

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2017

Симпозиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Онихомикоз
- Красный плоский лишай
- Кольцевидная эритема Дарье
- Тяжелый резистентный псориаз
- Витилиго
- Поздний кардиоваскулярный сифилис

Коллоквиум



ИНФЕКЦИИ. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

- Риккетсиозная лихорадка у детей
- Острые респираторные инфекции
- Диагностика кори
- Персонифицированная медицина в клинике инфекционных болезней
- Поражения миокарда на фоне острых инфекционных заболеваний

Страничка педиатра

- Дети, рожденные с низкой и экстремально низкой массой тела
- Острый бронхит и внебольничная пневмония у детей

Актуальная тема

- Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза
- Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии
- Терапия больных полипозным риносинуситом
- Подготовка к коронарному шунтированию в зависимости от психоэмоционального статуса пациентов

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

ДЫШИ. ЖИВИ. БУДЬ ЗДОРОВ

ТАФЕН® НАЗАЛЬ

Будесонид



- Профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов¹
- Профилактика и лечение вазомоторных ринитов¹
- Носовые полипы¹

МОНТЕЛАР®

Монтелукаст



- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2-х лет^{2,*}
- Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита²
- Предупреждения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой²
- Лечение бронхиальной астмы у пациентов старше 6 лет с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте^{2,**}

Реклама

Краткие инструкции по медицинскому применению препаратов Монтелар® и Тафен® НАЗАЛЬ:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: ТАФЕН® НАЗАЛЬ

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Спрей назальный дозированный. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Глюкокортикостероид. для местного применения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; носовые полипы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к будесониду или вспомогательным веществам препарата; активная форма туберкулеза легких; период лактации; детский возраст до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3-х месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой, носовое кровотечение. Раздражение слизистой оболочки полости носа, чиханье после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа, кровавые выделения из носа, сухость слизистой оболочки горла.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: МОНТЕЛАР®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Монтелукаст. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные 4 и 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей и взрослых, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (от 2-х лет и старше). Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у пациентов в возрасте 2 лет и старше. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг) и до 6-ти лет (для дозировки 5 мг); фенилкетонурия (для дозировки 4 мг и 5 мг); редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 15 лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой 10 мг). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: Назначение препарата Монтелар® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат Монтелар® принимают внутрь 1 раз/сут, перед сном. Препарат назначается детям под наблюдением взрослых. Для детей от 2 лет до 5 лет: одна жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки, перед сном. Для детей от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки, перед сном. Для лечения бронхиальной астмы, облегчения симптомов аллергического ринита у детей от 15 лет и взрослых: по 1 таблетке 10 мг 1 раз в сутки перед сном. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Головная боль; инфекции верхних дыхательных путей; сыпь; боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, панкреатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, (АСТ); гипертермия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется продолжать прием монтелукаста и после достижения значимого улучшения. Монтелукаст не рекомендуется применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении бронхиальной астмы пациентам следует применять лекарственные препараты экстренной помощи для купирования приступов (ингаляционные бета2-адреномиметики короткого действия). Таблетки жевательные содержат краситель красный очаровательный (Allura red), что может вызвать аллергические реакции.

¹ Инструкция по применению препарата Тафен® НАЗАЛЬ. ² Инструкция по применению препарата Монтелар®.

* для детей 2-х лет и старше применяется дозировка 4 мг, 6-14 лет - 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг. ** для детей 6-14 лет применяется дозировка 5 мг, для детей, старше 15 лет и взрослых - 10 мг.

Medical Journal Лечащий Врач

№11 ноябрь 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

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 — 10.11.2017 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 коллеги!

Много событий происходит в нашей стране, но хотела бы обратить ваше внимание на одно мероприятие, которое стартовало еще в 2016 году. Это Межрегиональная стратегическая сессия заслуженных врачей Российской Федерации. В 2016 году были проведены пилотные сессии в Москве, Московской области и Центральном федеральном округе. В мае 2017 года сессия прошла в Санкт-Петербурге, а в октябре — в Ставрополе. Врачи ищут решения, которые могли бы улучшить наше здравоохранение, ведь люди, принимающие участие в этих сессиях, — профессионалы самого высокого уровня, знающие проблемы изнутри. Подробнее об этом вы можете узнать из раздела «Новости».

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

Лечащий Врач

Ноябрь 2017, № 11

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты.....	6
Achievements, developments, facts	6
Особенности современного течения и терапии онихомикоза/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова	7
The features of modern course and therapy of onychomycosis/ E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova	7
Изучение влияния активности биаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных/ Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова ...	11
Study of influence of biamine activity on development of lichen planus, taking into account the clinical course of this disease/ L. A. Yusupova, K. F. Khairtudinova	11
Кольцевидная эритема Дарье у ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства/ Е. Н. Ефанова, Л. Л. Катаначова, Ю. Э. Русак, Н. Н. Камка	14
Erythema annulare Daria in the child against the background of viral hepatitis a and shigelloses of bacteria/ E. N. Efanova, L. L. Katanachova, Yu. E. Rusak, N. N. Kamka.	14
Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза/ Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Е. В. Гришаева.	17
Experience of secukinumab drug application in the treatment of severe resistant psoriasis/ N. V. Kungurov, N. V. Zilberberg, M. M. Kokhan, Yu. V. Keniksfest, E. V. Grishaeva	17
Особенности патогенеза и терапии больных витилиго/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова	24
Pathogenesis and therapy of patients with vitiligo/ E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova	24
Современное состояние проблемы позднего кардиоваскулярного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева	26
Current state of the problem of late cardiovascular syphilis/ G. I. Mavlyutova, L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva	26
Под стекло	30
Under the glass	30
Клиническое значение показателей микробицидной системы лейкоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой детей/ О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко	32
Clinical meaning of indicators of the microbicidal system of leukocytes in patients with Astrakhan rickettsial fever in children/ O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko	32

Коллоквиум

Colloquium

Применение OM-85 в остром периоде для лечения острых респираторных инфекций: иммунологические механизмы и обоснование/	
A. B. Karaulov	37
Application of OM-85 in acute period for treatment of acute respiratory infections: immunologic mechanisms and substantiation/ A. V. Karaulov	37
Критерии дифференциальной диагностики кори на догоспитальном этапе/	
T. A. Ruzhentsova, D. A. Havkina, P. V. Chukhlyaev	40
Criteria for differential diagnostics of measles at the pre-hospital stage/	
T. A. Ruzhentsova, D. A. Havkina, P. V. Chukhlyaev	40
Стратегия персонифицированной медицины в клинике инфекционных болезней/	
A. A. Плоскирева, А. В. Горелов	43
Strategy of personified medicine in the clinic of infectious diseases/	
A. A. Ploskireva, A. V. Gorelov	43
Поражения миокарда на фоне острых инфекционных заболеваний у подростков/	
T. A. Руженцова, А. В. Горелов, Р. В. Попова, Ю. Н. Хлыповка	46
Myocardial lesions on the background of acute infectious diseases in teenagers/	
T. A. Ruzhentsova, A. V. Gorelov, R. V. Popova, Yu. N. Khlypovka	46
Катамнез на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела/ М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова	51
Catamnesis in the first year of life of children born with low and extremely low body weight/ M. P. Yakovenko, E. I. Kleshchenko, D. A. Kayumova	51
Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей/ Л. Ф. Галимова, О. И. Пикуза, З. Я. Сулейманова, А. М. Закирова, Е. А. Самороднова	55
The indicating role of cellular content in nasal secretions in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children/ L. F. Galimova, O. I. Pikuza, Z. Ya. Suleymanova, A. M. Zakirova, E. A. Samorodnova	55
Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»/ М. А. Репина, Л. П. Папаян, Т. В. Вавилова, И. Е. Зазерская, М. С. Зайнулина, Т. М. Корзо, С. А. Бобров, Е. А. Корнюшина	57
Inter-disciplinary advisory council on development of recommendations (protocol) on «Guiding pregnant women with the risk of thrombosis and pregnancy complications against the background of activation of hemostasis system»/ M. A. Repina, L. P. Papayan, T. V. Vavilova, I. E. Zazerskaya, M. S. Zaynulina, T. M. Korzo, S. A. Bobrov, E. A. Korniyushina	57
Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы/ Ю. А. Дылева, О. В. Груздева, Е. Г. Учасова, А. А. Кузьмина, В. Н. Каретникова	65
Stimulating growth factor of ST2 in cardiology: the present and prospects/ Yu. A. Dyleva, O. V. Gruzdeva, E. G. Uchasova, A. A. Kuzmina, V. N. Karetnikova	65
Возможности противовоспалительной терапии больных полипозным риносинуситом/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Д. М. Пшонкина	72
Possibilities of anti-inflammatory therapy of patients with polyposis rhinosinusitis/ V. M. Svistushkin, G. N. Nikiforova, D. M. Pshonkina	72
Клинико-психологическая характеристика пациентов с ИБС перед подготовкой к коронарному шунтированию в зависимости от их психоэмоционального статуса/ А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, М. С. Яницкий, А. В. Серый, О. Л. Барбараш	76
Clinical-psychological characteristics of patients with CHD before preparation for coronary bypass depending on their psycho-emotional status/ A. V. Solodukhin, O. A. Trubnikova, M. S. Yanitsky, A. V. Sery, O. L. Barbarash	76
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

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. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

4–8 декабря 2017



За здоровую жизнь

VIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

27-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

11-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры
1-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

www.mte-expo.ru

Реклама 12+



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения

 **ЭКСПОЦЕНТР**

Межрегиональная стратегическая сессия заслуженных врачей РФ по СКФО и ЮФО

11 октября в Ставрополе подвели итоги двухдневной Межрегиональной стратегической сессии заслуженных врачей Российской Федерации в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, проведенной по инициативе Ассоциации заслуженных врачей РФ при поддержке полномочных представителей Президента РФ в СКФО и ЮФО, Министерства здравоохранения РФ, Социальной платформы ВПП «Единая Россия», Агентства стратегических инициатив.

В течение 10 и 11 октября около 150 заслуженных врачей из большинства субъектов двух федеральных округов, а также представители региональных властей, территориальных органов управления здравоохранения и социальной сферы, медицинских вузов, общественных организаций, объединений пациентов и бизнес-сообщества приняли участие в формировании дорожной карты «Медицина народного доверия» по реализации основных задач в сфере охраны здоровья.

Третья по счету, после ЦФО и СЗФО, сессия АЗВ РФ в Ставрополе стала первой в ряду мероприятий, объединяющих заслуженных врачей соседних федеральных округов на одной дискуссионной площадке, отметила заместитель председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике, сопредседатель Социальной платформы ВПП «Единая Россия» Л.П.Кононова. Этот эксперимент доказал свою состоятельность и станет новым форматом предстоящих стратегических сессий в оставшихся федеральных округах накануне проведения Общероссийского съезда Ассоциации заслуженных врачей России в феврале 2018 года, заявила Л.П.Кононова.

Главная цель деятельности АЗВ РФ — создание признанной обществом эффективной и безопасной национальной системы охраны здоровья, основанной на уважении чести и достоинства граждан. Президент Ассоциации заслуженных врачей Российской Федерации В.И.Егоров уверен, что этот ориентир достижим.

Первостепенной задачей дорожной карты «Медицина народного доверия» является настройка всей системы здравоохранения в достижении истинной цели — предоставлении доступной, эффективной, безопасной и качественной медицинской помощи гражданам РФ.

Результатом коллективного труда участников 11 тематических секций стали дорожные карты по таким направлениям, как «Народное доверие в сфере охраны здоровья как фактор обратной связи с населением», «Наставничество в медицинской среде», «ОМС — вопросы, проблемы, решения», «Новая стратегия взаимодействия в рамках 4П-медицины», «Экспертная деятельность Ассоциации заслуженных врачей РФ», «Доступная медицина — разработка, создание и содействие внедрению в практику здравоохранения новых медицинских услуг на базе эффективных и безопасных медицинских технологий, смягчение барьеров при их внедрении в систему ОМС», «Снижение бюрократизации медицины», «Осознанное управление здоровьем», «Культура питания — основа здоровья нации», «Здоровые дети — здоровая Россия», «Орфанные (редкие) заболевания».

Псориаз и нужды пациентов

24 октября в Москве в преддверии Всемирного дня борьбы с псориазом по инициативе компании «Новартис Фарма» состоялось интерактивное мероприятие для журналистов и блогеров «Невидимое становится видимым», цель которого — привлечение внимания к наиболее острым проблемам, связанным с данным заболеванием.

Псориаз — это распространенное неинфекционное аутоиммунное заболевание, которым страдает более 125 млн человек по всему миру. В России, согласно официальным данным, насчитывается порядка трех миллионов больных псориазом.

Псориаз — устойчивое хроническое заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни пациента и способное вызвать сопутствующие заболевания. По данным современных исследований примерно

у 30% пациентов с псориазом выявляется псориатический артрит — состояние, при котором наблюдается поражение суставов, сопровождающееся развитием тяжелых симптомов, включая боль, скованность движений и необратимые повреждения суставов.

Д.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Л.С.Круглова прокомментировала: «Существует множество мифов о данном заболевании, которые связаны прежде всего с тем, что псориаз заразен. Важно еще раз сказать: нет, псориазом нельзя ни заразить, ни заразиться. Это хроническое неинфекционное заболевание, которое зависит от генетической предрасположенности. Проявиться псориаз может в любом возрасте, но чаще всего заболевание поражает совсем молодых людей. К сожалению, псориаз неизлечим, но у современной медицины есть средства, позволяющие поставить заболевание под контроль и существенно повысить качество жизни пациентов».

По словам пациентов, очень важно, какой будет реакция окружающих на состояние больного псориазом, смогут ли они разглядеть за болезнью человека и не побоятся при встрече пожать ему руку, по-дружески обнять, принять на работу, влюбиться и так далее. От этого будет зависеть, сможет ли человек с псориазом почувствовать себя уверенно: включенной в социум личностью.

М.А.Самушина, д.м.н., психолог, подтвердила: «Пациенты с псориазом часто стыдятся своего состояния. Кроме того, психологический стресс в сочетании с болью и иммунопатологическими нарушениями может привести к развитию депрессии, тревожным состояниям, социофобии даже у тех пациентов, которые не испытывают субъективного психологического дискомфорта от наличия заболевания. Это говорит о том, что пациентам с псориазом может быть необходима квалифицированная психологическая помощь».

50% детей с ИТП становятся инвалидами

18 октября в Москве прошел II Всероссийский форум по идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), на котором специалисты озвучили основные итоги мониторинга лечения этого редкого заболевания. Ключевой проблемой по мнению экспертов является дефицит финансирования для покрытия потребности в лекарственных препаратах у больных ИТП, который составляет не менее 30%. Высоким остается уровень инвалидизации пациентов с ИТП — 38%, а у детей до 50%. Особенно настораживает то, что субъектам РФ не хватает средств для удовлетворения потребности в ЛП даже у детей.

ИТП — это редкое (орфанное) заболевание, которое характеризуется снижением числа тромбоцитов в крови при нормально функционирующем костном мозге. Заболевание входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации № 403 и финансируется из региональных бюджетов. По данным Министерства здравоохранения РФ на начало 2017 года в Федеральном регистре пациентов с редкими заболеваниями насчитывалось 3924 пациента с ИТП, из них 816 — дети до 18 лет.

Ю.Жулёв, сопредседатель Всероссийского союза пациентов, отметил: «К сожалению, зачастую регионы просто не имеют необходимых финансовых ресурсов для обеспечения потребностей пациентов с ИТП. К концу III квартала 2017 года субъекты потратили на обеспечение пациентов бюджеты, соизмеримые с бюджетами 2016 года и столкнулись с реальной проблемой полного отсутствия дальнейшего финансирования закупок ЛП для граждан». Остановка лечения даже на короткое время является фактором угрозы жизни. Заместитель главного врача по гематологии ГКБ им. С.П.Боткина д.м.н., проф. В.Птушкин: «В подавляющем большинстве случаев происходит быстрое и резкое падение тромбоцитов с пропорционально высоким риском тяжелых кровотечений». Вместе с тем в тех регионах, где налажена система снабжения пациентов ИТП современными препаратами, качество жизни пациентов позволяет им не только избежать инвалидизации, но и полноценно работать.

Особенности современного течения и терапии онихомикоза

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор
З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук
Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные об онихомикозе, распространенном заболевании ногтевой пластинки, пораженной патогенными или условно-патогенными грибами. Приводятся патогенетические и триггерные факторы, способствующие возникновению и ухудшению клинической симптоматики. В статье раскрываются данные о критериях диагностики, клинической картине и вариантах терапии этих больных.

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

Abstract. The article provides data on the onychomycosis, a wide-spread lesion of the nail plate affected by pathogenic or opportunistic fungi. Pathogenic and trigger factors that contribute to the emergence and worsening of the clinical symptoms of the disease are given. The article describes the data on diagnostic criteria, clinical picture and treatment options for these patients.

Keywords: onychomycosis, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment.

Онихомикоз — широко распространенное инфекционное поражение ногтевой пластинки, вызываемое патогенными или условно-патогенными грибами. По данным разных авторов онихомикозом страдают от 8% до 26,9% населения всего мира, составляя в структуре дерматологической патологии до 24% [1–3]. Распространенность онихомикоза у взрослого населения старше 40 лет достигает 30%, а в возрастной группе старше 70 лет — 50% и более [4, 8]. Вместе с тем в последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости онихомикозом, что связано не только с биологическими особенностями возбудителей, их разнообразием и высоким уровнем распространенности в природе, но и значительной контагиозностью, улучшением диагностики, а также количественным увеличением экзогенных и эндогенных факторов, предрасполагающих к развитию микотической инфекции. Именно от этих факторов или их совокупности зависит развитие заболевания, так как на протяжении жизни каждый человек неоднократно контактирует с возбудителями онихомикозов (больными, миконосителями и предметами, которые инфицированы грибами), однако не у всех в последующем формируется патология. Среди множества внутренних и внешних факторов, способствующих ее развитию, необходимо отметить: эндокринопатию (сахарный диабет, ожирение, заболевание щитовидной железы), нарушение кровоснабжения конечностей (сердечная недостаточность, ангиопатии различного генеза, облитерирующий эндоартериит, варикозное расширение вен, болезнь Рейно, лимфостаз и др.), снижение иммунитета, длительный прием лекарственных средств (антибиотики, кортикостероиды, цитостатики), деформацию и аномалии развития стоп (плоскостопие, узость межпальцевых промежутков стоп и др.), изменение структуры ногтя вследствие дистрофических процессов различной этиологии или механической травмы ногтя, гипергидроз, неудобную обувь и др. Микозы стоп с онихомикозом зачастую являются

семейной инфекцией. Нередко старшая возрастная группа, избегающая активного лечения своего заболевания, является резервуаром и постоянным источником распространения инфекции для окружающих. По данным отечественных исследователей семейное распространение *Trichophyton rubrum* достигает 87,7–88%, что позволяет рассматривать онихомикозы как внутрисемейную инфекцию [15]. В значительной степени распространению микозов стоп среди городского населения способствует большая скученность проживания, наличие общественных бассейнов, бань, саун, фитнес-клубов, спа-центров, массажных и педикюрных кабинетов, где отсутствует необходимая дезинфекция. Это лишний раз свидетельствует о том, что микотические заболевания являются «болезнями прогресса и цивилизации» [17]. Существует мнение, что онихомикоз, вызванный красным трихофитом (*Trichophyton rubrum*), генетически обусловлен и передается по аутосомно-доминантному типу [4, 18].

