений [3]. Повреждающее действие вирусов ведет к развитию воспаления с активным участием простагландинов, лейкотриенов, цитокинов, гистамина и свободных радикалов. Основными проявлениями воспалительной реакции являются отек, гиперсекреция, бронхоспазм, нарушение мукоцилиарного транспорта.

На втором этапе респираторного заболевания в процесс вовлекаются различные отделы респираторного тракта, возникают характерные симптомы заболевания (общие и местные) — лихорадка, кашель, мокрота, заложенность носа, насморк, боль в горле. Все это многообразие симптомов требует от врача назначения целого комплекса симптоматических препаратов: «от кашля, от насморка, от боли в горле» и т. д. [4, 5].

Кашель — симптом, который возникает при локализации воспаления как в верхних отделах (фарингиты, синуситы, тонзиллиты, ларингиты), так и в нижних отделах дыхательных путей (трахеиты, бронхиты, пневмония) или при их сочетании.

Клинические проявления кашля у детей варьируют от сильного мучительного, сопровождающегося рвотой, беспокойством и/или боле-

¹ Контактная информация: geppe@mail.ru

вым синдромом, нарушающим сон и самочувствие ребенка, до постоянного покашливания, почти не оказывающего влияния на самочувствие и поведение, но тревожащее родителей. Для детей характерна гиперсекреция мокроты в ответ на внедрение вирусов и бактерий, что может приводить к скоплению ее в дыхательных путях, к обструкции, нарушению мукоцилиарного клиренса, раздражению кашлевых зон.

Выбор и применение противокашлевой терапии в педиатрии предполагают понимание причин кашля, особенностей формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте, механизма действия используемых при кашле препаратов. Эффективность терапии кашля заключается, во-первых, в переводе сухого непродуктивного кашля во влажный и продуктивный. Во-вторых, в уменьшении его выраженности, частоты до полного исчезновения.

Препараты, используемые в лечении кашля, делят на три основные группы: противокашлевые, отхаркивающие, муколитические. Противокашлевые действуют относительно быстро, за счет центрального ненаркотического действия, однако длительность их применения ограничивается тремя-четырьмя днями и они могут сопровождать нарушение эвакуации мокроты, особенно при влажном кашле. Отхаркивающие способствуют выведению патологического агента из организма, но при откашливании могут усиливать рвотный рефлекс, увеличивая объем мокроты. Муколитики назначают, когда есть мокрота. Большая их часть меняет реологию мокроты, но при их назначении необходимо соблюдать дополнительные условия: потребление достаточного количества жидкости, проведение дренажного массажа и не принимать последние после 18 часов.

Большой интерес вызывает один из натуропатических препаратов, применяемых в терапии кашля, гомеопатический сироп Стодаль®. Стодаль® — это комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих противовоспалительным, противоотечным и муколитическим действием, что особенно актуально при острых респираторных заболеваниях, в том числе у детей раннего возраста. Натуральные компоненты, входящие в состав препарата, позволяют применять данное средство для лечения сухого и влажного кашля с первых дней заболевания.

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Стодаль® в комплексной терапии кашля в разных возрастных группах доказана многочисленными зарубежными и российскими клиническими исследованиями [6–11].

Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Италии, показало, что Стодаль® — высокоэффективный препарат, используемый в качестве монотерапии сухого и влажного кашля [8]. Купирование клинических симптомов происходило быстрее в 3 раза в группе, получающей препарат. Ни у одного пациента, принимающего Стодаль®, не отмечали каких-либо нежелательных побочных эффектов, связанных с применением препарата.

Хорошая эффективность и переносимость препарата Стодаль® была показана в исследованиях терапии кашля у пациентов на фоне аденоидита, риносинусита, фарингита, ларинготрахеита. Это позволяет рекомендовать Стодаль® в качестве средства симптоматической терапии кашля при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов [11].

В период с ноября по декабрь 2016 г. нами было проведено многоцентровое рандомизированное сравнительное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности сиропа Стодаль® в педиатрической практике при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся кашлем. Наблюдение проводилось на базе шести ведущих медицинских центров РФ:

- Университетская детская клиническая больница ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва (куратор — д.м.н., профессор Н. А. Гепле, зав. кафедрой педиатрии);
- ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, Новосибирск (куратор — д.м.н., профессор Е. Г. Кондюрина, зав. кафедрой педиатрии);
- Медицинский институт ФГБОУ ВО ТулГУ, Тула (куратор — к.м.н., доцент Т. Н. Кожевникова);

- ГБУЗ СОДС, Самара (куратор — д.м.н., Н. А. Мокина);
- ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург (куратор — д.м.н., профессор С. А. Царькова, зав. кафедрой поликлинической педиатрии);
- ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург (куратор — к.м.н., Н. Д. Сорока, главный детский пульмонолог Санкт-Петербурга).

Под наблюдением были 210 детей в возрасте от 2 до 14 лет с острыми воспалительными заболеваниями дыхательных путей легкой и средней степени тяжести (придаточных пазух носа, горла, небных миндалин, гортани, трахеи, бронхов или их комбинация), протекающими с кашлем.

Дети в основной группе (n = 150) получали сироп Стодаль® в дозе 5 мл — за один прием, не более 5 раз в день (при необходимости жаропонижающие). В контрольной группе (n = 60) дети получали препараты от кашля на основе амброксола или карбоцистеина, согласно инструкции, плюс при необходимости симптоматическую терапию: жаропонижающие, деконгестанты. Продолжительность терапии составила 7 дней. Эффективность оценивали на 3-й, 5-й и 7-й день. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходным клиническим симптомам.

На каждого ребенка заполнялся протокол наблюдения, который включал оценку клинического статуса в динамике, определение эффективности препарата лечащим врачом.

- Динамика клинических симптомов ОРВИ и/или острого бронхита: интенсивность и выраженность кашля, в том числе ночного, оценивались в баллах: (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, кратковременный, не нарушает самочувствия ребенка; 2 — умеренно выражен днем и периодически ночью, 3 — сильно выражен днем и ночью, существенно нарушает самочувствие ребенка).
- Сроки перехода сухого кашля во влажный кашель в днях; физические данные (0 — хрипов нет; 1 — возможно жесткое дыхание; 2 — единичные хрипы; 3 — сухие и/или влажные хрипы распространены).
- Симптомы интоксикации (слабость, нарушение аппетита и сна) от 1 до 3 баллов.
- Нарушение носового дыхания (0 — нормальное, 1 — небольшая заложенность, 2 — умеренная заложенность; 3 — сильная заложенность).
- Родители в дневниках фиксировали субъективно симптомы: лихорадка, кашель, ринит, изменение самочувствия, появление новых симптомов, побочные явления.