В настоящее время насчитывается около 50 видов грибов, которые могут инфицировать ногтевую пластинку, однако ведущую роль в этиологии онихомикозов играют дерматомицеты рода *Trichophyton*, являясь возбудителями 76,9–91,3% онихомикозов стоп и 36,4% онихомикозов кистей [5]. Вызывают изменение ногтевых пластинок как антропофильные дерматомицеты: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum*, так и зоофильные, как *Trichophyton verrucosum*. Вместе с тем значительна роль в микотической патологии ногтевых пластинок дрожжевых грибов и плесени, увеличение встречаемости обусловленного им онихомикоза в последние 10 лет отмечают исследователи из разных стран [7]. Так, при онихомикозе кистей/стоп выявляются *Candida albicans* в 44,5%/0,7–8,3%, плесени (*Scopulariopsis* spp., *Scytalidium* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp.) в 16,5%/8–14% случаев соответственно [5, 6]. При этом отмечается высокий уровень их патогенности, не уступающей грибам-дерматофитам, особенно ярко проявляющийся у таких возбудителей онихомикоза, как *Candida* spp., *Penicillium brevicaulis* [10]. Нередки и микст-

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

поражения ногтевых пластинок сразу несколькими видами грибов, что необходимо учитывать при выборе этиотропной терапии. Согласно ряду исследований наиболее часто регистрируются сочетания двух видов дерматомицетов, дерматомицет и дрожжи, дерматомицет и плесень, дрожжи и плесень в 38,1%, 13,5%, 12,3%, 11,2% случаев соответственно. В 8–10% случаев отмечаются сочетания трех и более видов грибов [5, 6].

Развитие онихомикоза начинается с проникновения возбудителя (чаще всего *Trichophyton rubrum*) в ноготь, ногтевое ложе и матрикс из очага инфекции на коже из-под дистального, бокового валика. В редких случаях *Trichophyton rubrum*, который может диссеминировать в организме лимфогематогенно, проникает в ноготь с проксимальной его части. Значительно чаще начало онихомикоза с проксимальной части обусловлено *T. mentagrophytes var. interdigitale* (поверхностный белый онихомикоз) или кандидоинфекцией. Дерматомицеты, как активные патогены, имеют разнообразные факторы агрессии в виде рецепторов прилипания и особые ферменты кератиназы, коллагеназы, липазы, с помощью которых они разлагают вещества рогового слоя до тех субстанций, которые они могут усвоить. Под действием инфекции с течением времени происходит постепенное разрушение ногтевой пластинки, в которой возникают небольшие щели, образуются полости, а иногда и каналы, проходящие через весь ноготь. В щелях и полостях внутри и под ногтевой пластинкой создаются благоприятные условия для жизни грибковой колонии, которые представляют собой ниши для дальнейшего развития инфекции. Постепенно возникает расслоение ногтевой пластинки и отсоединение ее от ногтевого ложа. В ответ на микотическую инвазию развивается подногтевой гиперкератоз, происходит утолщение ногтя или разрушение ногтевой пластинки, усиливаются явления онихолизиса и происходит проксимальное распространение микотического процесса, вплоть до матрикса. Чем медленнее растет ноготь, тем быстрее распространяется инфекция. У пожилых в связи со снижением скорости отрастания ногтя происходит значительное ускорение процесса поражения ногтей и усиление всех клинических симптомов онихомикозов [19, 20].

Поражение ногтевой пластинки при грибковом заболевании характеризуется следующими основными клиническими признаками: изменением цвета, утолщением, крошением или разрушением. Изменение цвета обусловлено расположенными между ногтевой пластинкой и ногтевым ложем возбудителями-дерматомицетами, другими микробами, а также слущенными клетками кожи и другими веществами. Утолщение ногтя, как правило, вызвано гипертрофией не столько самой ногтевой пластинки, сколько ногтевого ложа. Подногтевой гиперкератоз — усиленное ороговение ногтевого ложа — является реакцией на внедрение грибка. Прогрессирование инфекции приводит к расслоению ногтевой пластинки и онихолизису. Мицелии гриба проникают в разные отделы ногтя и вызывают его дистрофические изменения. Крошение ногтя, то есть разрушение ногтевой пластинки от свободного края, может происходить и в начале инфицирования грибковой инфекцией. Как правило, разрушение ногтя наблюдается одновременно с утолщением [20, 21].

Общепризнанной классификации онихомикоза не существует. В соответствии с клиническими изменениями выделяются три типа поражений ногтевой пластинки: нормотрофический, гипертрофический и онихолитический (разработана А. М. Ариевичем, 1967). При первом варианте сохранены конфигурация и толщина ногтя, но в нем появляются белые или желтые пятна и полосы, которые нередко сливаются между собой и занимают значительную часть ногтя. При гипертрофическом типе преобладают явления подногтевого гиперкератоза с утолщением, расслоением,

разрушением со свободного края ногтевой пластинки, которая при этом становится грязно-желтого цвета. Онихолитический тип характеризуется истончением ногтевой пластинки, онихолизисом со свободного края и изменением цвета в грязно-серый [9]. В настоящее время все шире применяется отечественными дерматологами классификация, предложенная N. Zaias в 1972 г. В ее основе лежат различные варианты проникновения и распространения гриба-патогена в ногтевой пластинке. В ней выделены четыре формы: дистально-латеральная подногтевая; поверхностная белая; проксимальная подногтевая; тотальная дистрофическая. Дистально-латеральная форма встречается наиболее часто и характеризуется началом изменения ногтя со свободного края. Пластинка теряет свою прозрачность, становится белесовато-серо-желтой, крошится, утолщается. Процесс медленно прогрессирует, продвигаясь к проксимальной части ногтя, постепенно захватывая всю поверхность ногтя. Длительное течение микоза сопровождается вовлечением в процесс матрикса, приводящим к развитию дистрофии ногтя. При поверхностной белой форме поражается только дорсальная поверхность ногтевой пластинки. Патогномоничным симптомом этой формы является образование небольших белых пятен и полосок, которые со временем увеличиваются в размерах, сливаются и становятся охряно-желтыми. Как правило, поражение охватывает только ногтевые пластинки I (реже V) пальца стопы. Проксимальная подногтевая форма чаще вызывается *Candida albicans*. Процесс начинается с паронихии, а ноготь вовлекается постепенно. Эта форма, как правило, наблюдается у женщин и поражает ногтевые пластинки кистей (обычно правой). Поражение ногтя характеризуется онихолизисом, изменением цвета, деформацией, начинающейся в области полулуния, при вовлечении матрикса наблюдаются дистрофические изменения ногтя. При выраженном повреждении матрикса ногтевая пластинка может полностью отторгнуться. Проксимальная форма онихомикоза, вызываемая *Trichophyton rubrum*, начинается с появления в области полулуния ногтя белого пятна, со временем продвигающегося к свободному краю ногтя. Ногтевая пластинка приобретает грязно-желтый оттенок, утолщается, в запущенных случаях происходит онихолизис. Тотальная дистрофическая форма обычно является финалом развития длительного и нелеченого онихомикоза стоп и развивается из предшествующих трех. Она характеризуется поражением нескольких или большинства ногтевых пластинок стоп, реже кистей. Ногти выглядят резко утолщенными или частично разрушенными, грязно-желтого цвета, с неровной поверхностью и выраженным подногтевым гиперкератозом. Доминируют дистрофические изменения ногтевой пластинки (истончение, разрушение или развитие онихогрифоза, койлонихии) [20, 24].

Клинический диагноз микоза ногтей, как любое инфекционное заболевание, должен быть подтвержден обнаружением в патологическом участке возбудителя, что осуществляется чаще с помощью классических методов исследования: микроскопического (КОН-микроскопия) и культурального (посев с выделением и изучением культуры выросшего гриба). При этом для подтверждения клинического диагноза онихомикоза в повседневной практике врачей считается достаточным положительный результат, полученный с помощью хотя бы одного из этих регламентированных методов, при использовании обоих из них [14]. Однако эффективность использования данных методов, по данным многочисленных исследований зарубежных и отечественных авторов, редко достигает 70%, в среднем составляя около 50% [12, 13]. Недостаточная эффективность применяемых методов классической лабораторной диагностики в установлении диагноза онихомикоза определяется и спецификой возбудителя заболевания, и погрешностями, допускаемыми как на уровне сбора

Не забудьте выписать любимый журнал

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/



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

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

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 12

(наименование платежа)

Кассир

(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 12

(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

материала для исследования, так и нарушениями условий культивирования флоры. С целью повышения результативности диагностики (что крайне важно для подтверждения диагноза онихомикоза, проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями ногтевой пластинки и назначения обоснованной терапии больных данного профиля) в последние годы в нашей стране и за рубежом стал с большим успехом применяться для диагностики онихомикоза молекулярно-генетический метод — полимеразная цепная реакция. Он позволяет в течение суток выделить ДНК и установить вид возбудителя — микромицета. Высокая чувствительность (около 94% [16]), приемлемые организационные и экономические технологии дают возможность надеяться на активное внедрение данного метода в клиническую практику, который в настоящее время не имеет столь широкого практического применения.

Общепризнано, что залог эффективной терапии определяется тремя составляющими: точным диагнозом, рационально подобранной терапией и комплаентностью [11]. Терапия больных онихомикозом должна быть комплексной, направленной как на эрадикацию возбудителя, так и коррекцию фоновых состояний. Этиотропное лечение проводится в виде монотерапии с использованием только наружных антимикотиков (при условии поражения единичных ногтевых пластин с дистального или боковых краев на 1/3–1/2 пластины) или применения антифунгальных препаратов системного действия (если в процесс вовлечен матрикс ногтя, при тотальном поражении ногтевых пластинок, при поражении ногтей на кистях и стопах, а также при наличии поражения более 2–3 ногтей). Более высокая эффективность, особенно при тотальном поражении ногтей, отмечается при комбинированной терапии с последовательным или одновременным применением противогрибковых препаратов системного и местного действия.

К системным препаратам, используемым в настоящее время для лечения онихомикозов у взрослых, относятся: итраконазол (200 мг перорально 2 раза в сутки после еды в течение 7 дней, повторный курс — через 3 недели, в течение 3 месяцев при микозе ногтей кистей и в течение 4 месяцев при микозе ногтей стоп), тербинафин (250 мг перорально 1 раз в сутки после еды в течение 3 месяцев при онихомикозе кистей и в течение 4 месяцев при онихомикозе стоп), кетоконазол (400 мг перорально 1 раз в сутки в первый день терапии, далее — 200 мг 1 раз в сутки после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 месяцев)) и флуконазол (150 мг перорально 1 раз в неделю после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 месяцев)). Флуконазол эффективен при онихомикозе кистей и стоп без поражения матрикса. У детей — тербинафин (детям с массой тела более 40 кг — 250 мг 1 раз в сутки перорально после еды; с массой тела от 20 до 40 кг — 125 мг в сутки перорально после еды, с массой тела менее 20 кг — 62,5 мг в сутки в течение 2–3 месяцев при онихомикозе кистей и в течение 3–4 месяцев при онихомикозе стоп) [22–26].

Таким образом, представленная линейка дает возможность проводить этиологическое и патогенетически обоснованное воздействие на разных этапах микотического процесса.

В заключение необходимо отметить, что успех терапии больных онихомикозом зависит от многих факторов, включающих в себя как можно более раннюю диагностику, рациональное назначение средств местного и/или системного действия и, конечно, тесного взаимодействия врача и пациента, с соблюдением всех требований лечения и мер по профилактике повторного заражения. ■

Литература

1. Cham P. M., Chen S. C., Grill J. P., Warshaw E. M. Validity of self-reported nail counts in patients with onychomycosis: A retrospective pilot analysis // J Am Acad Dermatol. 2008; 58 (1): 136–141.
2. Ginter-Hanselmayer G. Dermatomycosis with epidermic proportions: Tinea capitis and onychomycosis // Wien Med Wochenschr. 2007; 157 (19–20): 511–516.
3. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Сергеев А. Ю. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2002. № 3. С. 31–35.
4. Белоусова Т. А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 19. С. 1383–1388.
5. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции (руководство для врачей). М., 2003. С. 185–193.
6. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection: Diagnosis and Management. 2 nd edit. Blackwell Science Ltd., 1997. 249 p.
7. Кожичкина Н. В. Этиология микозов стоп и онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 1. С. 9–13.
8. Cham P. M., Chen S. C., Grill J. P., Warshaw E. M. Validity of self-reported nail counts in patients with onychomycosis: A retrospective pilot analysis // J. Am. Acad. Dermatol. Vol. 58 (1). P. 136–141.
8. Лещенко В. М. Онихомикозы // Consilium Medicum. 2005. № 7 (1). С. 27–31.
10. Иванова Л. М., Феоктистова Е. А., Сергеева И. Г. Оценка роста грибов в культуре при поражении кистей и стоп у пациентов, проживающих в Западной Сибири // Успехи мед. микол. 2006. Т. 8. С. 76–77.
11. Котрехова Л. П., Пиотровская И. В., Чурбанова М. Г., Полухина О. Э. Три составляющие эффективной терапии микоза стоп // Проблема медицинской микологии. 2011. Т. 13. № 2. С. 85.
12. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Насколько точна «классическая» лабораторная диагностика онихомикозов? Успехи медицинской микологии: материалы IV Всероссийского конгресса по медицинской микологии. М.: Нац. акад. микол., 2006. С. 87–89.
13. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бинош, 2008. С. 480.
14. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data // Arch Dermatol. 1998, Dec; 134 (12): 1551–1554.
15. Туманян А. А., Кириллова Н. Н., Стерлигова Н. Д. К лабораторной диагностике онихомикозов. В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. 8. Под ред. Сергеева Ю. В. М.: Национальная академия микологии, 2006. С. 83–84.
16. Сергеев А. Ю., Щербо С. Н., Богущ П. Г. и др. Успехи медицинской микологии. М., 2006. Т. 8, с. 105–106.
17. Медведева Т. В. Онихомикозы. Проблемы медицинской микологии. 2005. Т. 7. № 4. С. 12–18.
18. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы онихомикозов // Медэксперт. 2015. № 1 (1). С. 49–54.
19. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: НБ КГМА. 2017. 108 с.
20. Белоусова Т. А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения // Русский медицинский журнал. 2007. № 19. С. 1383–1388.
21. Кубанова А. А., Потеев Н. С., Потеев Н. Н. Руководство по практической микологии. М.: Финансовый издательский дом «Деловой экспресс», 2001. С. 141.
22. Brautigam M., Nolting S., Schopf R. E. et al. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection // BMJ. 1995; 311: 919–922.
23. Gupta A. K., Lynde C. M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis // J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 485–491.
24. Юсупова Е. И., Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Мавлютова Г. И. Онихомикоз: особенности современного течения и рациональный подход к терапии. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2016. С. 59–66.
25. Gupta A. K., Shear N. H. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis // Drug Safety. 2000; 22: 33–52.
26. Новоселов В. С., Дубенский В. В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами стоп и туловища. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2015. 16 с.

Изучение влияния активности биаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор
К. Ф. Хайретдинова

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные изучения влияния активности содержания компонентов 5-гидрокситриптамина, моноаминоксидазы типа А на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных. Рассматриваются сопутствующие заболевания и наиболее распространенные триггерные факторы, приводящие к появлению клинических признаков красного плоского лишая.

Ключевые слова: красный плоский лишай, кожа, неблагоприятные факторы, сопутствующие заболевания, 5-гидрокситрип-тамин, моноаминоксидаза типа А, клиническое течение, тревожно-депрессивные расстройства.

Abstract. The article presents the data of studying the impact of the activity of the contents of 5-hydroxytryptamine components of monoamine oxidase type A on the development of lichen planus, taking into account the clinical course of this disease. The concomitant diseases and the most common trigger factors that lead to occurrence of clinical signs of lichen planus were considered.

Keywords: lichen planus, skin, adverse factors, comorbidities, 5-hydroxytryptamine, monoamine oxidase type A, clinical course, anxiety and depression.

Красный плоский лишай относится к одному из часто встречающихся хронических, воспалительных, рецидивирующих, полиэтиологических заболеваний кожи и слизистой полости рта. В последние десятилетия отмечается рост заболевания, варьирующий до 2,5% среди патологии кожи и от 0,1% до 4% общей численности населения. Заболевание появляется в любом возрасте, но большинство случаев приходится от 30 до 60 лет. Красный плоский лишай отличается от многих других дерматозов частотой сочетания с различными соматическими болезнями, в том числе особое значение в возникновении красного плоского лишая придается нарушениям функций нервной системы и психосоматическим нарушениям [1–6]. В патогенезе заболевания, придавая ведущее значение гиперчувствительности замедленного типа в формировании патологического процесса в коже, многие авторы отмечали участие биогенных аминов и простагландинов, особенно на ранних этапах возникновения морфологических признаков болезни. Под влиянием провоцирующих факторов риска (психозомоци-

нальный стресс, травма (механическая, химическая и др.); эндокринные и метаболические нарушения) повышается чувствительность и восприимчивость клеточных элементов кожи к патогенному действию антигенов и киллеров, увеличивается уровень адреналина в крови и тканях, что способствует повышенному освобождению гистамина, серотонина, брадикинина и обуславливает повышение проницаемости сосудистой стенки, появление основного субъективного признака — зуда. В свою очередь, основное влияние на передачу нервного импульса оказывает моноаминоксидаза типа А, поскольку она создает в пресинаптическом волокне физиологический уровень нейромедиаторов и устанавливает адекватный уровень серотонина на его рецепторах [7–9]. В связи с этим нами была поставлена цель исследования: изучение влияния активности содержания компонентов 5-гидрокситриптамина, моноаминоксидазы типа А на развитие красного плоского лишая и характеристики тревожно-депрессивных расстройств с учетом клинического течения у этих больных.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 62 пациента с красным плоским лишаем с включе-

нием клинико-биохимических методов диагностики. В качестве основных методов исследования использовались: клинический, биохимический, психологический, статистический. В качестве единицы наблюдения были взяты случаи заболевания красным плоским лишаем. Условием отбора контингента амбулаторных больных для включения в данное исследование было их соответствие диагностическим критериям и дефинициям МКБ-10 — раздел «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L 43). Клиническое обследование больного красным плоским лишаем включало оценку жалоб, изучение анализа основного заболевания, исследование состояния дерматологического статуса, при этом оценивалась окраска, форма, четкость границ очагов поражения, наличие на их поверхности сетки Уикхема. Для выявления динамики, распространенности и тяжести течения красного плоского лишая была использована шкала индекса ILP (Index Lichen Planus), расчет которого был основан на объективной оценке (интенсивности и распространенности кожных поражений). Каждый из четырех объективных признаков (эритема, инфильтрация/папулы, эксфолиация и лихенизация) оценивался по 4-уровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабые, 2 — умерен-

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com



Рис. 1. Сопутствующие заболевания у больных красным плоским лишаем

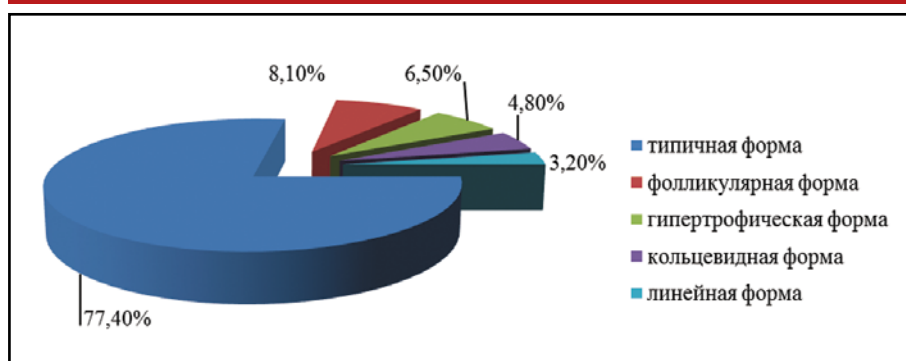


Рис. 2. Клинические формы красного плоского лишая

ные, 3 — сильные [10]. Количественное ацилирование 5-гидрокситриптамина проводилось у 37 пациентов с подострой и хронической формой красного плоского лишая иммуноферментным анализом с использованием набора Serotonin ELISAFast Track, основанного на твердофазном конкурентном варианте иммуноферментного анализа. Содержание моноаминоксидазы типа А определялось у этих же больных по методу Mc. Eiven в модификации Д. М. Аронова, З. М. Киселевой. Методика определения активности моноаминоксидазы типа А основана на ее свойстве превращать бензиламин в бензальдегид. Психологическое обследование проводили с помощью ряда психометрических шкал: шкала locus-контроля Дж. Роттера (шкала интернальности) — для выявления экстернального/интернального типа личности; шкала тревоги Гамильтона (HARS) [11]. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли больные красным плоским лишаем хронической формы (30 пациентов). Вторую группу составили больные красным плоским лишаем подострой формы (27 человек). Интерпретация шкалы тревоги Гамильтона включала

следующие градации: 17 баллов и менее свидетельствовали об отсутствии тревоги; 18—24 балла — о средней выраженности тревожного расстройства; 25 баллов и выше — о тяжелой тревоге. Под «локусом контроля» понималась устойчивая личностная характеристика, отражающая predisposition человека объяснять причины событий внешними или внутренними факторами. Предложенная методика выделяла два типа локуса контроля: экстернальный (ответственность за успехи и неудачи своей жизни приписываются внешним обстоятельствам) и интернальный (ответственность приписывается себе самому). Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0, BioStat, программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007.