Эффективность лечения оценивалась с учетом динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) по результатам компьютерного бронхофонографического исследования (КБФГ) на 3-й, 5-й и 7-й день терапии [12]. Метод КБФГ основан на регистрации звуковых феноменов, возникающих в респираторном тракте. Преимуществом метода является регистрация паттерна (количественный и качественный анализ результатов регистрации специфических акустических феноменов) респираторного цикла при спокойном обычном дыхании ребенка с помощью датчика — микрофона, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации. Методы инструментального исследования ФВД являются обязательными для пациентов с бронхолегочной патологией, позволяют дополнить клиническую картину заболеваний объективной информацией, выявлять синдромы, характерные для определенных нозологических форм, контролировать эффективность лечения, определять прогноз. На сегодняшний день исследование вентиляционной функции легких является наиболее распространенным методом функциональной диагностики. Регистрация специфических акустических феноменов, возникающих при дыхании, — дыхательных шумов — осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широком диапазоне частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диа-

Таблица 1

Сравнительная характеристика исходных параметров в основной и контрольной группах

Параметры	Основная группа (1) (n = 150)	Контрольная группа (2) (n = 60)
Кашель (в баллах)	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5
Лихорадка	38,2 ± 0,5	38,1 ± 0,25
Симптомы интоксикации (в баллах)	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,7

гностическое значение. Сканирование респираторной волны производится в частотном диапазоне от 0,2 до 12,6 кГц: низкочастотный диапазон — 0,2–1,2 кГц, среднечастотный диапазон ≥ 1,2–5,0 кГц, высокочастотный диапазон ≥ 5,0 кГц. С помощью КБФГ оценивается акустический компонент работы дыхания (АКРД в мкДж). Опорные значения АКРД для детей в высокочастотном диапазоне составляют 0,0–0,2 мкДж, в среднечастотном диапазоне 5–10 мкДж, в низкочастотном диапазоне 30–100 мкДж [12].

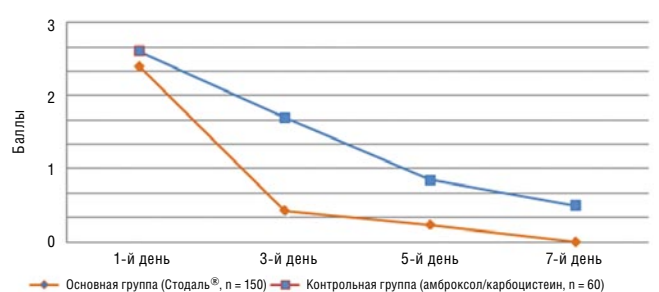
Результаты исследования

Исходные данные по выраженности симптомов были сходны в основной (Стодаль®) и контрольной (муколитики) группах (табл. 1).

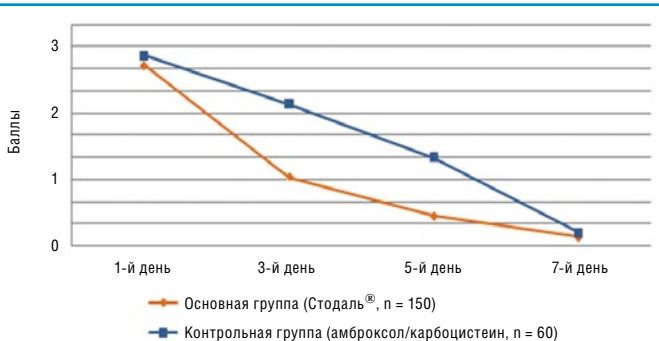
Терапевтический эффект на фоне терапии сиропом Стодаль® был более динамичен с первого дня лечения и к 7-му дню показатели были сопоставимы с контрольной группой муколитиков либо превышали их.

Исходно у 60% детей в обеих группах преобладал сухой кашель (навязчивый или с трудноотделяемой мокротой). У всех детей отмечался дневной кашель и у 40% детей ночной кашель, нарушающий сон ребенка (рис. 1, 2).

Важно отметить, что в группе пациентов, принимающих сироп Стодаль®, уже через 3 дня терапии достоверно увеличивалось число детей с продуктивным (влажным) кашлем. К 5-му дню практически у 75% детей кашель был продуктивным и быстро исчезал (в 98% случаев) к 7-му дню лечения (рис. 3).



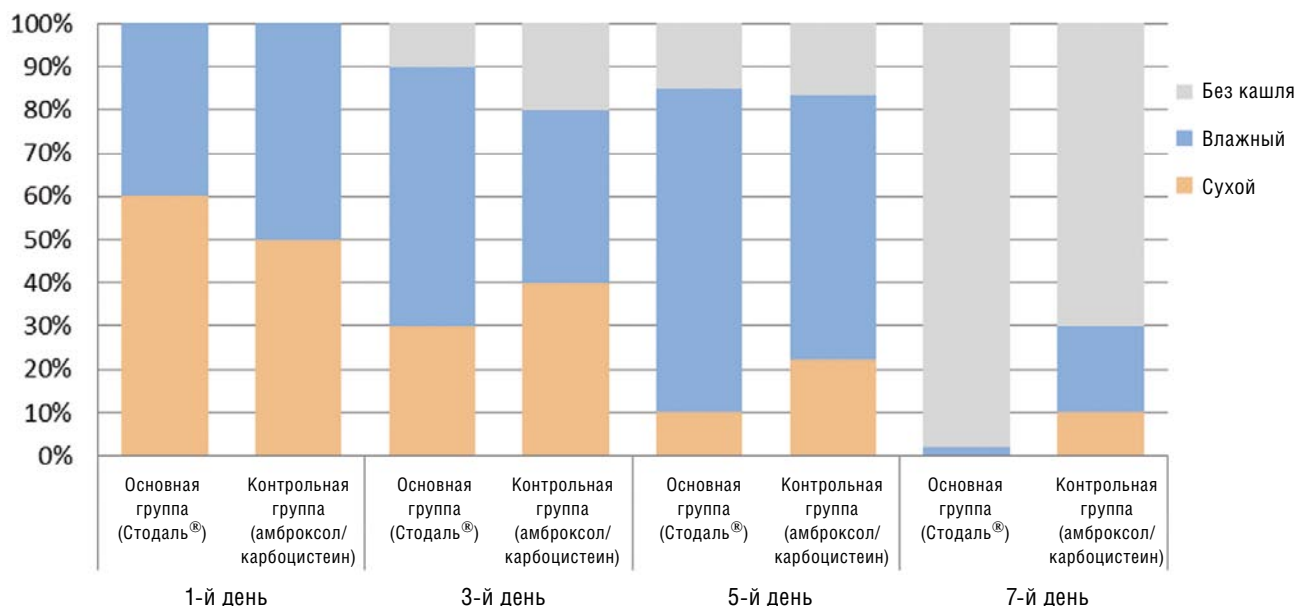
Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным.