Результаты исследований

Проведенный анализ заболеваемости 62 больных красным плоским лишаем показал, что значительный процент обследованных составили больные в возрастных группах

от 31 до 40 лет (38,7%). Средний возраст больных составил $37,8 \pm 0,8$ года. Распространенный характер патологического процесса у женщин регистрировался в 1,7 раза чаще, чем у мужчин (62,9% и 37,1% соответственно). Среди обследованных преобладали больные с высшим образованием (48,4%), высокую нервно-психическую нагрузку на рабочем месте больные отмечали в 33,9% случаев, не удовлетворены настоящей работой 38,7% пациентов, у 27,4% больных режим дня не был организован, не соблюдали режим питания 26,3% пациентов, имели неблагоприятный микроклимат на работе 51,6% больных, в плохих жилищных условиях проживали 4,8% обследованных, наследственная отягощенность выявлена у 17,7% больных. К наиболее распространенным триггерным факторам, приводящим к появлению клинических признаков красного плоского лишая, относились обострения хронических заболеваний (53,2%), психоэмоциональные факторы (41,9%), фокальная инфекция (24,2%), прием различных медикаментозных средств (12,9%).

Результаты исследования показали, что у больных красным плоским лишаем преобладали патология сосудов и сердца (56,4%), заболевания пищеварительной системы (37,1%), эндокринные заболевания (29,0%), гепатиты (25,8%), хронические бронхиты (17,7%), аллергические заболевания (14,5%), гинекологические заболевания (9,6%), хирургические вмешательства (8,1%), травмы (4,8%) (рис. 1).

Проведенные клинические исследования показали, что наибольший удельный вес приходился на больных с перманентным течением красного плоского лишая либо с рецидивами заболевания более 3 раз в год и торпидными к стандартным методам терапии (80,6%). У обследованных больных визуализировалась типичная форма красного плоского лишая в 77,4% случаев, фолликулярная — в 8,1%, гипертрофическая — в 6,5%, кольцевидная — в 4,8%, линейная — в 3,2% случаев (рис. 2).

Типичная форма красного плоского лишая на коже была представлена полигональными дермоэпидермальными папулами диаметром 1—3 мм, имеющими пупкообразное центральное западение, отсутствием тенденции к периферическому росту, наличием так называемой сетки Уикхема, просматриваемой в глубине папул после нанесения на поверхность воды или глицерина. Высыпания папул имели

Таблица

Содержание биоаминов в сыворотке крови у больных красным плоским лишаем (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 17)	Число больных хронической формой красного плоского лишая (n = 19)	Число больных подострой формой красного плоского лишая (n = 18)
5-гидрокситриптамин, мкмоль/л	0,77 ± 0,5	0,69 ± 0,3	1,31 ± 0,4*
Моноаминоксидаза типа А, мкмоль/л/ч	16,5 ± 2,3	21,3 ± 2,1*	18,7 ± 2,5

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

синюшно-красную или лиловую с перламутровым оттенком окраску и полированный блеск при боковом освещении. Прогрессирующая стадия продолжалась в среднем $5,7 \pm 0,3$ недели и характеризовалась изоморфной реакцией Кебнера. Достигнув величины 3–4 мм, папулезные элементы в дальнейшем переставали увеличиваться и имели выраженную тенденцию к слиянию между собой, образуя более крупные очаги в виде бляшек, различных фигур, колец. В этот период развития дерматоза на поверхности бляшек визуализировалась сетка Уикхема в виде мелких беловатых крупинки и линий, обусловленных неравномерно выраженным гипергранулезом. Лихеноидные папулы располагались симметрично на сгибательных поверхностях предплечий, боковых поверхностях туловища, на животе, слизистых оболочках полости рта и половых органов. У одного больного (1,6%) очаги поражения были генерализованными и приобрели характер эритродермии. По нашим данным, при клиническом обследовании больных подострой стадией красного плоского лишая средний индекс Ласпейреса (ILP) составил $12,3 \pm 0,5$ балла, в период обострения хронической стадии красного плоского лишая индекс ILP — $14,1 \pm 0,8$ балла.

В результате проведенного исследования установлено, что у больных подострой формой красного плоского лишая уровень 5-гидрокситриптамина значительно выше контрольной группы, а содержание моноаминоксидазы типа А имеет тенденцию к повышению. В то же время у больных хронической формой красного плоского лишая уровень 5-гидрокситриптамина имеет тенденцию к снижению, а содержание моноаминоксидазы типа А значительно выше нормы. По-видимому, изменения активности 5-гидрокситриптамина и моноаминоксидазы крови при различной степени выраженности клинической картины и течения заболевания отражают изменение интенсивности метаболизма биогенных аминов, адаптационно-компенсаторные сдвиги

в организме больных красным плоским лишаем (табл.).

Значения показателя тревоги, согласно шкале HARS, статистически достоверно преобладали в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,001$). У пациентов с хронической формой красного плоского лишая показатель среднего балла тревоги соответствовал умеренной форме тревожного состояния, в группе больных подострой формой красного плоского лишая — легкой. По результатам тестирования с использованием опросника Дж. Роттера было установлено, что в общей выборке доминировали пациенты с экстервальным типом личности — 31 (54,3%) ($p < 0,001$). Также у больных хронической формой красного плоского лишая статистически достоверно чаще регистрировалось сочетание с экстервальным типом личности, чем с интервальным, — 36,8% и 15,9% соответственно ($p < 0,01$). Среди обследованных лиц с хронической формой красного плоского лишая экстервальный тип личности в большем проценте случаев выявлялся у женщин (22,8%), чем у мужчин (14,0%) ($p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что у больных красным плоским лишаем преобладает патология сосудов и сердца, наибольший удельный вес (80,6%) приходится на больных с перманентным течением красного плоского лишая, рецидивами заболевания более трех раз в год и торпидными к стандартным методам терапии. В сыворотке крови уровень 5-гидрокситриптамина и содержание моноаминоксидазы типа А зависят от клинического течения красного плоского лишая. У больных хронической формой красного плоского лишая формируются депрессивные нарушения, протекающие с выраженным проявлением тревоги на фоне тенденции к снижению уровня 5-гидрокситриптамина и повышению содержания моноаминоксидазы типа А. Проведение лечебных мероприятий с учетом этих показателей безусловно приведет к повышению

эффективности терапии и позволит добиться клинического улучшения дерматологического статуса больных красным плоским лишаем. ■

Литература

1. Picardi A., Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth // *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2001. 70 (3). P. 118–136.
2. Юсупова Л. А., Ильасова Э. И. Красный плоский лишай: современные патогенетические аспекты и методы терапии // *Практическая медицина*. 2013. № 3. С. 13–17.
3. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Психологические аспекты диагностики психических нарушений при красном плоском лишае. Сборник материалов 16-го Международного конгресса ESDAP. 2015. С. 42–43.
4. Kimyai-Asadi A., Usman A. The role of psychological stress in skin disease // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2001. 5 (2). P. 140–145.
5. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая // *Лечащий Врач*. 2015. № 7. С. 61–65.
6. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Изучение эмоционально-личностной сферы у больных красным плоским лишаем. Сборник материалов 16-го Международного конгресса ESDAP. 2015. С. 43–44.
7. Довжанский С. И., Слесаренко Н. А. Клиника, иммунопатогенез и терапия плоского лишая // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 6. С. 348–350.
8. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Исследование клиникоиммунологических и психологических расстройств больных красным плоским лишаем // *Актуальные направления научных исследований: от теории к практике*. 2015. № 3. С. 87–90.
9. Хайретдинова К. Ф., Юсупова Л. А. Клинический случай кольцевидной формы красного плоского лишая // *Практическая медицина*. 2016. № 4. Т. 2. С. 158–160.
10. Юсупова Л. А., Хайретдинова К. Ф. Влияние активности цитокинового профиля и компонентов адаптивного иммунитета на клиническое течение красного плоского лишая // *Медэксперт*. 2016. № 1 (3). С. 59–61.
11. Manolache L., Secleanu-Petrescu D., Benea V. Lichen planus patients and stressful events // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008. 22 (4). P. 437–441.

Кольцевидная эритема Дарье у ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства

Е. Н. Ефанова¹, кандидат медицинских наук
Л. Л. Катанасова, кандидат медицинских наук
Ю. Э. Русак, доктор медицинских наук, профессор
Н. Н. Камка

БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут

Резюме. В настоящее время окончательно не изучена этиология кольцевидной центробежной эритемы Дарье. Ведущей остается теория реактивного инфекционно-аллергического симптомокомплекса. В этой связи приводится клиническое наблюдение кольцевидной эритемы Дарье у трехлетнего ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства с благоприятным исходом в виде разрешения кожного процесса при лечении основных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: кольцевидная эритема Дарье, вирусный гепатит А, шигеллезное бактерионосительство, кольцевидные высыпания.

Abstract. Currently, etiology of annular centrifugal erythema Darya is not fully understood. The theory of reactive infectious-allergic syndrome remains the leading one. In this context, we present the clinical observation of annular erythema Darya in a three-year-old child against the background of viral hepatitis A and shigellosis of bacteria, with a favorable outcome in resolution of the skin process in treatment of major infectious diseases.

Keywords: erythema annulare Daria, viral hepatitis a, shigellosis of bacteria, ring-shaped rash.

Кольцевидная центробежная эритема Дарье является относительно редким заболеванием инфекционно-аллергической или токсико-аллергической природы, характеризующимся остро развивающимся очаговым лимфоцитарным инфильтратом в сосочковом слое дермы вокруг расширенных кровеносных сосудов и придатков кожи, межклеточным и внутриклеточным отеком эпидермиса. Заболевание описано в 1916 г. французским дерматологом Ж. Дарье [1, 2].

В большинстве случаев этиология кольцевидной эритемы остается неясной. Болезнь можно рассматривать как реактивный процесс. Появление эритемы связано с патологической сосудистой реакцией: капилляры, расположенные в коже, расширяются, ток крови в них замедляется, давление жидкости в просвете растет. В итоге часть плазмы выходит в ткани, что приводит к местному отеку — так у кольцевид-

ной эритемы появляются приподнятые края или площадка. Вслед за жидкостью выходят Т-лимфоциты — клетки иммунной системы, отвечающие за распознавание чужеродных агентов, уничтожение собственных зараженных клеток организма, опухолевых клеток. Их роль в возникновении эритемы окончательно не ясна, но они свидетельствуют о тесной связи заболевания с работой иммунной системы [1–4].

Эритема кольцевидная центробежная способна к периферическому росту. В центре кольца патологический процесс стихает, поэтому кожа приобретает обычную окраску и толщину, а по периферии сохраняется вал из расширенных капилляров, Т-лимфоцитов и клеточного отека. Кольцо растет в размерах от центра к краям — такой рост называют центробежным [1, 2].

Разновидности кольцевидной эритемы:

- ревматическая — выступает признаком наличия ревматизма. Для нее характерны едва различимые пятна бледного розового цвета. Часто встречается у детей и подростков;

- мигрирующая кольцевидная эритема — хроническая форма, воспалительный процесс имеет признаки, схожие с дерматозом. Может быть последствием инфекций, вызванных вирусами или бактериями;
- центробежная — проявляется большим количеством эритем в виде валика, возвышающихся над поверхностью кожи. Высыпания разрастаются и изменяют форму.

По клиническим проявлениям кольцевидную эритему подразделяют на:

- сквамозную (шелушащуюся) — проявляется шелушением наружной каймы образования;
- везикулярную — характеризуется мгновенным возникновением и таким же быстрым исчезновением по периферии эритем возвышающихся поверхностных полостей, наполненных экссудатом (везикул);
- гирляндобразную — появление пятен на короткий срок — от нескольких часов до нескольких дней;
- стойкую микрогирляндобразную — характеризуется круговидными образованиями до 1 см в диаметре.

¹ Контактная информация:
el.efanova2011@yandex.ru

Субъективно пациентов в большинстве случаев беспокоят слабый зуд и жжение. Объективно: появление красных пятен с характерной локализацией: щеки, живот, передняя поверхность плеча, по бокам груди; быстрый рост пятен (могут достигать 20 см); слияние близко расположенных пятен в дугообразные образования; пятна и образования возвышаются над поверхностью кожи; возле старых очагов возможно возникновение новых очагов покраснения; характерный признак — кружевной узор на теле; внутри колец цвет кожи нормальный или приобретает бледность (характерно для детской эритемы); приступообразность высыпаний (могут быстро образовываться и также быстро регрессировать) [1, 2].

Диагностика кольцевидной эритемы не вызывает трудностей в силу характерного вида пятен на коже. При необходимости проводят гистологическое исследование. Изменения в коже при эритеме включают в себя: расширение капилляров дермы, скопления лимфоцитов вокруг сосудов, незначительный отек клеток и межклеточного пространства эпидермиса, умеренный отек дермы.

Заболевание следует отличать от хронической крапивницы, кольцевидной гранулемы, многоформной экссудативной эритемы, туберкулоидного типа лепры, розового лишая, мастоцитоза, герпетиформного дерматоза Дюринга и третичной розеола Фурнье [5–7].

Лечение кольцевидной эритемы основано прежде всего на устранении вызвавшего заболевание фактора. Общая терапия включает препараты кальция и тиосульфата натрия, антигистаминные препараты, антибиотики широкого спектра действия, витаминотерапию (особенно витамины группы А, В, Е), противомаларийные препараты (иногда). Местно препаратами выбора являются топические глюкокортикостероиды [1, 2, 8, 9].

Клиническое наблюдение

Пациент С., 3 года.

Анамнез заболевания: со слов отца 10.10.2016 г. появился редкий кашель, сыпь на коже живота. Самостоятельно не лечили, обратились к педиатру, направлены на обследование в связи с контактом с ребенком, который болен гепатитом А и находился на лечении в инфекционном отделении. 14.10.2016 г. по результатам обследования (в биохимическом анализе крови АЛТ — 475 ЕД/л, АСТ — 235 ЕД/л) направлены в приемное инфекционное отделение

окружной больницы с диагнозом: «Гепатит А?». Осмотрен при поступлении инфекционистом, госпитализирован в инфекционное отделение.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести за счет интоксикации. Температура тела 36,6 °С. В сознании, ориентирован в пространстве и времени. Менингеальные знаки отрицательные. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Питание удовлетворительное. Рост 92 см, вес 12,3 кг, индекс массы тела 12,38 кг/м². При осмотре видимые слизистые оболочки влажные. Склеры физиологической окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не пальпируется. Дыхание через нос свободное. Число дыхательных движений 19 в минуту. При аускультации над обоими легочными полями выслушивается везикулярное дыхание без побочных дыхательных шумов. При аускультации сердца тоны ритмичные, ясные. Число сердечных сокращений 92 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом. Глотание свободное, безболезненное. В зеве гиперемии, налетов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. По правой среднеключичной линии нижний край печени выступает на 2,0 см из-под края реберной дуги. Размер печени по Курлову: 12–10–9. При пальпации селезенка не определяется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стула в отделении не было. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая. Диурез: внутривенно капельно 800 мл; выпито 200 мл; выделено 600 мл.

Status localis: патологический кожный процесс носит распространенный характер. Локализован на коже груди, живота. Представлен пятнами кольцевидной формы, около 2–3 см в диаметре, склонными к слиянию. Окраска элементов сыпи от светлорозового до розово-красного. В очагах легкое среднепластинчатое шелушение, в центральной части отдельных элементов западение. Признаков вторичного инфицирования, атрофии кожи не наблюдается. Температурная, болевая и тактильная чувствительности в очагах не нарушены. Ногтевые пластины, волосы, видимые слизистые оболочки не вовлечены в патологический процесс. Других высыпаний на коже нет (рис. 1).

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:



Рис. 1. Высыпания на коже до лечения

14.10.2016 г. Общий анализ крови (авт.): гемоглобин — 112,0 г/л; лейкоциты — $9,7 \times 10^9$; эритроциты — $4,69 \times 10^{12}$; гематокрит — 0,343%; анизоцитоз — 73,12; цветной показатель — 23,92; МСНС — 327,0 г/л; тромбоциты — $307,0 \times 10^9$; эозинофилы — 3,0%; палочкоядерные нейтрофилы — 3,0%; сегментоядерные нейтрофилы — 41,0%; лимфоциты — 45,0%; моноциты — 8,0%.

15.10.2016 г. Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый; прозрачность — прозрачная; реакция — 6,0 pH; удельный вес — 1010; белок количественный — 0,0 г/л; сахар — отрицательно; плоский эпителий — 0–1 в поле зрения; лейкоциты — 0–1 в поле зрения.

17.10.2016 г. Общий анализ кала (копрограмма): консистенция — кашицеобразный; цвет коричневый; мышечные волокна переваренные — 0–1; растительная клетчатка перевариваемая — 0–1; растительная клетчатка неперевариваемая — 1–3; лейкоциты — 1–2; крахмал внеклеточный +++; яйца глистов не обнаружены.

15.10.2016 г. Соскоб на энтеробиоз: отрицательный.

14.10.2016 г. Общая биохимия: хлориды — 104,0 ммоль/л; кальций общий — 2,4 ммоль/л; общий билирубин и фракции — 11,5 мкмоль/л, 1,1 мкмоль/л; АЛТ — 344,0 ЕД/л; АСТ — 152,0 ЕД/л; общий белок — 76,8 г/л; мочевины сыворотки крови — 5,0 ммоль/л; креатинин сывороточный — 40,0 мкмоль/л; калий — 4,4 ммоль/л; натрий — 141,0 ммоль/л; ГГТП — 144,0 ЕД/л; щелочная фосфатаза — 324,0 ЕД/л; альфа-амилаза крови — 56,0 ЕД/л; глюкоза сыворотки — 4,7 ммоль/л; фосфор сывороточный — 1,68 ммоль/л.

14.10.2016 г. Гемостаз: протромбиновый индекс 85,0%; фибриноген 3,26 г/л; АЧТВ 41,2 сек.



Рис. 2. Через 10 дней на фоне лечения



Рис. 3. Через 2 недели после начала лечения основного заболевания

20.10.2016 г. Общая биохимия АСТ 60,0 ЕД/л; АЛТ 100,0 ЕД/л; общий билирубин и фракции 10,8 мкмоль/л, 1,9 мкмоль/л.

17.10.2016 г. Гепатиты: HBsAg (ИФА) отрицательный; антитела к вирусному гепатиту С (ИФА) отрицательный; антитела IgM к вирусному гепатиту А положительно; антитела IgG к вирусному гепатиту А положительно.

19.10.2016 г. Бактериологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии (шигеллы, сальмонеллы): результат — 2 а биовар 15. Микроорганизмы: *Shigella flexneri*; ампициллин — R; хлорамфиникол (Левомецетин) — S; нитрофурантоин (Фурадонин) — S; цефтриаксон — S; ципрофлоксацин — R; бактериофаг дизентерийный — S.

15.10.2016 г. ИФА антитела IgM, антитела IgG к иерсиниозу, псевдотуберкулезу отрицательно.

16.10.2016 г. Бактериологическое исследование биоматериала (кал) на иерсинии отрицательно.

15.10.2016 г. Электрокардиограмма: синусовый ритм с числом сердечных сокращений 127 уд./мин. Электрическая ось сердца не отклонена.

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов обследования, консультации дерматовенеролога был выставлен диагноз:

Основной: вирусный гепатит А, легкая форма (B15.9).

Сопутствующий: кольцевидная центробежная эритема Дарье (L53.1). Анемия легкой степени (D64.9). Шигеллезное бактерионосительство, субклиническое течение (A03.1).

Проведенное лечение: режим палатный, диета ЩВД (дети), неспецифическая гипоаллергенная. Назначено: лоратадин 10 мг таблетки для приема внутрь по 0,5 таблетки перорально 1 раз в день 14 дней; панкреатин 25 ЕД таблетки для приема внутрь по 1 таблетке 3 раза в день перорально во время еды 14 дней; папаверина гидрохлорид 10 мг таблетки для приема внутрь по 1 таблетке 3 раза в день перорально 14 дней; бактериофаг дизентерийный 72 г по 1 таблетке 2 раза в день перорально 7 дней; натрия хлорид раствор для инфузий 0,9% 800 мл внутривенно капельно 1 раз в день 5 дней.

Состояние при выписке: жалобы со слов отца на пигментацию на коже живота. *Status praesens*: общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5 °С. Сознание ясное, ориентирован в пространстве и времени. При осмотре кожных покровов кожа смуглая, физиологической окраски, на коже живота крупные пигментные пятна, тургор кожи сохранен. При осмотре видимые слизистые влажные. Склеры физиологической окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Число дыхательных движений 19 в минуту. При аускультации над обоими легочными полями выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. При аускультации сердца тоны ритмичные, ясные. Число сердечных сокращений 92 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не определяется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, окрашен. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая.

Течение болезни: в биохимическом анализе крови уровень трансаминаз снизился до двух норм, билирубин в пределах нормы. Высыпания на коже в очагах разрешились до пятен вторичной гиперпигментации (рис. 2, 3).

Отец пациента отказался от дальнейшего стационарного лечения. Ребенок выписан с улучшением, рекомендации даны.

Заключение

Описанный выше патологический кожный процесс можно расценить как инфекционно-аллергический симптомокомплекс — реактивный процесс на фоне инфекционной патологии, результат интоксикации. Данное наблюдение подтверждает мнение, что центробежная кольцевидная эритема Дарье, как и многие другие т. н. неинфекционные эритемы, может возникать на фоне хронических инфекций, в том числе вирусного гепатита.

Представленное клиническое наблюдение должно быть интересно как для врачей дерматовенерологов, так и для инфекционистов в плане дифференциальной диагностики неинфекционных эритем. ■

Литература

1. Скрипкин Ю. К., Бутков Ю. С., Иванов О. Л., ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 896 с.
2. Скрипкин Ю. К., Мордовцева В. Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. Т. 2.
3. Масюкова С. А., Сорокина Е. В. Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье // Врач. № 1. 2011. С. 24–27.
4. Сорокина Е. В. Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 6. С. 33–38.
5. Сорокина Е. В., Ахматова Н. К., Хоменков В. Г., Ахматов Э. А. Изучение динамики экспрессии цитокинов в ходе иммунотерапии у больных эритемой кольцевидной центробежной Дарье // Цитокины и воспаление. 2013, № 4.
6. Павлова Е. В., Улитина И. В., Русак Ю. Э., Иванникова Е. Н., Ефанова Е. Н. Случай узловых формы мастоцитоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2016, № 2.
7. Берейбин Б. А., Студницин А. А., ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989. 672 с.
8. <http://cyberleninka.ru>.
9. <http://www.dermatolog4you.ru>.

Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза

Н. В. Кунгуров, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

М. М. Кохан¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Кениксфест, доктор медицинских наук

Е. В. Гришаева, кандидат медицинских наук

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

Резюме. В статье изложены сведения о современных подходах к проведению терапии больных псориазом и псориатическим артритом генно-инженерными биологическими препаратами, опыт такой терапии; представлен клинический случай эффективного лечения препаратом секукинумаб пациентки с тяжелым псориатическим процессом.

Ключевые слова: псориаз, системная терапия, генно-инженерная биологическая терапия, эффективность.

Abstract. The article presents information about the modern approaches to the therapy of patients with psoriasis and psoriatic arthritis with genetically-engineered biological drugs, the experience of such therapy; a clinical case of effective treatment of patient with severe psoriatic process using secukinumab was presented.

Keywords: psoriasis, systemic therapy, genetically-engineered biological therapy, effectiveness.

Совершенствование терапии вульгарного псориаза (ВП) остается важной медико-социальной проблемой, что связано с устойчиво высоким уровнем заболеваемости данным дерматозом в Российской Федерации и хроническим рецидивирующим течением заболевания. В последние годы отмечается учащение формирования тяжелых, инвалидизирующих форм заболевания, наблюдается торпидность течения процесса и неэффективность стандартных терапевтических подходов, фиксируется формирование ятрогенных осложнений [1, 2].

Общие подходы к терапии псориаза (Пс) с учетом особенностей клинических форм и проявлений заболевания, степени тяжести процесса и коморбидной патологии представлены в отечественных клинических рекомендациях, в руководствах по лечению псориаза европейских стран и Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) [3, 4].

Наиболее сложной задачей является лечение больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, у кото-

рых практически в половине случаев присутствует псориатическое поражение суставов, проявляющееся в формировании дистальных артритов, энтезитов, дактилитов; моно- или полиартритов, спондилитов [3, 5].

Пациентами со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями псориаза считаются те, кто имеет распространенные кожные высыпания, характеризующиеся выраженной воспалительной инфильтрацией, шелушением в очагах, зудом кожи, когда стандартизованный индекс тяжести псориаза PASI составляет более 10–12 баллов, поражены «проблемные» зоны — лицо, шея, кожа волосистой части головы, аногенитальная область; критично снижено качество жизни пациентов. Именно таким больным, в дополнение к имеющимся патогенетически ориентированным методам терапии с использованием фармакологических средств противовоспалительного, иммунодепрессивного, рассасывающего действия, применением методов фото- и фотохимиотерапии, разработаны и широко используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — моноклональные антитела, высокоаффинные к детерминантам активированных лимфоцитов и циркулирующим цитокинам, нейтрализующие их влияние и прерывающие

процесс формирования псориатической бляшки [2, 3, 6].

Введение ГИБП в клиническую практику в течение последнего десятилетия привело к существенному сдвигу в парадигме лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА) как хронических воспалительных заболеваний, что требует длительной терапии для поддержания эффективного клинического ответа. Долгосрочное использование для лечения больных Пс и ПсА ГИБП, обладающих иммунодепрессивным действием, предполагает оценку комплекса факторов, включающего степень эффективности лечения, его стабильности, возможность формирования нежелательных явлений, связанных с формированием антилекарственных антител, потенциальные опасности, связанные со снижением активности иммунного ответа на инфекционные агенты и при развитии неоплазий [4, 7]. В этих целях используется показатель «выживаемость препарата», то есть путем долгосрочного наблюдения устанавливается срок, в течение которого пациент остается на данном виде терапии.

В течение ряда лет комплексная оценка эффективности, безопасности и исходов терапии больных Пс и ПсА проводится в рамках глобального международного проспек-

¹ Контактная информация:
mkokhan@yandex.ru

тивного, наблюдательного исследования PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), которое объединяет более 12 тысяч больных Пс, получающих системную, в том числе генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Исследования показали, что ГИБП являются эффективными на начальной стадии лечения заболевания, однако клинический ответ уменьшается с течением времени и даже при модификации терапии, в конечном итоге приводит к приостановке терапии или переключению на ГИБТ другого механизма действия [8, 9]. При этом был установлен более короткий период «выживаемости препарата» для класса блокаторов ФНО, чем для препарата, ингибирующего цитокины ИЛ-12/23 [8].

Возможность переключения с одного ГИБП на другой при «ускользании эффекта», при появлении противопоказаний или нежелательных явлений описана в ряде публикаций, обобщающих использование ГИБТ в реальной клинической практике, и допускает самые разнообразные варианты переключения как внутри одного класса препаратов, так и между ними [8, 10, 11]. В условиях отечественной клинической практики чаще всего стартовая терапия Пс и ПсА проводится с использованием препаратов анти-ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), при утере эффективности — началось лечение устекинумабом [2].

В ГБУ СО УрНИИДВиИ лечение пациентов с тяжелыми, резистентными формами псориаза и псориатического артрита с применением ГИБП осуществляется с 2006 г., за 10-летний период проведено более 2200 введений биологических препаратов.

В период до 2013 г. ГИБТ гражданам РФ осуществлялась в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по профилю «дерматовенерология» из средств федерального бюджета. Вид помощи 05.00.002 — лечение тяжелых, резистентных форм псориаза, включая псориатический артрит, с применением ГИБП. За указанный период лечение ГИБП инфликсимаб в ГБУ СО УрНИИДВиИ получили 135 пациентов.

С 2014 г. по настоящее время жители Свердловской области получают ГИБТ в рамках ВМП, включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования (ОМС). Одним из видов такой помощи является лече-

ние больных с тяжелыми резистентными формами псориаза с применением генно-инженерных биологических препаратов и лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в сочетании с иммуносупрессивными лекарственными препаратами. Всего за период 2014–2016 гг. по ВМП в ОМС пролечено 25 пациентов.

Кроме этого, с 2014 г. приказом МЗ СО определены дополнительные меры и схемы оказания медицинской помощи больным тяжелыми, распространенными, торпидно протекающими формами псориаза с использованием генно-инженерных фармацевтических препаратов. Для этой цели определены клинико-статистические группы (КСГ) для оказания специализированной медицинской помощи больным в условиях дневного стационара с учетом конкретного ГИБП, кратности его введения и стоимости. В настоящее время данный вид медицинской помощи в ГБУ СО УрНИИДВиИ ежегодно получают 16 пациентов, из них этанерцепт 2 (12,5%), устекинумаб 4 (25,0%) и адалимумаб 12 (75,0%). Проведенная Территориальным фондом ОМС 100% экспертиза, включавшая контроль объемов, сроков, качества и условий оказания медицинской помощи в ГБУ СО УрНИИДВиИ, выявила недочеты менее чем в 0,2% случаев; штрафных санкций нет.

С 2017 г. совместно с территориальным фондом ОМС проводится работа по изменению, дополнению КСГ (подгрупп) с учетом регистрации в РФ новых и расширения показаний к уже зарегистрированным ГИБП, что позволит увеличить объемы оказания специализированной медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами псориаза, торпидным к традиционным и резервным методам терапии.

С июля 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый ГИБП секукинумаб (Козэнтикс). Секукинумаб — полностью человеческое антитело иммуноглобулин G1 (IgG1), которое таргетно ингибирует провоспалительный цитокин — интерлейкин-17А (ИЛ-17А), уменьшает степень его взаимодействия с рецепторами ИЛ-17, которые экспрессируются активированными лимфоцитами, кератиноцитами и синовиоцитами, определяющими развитие псориатического процесса, то есть обеспечивает селективное влияние на ключевую причину развития симптомов псориаза и псориати-

ческого артрита [12, 13]. Клинические исследования препарата секукинумаб показали, что он обеспечивает быстрое наступление клинического эффекта с уменьшением выраженности воспаления и инфильтрации псориатических бляшек уже на третьей неделе лечения; терапия больных псориазом препаратом Козэнтикс в течение 4 лет определяет состояние «чистой» или «почти чистой» кожи у подавляющего числа пациентов с достижением показателя PASI 90 у 8 из 10 пациентов и PASI 100 у 4 из 10 пациентов с псориазом [14, 15]. У пациентов с ПсА секукинумаб обеспечивает быстрое наступление клинического эффекта уже после первой недели лечения; у 84% пациентов определяет отсутствие рентгенологической прогрессии структурных повреждений суставов в течение 2 лет; способствует активному регрессу энтезитов и дактилитов на 70% и 80% соответственно [16, 17].

Козэнтикс демонстрирует благоприятный профиль безопасности как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике у больных псориазом, псориатическим артритом. Наиболее частым нежелательным явлением являются инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит и ринит), препарат обладает низкой иммуногенностью (< 1% случаев наблюдалось образование ненейтрализующих антител к секукинумабу), что не отражается на его эффективности [18]. Козэнтикс продемонстрировал высокую эффективность как у «бионаивных» пациентов с Пс и ПсА, так и при использовании его у пациентов, ранее получавших ГИБП. Важным являются результаты сравнительных клинических исследований, показавших превосходящую эффективность секукинумаба над этанерцептом как в короткие, так и длительные сроки (на 4-й и 52-й неделях наблюдения), а также более высокую, чем у устекинумаба, эффективность (~20%) по уровню достижения показателя PASI 90 в течение 52 недель лечения [15, 19].

В данной статье мы приводим первое клиническое наблюдение эффективной терапии блокатором ИЛ-17А (секукинумаб) пациентки с тяжелым, резистентным к терапии Пс и ПсА.

Клинический случай

Пациентка В., 1960 г. рождения, жительница г. Екатеринбурга, преподаватель музыки. Диагноз: распростра-



Рис. 1. Больная В. До начала лечения препаратом секукинумаб

ненный папулезный и бляшечный внесезонный псориаз, частичная эритродермия, торпидное часто рецидивирующее течение, устойчивое к традиционным, в том числе цитостатическим методам терапии. Псориатический периферический полиартрит, спондилит высокой степени активности.

Сопутствующие диагнозы: артериальная гипертензия II ст., 2-й стадии, группа риска 3. Железодефицитная анемия.

Больна псориазом более 30 лет. Начало заболевания ни с чем не связывает. Диагноз был установлен при первом обращении, дерматологом по месту жительства. Процесс сразу приобрел распространенный, часто рецидивирующий характер течения, обострения внесезонные. Постоянно наблюдалась, получала амбулаторное лечение у дерматолога по месту жительства (стандартные методы терапии). Через 3 года от начала заболевания кожный процесс приобрел непрерывно-рецидивирующий характер. Неоднократно получала лечение в условиях стационара УрНИИДВиИ (цитостатическая терапия метотрексатом, ПУВА-терапия), однако добиться стойкой ремиссии не удавалось. С 2003 г. присоединились поражения периферических суставов. Постоянно наблюдалась у ревматолога, получала амбулаторное и стационарное лечение: метотрексат, плазмаферез, пульс-терапию преднизолоном,

без выраженного эффекта, но с формированием стойкой непереносимости метотрексата. С 2005 по 2006 г. получала иммуносупрессивную терапию циклоспорином с хорошим эффектом как по кожному, так и по суставному процессам. Однако в связи с формированием побочных эффектов (гипертонической болезни) препарат был отменен, после чего отмечалось ухудшение по кожному и суставному процессам.

Учитывая выраженность клинических проявлений дерматоза, торпидность к проводимым ранее методам лечения, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, значительное поражение суставов, пациентка получила терапию препаратом инфликсимаб в дозе 300 мг каждые 8 недель в период 2007–2011 гг. На фоне ГИБТ достигнута медикаментозная ремиссия заболевания, однако в течение четвертого года терапии фиксировалось постепенное нарастание резистентности к препарату, и в связи со снижением его эффективности препарат был отменен.

После прекращения введения ГИБП было отмечено резкое ухудшение по кожному и суставному процессам, которые вновь приобрели непрерывно-рецидивирующее внесезонное течение. Проводимая амбулаторно терапия (метотрексат, топические глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства) — без эффекта, отмечалась плохая переносимость цитоста-

тической терапии с развитием диспепсических расстройств, отклонениями в показателях биохимической гепатограммы, псориатический процесс прогрессировал. В связи с этим с 2014 г. пациентке в качестве базисной этапной ГИБТ проводилось лечение препаратом устекинумаб по стандартной схеме. Терапию переносила хорошо, без осложнений и побочных явлений, однако с июня 2016 г., после 7-го введения препарата, отмечалось значительное снижение эффективности данного метода терапии: появление свежих псориатических высыпаний, усиление болей и отечности периферических суставов.

Констатировано, что у данной пациентки псориатический процесс отличался особой тяжестью течения с выраженными клиническими проявлениями и непрерывно-рецидивирующим характером, был резистентен к стандартным методам системной терапии, лечение ГИБП, проведенное препаратами анти-ФНО и анти-ИЛ-12/23 действия, демонстрировало эффективность лишь в течение ограниченного времени.

Решением врачебной комиссии ГБУ СО УрНИИДВиИ пациентке была начата терапия ГИБП — секукинумаб.

До начала указанной терапии:

Status localis. Кожный процесс распространенный, локализуется на коже лица, волосистой части головы, туловища, сгибательной и разгибательной



Рис. 2. Больная В. Состояние кожного процесса перед вторым введением препарата (7-й день от начала лечения)

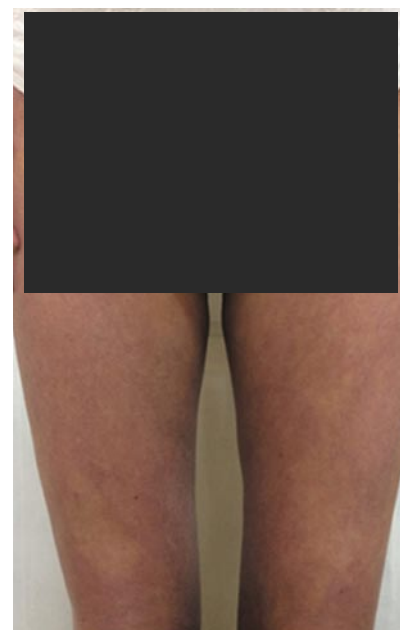
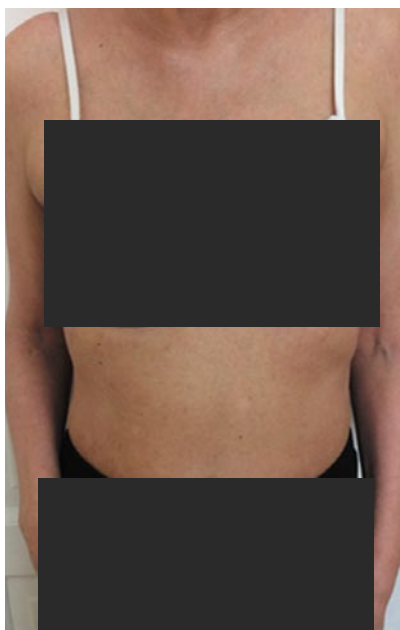


Рис. 3. Больная В. После иницирующего курса терапии препаратом секукинумаб

поверхностях конечностей. Представлен множеством нумулярных папул и бляшек до 20,0 см в диаметре с нечеткими границами, умеренно и сильно инфильтрованными. На поверхности высыпаний масса чешуек, плотно прилегающих, белого цвета. Шелушение среднепластинчатое, обильное. Псориатическая триада положительная, выраженная изоморфная реакция Кебнера. Дермографизм розовый. Индекс PASI — 51,5 балла. Ногтевые

пластинки поражены totally — с участками подногтевого гиперкератоза, симптомом «масляного пятна». Объем активных и пассивных суставов кистей, стоп, шейного отдела позвоночника, правого локтевого, коленных суставов ограничен. Суставы отечные, горячие на ощупь. Отмечается «редискообразная» деформация, осевой артрит, дактилит и «сосискообразная» деформация пальцев кистей и стоп (рис. 1).

До начала терапии в общеклиническом анализе крови: эритроциты $3,97 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 95 г/л, лейкоциты $6,0 \times 10^9/л$, нейтрофилы 71,7%, лимфоциты 17,4%, эозинофилы 3,1%, моноциты 7,2%, СОЭ 40 мм/час. Общий анализ мочи, биохимическая гепатограмма — без отклонений.

Рентгенологическое исследование легких в двух проекциях — без патологии, пациентка консультирована фтизиатром, туберкулез исключен.

С препаратом Козэнтикс 300 мг:

- ✓ 8 из 10 пациентов достигают PASI 90 к 16 неделе терапии¹
- ✓ 5 лет достигнутые результаты по PASI сохраняются почти в 100% случаев²
- ✓ 100 000 пациентов по всему миру³
- ✓ Подтвержденная эффективность в терапии:⁴⁻⁷
 - псориатического артрита
 - псориаза ногтей
 - ладонно-подошвенного псориаза
 - псориаза волосистой части головы



Это Козэнтикс

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС

Секукинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг РУ № 003715⁸

Показания к применению

- Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия; рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.
- Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Способ применения и дозы

Лечение псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Для пациентов с неадекватным ответом на терапию анти-ФНО-α (фактор некроза опухоли α)-

препаратами или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженежно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным компонентам препарата.

Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).

Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности

• **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной

терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.

• **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

• **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Побочное действие

Очень часто (≥ 10%): назофарингит, инфекция верхних отделов дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** ринит, фарингит, герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница.

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата.

Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1. Blauvelt et al. J Am Acad Dermatol 2016;http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.008. 2. R Bissionette. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favorable safety profile through 5 years of treatment in moderate to severe psoriasis. P2223 e-Poster, presented at: 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 13th - 17th September 2017, Geneva, Switzerland. 3. Press Release: Novartis' Cosentyx(R) sets new benchmark in psoriasis with robust 5-year sustained Phase III efficacy and safety data. September 13, 2017. <http://www.fiantztreff.de/news/press-release-novartis-cosentyx-sets-new-benchmark-in-psoriasis-with-robust-5-year-sustained/12613440>; 4. Mease P, et al. N Engl J Med 2015;373:1329-39; 5. K Reich, J Sullivan, P Arenberger, U Mrowietz, S Jazayeri, M Augustin, A Pameix, P Regnault, R You, M Milutinovic. Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from the TRANSFIGURE Study, Presented at the 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, September 28-2 October, 2016, Vienna, Austria. 6. Gottlieb A, et al., J Am Acad Dermatol 2017;76:70-80. 7. Bagel J, et al. EADV 2016. Abstract FC04.09; 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс РУ ЛП-003715.



Рис. 4. Больная В. После 24 недель терапии препаратом секукинумаб

Препарат секукинумаб назначен в дозе 300 мг, согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 5 недель с еженедельным введением секукинумаба. В дальнейшем терапия продолжена в виде ежемесячных подкожных инъекций.

На фоне проведения терапии уже на 3-и сутки после проведения первого введения препарата секукинумаб была отмечена положительная динамика как по кожному, так и по суставному процессам. На рис. 2 представлена пациентка на 7-й день терапии.

После проведения иницирующего курса в течение 5 недель — был отмечен практически полный регресс высыпаний, индекс PASI — 0 (рис. 3).

При продолжении курса лечения препаратом секукинумаб до 24 недель состояние клинической ремиссии кожного процесса сохраняется, суставная симптоматика минимальна, качество жизни полностью восстановлено, пациентка вернулась к профессиональной деятельности (рис. 4).

Отмечалась хорошая переносимость терапии препаратом секукинумаб, нежелательные явления отсутствовали; лабораторный мониторинг гемограммы, биохимической гепатограммы в динамике лечения не выявил отклонений.

Обсуждение

В повседневной клинической практике нередко случаи развития тяже-

лых форм Пс и ПсА у лиц молодого, среднего возраста, когда процесс имеет непрерывно-рецидивирующее течение, критично снижает качество жизни и определяет длительную потерю трудоспособности. Терапия таких больных проводится системными патогенетически ориентированными препаратами, обладающими противовоспалительным и иммуносупрессирующим действием с чередованием средств и методов лечения: фототерапия и ее комбинированные варианты, фотохимиотерапия, метотрексат, ретиноиды, циклоспорин, ГИБП [3, 4]. Однако, даже после использования всего доступного арсенала средств лечения, остаются пациенты, у которых не удается контролировать Пс и ПсА на приемлемом уровне.

Перспективным для такой когорты больных является использование новых, таргетных, высокоэффективных и безопасных препаратов, к которым относится блокатор ИЛ-17А препарат секукинумаб, а для специалистов дерматовенерологов крайне важно накопление и обобщение собственного положительного клинического опыта.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует высокую клиническую эффективность препарата Козэнтикс (секукинумаб) в терапии больной

с крайне тяжелым течением Пс и ПсА, у которой развилась резистентность к стандартным методам системной терапии, вторичная неэффективность моноклональных антител к ФНО- α и ИЛ-12/23. Достигнутый быстрый и стабильный, в течение 6 месяцев, эффект лечения (PASI 100) свидетельствует о рациональности применения секукинумаба в сложных клинических ситуациях, о необходимости более широкого внедрения препарата в отечественную клиническую практику, что поможет быстро улучшить течение заболевания и качество жизни пациентов, страдающих среднетяжелым и тяжелым псориазом и псориазическим артритом. ■

Литература

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. 2016; (3): 12–28.
2. Кунгуров Н. В., Кухан М. М., Кениксфест Ю. В. Биологическая терапия больных тяжелыми формами псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 4: 91–95.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи.

- Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
- Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. Short version. EDF in cooperation with EADV and IPC // J EADV. 2015; 29: 2277–2294.
 - Коротаева Т. В., Насонов Е. Л., Молочков В. А. Использование метотрексата в лечении псориаза и псориатического артрита // Современная ревматология. 2013; 2: 1–8.
 - Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Филимонкова Н. Н. Иммуносупрессивная и биологическая терапия больных с тяжелыми формами псориаза // Вестник Уральской медицинской науки. 2011; 2 (2): 35–39.
 - Knud Kragballe K., van de Kerkhof P. C. M., Gordon K. B. Unmet needs in the treatment of psoriasis // Eur J Dermatol. 2014; 24 (5): 523–532.
 - Menter A., Papp K. A., Gooderham M., Pariser D. M., Augustin M. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // J EADV. 2016; 30: 1148–1158.
 - Davila-Seijo P., Dauden E., Carretero G., Ferrandiz C., Vanaclocha F. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis // J EADV. 2016; 30: 1942–1950.
 - Inzinger M., Wippel-Slupetzky K., Weger W., Richter L., Mlynek A. et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria // Acta Derm Venereol. 2016; 96: 207–212.
 - Mrowietz U., de Jong E. M. G. J., Kragballe K., Langley R., Nast A., Puig L., Reich K. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis // J EADV. 2014; 28: 438–453.
 - Langley R., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials // N Engl J Med. 2014; 371: 326–338.
 - Mansouri Y., Goldenberg G. New Systemic Therapies for Psoriasis // Cutis. 2015; 95 (3): 155–160.
 - Blauvelt A., Prinz J. C., Gottlieb A. B. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety, and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis. (FEATURE) // Br J Dermatol. 2015; 172: 484–493.
 - Thaçi D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T. F., Vanaclocha F., Kingo K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial // J Am Acad Dermatol. 2015; 73: 400–409.
 - Mease P. J., McInnes I. B., Kirkham B. et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic Arthritis // N Engl J Med. 2015; 373 (14): 1329–1339.
 - McInnes I. B., Mease P. J., Kirkham B. et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2015; 386: 1137–1146.
 - Van de Kerkhof P. C., Griffiths C. E., Reich K., Leonardi C. L., Blauvelt A. et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis // J Am Acad Dermatol. 2016; 75 (1): 83–98.
 - Strober B., Gottlieb A. B., Sherif B., Mollon P., Gilloteau I. et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept // J Am Acad Dermatol. 2017; 76 (4): 655–661.



XXV Российский национальный конгресс

9–12 апреля 2018 года

«Человек и лекарство»



ЮБИЛЕЙ!

РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

- Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА



МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ
Краснопресненская
набережная, д. 12



II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- Конкурс молодых ученых
- Конкурс студенческих работ
- Олимпиада по терапии



Общие вопросы
info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов
smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в Выставке
stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство
press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва,
ул. Нижегородская, 32,
стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516

ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ



- Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru



www.chelovekilekarstvo.ru

РЕКЛАМА

Особенности патогенеза и терапии больных витилиго

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор
З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук
Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся сведения о витилиго, гетерогенном заболевании с полигенным типом наследования. За последние десятилетия отмечается значительный рост пациентов с витилиго. Приводятся патогенетические теории развития витилиго. В статье раскрываются данные о критериях диагностики и вариантах терапии этих больных.

Ключевые слова: витилиго, патогенез, диагностика, варианты терапии.

Abstract. The article presents information on vitiligo, heterogeneous disease with a polygenic type of inheritance. Over the last decade there has been significant growth of vitiligo patients. The pathogenic theories of the development of vitiligo were given. The article describes the critical diagnostic criteria and treatment options for these patients.

Keywords: vitiligo, pathogenesis, diagnosis, therapy options.

Витилиго — гетерогенное заболевание с полигенным типом наследования, представляет собой идиопатическую дисхромиию кожи, характеризующуюся появлением депигментированных, часто симметрично расположенных пятен различных размеров, очертаний молочно-белого цвета с окружающей их зоной с умеренной гиперпигментацией и тенденцией к периферическому росту [1]. Для витилиго характерно хроническое, в большинстве случаев прогрессирующее течение, выражающееся в увеличении количества и размера очагов. Установлено, что появление очагов депигментации обусловлено разрушением меланоцитов в пораженной коже. Болезнь может появиться в любом возрасте, независимо от пола. Распространенность витилиго в зависимости от географического региона, в различных этнических группах разнообразна и составляет от 0,1 до 2 и более процентов населения. Витилиго может начаться в любом возрасте, однако чаще проявляется в возрастной группе 10–30 лет. Таким образом, данной патологией страдают преимущественно социально активные люди, у которых наличие косметического дефекта оказывает существенное влияние на качество жизни [2]. В то же время установлены предрасполагающие и про-

воцирующие факторы. Имеются данные о роли дисфункции нервной системы, стрессовых факторов, хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта, внутренних органов, дефицита цинка и меди в крови, интоксикаций, нарушений функций желез внутренней секреции, иммунной системы [3].

Наиболее признанными теориями патогенеза витилиго являются:

- теория иммунных нарушений (ведущая роль принадлежит клеточно-опосредованным реакциям);
- теория оксидативного стресса (свободные радикалы при недостаточности антиоксидантной защиты оказывают прямое повреждающее действие на кератиноциты и меланоциты);
- неврогенная теория (депигментация формируется вследствие функционального дефицита индоламиновой и катехоламиновой систем, возникающего в ответ на стресс, нарушений функционирования нейротрансмиттерной системы, пептидов и рецепторов), причем депигментация является одним из возможных симптомов соматизированных расстройств;
- генетическая теория (молекулярно-генетические исследования выявили значительное количество генов, которые могут быть вовлечены в молекулярный патогенез витилиго, однако назвать ключевые гены, ответственные за предрасположенность к заболеванию, пока невозможно) [4].

Вместе с тем, по мнению большинства экспертов, ведущее значение в повреждении меланоцитов и нарушении процессов меланогенеза в коже больных витилиго придается аутоиммунным механизмам [8].

Мультифакторная концепция патогенеза и выявленные нарушения при исследовании различных систем организма обосновывают необходимость применения в терапии данного заболевания широкого спектра традиционных лечебных мероприятий, так как течение и исход витилиго во многом зависят от правильного выбора фармакотерапии и методов лечения конкретного больного.

Актуальные подходы к терапии больных витилиго определены в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и включают следующие основные направления: системная терапия (глюкокортикоиды, иммунотерапия, антиоксиданты); фототерапия; наружная терапия (ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды, антиоксиданты). Но несмотря на это в данном направлении проводятся активные научные исследования по разработке новых более рациональных и эффективных средств с высоким профилем безопасности, обладающих повышенной экономической эффективностью производимых затрат, учитывая, что данный дерматоз обусловлен длительным медикаментозным лечением. Основной целью лечения витилиго является остановка прогрессирования болезни, дости-

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

жение стабилизации процесса, а затем и регресса клинических проявлений. В результате многочисленных исследований получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что наиболее важным и значимым из указанных выше направлений терапевтического комплекса ведения больных витилиго является наружная терапия [5], что может быть связано не только с высокой эффективностью за счет непосредственного применения препарата на очаги витилиго, но и низкой абсорбцией лекарственных препаратов при местном применении, т.е. меньшей вероятностью развития системных побочных эффектов.

Топические кортикостероиды по-прежнему относятся к препаратам первой линии при поражении 10–20% кожного покрова. Характерной особенностью их является иммуносупрессивная активность, которая проявляется подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, а также угнетением высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона- γ — 1 ККу) из лейкоцитов и макрофагов [7]. Кроме того, кортикостероиды снижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента, блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов, а также оказывают супрессивное действие на механизмы нарушения синтеза меланина в активную стадию заболевания. Но несмотря на столь высокую эффективность одновременно топические кортикостероиды имеют и местные побочные эффекты, такие как атрофия кожи, телеангиэктазии и вульгарные угри. В связи с этим с целью снизить риск развития местных побочных эффектов и достичь более быстрого процесса репигментации топические кортикостероиды комбинируют с различными терапевтическими методиками, среди которых выделяют физиотерапевтические методы, топические иммуномодуляторы и др. Известны также случаи применения топических кортикостероидов в сочетании с транс-ретиноевой кислотой (третиноин), способствующей не только предотвращению атрофии кожи, но и ингибированию апоптоза меланоцитов.

К числу современных препаратов для местного лечения относятся такие иммуносупрессивные средства, как такролимус и пимекролимус, принадлежащие к классу аскомициновых препаратов. Они являются препаратами выбора для иммуноопосредованных дерматозов благодаря их сравнимой эффективности, простоте применения и большей безопасности, чем их системные аналоги. Проведенные исследования *in vitro*

показали, что взаимодействие между ингибиторами кальциневрина и кератиноцитами индуцирует высвобождение фактора стволовых клеток и повышение активности матриксной металлопротеиназы-9, что способствует меланогенезу.

Также в местном лечении витилиго с различным успехом применяют аналоги простагландинов. Известно, что простагландины участвуют в процессах пролиферации меланоцитов и меланогенеза, экспрессии тирозиназы, а также оказывают иммуномодулирующее действие. Сообщалось о топическом применении геля простагландина ПГ Е2 (0,5 мг динопростона в 3 г стерильного геля) на депигментированных участках кожи у 24 больных витилиго. Согласно результатам исследования, спустя примерно 6 мес выраженная репигментация наблюдалась у 15 пациентов.

Большие надежды возлагают на действие внутриочаговых инъекционных лекарственных препаратов, получивших широчайшее распространение в медицинской практике и имеющих большие достоинства, среди которых отмечают быстроту наступления и продолжительность эффекта, обеспечение максимальной биодоступности непосредственно в очаге поражения, что проявляется уменьшением длительности заболевания. Лекарственные средства, введенные внутривоочно, остаются в требуемой зоне на более продолжительный срок, чем при других парентеральных методах введения (внутримышечно и внутривенно), так как они медленнее эвакуируются из места введения, но при этом объем раствора не должен превышать 1–2 мл.

Одной из наиболее широко используемых форм инъекционного глюкокортикостероида является триамцинолон ацетонид, который характеризуется низкой растворимостью, медленной всасываемостью из места инъекции, при этом побуждая максимальное локальное действие, ограничивает диффузию и распространение через ткани, не порождая системных побочных эффектов при использовании в терапевтических дозах.

В последние годы в терапии восстановления нарушенной иммунной системы обоснованно применяют локальное (интрадермальное) введение иммунокорректирующих препаратов, которое является рациональным подходом особенно к лечению иммуноопосредованных заболеваний, в том числе и витилиго.

У больных распространенными формами витилиго с площадью поражения более 10–20% поверхности тела методами выбора являются узкополосная

фототерапия с длиной волны 311 нм или широкополосная ультрафиолетовая средневолновая терапия с длиной волны 280–320 нм. У больных распространенными формами витилиго с площадью поражения более 10–20% поверхности тела методами выбора являются узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм или широкополосная ультрафиолетовая средневолновая терапия с длиной волны 280–320 нм [8, 9].

Таким образом, в последние годы возможности лечения витилиго расширились благодаря разработке новых способов введения препаратов. К сожалению, существующие методы показаны не при всех разновидностях витилиго, поэтому в настоящее время все еще остаются вопросы, касающиеся применения каждого метода, необходимого для создания стойких результатов и коррекции больших участков депигментации. Внедрение в практику терапии витилиго новых локальных современных технологий коррекции пораженной кожи, имеющих ряд преимуществ по сравнению с другими традиционными путями введения, способствует разработке более безопасных методов терапии, обладающих высокой терапевтической эффективностью [6]. ■

Литература

1. Юсупова Л. А., Юнусова Е. И., Гараева З. Ш., Мавлютова Г. И. Современные подходы к наружной терапии больных витилиго // Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 24–26.
2. Исмаилов Р. Г. Этиопатогенетические аспекты витилиго в современной интерпретации // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. С. 14–17.
3. Скрипкин Ю. К., Бутова Ю. С., Иванова О. Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013. 917 с.
4. Усовецкий И. А., Шарова Н. М., Короткий Н. Г. Клеточная дерматобиология — эффективный инструмент лечения витилиго // Лечебное дело. 2011. № 1. С. 76–79.
5. Hossani-Madani A. R., Halder R. M. Topical treatment and combination approaches for vitiligo: new insights, new developments // G. Ital. Dermatol. Venerol. 2010; 145 (1): 57–78.
6. Шарафутдинова Л. А., Ломоносов К. М. Современные аспекты топической терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 5, т. 17. С. 40–45.
7. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: НБ КГМА. 2017. 108 с.
8. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
9. Юнусова Е. И., Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Мавлютова Г. И., Климова Р. Н. Витилиго: современные концепции. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2016. С. 66–70.

Современное состояние проблемы позднего кардиоваскулярного сифилиса

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор
Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук
З. Ш. Гареева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о кардиоваскулярном сифилисе, специфическом поражении аорты, коронарных артерий, миокарда, возникающем вследствие развития инфекционно-аллергического процесса на любой стадии сифилиса. Подробно рассматриваются клинические и диагностические характеристики позднего кардиоваскулярного сифилиса. В статье приводятся рекомендованные схемы лечения позднего висцерального сифилиса.

Ключевые слова: кардиоваскулярный сифилис, висцеральный сифилис, патогенез, диагностика, лечение.

Abstract. The article presents information on cardiovascular syphilis, specific lesions of aorta, coronary arteries, myocardium, caused by the development of infectious-allergic process at any stage of syphilis. The clinical and diagnostic characteristics of late cardiovascular syphilis were discussed in detail. The article presents recommended treatment of late visceral syphilis.

Keywords: cardiovascular syphilis, visceral syphilis, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Кардиоваскулярный сифилис — это специфическое поражение аорты, коронарных артерий, миокарда, возникающее вследствие развития инфекционно-аллергического процесса на любой стадии сифилиса, выражается либо в образовании гумм или в развитии хронического межучечного миокардита, либо в сочетании. По данным российских авторов клинические проявления позднего сифилиса на современном этапе чаще всего представлены поражением нервной (62%) и сердечно-сосудистой систем (35,5%). Причем клиническая симптоматика может развиваться через 5–10 лет, а иногда намного позднее после заражения. Частота перехода колеблется в широких пределах (20–40%) и зависит от многих условий. Основными причинами являются неадекватность лечения в начальных стадиях, пониженная сопротивляемость организма, наличие травм и очагов хронической инфекции, тяжелые сопутствующие заболевания, алкоголизм и другие факторы. Субстратом является персистирующая инфекция с появлением специфических гранул. Они представляют собой скопление

клеток в различных тканях организма в виде бугорков и/или мелких и крупных узлов — гумм. Процесс может длиться десятилетиями, иногда до конца жизни. Течение обычно волнообразное, рецидивы перемежаются различной длительности, иногда многолетними латентными периодами. В силу этого различают активную (манифестную) и латентную (скрытую) стадии позднего периода сифилитической инфекции [1, 5, 8–14].

В активной стадии наблюдается рецидив специфического гранулематозного воспаления с образованием в различных органах и тканях сифилидов. Специфические элементы в этот период малозаразны, так как в них находится очень малое количество трепонем. Латентная стадия характеризуется наличием остаточных изменений в результате рубцевания и кальцификации со структурными или функциональными изменениями пораженных органов и тканей. В 90% случаев страдают сердце, сосуды, печень и легкие, в остальных случаях поражаются другие органы и системы [2, 4, 6, 9, 16, 17]. Изменения внутренних органов чаще всего обусловлены характерными для сифилитической инфекции эндо-, мезо- и периваскулитами, нередко — с облитерацией пораженных сосудов [19–22].