Рис. 1. Балльная оценка интенсивности сухого кашля у пациентов 1-й, 2-й групп по дням ($M \pm m$ /баллы)

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным.

Рис. 2. Динамика интенсивности дневного и ночного кашля у пациентов в 1-й, 2-й группе через 1, 3, 5, 7 дней ($M \pm m$ /баллы)

В контрольной группе кашель также становился продуктивным, однако через 7 дней терапии все еще сохранялся приступообразный сухой у 10%, у 20% детей сохранился остаточный кашель (рис. 3).



Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным.

Рис. 3. Динамика изменения типа кашля по дням терапии (% пациентов)



Рис. 4. Результаты терапии в основной и контрольной группах пациентов на 7-й день лечения

Исходно у всех пациентов обеих групп отмечалась лихорадка, симптомы выраженной интоксикации. К 5-му дню в группе детей, принимающих сироп Стодаль®, лихорадка купировалась и сохранялась только у 6,7% детей по сравнению с 21% во 2-й контрольной группе ($p < 0,05$).

Симптомы интоксикации также уменьшались быстрее в основной группе (Стодаль®).

Отмечается выраженное влияние сиропа Стодаль® на другие симптомы ОРВИ. С первых дней терапии в основной группе отмечена более быстрая динамика исчезновения охриплости, боли в горле. Так, на 5-й день терапии на охриплость жаловалось только 6,7% в группе Стодаль® и 19,7% во контрольной группе (муколитики), $p < 0,05$. Также в основной группе быстрее исчезали проявления риносинусита, конъюнктивита.

По данным КБФГ достоверно менялись показатели акустического компонента работы дыхания как в низкочастотном диапазоне, так

и в средне- и высокочастотном диапазонах у всех групп детей через 7 дней от начала приема препаратов (табл. 2).

На 3-й день терапии кашля сиропом Стодаль® у 25% пациентов отмечалось увеличение показателей КБФГ во всех частотных диапазонах, что мы объясняем переходом сухого кашля во влажный и увеличением мокроты и влажных хрипов с более продуктивным характером кашля.

Исходно у большинства детей обеих групп в высокочастотном диапазоне не было существенного повышения АКРД, что свидетельствовало об отсутствии выраженной бронхиальной обструкции (табл. 2). Однако в группе детей, получающих Стодаль®, у 38% пациентов, а в контрольной группе у 27% АКРД в диапазоне > 5 кГц превышал ($>$) 0,2 мкДж. У этих детей отмечался отягощенный аллергический анамнез, также в анамнезе повторные эпизоды обструкции, курсы антигистаминных, антибактериальных, бронхолитических препаратов.

На фоне терапии сиропом Стодаль® ни у одного ребенка не было ухудшения бронхиальной проводимости, а к 5–7 дню наблюдалось ее улучшение.

Таким образом, проведенное сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование показало быструю и отчетливую динамику исчезновения клинических симптомов в группе детей, получающих сироп Стодаль®, у ряда пациентов более быструю или сопоставимую с препаратами на основе карбоцистеина или амброксола.

Также отмечена более быстрая динамика восстановления показателей ФВД. Результаты исследования подтвердили высокий уровень безопасности препарата Стодаль®. Препарат не вызвал ни одного побочного явления, хорошо сочетается с лекарственными средствами различных классов. Все родители, чьи дети принимали сироп Стодаль®, отмечали удобство и простоту приема препарата, отсутствие необходимости комбинаций с другими препаратами, отсутствие побочных реакций, а также приятный вкус, что повышает комплаинс терапии.

**Для лечения сухого
и влажного кашля за счет комплексного
действия природных компонентов**

СТОДАЛЬ®
СИРОП



- Противовоспалительное действие¹
- Выведение мокроты¹
- Ускорение выздоровления¹

Кашель – разный, сироп – один!

Гепле Н.А., Фарбер И.М. Новое в терапии ОРЗ в педиатрической практике. Лечащий врач. 2017

BOIRON®
www.boiron.ru

Таблица 2

Динамика показателей АКРД в низко-, средне- и высокочастотных диапазонах (МкДж) у пациентов 1-й, 2-й группы через 3, 5, 7 дней терапии

Период	Основная группа	Контрольная группа	p, Стьюдента	p, Манна-Уитни
Низкочастотный диапазон 0,2–1,2 кГц				
Исходно	211,8 ± 28,91	159,12 ± 24,89	0,0597	0,0349
3-й день	154,1 ± 33,84*	144,6 ± 22,6	0,0246	0,0548
5-й день	142,79 ± 48,93	100,61 ± 13,64*	0,0496	0,0159
7-й день	105,42 ± 17,86*	124,81 ± 18,39*	0,0469	0,0143
Среднечастотный диапазон > 1,2–5,0 кГц				
Исходно	47,75 ± 29,41	36,27 ± 1,02	0,0167	0,0056
3-й день	19,18 ± 14,89	18,65 ± 2,56	0,0225	0,0149
5-й день	13,23 ± 5,42	16,25 ± 2,4	0,0535	0,0547
7-й день	6,13 ± 2,78*	7,73 ± 0,43*	0,0340	0,0369
Высокочастотный диапазон > 5,0–12,6 кГц				
Исходно	0,22 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,0452	0,0108
3-й день	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,03	0,0282	0,0403
5-й день	0,17 ± 0,03*	0,15 ± 0,03*	0,0551	0,0449
7-й день	0,12 ± 0,03*	0,13 ± 0,02*	0,0416	0,0159

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые различия по сравнению с исходным.