Кардиоваскулярный поздний сифилис 198.0*

Кардиоваскулярный поздний сифилис 198.0* чаще всего характеризуется поражением аорты. Г.Ф.Ланг (1957) считал, что у большей части (80–90%) перенесших сифилис имеются более или менее выраженные клинические изменения аорты. Такая высокая частота специфической сердечно-сосудистой патологии не находит подтверждения в современной статистике. Согласно отечественным и зарубежным данным поражение сердечно-сосудистой системы выявляется у 10–30% больных сифилисом и составляет 80% среди всей висцеральной сифилитической патологии, занимая второе место после поражения нервной системы при поздних формах сифилиса [1, 4, 9, 12–14]. Здесь следует рассматривать поражения миокарда (сифилитический миокардит) и поражение аорты (сифилитический аортит), которое чаще всего бывает неосложненным, но может сопровождаться сужением устьев коронарных артерий, недостаточностью аортальных клапанов или аневризмой аорты.

Специфический аортит

Специфический аортит развивается чаще у лиц мужского пола с давностью заболевания более 10 лет. Особенностью воспаления при позднем сифилисе

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

является преимущественное поражение восходящего отдела дуги аорты с локализацией в средней ее оболочке. Исход патологического процесса зависит от степени аллергической реактивности тканей аорты и соответственно — интенсивности специфического воспаления. При гиперэргии могут происходить некротические деструктивные изменения вплоть до полного разрушения стенки аорты с ее разрывом и летальным исходом. При низкой активности воспаления процесс заканчивается фиброзным перерождением и кальцификацией, четко регистрируемой при рентгеновских методах обследования. Такой исход более благоприятен в отношении трудового и жизненного прогноза. Но иногда этот процесс сопровождается разрушением эластических структур, при которых создаются условия для образования аневризмы. Сочетание сифилитического аортита с симптомами нейросифилиса (при патологическом или нормальном ликворе) отмечается в 22–26%, а с асимптомным сифилитическим менингитом — в 56% случаев [18, 19].

Сифилитический аортит неосложненный

Сифилитический аортит неосложненный — самое частое проявление висцерального сифилиса. Сифилис аорты составляет от 0,2% до 0,6% всех сердечно-сосудистых заболеваний и от 15% до 35% всех поздних поражений внутренних органов. При сифилитическом аортите происходит уплотнение стенок аорты и расширение ее выходной части (восходящая часть аорты). Если в норме ширина этого участка аорты равна 3–3,5 см, то при аортите она достигает 5–6 см. Эта патология хорошо выявляется во время рентгенографического исследования (при менее резко выраженном расширении аорты можно просмотреть эту висцеральную патологию). Диффузное или неравномерное расширение восходящей части аорты происходит вследствие потери эластичности. Менее часто при сифилисе в процесс вовлекается дуга аорты или ее нисходящая часть и совсем редко — ее брюшной отдел. Больные могут жаловаться на одышку, общую слабость, сердцебиение, боли в области сердца, за грудиной, в прекардии (предсердной области) и чувство сдавления. Постоянные загрудинные боли (аорталгии) относят к одному из ранних и наиболее частых симптомов сифилитического аортита. Интенсивность этих болей невелика, они давящие или жгучие и чаще появля-

ются ночью. Их локализация — верхняя часть грудины, реже — эпигастральная область. При дифференциальной диагностике с приступами стенокардии надо помнить, что при стенокардии боли чаще связаны с физическим или нервно-психическим напряжением, погодными факторами, часто иррадиируют под лопатку и сопровождаются страхом смерти. Эти боли купируются сосудорасширяющими средствами. При неосложненном сифилитическом аортите боли уменьшаются после приема анальгетиков и седативных средств и сами болевые приступы нетипичны. Иногда может обнаруживаться различие пульсации в артериях рук. Особое внимание обращается на систолический шум на аорте, акцент II тона на аорте с металлическим оттенком («звонящий» тон, который, по данным многих авторов, встречается в 50–80% случаев аортита) и расширение восходящей части аорты. Систолический шум на аорте (над рукояткой грудины) при сифилитическом аортите мягкий, дующий и выражен нерезко (при стенозе устья аорты он скребуший), иногда он выслушивается только при поднятых руках в результате смещения магистральных сосудов к передней стенке грудной клетки (симптом Сиротинина—Кукуверова). Вместе с тем следует помнить, что систолический шум и акцент II тона на аорте наблюдаются и у больных атеросклерозом аорты и гипертонической болезнью. Их диагностическая ценность особенно велика у людей моложе 40 лет, не страдающих гипертонической болезнью. Расширение восходящей части аорты определяется перкуторно: справа от грудины во втором-третьем межреберных промежутках отмечают притупление перкуторного звука. Это притупление выходит на 1–3 см вправо от края грудины (на начальных стадиях заболевания данный симптом отсутствует, хотя рентгенологически он может определяться). Для лучшего определения этого симптома больному предлагают запрокинуть голову назад. К другим менее постоянным симптомам простого аортита относятся повышение температуры (этот субфебрилитет не поддается действию жаропонижающих средств, но исчезает под влиянием специфической терапии), лимфоцитоз, эозинофилия, умеренное повышение СОЭ. Рентгенологически: считаются весьма патогномичными участки кальцификации, располагающиеся продольно в стенках восходящей части аорты в виде линейных пятен наподобие скобков длиной 1–2 см или тонкой линии.

Сифилитический аортит, осложненный стенозом устьев венечных артерий и недостаточностью клапанов аорты

При сифилитическом аортите стеноз устьев венечных артерий регистрируется в 8–35%, а частота недостаточности аортальных клапанов — в 20–50% всех случаев. Патологический процесс от восходящей части аорты нередко распространяется к сердцу, постепенно вовлекая аортальное кольцо и клапаны, устья коронарных артерий, которые сужаются, обуславливая указанные осложнения аортита. Специфические изменения в отличие от атеросклероза никогда не распространяются по ходу коронарных сосудов, а ограничиваются их начальными участками. Аортальные клапаны сморщиваются, их створки укорачиваются, вследствие чего формируется органическая клапанная недостаточность. В некоторых случаях появляется относительная недостаточность из-за расширения аорты и растяжения аортального кольца. Сужение устьев венечных артерий может приводить к нарушению венечного кровообращения, что является причиной трансмуральных инфарктов миокарда у этих больных.

Поражение одного, чаще правого, или обоих устьев венечных артерий варьирует от небольшого сужения до полной облитерации, что приводит к очаговой дистрофии миокарда и микронекрозам вследствие нарушения кровоснабжения. Возникающие при этом коронарспазмы могут обусловить острую (стенокардия и инфаркт миокарда) или хроническую коронарную недостаточность; последняя нередко осложняется тяжелой сердечной недостаточностью. Однако при сифилитическом аортите инфаркты миокарда бывают редко (2% случаев). Ведущим клиническим симптомом у этих больных является упорная стенокардия, наблюдаемая в 3–30% случаев и протекающая тяжелее; прогноз при ней довольно серьезный. Нередко приступы стенокардии у таких больных сочетаются с аорталгиями. Однако сужение венечных артерий при сифилитическом аортите встречается намного чаще, чем стенокардия. Нередко ведущим клиническим симптомом у этих больных является прогрессирующая сердечная недостаточность (чаще левожелудочкового типа) вследствие дистрофических и склеротических изменений в сердечной мышце. Крайне редко у таких больных наступает внезапная смерть. Сифилитическая недостаточность аортальных клапанов раз-

бывается постепенно и незаметно, чаще у мужчин. Помимо ранее описанных симптомов неосложненного аортита, в более поздних стадиях недостаточности аортальных клапанов появляются периферические отеки, приступы сердечной астмы, диастолический шум. Наряду с диастолическим шумом на аорте выслушиваются систолический шум и акцент II тона с металлическим оттенком. При этом диастолический шум бывает коротким и тихим («сиплый»), а систолический — резким. Рентгенография позволяет проводить дифференциальную диагностику между сифилитической и ревматической недостаточностью аортальных клапанов, причем учитывают весь комплекс дифференциально-диагностических признаков (не исключено и сочетанное поражение клапанов аорты в результате сифилиса, ревматизма, атеросклероза). Аневризма аорты — наиболее грозное осложнение сифилитического аортита и одно из наиболее тяжелых проявлений висцерального сифилиса, у мужчин встречается чаще, чем у женщин, в 4–5 раз. В местах наиболее резко выраженного воспалительного процесса происходит разрушение мышечных и эластических волокон. Стенка аорты в этих местах ослабляется и под влиянием колебаний даже нормального артериального давления начинает постоянно выбухать. Если дилатация аорты четко локализована, образуется мешковидная аневризма. Далее диффузное поражение приводит к развитию веретенообразных или множественных аневризм. Сифилитическая аневризма чаще имеет мешотчатую, чем веретенообразную форму. В 70% случаев сифилитическая аневризма локализуется в восходящем отделе грудной аорты, в 20% — в области дуги и лишь в 10% — в брюшной аорте. Диагностика аневризм довольно часто затруднена, так как нередко они «клинически мертвы» (Huriez). Симптоматика во многом зависит от размеров аневризмы и ее локализации. Медленный рост аневризмы только в 20% случаев сопровождается нерезко выраженными болевыми ощущениями [5, 8]. Боли в груди при аневризме могут быть следствием раздражения рецепторов в стенке самой аорты или в тканях органов, расположенных вблизи аневризмы. Сифилитическая аневризма, располагаясь, как правило, в восходящем отделе аорты, растет обычно вправо и вверх, сдавливая прилегающие органы (трахею, правый бронх, пищевод, верхнюю полую вену, возвратный нерв и т.д.). Поэтому болевой синдром может сочетаться с многочисленными другими

симптомами (сухой кашель, дисфагия, осиплость голоса, расширение подкожных вен и др.).

Объективные признаки:

- пульсирующие участки грудной клетки (чаще в области рукоятки грудины и вправо от нее);
- перкуторное увеличение контуров аорты в одну или обе стороны, разница в пульсе (меньшее наполнение и запаздывание пульсовой волны на стороне аневризмы);
- иногда своеобразный дующий систолический шум (при заполнении аневризмы тромботическими массами шум ослабевает или даже исчезает);
- симптомы сдавления соседних органов и тканей (верхняя полая вена, трахея, бронхи, пищевод, нервные стволы, корешки спинного мозга и др.) и разрушение ребер, грудины, позвонков.

Кроме сдавления жизненно важных органов, при одной или нескольких аневризмах аорты возможен их прорыв в трахею, бронхи, легкое, плевральную полость, пищевод, средостение, полость перикарда, как правило, с быстрым смертельным исходом. Разрыву аневризмы, которому может предшествовать резкая боль, способствует большая физическая нагрузка, а иногда специфическая терапия обычными дозами антибиотиков без предварительной и длительной подготовки препаратами йода. Наибольшее диагностическое значение имеют данные рентгенологического исследования. При рентгеноскопии определяются расширение и отчетливая пульсация сосудистой тени, неотделимость выбухающей тени от аорты в различных проекциях. При рентгенографии выявляют резко очерченные и ровные края сосудистой тени, иногда линейные обызвествления по контуру аневризматического мешка.

Поражение миокарда, сифилитический миокардит может возникнуть как самостоятельное проявление висцерального сифилиса или как осложнение аортита. В позднем периоде сифилиса миокардиты регистрируются относительно редко и проявляются либо в образовании гумм, либо — в хроническом межучточном миокардите, часто называемом гуммозным, возможно их сочетание. От локализации гуммы сердца зависит клиника заболевания. Однако маленькие гуммы могут оставаться бессимптомными. Жалобы: одышка, общая слабость, утомляемость, иногда боли в области сердца и другие симптомы, которые не являются специфическими и затрудняют своевременную диагностику заболевания. Объективная симптоматика:

синюшность кожных покровов (особенно конечностей), расширение границ сердца, глухость I тона, систолический шум на верхушке сердца, нарушение ритма. На ЭКГ могут быть выявлены снижение вольтажа зубцов, локальные или диффузные нарушения процессов реполяризации, различные нарушения ритма и проводимости. Иногда гуммозный миокардит проявляется полной атриовентрикулярной блокадой сердца с синдромом Адамса—Стокса—Моргани вследствие специфического поражения пучка Гиса. Баллисто- и поликардиография помогают выявлению нарушений сократительной функции миокарда и внутрисердечной гемодинамики. Исходом гуммозного миокардита является кардиосклероз или образование аневризмы сердца с последующим ее разрывом, но аневризма сердца возникает крайне редко. Указанные явления приводят иногда к неожиданной смерти больного. Сифилитический гуммозный миокардит, как правило, сопровождается положительными серологическими реакциями, что отличает его от других форм висцерального сифилиса. Он хорошо поддается специфической терапии, которая приводит к исчезновению жалоб и сердечно-сосудистых нарушений (сердечная недостаточность разной степени). Значительно помогают диагностике сочетание гуммы с аортитом, специфическим поражением нервной системы и указания в анамнезе на перенесенный сифилис. Очень важное диагностическое значение имеют результаты пробного противосифилитического лечения.

Гуммозные эндо- и перикардиты встречаются крайне редко и в основном диагностируются на вскрытии. По старым статистическим данным, 5–10% случаев порока сердца были обусловлены сифилитическим эндокардитом.

Заболевания кровеносных сосудов

Кроме аорты и венечных артерий при третичном сифилисе могут поражаться мелкие и магистральные артерии верхних и нижних конечностей, головного мозга, печени, легких и многих других органов, вызывая нарушение их функций. При этом в них также образуются единичные или множественные сифиломы (с распадом или без) или диффузное специфическое воспаление с последующим фиброзом и исходом в склероз, нередко с явлениями облитерации их просвета.

Поздние поражения внутренних органов могут быть и проявлением спинной сухотки (прогрессивная локомоторная

атаксия), которая развивается обычно через 15–20 лет после заражения сифилисом (не ранее чем через 5 лет). К симптомам, часто встречающимся в раннем периоде спинной сухотки, принадлежат приступы невралгических болей в разных внутренних органах — табические кризы, вызванные поражением симпатической нервной системы, как ганглиев, так и нервов — ганглионевриты. Раздражение симпатических волокон при поражении соответствующих корешков вызывает ряд разнообразных кризов в зависимости от локализации процесса [2, 3, 7, 8, 15]. Сердечные кризы в форме болей в области сердца несколько напоминают приступ стенокардии. Сердечные кризы обнаруживаются обычно при высокой локализации табического процесса в спинном мозгу (шейный и грудной отделы) и сочетаются с выраженными стреляющими болями, главным образом в верхних конечностях, анестезиями и т.д. Частое отсутствие в таких случаях расширения сердца говорит против истинной ишемии. Конечно, надо иметь в виду возможную комбинацию настоящей стенокардии и спинной сухотки.

Наступающее приступами изменение кровяного давления в виде падения или повышения называют сосудистым кризом. В первом случае имеется расширение сосудов, во втором — сужение.

Верификация сифилитического поражения сердечно-сосудистой системы складывается из анамнеза, клинической картины, лабораторного и параклинического обследования. Для уточнения диагноза иногда проводят пробное лечение. При этом следует помнить о возможности одновременного сосуществования сифилиса, туберкулеза, опухолей и т.д. у одного и того же больного [1, 4, 7, 9, 11, 22].

Для подтверждения диагноза висцерального сифилиса используют сочетание одного неотрепонемного теста (РМП, РПР и т.д.) с двумя родственными трепонемными (ИФА или РИФ и РПГА или ИХА). Для выявления поражений внутренних органов при сифилисе используют обычные клинические лабораторные исследования крови, мочи, биохимические анализы, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и т.д. В диагностике кардиоваскулярного сифилиса целесообразно применять такие параклинические методы, как ЭКГ, баллисто- и поликардиография, ЭХО-кардиография, из которых наиболее привлекательным нам представляется

последний: он позволяет выявить диффузное или очаговое уплотнение стенок аорты и/или аортальных клапанов на ранних сроках заболевания.

У всех больных висцеральным сифилисом необходимо исследовать ликвор.

Рекомендованные схемы лечения позднего висцерального сифилиса

В целях профилактики массивной деструкции поздних сифилидов, которая может иметь калечащие последствия, лечение начинается с подготовительного курса:

- тетрациклин или эритромицин по 0,5 г, 4 в сутки, 2 недели.

Далее проводится пенициллинотерапия по одной из предложенных методик:

- 1-й курс: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки, 28 дней, перерыв 14 дней, 2-й курс: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки, 14 дней; или

- 1-й курс: бензилпенициллина новокаиновая соль 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки, 42 дня, перерыв 14 дней, 2-й курс: бензилпенициллина новокаиновая соль 600 000 ЕД в/м 2 раза в сутки, 14 дней.

После окончания лечения пациентов необходимо обследовать с использованием полуколичественного нетрепонемного теста. Показателем успешного лечения сифилиса является четырехкратное или более снижение титра антител в течение года после завершения лечения. При клинко-серологическом контроле необходимо использовать тот же тест, который был использован вначале. ■

Литература

1. Аствацатуров К. Р. Сифилис, его диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1971; 432 с.
2. Блюгер А. Ф. Практическая гепатология. Рига, 1984. 371 с.
3. Васильев Ю. В. Поражения пищевода и желудка при сифилисе в практике врачей-гастроэнтерологов и терапевтов // Справочник поликлинического врача. 2003, т. 3, № 3.
4. Виноградов А. В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М.: 1987, 390 с.
5. Даштамян Г. А. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе. Киев, 1976.
6. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I) // Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2: с. 11–23.

7. Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Современные стандарты терапии сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II) // Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 2: с. 23–41.
8. Лурия Р. А., Коган-Ясный В. М. Сифилис желудка. Висцеральный сифилис. Киев, 1939. 230 с.
9. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. Поражения внутренних органов при ранних и поздних формах сифилитической инфекции. Учебное пособие для врачей. Казань. ООО «Альфа-К», 2014. 55 с.
10. Фриго Н. В., Манукян Т. Е., Романов С. В. и др. Диагностика ранних форм сифилиса методом иммунохемилюминесценции // Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 3: с. 66–73.
11. Хегглин Р. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. 1965. 402 с.
12. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 // MMWR, 2006; Vol 55: 94 p.
13. Goh B. T., Van Voorst Vader P. C. European guideline for the management of syphilis. Ed.: K. Radcliffe. European STD guidelines // Int J STD AIDS. 2001, 12 (Suppl 3): 14–22.
14. Hama K., Ishigushi H., Tuji T. et al. Neurosyphilis with meiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities // Intern med J. 2008; 47: 1813–1817.
15. Herring A., Ballard R., Mabey D., Peeling R. W. WHO/TDR Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis // Nat Rev Microbiol. 2006, 4 (12 Suppl): S 33–40.
16. Lewis D. A., Young H. Syphilis // Sex Transm. Infect, 2006, 82 (Suppl IV): 13–15.
17. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M. M., Scott G. R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London, 2002, p. 395–459.
18. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: НБ КГМА, 2017. 108 с.
19. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Тараева З. Ш., Юнусова Е. И., Мисбахова А. Г. Поздний кардиоваскулярный сифилис. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2016. С. 90–99.
20. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. Влияние сочетанных уrogenитальных инфекций на клинко-серологические течение раннего манифестного сифилиса // Лечащий Врач. 2012. № 10. С. 31–34.
21. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. Ошибки диагностики сифилиса в практике врачей различных специальностей // Лечащий Врач. 2014. № 11. С. 13–17.
22. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Мисбахова А. Г. Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы // Лечащий Врач. 2015. № 6. С. 41–45.

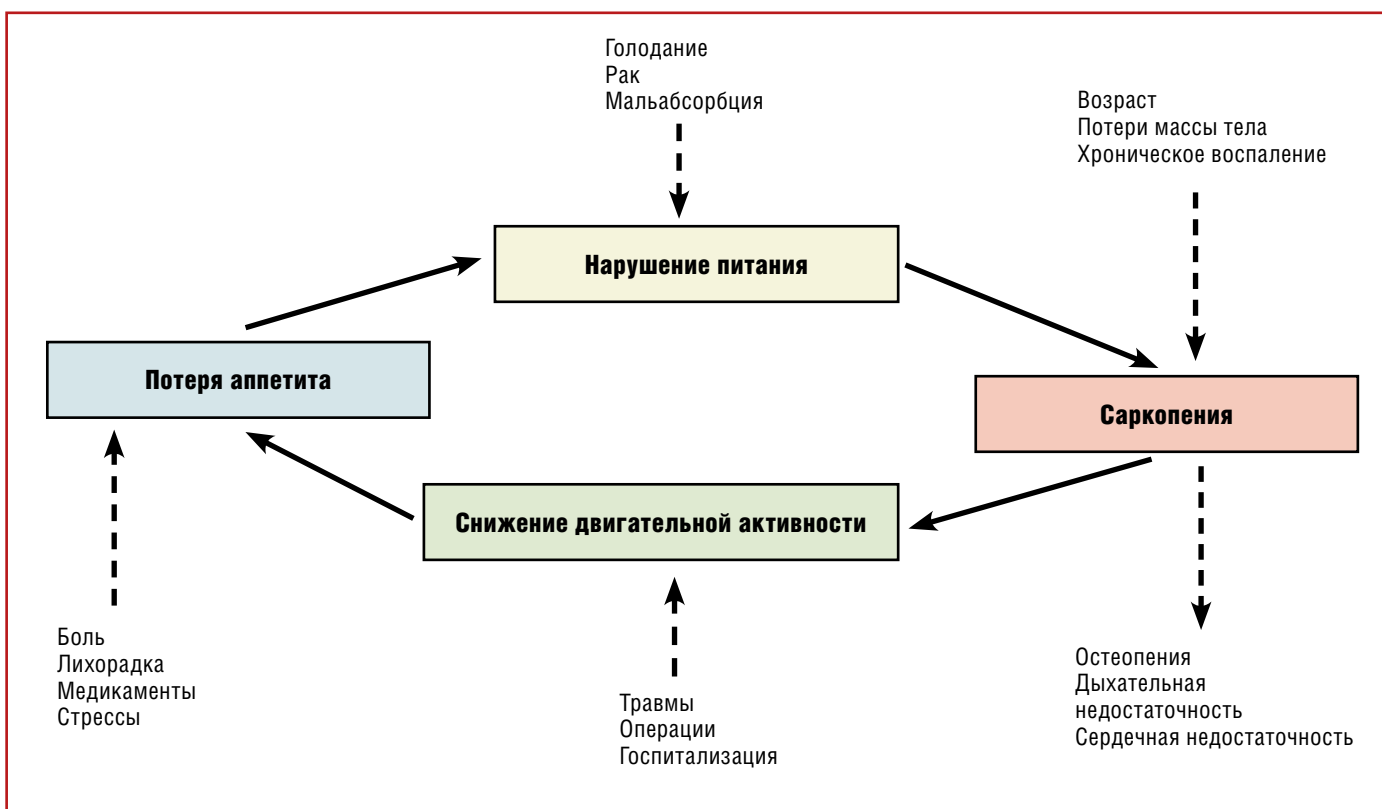


Рис. 1. Порочный круг саркопии (И. Е. Хорошилов. Саркопия у больных: возможности диагностики и перспективы лечения // Лечащий Врач. 2017. № 8)

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения*

Эртапенем в/в, в/м по 1,0 г 1 раз в сутки 7–10 дней, или имипенем/циластатин в/в 0,5 г 4 раза в сутки 7–10 дней, или меропенем в/в по 1,0 г 3 раза в сутки 7–10 дней, или пиперацillin/тазобактам в/в 2,25 4 раза в сутки 7–10 дней, или тикарциллин/клавуланат в/в 3,2 г 3 раза в сутки 7–10 дней ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели	Левифлоксацин в/в 0,5 1–2 раз в сутки 10 дней, или ципрофлоксацин в/в 0,8 2 раза в сутки 10 дней ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели, или цефтазидим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 10–14 дней, или цефотаксим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 10–14 дней, или цефотаксим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 14 дней, или цефепим в/в, в/м 2,0 г 2 раза в сутки 14 дней, или ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели
--	--

* О. Б. Поселюгина. Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии // Лечащий Врач. 2016. № 9.

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении бессимптомной бактериурии у беременных*

Средства выбора	Альтернативная терапия
Фосфомицина трометамол внутрь 3,0 г однократно, или нитрофурантоин внутрь 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней	Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки 3–7 дней, или цефиксим внутрь 0,4 г 1 раз в сутки 5–7 дней, или амоксициллин/клавуланат внутрь 0,625 г 3 раза в сутки 3–7 дней

* О. Б. Поселюгина. Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии // Лечащий Врач. 2016. № 9.

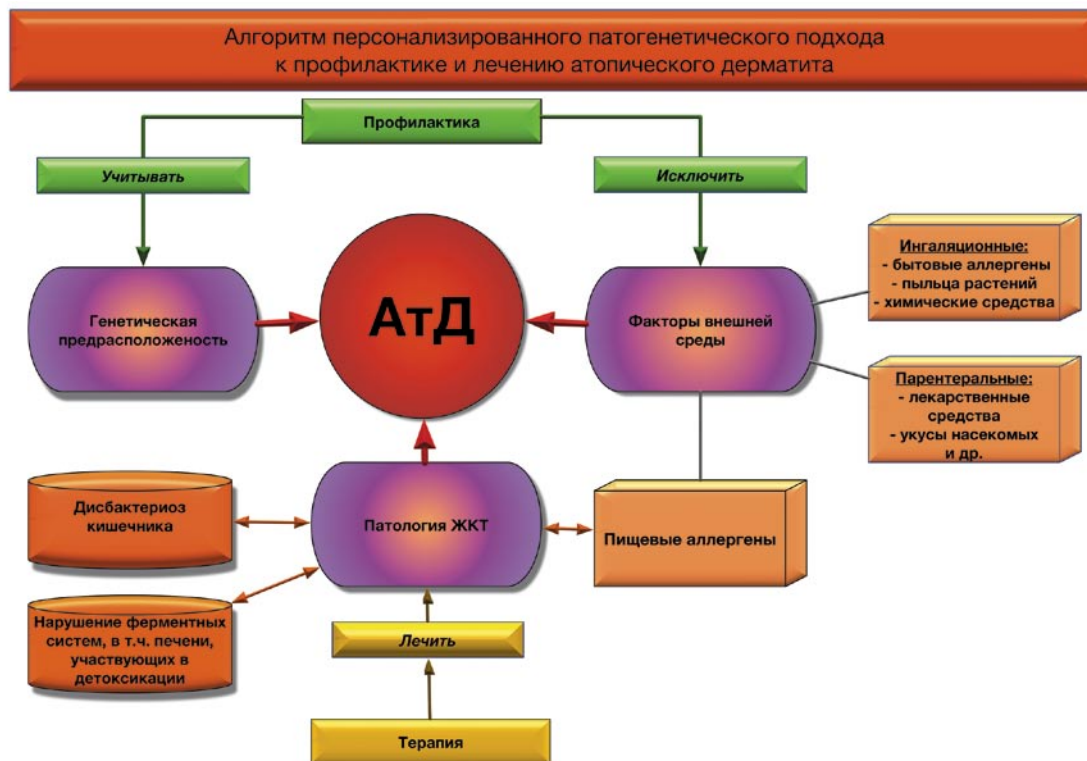


Рис. Алгоритм персонализированного патогенетического подхода к профилактике и лечению atopического дерматита (А. В. Симонова, И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева. Оптимизация лечения и профилактики обострений atopического дерматита с учетом основных патогенетических факторов // Лечащий Врач. 2016. № 5)

Оценочная шкала рубцов постакне (D. Goodmanetal, 2006)*

Таблица

Оценочная шкала рубцов постакне	Уровень поражения	Клинические проявления
1 балл	Макулярный (пятнистый)	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет
2 балла	Слабый	Слабо выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 и более см, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами
3 балла	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 и более см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются
4 балла	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются

Примечание. Количественная оценка представляет собой сумму баллов, вычисляемую по формуле: $N = \sum A \cdot B$, где А — число баллов, соответствующее уровню поражения; В — множитель, который определяется количеством рубцов определенного уровня поражения: 1–10 элементов — множитель 1; 11–20 элементов — 2; более 20 элементов — 3.

Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, А. И. Толстая, М. М. Кохан. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне // Лечащий Врач. 2013. № 10.

Методы лечения атрофических рубцов постакне (по материалам The Global Alliances to Improve Outcomes in Acne Group, 2009)*

Таблица

Подтипы рубцов постакне	V-образные (Iscepick)	M-образные (Rolling)	U-образные (Boxcar)
Методы лечения	Хирургическое лечение (особенно для глубоких рубцов) Лазерная шлифовка/ дермабразия (много рубцов, расположенных вместе) Локальный TCA-пилинг	Комбинированная терапия: хирургическое лечение ± филлинг + микродермабразия + глубокий локальный TCA-пилинг	Поверхностные: ≤ 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка; > 3 мм в диаметре — лазерная шлифовка ± хирургическое лечение Глубокие: Хирургическое лечение Фракционный фототермолиз (глубокий или поверхностный) Дермабразия CO ₂ -лазерная шлифовка

Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, А. И. Толстая, М. М. Кохан. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне // Лечащий Врач. 2013. № 10.

Клиническое значение показателей микробицидной системы лейкоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой детей

О. Г. Кимирилова¹, кандидат медицинских наук
Г. А. Харченко, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО АстГМУ МЗ РФ, Астрахань

Резюме. Установлено, что тяжелые формы, затяжное течение Астраханской риккетсиозной лихорадки (АРЛ) у детей сопровождается супрессией микробицидной системы (МС) лейкоцитов и развитием вторичных гранулоцитопатий. Дисбаланс МС лейкоцитов (КБ, МП, НСТ-теста) отражает состояние системы фагоцитоза при АРЛ, а величина показателя данных компонентов может являться дополнительным критерием степени тяжести и течения заболевания.

Ключевые слова: Астраханская риккетсиозная лихорадка, дети, катионные белки, миелопероксидаза.

Abstract. It was discovered that severe, prolonged clinical course of Astrakhan rickettsial fever (ARL) in children is accompanied with suppression of microbicidal system (MS) white blood cells and development of secondary granulocytopenia. MS imbalance of white blood cells (KB, MP, NBT test) and reflects the state of the system of phagocytosis in ARL, and the values of these components can be an additional criterion for severity and course of the disease.

Keywords: Astrakhan rickettsial fever, children, cationic proteins, myeloperoxidase.

Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) по МКБ-10 код A77.8 — природно-очаговое острое инфекционное заболевание, характеризующееся высокой лихорадкой, наличием первичного аффекта с регионарным лимфаденитом, полиморфной экзантемой с геморрагическим компонентом.

Природа АРЛ была установлена в 1990 г. после выделения двух штаммов риккетсий из крови больных Астраханской лихорадкой и штаммов риккетсий из клещей *Rhipicephalus pumilio*, собранных с собак, ежей и кошек в различных районах Астраханской области. После изучения возбудителя молекулярно-генетическими методами было показано, что риккетсии, вызывающие АРЛ, по генетическим свойствам могут быть отнесены к генотипу *Rickettsia conorii* и ближе всего стоят к возбудителю пятнистой лихорадки в Израиле [1, 2].

Источником и резервуаром возбудителя АРЛ является взрослый клещ

Rhipicephalus pumilio, а также его нимфа. Заразность клеща является пожизненной. Больной человек не заразен и не может служить источником инфекции. Механизм передачи — трансмиссивный, заражение человека происходит при укусе клеща. Возможно заражение контактным путем при попадании гемолимфы раздавленного клеща на слизистые оболочки глаз или носа [3].

Среди детского населения чаще болеют дошкольники и младшие школьники, что объясняется большей частотой контакта данных возрастных групп с домашними животными (собаками, кошками), являющимися переносчиками клещей. Преимущественно болеют дети из сельских районов Астраханской области, они составляют 95% всех заболевших детей. Отмечается четко выраженная эндемичность заболевания в районах Астраханской области, расположенных в Волго-Ахтубинской пойме. Очаг инфекции в городе может быть приурочен к ограниченной территории (например, к одному двору), так как клещ является однохозяйным паразитом. Заболеваемость АРЛ протекает в виде сезонных эпидемий, кото-

рые наблюдаются ежегодно с апреля по октябрь, пик числа заболевших регистрируется в августе-сентябре (71,87%). Такая картина связана с нарастанием численности клещей и их активизацией в данный период [4].

В месте укуса клеща возбудитель вызывает патологический процесс в коже — первичный аффект. Он появляется за 5–6 дней до лихорадки и представляет собой воспалительный участок с быстро наступающим некрозом в центре, где потом образуется коричневая корочка.

Из первичного аффекта риккетсии заносятся в регионарную лимфатическую систему, что сопровождается развитием лимфаденита.

Преодолевая лимфатический барьер, возбудитель попадает в кровяное русло, что приводит к поражению капилляров, артериол, венул с развитием диссеминированного тромбоза. В клинике это проявляется розеолезно-папулезными высыпаниями на коже. На участках сыпи развивается васкулит, выраженность которого зависит от сроков заболевания. При появлении геморрагических элементов возникают

¹ Контактная информация:
olgakim@mail.ru

периваскулярные диапедезные кровоизлияния. К началу выздоровления в эпидермисе пролиферируют базальные кератоциты, развивается гиперпигментация в результате распада эритроцитов, гемоглобина [5–7].

У детей фагоцитоз и обеспечивающие его заверченный характер микробицидные системы (МС) лейкоцитов катионные белки, миелопероксидаза (МП), тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) имеют особое иммунологическое значение и оказывают влияние на течение и исход заболевания. Катионные белки (КБ) в малых концентрациях стимулируют, а в больших подавляют основные биохимические процессы в клетках очага воспаления, что дает основание относить КБ к медиаторам воспаления. При воспалительном процессе КБ способны высвобождаться во внеклеточную среду и участвовать в резорбции иммунных комплексов и обезвреживании внеклеточно расположенных бактерий и вирусов, вызывая в дальнейшем выход МП из нейтрофилов. Это приводит к внутриклеточному уменьшению содержания КБ и МП [8, 9].

МП является важной составной частью антимикробной активности фагоцитов, а механизм ее бактерицидного действия состоит в галогенировании белков бактерий. Как показатель активности нейтрофилов МП может служить маркером интенсивности воспалительного процесса [10, 11]. НСТ-тест используется в педиатрии как информативный показатель в оценке итоговой реакции, отражающей бактерицидные свойства нейтрофилов и завершенность фагоцитоза.

Супрессия МС получила название гранулоцитопатии и приводит к резкому снижению неспецифической резистентности организма. Нейтрофилы утрачивают способность накапливаться в очагах воспаления и остаются такими же, как и в норме [12].

Эти данные еще недостаточно обсуждены в отечественной литературе, и значение их состоит в том, что они открывают новые возможности в распознавании причин затяжных и рецидивирующих воспалительных процессов, летальных исходов у детей с нормальными физиологическими и иммунологическими показателями.

В имеющейся литературе нет сведений о степени участия МС гранулоцитов в патогенезе АРЛ. Исследования в этом направлении необходимы для дальнейшей разработки иммунопатогенеза,

а также дополнительных критериев диагностики и совершенствования патогенетической терапии АРЛ у детей.

Целью настоящего исследования было установить клинико-диагностическое значение цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови (КБ, МП, НСТ-теста) для оценки степени тяжести, прогнозирования течения АРЛ у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование КБ, МП, НСТ-теста проводилось у 250 больных АРЛ в возрасте до 14 лет, лечившихся в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахани. У 19,2% (от общего количества больных) АРЛ протекала в легкой, у 54,4% в среднетяжелой, у 26,4% — в тяжелой форме. Критерием тяжести заболевания являлась выраженность симптомов интоксикации и лихорадки. В группу контроля вошло 50 детей в возрасте до 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних трех недель. Сбор материала от лиц группы контроля проводился в детских учреждениях, травматологических стационарах.

Этиологическая расшифровка АРЛ осуществлялась с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ).

Критериями включения в исследование являлись: госпитализация в стационар с диагнозом АРЛ, длительность заболевания не более 3 дней, добровольное согласие родителей ребенка.

Клиническим материалом для лабораторного определения КБ, МП, НСТ-теста являлась периферическая кровь, получаемая общепринятым методом. Взятие крови от больных АРЛ проводилось при поступлении больного в стационар (1–3 день заболевания), в динамике на 7–10 день госпитализации и перед выпиской из стационара (конец 3-й недели).

Для определения КБ лейкоцитов применялась методика [13] при внесении изменений в окраску ядер и оценку реакции [14]. Результаты оценивали по проценту положительно реагирующих лейкоцитов. Дополнительно определялись коэффициенты 1 и 2. Коэффициент 1 (К-1) — соотношение лейкоцитов с высокой и умеренной активностью катионных белков. Коэффициент 2 (К-2) — процент лейкоцитов с высокой активностью катионных белков от общего количества положительно реагирующих лейкоцитов.

Определение МП проводили бензидиновым способом. Мазок периферической крови фиксировался спиртом-формалином в течение 10 сек, промывался проточной водой и обрабатывался рабочим реактивом в течение 20 мин (20 мг бензидина растворить в 6,0 мл 96% спирта и добавить 4 мл дистиллированной воды). Перед использованием к полученному раствору добавляли 1 каплю 3% перекиси водорода, после чего мазок промывался проточной водой и докрашивался в течение 5 мин сафранином. Результаты оценивались по тем же параметрам, что и катионные белки.

Определение НСТ-теста проводилось методом [15], в спонтанном и стимулированном эндотоксином вариантах. В силиконизированную пробирку вносили 0,1 крови, взятой из пальца, и 0,025 мл раствора гепарина (из расчета 20–25 ЕД на 1 мл крови). Добавляли 0,2% раствор НСТ — 0,1 мл. Содержимое перемешивали пипетированием. Инкубировали в термостате при температуре 37 °C 15 минут в стаканчике с водой, затем смесь стояла при комнатной температуре 15 минут, смешивалась и готовился мазок. Фиксировали спирт-формалином и докрашивали сафранином. Показатель активности определяли по числу формазанположительных нейтрофилов на 100 нейтрофилов. По разнице вариантов НСТ-теста (спонтанного и стимулированного эндотоксином) судили о величине фагоцитарного резерва (ФР).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ MS Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В остром периоде АРЛ общее число положительно реагирующих на катионные белки лейкоцитов увеличивалось при легких формах болезни до $63,5 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$), средней тяжести до $64,0 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$), тяжелых до $80,2 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$) при величине показателя в группе контроля $56,9 \pm 1,4\%$. В периоде реконвалесценции этот показатель при легких и среднетяжелых формах АРЛ приближался к величине показателя контроля и составлял $58,7 \pm 1,4\%$ и $60,5 \pm 1,2\%$, а у больных, перенесших тяжелую форму АРЛ, превышал ее в 1,2 раза (табл. 1).