Выводы

В ходе исследования препарат сироп Стодаль® по сравнению с препаратами группы амброксола/карбостеина продемонстрировал достоверное преимущество в лечении детей с сухим и влажным кашлем на фоне ОРВИ, обусловленное его комплексным противовоспалительным и муколитическим действиями компонентов. Таким образом, благодаря свойствам компонентов, входящих в состав сиропа, Стодаль® может влиять одновременно на несколько звеньев патологического процесса кашля: менять тип кашля, т. е. переводить сухой кашель во влажный, уменьшать интенсивность и выраженность кашля независимо от его этиологии в течение суток, уменьшать вязкость мокроты и облегчать ее отхождение, не задерживая воспалительный экссудат, не нарушая механизмы мукоцилиарного клиренса, что подтверждено инструментальным методом.

На фоне комплексной терапии ОРВИ с включением препарата Стодаль® у 75% детей сухой кашель становился продуктивным 5-му дню лечения, а у детей с изначально продуктивным компонентом уменьшалась его интенсивность и к 7-му дню лечения наступало выздоровление в 98% случаев, против 70% в контрольной группе.

На фоне терапии сиропом Стодаль® также отмечено изменение характера кашля. Интенсивность кашля в ночное и дневное время уменьшилась, к 5-му дню незначительное беспокойство предъявляли 36% детей, а ночной кашель беспокоил только 4% детей в основной группе наблюдения. В контрольной группе регресс происходил медленнее. Таким образом, комплексная терапия с использованием препарата сироп Стодаль® привела к нормализации сна у наблюдаемых детей. Кроме того, на фоне комплексной терапии ОРВИ с применением сиропа Стодаль® было отмечено не только уменьшение интенсивности и характера кашля, но и основных симптомов респираторной инфекции.

Стодаль® предупреждает генерализацию инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте, поскольку не задерживает эвакуацию экссудата. По оценке врачей-исследователей применение препарата Стодаль® в терапии кашля у детей на фоне ОРВИ оказалось эффективным и безопасным, что способствовало более быстрому выздоровлению пациентов.

На 5-й день терапии практически полностью отсутствовали признаки общепринятого синдрома и значимое снижение клинического проявления респираторных симптомов (ринорея, охриплость, конъюнктивит и т. п.).

По результатам 7-дневного курса терапии процент пациентов со значительным улучшением/выздоровлением по результатам оценок клинической симптоматики кашля составил 98% против 70% контрольной группы (рис. 4). ■

Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь — декабрь 2016. Роспотребнадзор. <http://www.Rospotrebnadzor.ru>.
2. Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е. Терапия гриппа и ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 2, т. 61. С. 115–120.
3. Захарова И.Н. и соавт. Терапия острых респираторных инфекций у детей: что нового? // Фармакология. 2015; 11 (1): 31–36.
4. Геппе Н.А., Глухова М.В., Денисова А.Р. и др. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2015; 13 (114): 59–63.
5. Мизерничий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с.
6. Zanasi A., Cazzato S., Mazzolini M., Ierna C.M. S., Mastroberto M., Nardi E., Morselli-Labate A.M. Does additional antimicrobial treatment have a better effect on URTI cough resolution than homeopathic symptomatic therapy alone? A real-life preliminary observational study in a pediatric population // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015; 10 (1): 25.
7. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. и др. Опыт применения натуропатического препарата у детей с острыми респираторными заболеваниями // Педиатрия. 2016. № 3. С. 158–163.
8. Zanasi A., Mazzolini M., Tursi F., Morselli-Labate A.M., Paccapelo A., Lecchi M. Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pulm. Pharmacol. Ther. 2014; 27 (1): 102–108.
9. Карпова Е.П. Возможности симптоматической терапии кашля при оториноларингологической патологии у детей // ПМЖ. № 18. С. 1083–1085.
10. Радциг Е.Ю., Сапаева Н.В., Ермилова Н.В., Богомильский М.Р., Маскаева М.И. Комплексные гомеопатические препараты — альтернатива аллопатической терапии в лечении острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2015, № 7.
11. Радциг Е.Ю. Современные комплексные гомеопатические препараты для профилактики и лечения острых респираторных инфекций и гриппа у детей. 2013. № 2. 120–126.
12. Геппе Н.А., Малышев В.С. Компьютерная бронхография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера, 2016. 108 с.

Функциональные эффекты от введения органических продуктов прикорма — фруктово-молочных пюре с козым творогом в питание детей раннего возраста

Т. И. Легонькова*¹, доктор медицинских наук, профессор

К. С. Казначеев**, кандидат медицинских наук

Л. Ф. Казначеева**, доктор медицинских наук, профессор

И. Н. Скидан***, кандидат медицинских наук

О. В. Войтенкова*, кандидат медицинских наук

Т. Г. Степина*, кандидат медицинских наук

Ю. В. Чеганова****

Л. Н. Дубровина*****

* **ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, Смоленск**

** **ГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск**

*** **Компания «Бибиколь-РУС», Мытищи**

**** **КГБУЗ Дом ребенка специализированный, Барнаул**

***** **ГБУЗ НСО ДГКБ № 1, Новосибирск**

Резюме. В статье представлены результаты оценки переносимости органических плодовоовощных пюре у детей первого года жизни. В ходе введения прикорма у всех детей не отмечалось развития поражения кишечника, кожи либо появления ранее не фиксировавшихся расстройств функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Показано регулирующее влияние введения фруктово-молочных пюре «органик» на функцию ЖКТ, проявляющееся в виде нормализации моторных нарушений (в т. ч. колики, срыгивания, метеоризм) и адекватного переваривания.

Ключевые слова: дети, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, прикорм, органические фруктово-молочные пюре с козым творогом.

Abstract. The article presents the results of assessing tolerability of organic dairy-fruit purees with goat milk curd for infants in the first year of life. During the introduction of complementary foods to all infants, no cases of development of lesions to the intestine or skin were observed, nor of any appearance of previously not fixed disorders of function of the gastrointestinal tract. The study showed the regulating effect of the introduction organic purees with goat milk curd on the function of the gastrointestinal tract, manifested in the form of normalization of motor disorders (including colic, regurgitation, and flatulence), and adequate digestion.

Keywords: infants, functional disorders of the gastrointestinal tract, complementary foods, Bibicall organic dairy-fruit purees with goat milk curd.

Риск развития разнообразных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значимо возрастает в конце первого — начале второго полугодия жизни, в период активного введения прикормов, которые увеличивают долю более плотной пищи в рационе, а также в связи с введением ранее незнакомых пищевых продуктов. Расширяющееся многообразие рациона стимулирует постепенное созревание структур ЖКТ, что создает оптимальные условия для переваривания и усвоения твердой пищи [1]. Но нередко становление функции пищеварения идет не синхронно в разных отделах ЖКТ, и достаточно часто по инициативе

родителей в рацион детей могут вводиться продукты, к которым его кишечник еще не полностью готов. Кроме того, любое перенесенное заболевание (особенно протекающее с поражением ЖКТ) осложняет последующее введение новых прикормов, равно как усвоение уже введенных.

Важное место среди так называемых последующих прикормов занимают многокомпонентные продукты, к которым относятся и фруктово-молочные пюре с содержанием творога, в том числе козьего. Такие творожки служат не только источником многих необходимых ребенку пищевых веществ (причем в легкоусвояемой форме), но зачастую оказывают на ЖКТ ребенка стимулирующее и регулирующее воздействие. Фрукты служат важным источником ряда минеральных солей (в т. ч. калия, железа), сахаров, расти-

¹ Контактная информация: legonkova@yandex.ru

тельных волокон, органических кислот, улучшающих процесс пищеварения, некоторых витаминов [1–2]. Весьма существенным достоинством этой группы продуктов является высокое содержание в них пищевых волокон: целлюлозы (клетчатки), гемицеллюлозы и пектина. Именно эти вещества в значительной мере регулируют двигательную активность кишечника (прокинетическое действие). Кроме того, они способны связывать (сорбировать) на своей поверхности экзо- и эндогенные токсины и выводить их вместе с калом из кишечника [1–2].

Козий творог — это хороший источник высококачественного молочного белка (включает все незаменимые аминокислоты), легкоусвояемого молочного жира (особенно коротко- и среднецепочечных жирных кислот), витаминов и микро- и макроэлементов (витамина А, D, кальция, фосфора, магния, марганца, цинка, селена и др.). При ферментативном створаживании молока, в результате приготовления творога, происходит частичный гидролиз белков казеинов. Это приводит к более полному и легкому усвоению казеинов в кишечнике ребенка [2, 3]. В экспериментах *in vitro* показано, что адсорбция и удержание кальция из козьего творога в костной ткани были сопоставимы с таковыми при назначении диеты из козьего молока (до 60% от потребленного кальция), что может косвенно свидетельствовать о высоком усвоении данного вида продукта в организме [4]. Установлено участие сохраняющихся при приготовлении в творожках компонентов молока в стимулировании развития иммунной системы, становлении переваривания и всасывания нутриентов, выработки эндогенных компонентов защиты организма от бактерий, вирусов и грибов, а также регулировании функциональных транзиторных нарушений кишечника [5]. По сравнению с прикормом, изготовленным только на растительной основе, в комбинированном прикорме (за счет молочного компонента) объем питания, содержащий то же количество калорий, может быть существенно меньше, что немаловажно для организации правильного кормления ребенка первого года жизни, исключения перекорма и предотвращения срыгиваний.

В настоящее время проблеме происхождения ингредиентов, используемых для приготовления продуктов и блюд прикорма, уделяется большое внимание. В последнее время предпочтения отдаются продуктам на основе натурального сырья, имеющим сертификат «органик» (ПО). Органическое сельское хозяйство отличается от обычного полным отказом от использования синтетических удобрений, пестицидов, регуляторов роста растений, синтетических кормовых добавок и гормонов, генетически модифицированных организмов и нанотехнологий [6]. Продукты «органик» имеют низкое содержание вредных веществ или их полное отсутствие, а также низкий уровень контаминации патогенной микрофлорой по сравнению с обычными продуктами [7–8]. Имеются данные о более высоком уровне содержания в них микро- и макроэлементов [9–10]. В нашем предыдущем исследовании установлено регулирующее влияние введения прикорма «органик» на функцию ЖКТ [11]. Была отмечена нормализация моторных нарушений, адекватное переваривание, улучшение пассажа каловых масс по кишечнику у всех детей, страдающих запорами.

Вместе с тем изучение свойств ПО, а также их влияние на укрепление здоровья и профилактику различных заболеваний у детей остаются малоизученными. В частности, практически не раскрыт вопрос о безопасности применения ПО в период реабилитации после перенесенных кишечных инфекций. В этом периоде диета должна предусматривать, с одной стороны, элиминацию продуктов, обладающих высокой прокинетической или раздражающей активностью, с другой — обязательную адекватную замену элиминированных продуктов натуральными или специализированными смесями и продуктами. Особый интерес представляет применение поликомпонентных фруктово-молочных пюре, приготовленных

с использованием так называемой «органической» технологии. Традиционно в родительской среде распространено мнение, что после окончания острого периода кишечной инфекции необходимо избегать употребления в пищу продуктов, содержащих фруктовые либо молочные компоненты во избежание учащения дефекаций и разжижения стула.

Целью настоящего исследования было оценить функциональное значение и переносимость фруктово-молочных пюре с козым творогом у детей первого года жизни.

Критерии включения детей в исследование:

- 1) практически здоровые доношенные дети обоего пола от 6 до 10 месяцев жизни, на искусственном или естественном вскармливании;
- 2) отсутствие у детей аллергических заболеваний;
- 3) отсутствие клинических признаков острого заболевания не менее 2 недель на момент введения прикорма;
- 4) согласие родителя/официального опекуна ребенка на участие ребенка в клиническом исследовании.

Критерии исключения детей из исследования:

- 1) непереносимость исследуемого продукта;
- 2) желание родителей/опекунов прекратить свое участие в исследовании;
- 3) несоблюдение родителями, опекунами правил участия в исследовании;
- 4) острые заболевания во время приема плодовоовощных пюре;
- 5) применение родителями плодовоовощного пюре других производителей, изготовленного из подобных компонентов, что и исследуемое пюре в период проведения исследования.

Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины и носило открытый, проспективный, мультицентровый характер и проводилось на основе протокола, составленного в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующих в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения исследований в ГБУЗ НСО ДКГБ № 1, КГБУЗ Дом ребенка специализированный (Барнаул), ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ, ОГБУЗ ДКБ стационар № 2. Исследование проводилось при строгом соблюдении этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации, ICH GCP и действующем законодательстве РФ.

Методология исследования

В ходе исследования уточнялся семейный и аллергологический анамнез, проводилось объективное обследование пациента. В протокол включались результаты клинического обследования: основные показатели физического развития (длина тела, масса тела, окружность груди, головы), соматический статус ребенка, оценка симптомов, возникающих при употреблении продуктов, содержащих молочный белок (CoMISS).

Регистрировали проявления диспептического синдрома: срыгивания и их частота, частота дефекаций, наличие колик, метеоризма. Макроскопическую характеристику кала оценивали по бristolской шкале кала. Оценивалась кожная симптоматика и респираторные проявления. Критерии оценки эффективности продуктов в питании детей включали показатели физического развития (в т. ч. динамика массы и длины тела, окружности головы и груди). Клиническая оценка состояния детей проводилась врачом-исследователем при каждом визите. Переносимость продукта (в т. ч. аппетит, изменение частоты и консистенции стула, а также состояние кожных покровов) оценивалась лицом, обеспечивающим уход за ребенком, ежедневно в течение 3 недель.

Ежедневный контроль состояния осуществлялся мамой/опекуном ребенка и заносился в специальный «Дневник наблюдения за ребен-

Таблица 1

Распределение детей по группам наблюдения				
	Число детей	Абрикос-банан	Банан-яблоко	Манго-банан
Грудное вскармливание	32 (25,8%)	12 (9,7%)	10 (8,1%)	10 (8,1%)
Искусственное вскармливание	60 (48,4%)	22 (17,7%)	18 (14,5%)	20 (16,1%)
Смешанное вскармливание	32 (25,8%)	10 (8,1%)	11 (8,9%)	11 (8,9%)
Итого	124 (100%)	44 (35,5%)	39 (31,4%)	41 (33,1%)

Таблица 2

Функциональные расстройства ЖКТ у наблюдаемых групп в зависимости от вида питания (доля рассчитана по числу детей, получавших тот или иной вид вскармливания)						
	Число детей	Плотный стул	Метеоризм	Колики	Срыгивания	Редкий стул
Грудное вскармливание	32	4 (12,5%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)	2 (6,25%)	3 (9,3%)
Искусственное вскармливание	60	13 (21,7%)	12 (20,0%)	15 (25,0%)	6 (10,0%)	10 (16,7%)
Смешанное вскармливание	32	6 (18,75%)	6 (18,75%)	6 (18,75%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)

ком». Контроль со стороны врача осуществлялся ежедневно, через день проводилось объективное обследование.

Характеристика группы

Открытое неконтролируемое исследование, в которое включено 125 здоровых доношенных детей в возрасте от 6 до 10 месяцев жизни без наличия аллергических заболеваний. Мальчиков было 62, девочек — 63. Досрочно выбыл из программы 1 ребенок, что связано с отказом от приема пюре.

В родословной у 63 детей были указания на аллергические заболевания у ближайших родственников, но на момент исследования у всех этих детей не отмечено признаков развития аллергических заболеваний.

На грудном вскармливании находилось — 32 ребенка, полностью искусственное вскармливание (с долей молочной смеси в рационе более 80%) получали 60 пациентов, остальные находились на смешанном вскармливании. На первом этапе проводился анализ вскармливания детей, находившихся в амбулаторных условиях, уточнение характера питания матери. На момент начала исследования дети не получали никаких медикаментозных препаратов, за исключением витамина D в профилактической дозе.

Статистическая обработка полученных количественных результатов проводилась с вычислением χ^2 — критерия согласия Пирсона (GraphPad Software, USA). Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Дети были разделены на три группы (табл. 1) и получали соответственно в течение месяца следующие разновидности фруктово-молочного пюре с козым творожком: абрикос-яблоко, банан-яблоко и манго-банан. Все сырье для производства фруктово-молочных пюре с козым творожком выращено, сохранено, переработано, упаковано с использованием «органической» технологии, готовая продукция имеет органик-сертификат Европейского Союза.

У детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, основными пищевыми продуктами являлись адаптированные смеси на основе коровьего и козьего молока. При этом ни у одного ребенка не было зафиксировано ни до, во время наблюдения и после него патологических высыпаний на коже, изменений сна.

Фруктово-молочное пюре с козым творожком всех разновидностей вводилось на фоне уже введенных в питание продуктов (каши, мясное пюре) как домашнего приготовления (47 детей), так и промышленного производства (77 детей).

У детей, включенных в исследование, при первичном осмотре были зафиксированы следующие виды функциональных расстройств ЖКТ: плотный стул (23 ребенка), метеоризм (21 ребенок), колики либо длительный беспричинный плач (26 детей), обильные срыгивания (11 детей), редкий стул (18 детей) согласно критериям CoMISS (табл. 2). При этом у 17 детей отмечалось сочетание двух симптомов, а у 8 детей — трех и более симптомов. Доля детей, имеющих функциональные нарушения на момент начала исследования в группах, получавших различный вид вскармливания, достоверно отличалась друг от друга. Можно лишь констатировать, что у детей, получавших грудное вскармливание, доля функциональных расстройств была несколько реже, чем у прочих. Тем не менее необходимо отметить, что введение (по данным анамнеза) в качестве первого прикорма так называемых «домашних» каш привело к достоверному увеличению доли детей с нарушенной плотностью стула либо частотой дефекаций в этой группе (28 детей из 47 против 13 из 77, χ^2 с поправкой Йейтса = 22,144, $p < 0,01$).

Результаты исследования

Весь предлагаемый набор органических фруктово-молочных пюре с козым творожком Бибибель дети переносили хорошо. Несмотря на то, что манго (по данным некоторых исследователей) относится в группу со средним или высоким сенсibilизирующим эффектом, негативных реакций (кожных проявлений, клиники гастроинтестинального синдрома, нарушений моторики) во всей наблюдаемой выборке при употреблении мангосодержащего пюре зафиксировано не было.

Вводимые продукты дети употребляли охотно, матери отмечали легкость введения всех вариантов фруктово-молочного пюре. Нарушения функции кишечника в ходе исследования не выявлено, характер стула и кратность у 83 детей — не изменились, а у 41 ребенка (имеющих нарушения функциональных параметров ЖКТ) показатели нормализовались. Матери особо отмечали легкость опорожнения кишечника на фоне приема фруктово-молочного пюре, отсутствие чрезмерного натуживания. Нам не удалось выявить значимых различий по динамике коррекции функциональных расстройств между детьми, входящими в различные группы по виду вскармливания, поэтому в дальнейших расчетах приведены объединенные данные для всех наблюдаемых групп.

В исследованиях разных лет имеются сообщения о возможном влиянии избыточного содержания кальция в питании на моторику толстой кишки (в частности, отмечается склонность к формиро-



Рис. 1. Динамика кишечной симптоматики у детей до и после введения фруктово-молочных пюре «органик» с козьим творогом

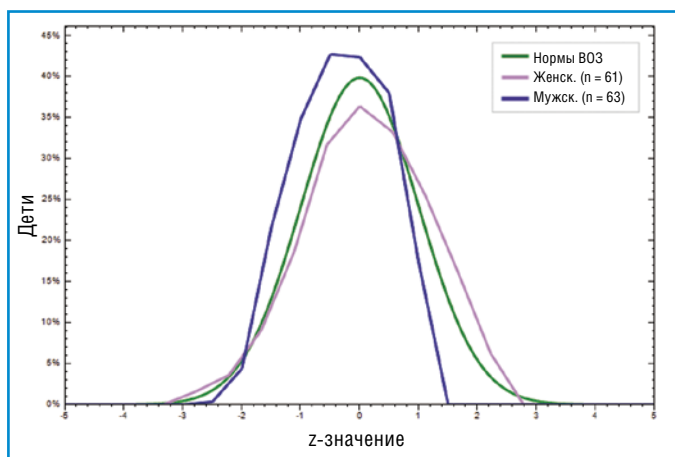


Рис. 2. Отношение веса к длине тела у наблюдаемых детей (мальчики — М, девочки — Ж) в возрасте 6–10 мес на фоне введения фруктово-молочных пюре «органик» с козьим творогом (n = 124)

ванию запоров). Учитывая, что во вводимом фруктово-молочном пюре содержится значительная доля козьего творога, который традиционно используется для обогащения рациона кальцием, нами уделялось повышенное внимание к возможному формированию функциональных расстройств, связанных с замедлением моторики. У всех детей, имевших в анамнезе склонность к запорам (опорожнение кишечника 3–5 раз в неделю) (18 детей), плотному стулу (в виде «орешков» или содержащего отдельные твердые кусочки) (23 ребенка) по данным макроскопического исследования отмечалась стабильная нормализация стула и ежедневная дефекация на фоне применения фруктово-молочного пюре. По нашему мнению, именно уникальный состав прикорма с козьим творогом, характеризующийся наличием белков казеинов козьего молока, натурального молочного жира, отсутствием пальмового масла и наличием пищевых волокон из фруктов, способствовал формированию мягкого стула и установлению адекватной частоты дефекации.

К широко распространенным проблемам у детей раннего возраста относятся колики (длительный плач) и срыгивания, сопровождающие многие функциональные нарушения, а у больных с проявлениями аллергии к белкам коровьего молока (наряду с другими клиническими проявлениями) являющиеся возможными маркерами гастроинтестинальной формы аллергии. При первом врачебном осмотре о наличии колик, длительного плача (согласно шкале CoMIS) заявили 26 родителей, метеоризма — 21 (рис. 1). По прошествии 3 недель жалоб на метеоризм, колики либо срыгивания

не зафиксировано (при анализе ежедневных дневников родителей и осмотров врача), 13 родителей отмечали наличие периодического незначительного урчания в кишечнике ребенка. Отсутствие жалоб на срыгивание у получавших прикорм с творогом детей можно объяснить не только физико-химическими свойствами продукта, такими как отсутствие раздражающих примесей, оптимальная густота и степень измельчения продукта, но и собственно присутствием в прикорме творожного компонента, полученного из козьего молока линии «органик». В недавно опубликованном рандомизированном открытом клиническом исследовании установлена статистически достоверная тесная корреляционная связь между регулярным потреблением творога и улучшением состояния ЖКТ (S.Navas-Carretero и соавт., 2013). Комбинированный прикорм за счет присутствия животного компонента (творога) с частично гидролизрованными белками и натуральным жиром козьего молока образуют в желудке мягкий творожистый сгусток, не раздражая его стенки.

Средние прибавки массы тела и роста детей на фоне получения фруктово-молочных пюре «органик» с козьим творогом соответствовали рекомендуемым нормам. Средний прирост длины тела за период исследования (3 недели) составил 1,3 см на грудном вскармливании и 1,22 см на искусственном вскармливании. Средний привес за период наблюдения (3 недели) составил 510 г на грудном вскармливании и 480 г на искусственном вскармливании, при этом как по показателям роста, так и веса достоверных различий между группами детей, получавших разные виды фруктово-молочного пюре, выявлено не было. У всех детей было отмечено гармоничное соотношение веса, роста и окружностей головы и груди на момент начала исследования. 95% детей сохранили гармоничное развитие на протяжении всего исследования (рис. 2).

Различий в гармоничности развития соответственно полу и возрасту выявлено не было. Учитывая краткий срок наблюдения (3 недели) и незначительную динамику изменения костей черепа, мы не зафиксировали значимых изменений окружности головы (данные не приводятся).

Среди детей, включенных в исследование, было зафиксировано 28 человек, перенесших острое инфекционное заболевание кишечника в период от 2 недель до месяца, предшествующих началу исследования. Несмотря на повышенную тревожность родителей, связанную с возможными побочными реакциями со стороны кишечника на введение нового продукта питания, за весь период наблюдения не было зафиксировано каких-либо расстройств, связанных с чрезмерным учащением либо патологическим разжижением стула.

При исследовании органолептических свойств фруктово-молочных пюре «органик» с козьим творогом установлено, что положительный результат использования данных пюре для прикорма отметили 100% респондентов, завершивших исследование. К наиболее важным характеристикам продукта родители относили: уникальный состав, производство из экологически чистого сырья с европейским сертификатом «органик»; отличную переносимость; вкусовые и другие органолептические свойства. Отличные вкусовые качества продукта («ребенок хорошо принимал продукт», «приятный вкус», «нравится малышу») в сочетании со снижением риска развития аллергии («не было проблем с кожей», «проявлений аллергического дерматита не было», «легко вводили прикорм») отметили все опрошенные респонденты. Интересно отметить, что примерно 60% опрошенных родителей важной характеристикой данного продукта считали отсутствие в нем пальмового масла. По окончании тестирования практически все родители намереваются сохранять тестируемый вид пюре «органик» с козьим творогом в рационе питания своих детей.

Выводы

1. Проведенные исследования показали хорошую переносимость фруктово-молочных органических пюре с козьим творогом Бибиколь, легкость введения, хорошие органолептические свойства.
2. У детей, имевших в анамнезе острые кишечные инфекции, введение в качестве прикорма поликомпонентных фруктово-молочных органических пюре с козьим творогом Бибиколь в период ремиссии не вызывает нарушений моторики кишечника, что позволяет констатировать возможность расширения рациона в достаточно ранние сроки после перенесенного заболевания.
3. Показано регулирующее влияние введения фруктово-молочных органических пюре с козьим творогом Бибиколь на функцию ЖКТ, проявляющееся в виде нормализации моторных нарушений (колики, срыгивания, метеоризм), адекватного переваривания.
4. Фруктово-молочные органические пюре Бибиколь безопасны, отличаются высоким качеством и могут быть рекомендованы детям с функциональными нарушениями кишечника (в т. ч. колики, срыгивания, метеоризм, запоры). ■

Литература

1. Детское питание. Руководство для врачей / Под ред. Тутельяна В. А. и Коня И. Я. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. 744 с.
2. MIYCN Working Group — Subgroup on Formulation Guidelines. Formulations for fortified complementary foods and supplements: Review of successful products for improving nutritional status of infants and young children // Food and Nutrition Bulletin. 2009, June, 30 (2): S239–255.
3. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of milk proteins // Am J Clin Nutr. 2003, 77: 1537–1543.
4. Buchowski M. S., Sowizral K. C., Lengemann F. W., Van Campen D., Miller D. D. A comparison of intrinsic and extrinsic tracer methods for estimating calcium bioavailability to rats from dairy foods // J Nutr. 1989, 119 (2): 228–234.
5. Hoppe C., Andersen G. S., Jacobsen S., Molgaard C., Friis H., Sangild P. T., Michaelsen K. F. The use of whey or skimmed milk powder in fortified blended foods for vulnerable groups // J Nutr. 2008; 138: 145 S-161 S.
6. European Council. Council Regulation (EEC) No 2092/91 of 24 June 1991 on organic production of agricultural products and indications referring thereto on agricultural products and foodstuffs. 2005.
7. Garro R. T., Waage S., Sviland S. et al. Reproductive Performance, Udder Health, and Antibiotic Resistance in Mastitis Bacteria isolated from Norwegian Red cows in Conventional and Organic Farming // Acta Veterinaria Scandinavica. 2010, 52: 11–24.
8. Schmied E. M., Bauer J. Comparative analysis of antibiotic resistance characteristics of Gram-negative bacteria isolated from laying hens and eggs in conventional and organic keeping systems in Bavaria, Germany // Zoonoses Public Health. 2008, 55 (7): 331–341.
9. Benbrook C. M., Butler G., Latif M. A. et al. Organic Production Enhances Milk Nutritional Quality by Shifting Fatty Acid Composition: A United States–Wide, 18-Month Study // PLoS ONE. 2013, 8 (12): e82429.
10. Palupi E., Jayanegara A., Ploeger A. et al. Comparison of nutritional quality between conventional and organic products: a meta-analysis // J Sci Food Agric. 2012, 92: 2774–2781.
11. Казначеев К. С., Казначеева Л. Ф., Скидан И. Н., Волохова К. С., Чеганова Ю. В., Дубровина Л. Н., Коновалова О. Н. Пилотное исследование использования продуктов класса ОРГАНИК в питании детей с атопическим дерматитом // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2015, 3: 98–103.



АДАПТИРОВАННЫЕ СМЕСИ НЭННИ®

— единственные полностью адаптированные заменители грудного молока для вскармливания детей с рождения, сохраняющие диетические преимущества натурального козьего молока:

- особый состав белка с низким содержанием альфа-s1-казеина и бета-лактоглобулина,
- натуральный молочный жир и смесь высококачественных растительных масел без добавления пальмового масла,
- функциональные компоненты цельного козьего молока (природные олигосахариды, нуклеотиды, полиамины, компоненты мембран жировых глобул).

АДАПТИРОВАННЫЕ СМЕСИ НЭННИ® — единственные в мире формулы на основе козьего молока, которые прошли полномасштабные клинические исследования как в России, так и за рубежом.

Одобрены Европейской комиссией по безопасности пищевых продуктов в качестве адекватного питания для детей первого года жизни.

РЕКОМЕНДОВАНЫ:

- для обеспечения естественного роста и развития,
- для формирования и поддержания здорового пищеварения и нормального микробиоценоза,
- на этапе диетотерапии у детей с пищевой аллергией.

горячая линия 8 800 200 888 0

www.bibicall.ru

Реклама

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.09–09.10	2 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	09.10–03.11	1 мес
Дерматоскопия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.10–23.10	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	30.10–27.11	0,5 мес
Кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Кардиологи	14.09–09.11	1 мес
Кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Кардиологи	11.10–06.12	2 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терпевты	30.10–22.12	2 мес
Педиатрия	РНИМУ, кафедра поликлинической и социальной педиатрии ФДПО, Москва	Педиатры	20.11–15.12	1 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	РНИМУ, кафедра терапии и семейной медицины ФДПО, Москва	Врачи общей практики (семейной медицины)	30.10–22.12	2 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	11.09–06.10	1 мес
Неонатология	РНИМУ, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи	13.11–08.12	1 мес
Детская эндокринология	РМАПО, кафедра детской эндокринологии, Москва	Детские эндокринологи	02.10–28.10	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва	Терапевты	04.10–31.10	1 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	29.09–26.10	1 мес
Психотерапия	РМАПО, кафедра психотерапии и сексологии, Москва	Психотерапевты	30.11–27.12	1 мес

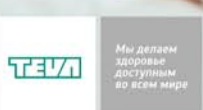
инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа); папилломавирусная инфекция гениталий.
Полная информация – см. Инструкцию по применению). Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль; головокружение; слабость; боль в суставах; обострение подагры. Сроки годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту, без рецепта. Рег. номер: П N015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки****



За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru
*Изопринорекс – малоотоксичное вещество, не влияющее на функции здоровых клеток, с хорошей переносимостью (4); **Изопринорекс обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью (1), способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, тем самым снижая потребность в дальнейшем использовании симптоматических ЛС (2), уменьшает применение антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов – на 78,3% (3); Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринорекс; *Осидак Л.В., Обращцова Е.В. – Лечащий врач. – 10, 2012; *Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., и др. – Справочник поликлинического врача. – №9, – 2010; *Булгакова В.А., Лечащий врач, 08/2012

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-0020024 от 18 октября 2011 ISPR-RU-00209-DOK-PHARM-29032018

простуда без призраков
осложнений*



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует 2 вида
иммунитета^{1,2}



* 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. 1. Шмидт Р.Ф. ред. 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 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 (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал[®] или Бронхо-Мунал[®] П).

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 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 частыми проявлениями побочного действия являются 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.

SANDOZ A Novartis Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1702597526

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