Для острого периода тяжелых форм АРЛ было характерно уменьшение количества лейкоцитов с высоким содержа-

Таблица 1

Показатели катионных белков и миелопероксидазы лейкоцитов у детей, больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания ($M \pm m\%$)

Показатель и степень тяжести	Количество лейкоцитов, содержащих КБ, МП, в %				Коэффициенты	
	Всего	С высоким содержанием КБ, МП	С умеренным содержанием КБ, МП	С выходом КБ, МП за пределы клетки	1	2
Показатели КБ в группе контроля (n = 50)	56,9 $\pm$ 1,4	36,2 $\pm$ 0,85	20,5 $\pm$ 0,74	0,18 $\pm$ 0,006	1,76	63,6
Показатели КБ в острый период АРЛ						
Тяжелые формы (n = 66)	80,2 $\pm$ 1,7*	14,8 $\pm$ 0,9*	54,6 $\pm$ 0,9*	10,8 $\pm$ 0,8*	0,27	18,4
Среднетяжелые (n = 136)	64,0 $\pm$ 1,2*	18,3 $\pm$ 0,8*	38,5 $\pm$ 1,1*	7,2 $\pm$ 0,5*	0,47	28,6
Легкие (n = 48)	63,5 $\pm$ 0,9*	18,8 $\pm$ 0,6*	38,0 $\pm$ 1,4*	6,7 $\pm$ 0,9*	0,49	29,6
Показатели КБ в периоде реконвалесценции АРЛ						
Тяжелые формы (n = 66)	68,0 $\pm$ 1,9**	27,1 $\pm$ 0,5**	36,0 $\pm$ 0,6**	4,9 $\pm$ 0,3**	0,75	39,8
Среднетяжелые (n = 136)	60,5 $\pm$ 1,2	30,2 $\pm$ 0,7**	27,6 $\pm$ 0,4**	2,7 $\pm$ 0,2**	1,1	49,9
Легкие (n = 48)	58,7 $\pm$ 1,4	34,1 $\pm$ 1,2**	24,0 $\pm$ 1,0**	0,6 $\pm$ 0,1**	1,42	58,1
Показатели МП в группе контроля (n = 50)	93,6 $\pm$ 2,1	72,8 $\pm$ 1,4	20,6 $\pm$ 0,6	0,21 $\pm$ 0,008	3,53	77,8
Показатели МП в острый период АРЛ						
Тяжелые формы (n = 66)	79,1 $\pm$ 1,6*	28,0 $\pm$ 0,1,4*	38,8,0 $\pm$ 1,1*	12,3 $\pm$ 1,2*	0,72	35,4
Среднетяжелые (n = 136)	73,7 $\pm$ 0,6*	32,7 $\pm$ 1,5*	33,5 $\pm$ 1,1*	7,5 $\pm$ 0,6*	0,98	44,4
Легкие (n = 48)	75,9 $\pm$ 1,5*	39,4 $\pm$ 1,2*	29,6 $\pm$ 1,6*	6,9 $\pm$ 0,3*	1,3	51,9
Показатели МП в периоде реконвалесценции АРЛ						
Тяжелые формы (n = 66)	74,7 $\pm$ 1,3	32,6 $\pm$ 0,9	37,2 $\pm$ 1,0	4,9 $\pm$ 0,5**	0,87	43,6
Среднетяжелые (n = 136)	72,4 $\pm$ 1,6	35,2 $\pm$ 1,3	33,7 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,4**	1,04	48,6
Легкие (n = 48)	80,4 $\pm$ 1,4	36,9 $\pm$ 1,6	41,5 $\pm$ 1,7**	2,0 $\pm$ 0,4**	0,89	45,9

Примечание. К-1 — соотношение лейкоцитов с высокой и умеренной активностью; К-2 — процент лейкоцитов с высокой активностью от общего числа положительно реагирующих клеток; n — количество обследованных больных; * — уровень значимости показателя ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля; ** — до и после стандартного лечения ($p < 0,001$).

нием катионных белков с $36,2 \pm 0,85\%$ в контроле до $14,8 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов с умеренным содержанием катионных белков увеличилось до $54,6 \pm 0,9\%$, а количество клеток с «выходом» катионных белков за пределы клетки — с $0,18 \pm 0,006\%$ в контроле до $10,8 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$; табл. 1). К-1 был сниженным в 6,5 раза, а К-2 в 3,4 раза по сравнению с контролем. При легких и среднетяжелых формах АРЛ изменения данных показателей были аналогичными, но выраженными в меньшей степени (табл. 1).

Анализ показателей общего количества положительно реагирующих и соотношения клеток с различным содержанием катионных белков дает основание считать, что именно нарушения соотношения клеток с различной активностью катионных белков лейкоцитов наиболее достоверно отражают процессы нарушений микробицидной системы лейкоцитов. В периоде реконвалесценции нормализации показателей не происходило, а К-1 и К-2 оставались сниженными по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Величина показателя катионных белков имела прямую корреляционную связь с выраженностью лихорадки

($r = 0,84$; $p < 0,05$), продолжительностью течения заболевания ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

В острый период тяжелых форм АРЛ общее количество лейкоцитов, содержащих миелопероксидазу, было снижено по сравнению с группой контроля с $93,6 \pm 2,14$ до $79,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$), а количество клеток с высоким содержанием миелопероксидазы с $72,8 \pm 1,4\%$ до $28,0 \pm 0,1,4\%$ ($p < 0,001$). В периоде реконвалесценции количество лейкоцитов, содержащих миелопероксидазу, снижалось, по сравнению с острым периодом, до $74,7 \pm 1,3\%$ и оставалось ниже, чем в группе контроля, а количество лейкоцитов с высоким содержанием миелопероксидазы составляло $32,6 \pm 0,9\%$, что ниже показателя контроля в 2,2 раза (табл. 1).

Общие закономерности изменений показателей миелопероксидазы у больных легкими и среднетяжелыми формами АРЛ были аналогичными, но менее выраженными.

Количество клеток с умеренным содержанием миелопероксидазы было повышено во всех периодах заболевания и находилось в интервале $29,6-41,5\%$, в зависимости от степени тяжести заболевания, без нормализации показателя в периоде реконвалесценции. Более значительно менялось количество лей-

коцитов с «выходом» миелопероксидазы за пределы клетки. Величина данного показателя в остром периоде тяжелых форм АРЛ $12,3 \pm 1,2\%$, что выше показателя контроля в 58,6 раза ($p < 0,001$). В периоде реконвалесценции тяжелых форм АРЛ количество лейкоцитов с «выходом» миелопероксидазы за пределы клетки оставалось повышенным до $4,9 \pm 0,5\%$ ($p < 0,001$), по сравнению с показателем группы контроля. Нарушение в соотношении клеток с различной степенью активности миелопероксидазы находило отражение в величине коэффициентов. В остром периоде тяжелых форм АРЛ К-1 снижался до 0,72 (в 4,9 раза по сравнению с контролем), а К-2 до 35,4 (в 2,2 раза по сравнению с контролем). В периоде реконвалесценции К-1 оставался ниже контроля в 3,7 раза, а К-2 в 1,8 раза. Данные изменения могут быть обусловлены усиленным потреблением миелопероксидазы в процессе фагоцитоза и являться прогностическим признаком возможного течения заболевания. У больных с затяжным течением АРЛ на 3–4 неделе заболевания количество лейкоцитов, реагирующих на миелопероксидазу, составляло $75,9 \pm 0,8\%$. Количество клеток с высокой активностью фермента уменьшалось

до $23,4 \pm 0,9\%$, с умеренной активностью увеличивалось до $45,9 \pm 1,0\%$, с выходом миелопероксидазы — до $6,6 \pm 0,7\%$. К-1 составлял 0,5, а К-2 — 30,8, что в 1,4 и 1,9 раза ниже, по сравнению с величинами данных коэффициентов у больных с острым течением тяжелых форм АРЛ. Величина показателя миелопероксидазы при тяжелых формах заболевания имела высокую обратную корреляцию с выраженностью лихорадки ($r = -0,95$; $p < 0,05$), продолжительностью заболевания ($r = -0,83$; $p < 0,05$).

Снижение величины К-1 и К-2, отражающих соотношение лейкоцитов с различной активностью миелопероксидазы, в остром периоде тяжелых форм АРЛ, лежит в основе вторичных гранулоцитопатий, оказывая влияние на течение заболевания.

Показатели НСТ-теста, отражающие интегральную способность к метаболической активации и микробицидности, варьировали на уровне, который значительно превышал контроль, и зависели от периода, степени тяжести болезни (табл. 2). В остром периоде АРЛ показатель спонтанного НСТ-теста был достоверно выше, по сравнению с показателем группы контроля, в 2,4–3 раза ($p < 0,001$; табл. 2). В периоде реконвалесценции этот показатель снижался по сравнению с показателем острого периода ($p < 0,001$), превышая показатель контроля в 1,7–2,2 раза (табл. 2). Фагоцитарный резерв нейтрофильных лейкоцитов при тяжелых формах АРЛ в течение всего заболевания был снижен до 8,1–8,5% по сравнению с контролем ($p < 0,001$; табл. 2).

У 27,3% больных с тяжелыми и 8,8% среднетяжелыми формами АРЛ, в остром периоде заболевания, отмечались отклонения показателей спонтанного НСТ-теста и фагоцитарного резерва от средних показателей в 2 и более раза в сторону снижения. Уменьшение показателей НСТ-теста и ФР расценивалось как функциональная недостаточность нейтрофильных гранулоцитов, влияющая на завершенность фагоцитоза, которая имела высокую обратную корреляционную связь с величиной показателя лихорадки ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и длительностью болезни ($r = -0,65$; $p < 0,05$). Низкие показатели НСТ-теста и фагоцитарного резерва могут указывать на развитие гранулоцитопатий и у больных затяжным течением АРЛ характеризовались недостаточностью оксидантной микробицидной системы и миелопероксидазы (1-й

Таблица 2

Показатели НСТ-теста у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой детей, в зависимости от периода и степени тяжести заболевания ($M \pm m$)

Степень тяжести	Величина показателя, %		
	Спонтанный НСТ-тест	Стимулированный НСТ-тест	Фагоцитарный резерв
Контрольная группа (n = 50)	$9,5 \pm 2,6$	$21,6 \pm 1,4$	$12,1 \pm 0,8$
Острый период заболевания			
Легкая (n = 48)	$22,5 \pm 0,9^*$	$35,2 \pm 0,7^*$	$12,7 \pm 1,0$
Средней тяжести (n = 136)	$28,8 \pm 0,7^*$	$40,9 \pm 0,8^*$	$12,1 \pm 0,9$
Тяжелая (n = 66)	$27,2,0 \pm 0,2^*$	$35,7 \pm 1,2^*$	$8,5 \pm 0,6^*$
Период реконвалесценции			
Легкая (n = 48)	$16,2 \pm 1,1^{**}$	$27,2 \pm 0,6^{**}$	$11,0 \pm 0,7$
Средней тяжести (n = 136)	$21,9 \pm 1,0^{**}$	$30,7 \pm 0,8^{**}$	$8,8 \pm 0,5^{*#}$
Тяжелая (n = 66)	$21,0 \pm 0,9^{**}$	$29,1 \pm 1,1^{**}$	$8,1 \pm 0,7^*$

Примечание. * Показатель достоверности по сравнению с группой контроля $p < 0,001$; ** показатель достоверности до и после стандартного лечения $p < 0,001$; # $p < 0,05$.

вариант гранулоцитопатии) у 21,2% больных с тяжелыми и 5,1% среднетяжелыми формами АРЛ. У 6,1% больных с тяжелыми и 3,7% среднетяжелыми формами АРЛ недостаточность МС характеризовалась дефицитом оксидантной системы, снижением уровня МП и КБ (2-й вариант гранулоцитопатии). Механизм указанных нарушений при затяжном течении заболевания связан с отсутствием элиминации возбудителя из организма и истощением резервных возможностей гранулоцитов, а также установлением равновесия между постоянными, но слабыми антигенными стимулами и ответом защитных сил на них. Проведенные статистические сопоставления цитохимических показателей МС лейкоцитов дают основание предполагать, что нарушение активности даже одного из компонентов МС может привести к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов, что влечет за собой снижение общей резистентности организма [16].

В качестве примера приводим собственные клинические наблюдения случаев АРЛ.

Больной У., 8 лет, клинический диагноз: АРЛ, типичная среднетяжелая форма, гладкое течение. Проживает в гиперэндемичном по АРЛ районе. Поступил в клинику на четвертый день болезни с направлятельным диагнозом АРЛ. Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 39°C , слабость, боль в суставах ног, сыпь. В эпиданамнезе имеется указание на контакт с животными, имеющими клещей. При осмотре: температура тела $37,4^\circ\text{C}$, состояние средней тяжести, сознание ясное. Менингеальные симптомы отрицательные. На левом плече обнаружен первичный аффект. На коже

туловища и конечностей обильная пятнисто-папулезная сыпь, с геморрагическим компонентом. Подмышечные лимфоузлы слева увеличены до 2 см в диаметре. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет, число дыханий 17 в 1 минуту. Пульс ритмичный, 86 ударов в 1 минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные. Язык умеренно обложен белым налетом. Слизистые ротоглотки обычной окраски. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный. Клинический диагноз подтвержден нарастанием титра антител к риккетсиям Астраханского штамма в РНИФ (титр 1:40 на 4 день, 1:80 на 10-й день болезни). В общем анализе крови на 5-й день болезни: эритроциты — $3,88 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 131 г/л, цветовой показатель — 1,0, тромбоциты — 70% ($267,4 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты — $3,4 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 13%, сегментоядерные нейтрофилы — 60%, лимфоциты — 25%, моноциты — 1%, СОЭ — 11 мм/час. К 10-му дню болезни число лейкоцитов увеличилось до $6,9 \times 10^9/\text{л}$. Показатели МС лейкоцитов на 5-й день болезни КБ — 63%, К-1 — 0,4, К-2 — 29; МП — 74%, К-1 — 1,0, К-2 — 45; НСТ-тест — 29%, ФР — 12%. На 12-й день заболевания КБ — 61%, К-1 — 1,2, К-2 — 50, НСТ-тест — 22%, ФР — 9%. Проведенное лечение: дезинтоксикация перорально, азитромицин внутрь, Аскорутин,

Пипольфен, поливитамины. На третий день терапии температура нормализовалась, на пятый — угасла сыпь. Выписан в удовлетворительном состоянии на 10-й день нормальной температуры, 17-й день болезни.

Больная Т., 13 лет, клинический диагноз: АРЛ, типичная тяжелая форма, осложненная кардиопатией, железодефицитной анемией. Госпитализирована на 6-й день заболевания с жалобами на лихорадку, сыпь. Болезнь началась остро с повышения температуры до 40 °С, слабости, двукратной рвоты, болей в икроножных мышцах. При поступлении состояние тяжелое, в сознании, менингеальные симптомы отрицательные. Температура — 38,3 °С. На спине справа в области лопатки обнаружен первичный аффект — папула с коричневой корочкой. На коже лица, туловища, конечностей обильная ярко-розовая пятнисто-папулезная сыпь с отдельными геморрагическими элементами. Подмышечные лимфоузлы справа увеличены до второго размера, чувствительны при пальпации. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно — везикулярное дыхание, число дыханий 19 в 1 минуту. Пульс 99 ударов в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не увеличены, тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. В общем анализе крови на 2-й день пребывания в стационаре (7-й день болезни): эритроциты — $2,98 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 98 г/л, цветовой показатель — 0,9, тромбоциты — 23% ($67,54 \times 10^9/л$), лейкоциты — $9,3 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 12%, сегментоядерные нейтрофилы — 44%, лимфоциты — 38%, моноциты — 4%, СОЭ — 16 мм/час. В динамике через 8 дней эритроциты повысились до $3,82 \times 10^{12}/л$, гемоглобин до 101 г/л, тромбоциты до 103% ($393,460 \times 10^9/л$). Показатели МС лейкоцитов на 8-й день болезни: КБ — 40%, К-1 — 0,2, К-2 — 8,6; МП — 35%, К-1 — 0,32, К-2 — 16,9; НСТ-тест — 13%, ФР — 3,6%. На 23-й день заболевания показатель КБ составлял 35%, К-1 — 0,35, К-2 — 18,5; МП — 32%, К-1 — 0,5, К-2 — 23,2; НСТ-тест — 11%, ФР — 4%. При ЭКГ-исследовании на 16-й день болезни обнаружена синусовая аритмия, частичное нарушение внутрижелудочковой проводимости. Лабораторное обследование крови на группу респираторных вирусов, малярию, арбовиру-

сы, гемокультуру дало отрицательные результаты. Подтверждение клинического диагноза было получено с помощью РНИФ, в которой после отрицательного результата на 8-й день болезни в динамике на 16-й день заболевания определены специфические антитела в титре 1:320. Проведенное лечение: доксицилин, дезинтоксикация внутривенно, Рибоксин, преднизолон в течение 3 дней, Циклоферон внутрь по схеме, 10% раствор хлористого кальция, витамины группы В. Температура нормализовалась на 8-й день, сыпь угасла на 9-й день лечения. Выписана на 32-й день заболевания в удовлетворительном состоянии. Приведенные в клиническом примере параметры показателей МС лейкоцитов свидетельствуют о наличии у больной вторичной гранулоцитопатии, характеризующейся дефицитом оксидантной системы, снижением уровня КБ и МП (2-й вариант гранулоцитопатии), что оказало влияние на длительность заболевания.

Выводы

- Тяжелые формы, затяжное течение АРЛ у детей сопровождаются супрессией микробицидной системы лейкоцитов и развитием вторичных гранулоцитопатий.
 - Параметры дисбаланса катионных белков, миелопероксидазы, НСТ-теста лейкоцитов являются объективными критериями адаптационного синдрома, отражающего состояние системы фагоцитоза при АРЛ у детей, и могут рассматриваться как дополнительные критерии степени тяжести и прогнозирования течения заболевания.
 - Включение пациента в группу исследования проводилось при наличии добровольного, информированного согласия законного представителя ребенка на медицинское вмешательство в соответствии со ст. 20, 22 Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г., № 323.
- Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО АстГМУ МЗ РФ. ■

Литература

1. Tarasevich I. V., Makarova V. A., Fetisova N. F. et al. Studies of a «new» rickettsiosis «Astrakhan» spotted fever // Eur. J. Epidemiol. 1991. Vol. 7 (3). P. 294–298.
2. Tarasevich I. V. Современное представление о риккетсиозах // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7 (2). С. 119–128.

3. Узлева С. В., Буркин А. В., Шабалина С. В. Клинико-эпидемиологические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6 (1). С. 35–40.
4. Узлева С. В., Шабалина С. В., Покровский В. И. Итоги и перспективы изучения клещевых трансмиссивных лихорадок (на примере Астраханской риккетсиозной лихорадки) // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14 (4). С. 5–10.
5. Аитухов С. А. Характеристика кожных проявлений Астраханской лихорадки. Автореф. дисс. ... к.м.н. Астрахань, 1995. 29 с.
6. Riley S. P., Goh K. S., Hermans T. M. The Rickettsia conorii autotransporter protein scai promotes adherence to nonphagocytic mammalian cells // Infection and immunity. 2010. Vol. 5. P. 1895–1904.
7. Бедлинская Н. Г. Клинические особенности течения Астраханской риккетсиозной лихорадки в экземазном периоде в зависимости от возраста // Архив внутренней медицины. 2012. № 3 (5). С. 27–29.
8. Королева О. И., Петрова Г. К., Шакирова Л. З. Прогностическое значение лизосомальных катионных белков оральных нейтрофилов при острой бронхолегочной патологии у подростков // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5 (1). С. 282–283.
9. Вишневецкая И. Ф., Морозова Ю. В., Карпенко С. Ф. Активность неферментных катионных белков при инфекциях вирусной и риккетсиозной этиологии / Материалы 3-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. 28–30 марта 2011. М., 2011. 69 с.
10. Arnhold J. Human myeloperoxidase in innate and acquired immunity // Arch Biochem. Biophys. 2010. Vol. 500 (1). P. 92–106. <https://doi.org/10.1016/b16753-6>.
11. Allen R. C. Myeloperoxidase selectively binds and selective kills microbes // Infect. Immunol. 2011. Vol. 79 (1). P. 474–485.
12. Алексеев Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб: Фолиант, 2002. 416 с.
13. Лигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М.: Медицина, 1978. С. 33–34.
14. Вишневецкий Ф. Э., Вишневецкая И. Ф., Назарова Е. И. Клиническое значение цитохимического исследования неферментных катионных белков лейкоцитов периферической крови // Клиническая медицина. 1981. Т. 11. С. 88–91.
15. Park B. N., Fikrig S. M., Smithwick E. M. Infection and nitroblue tetrasolium reduction by neutrophils diagnostic aid // Lancet. 1968. V. 11. P. 532–534.
16. Молочный В. П., Солодовников О. Н. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов крови и цереброспинальной жидкости у детей, больных гнойными и серозными менингитами // Детские инфекции. 2012. Т. 11 (4). С. 16–19.

Применение ОМ-85 в остром периоде для лечения острых респираторных инфекций:

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ОБОСНОВАНИЕ

А. В. Караулов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Статья посвящена новым механизмам действия и обоснованию применения бактериального лизата ОМ-85 (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом) в остром периоде у пациентов с респираторными инфекциями. Эффективность препарата обусловлена стимуляцией антибактериального, противовирусного иммунитета с одновременным противовоспалительным действием. ОМ-85 (Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом) обеспечивает более эффективный контроль над начальной фазой развития инфекции через активацию продукции интерферона- β и активность инфламмосомы.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, иммунитет, иммунные расстройства, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, инфламмосома, интерферон- β .

Abstract. The article is dedicated to new mechanisms of action and substantiation of the use of bacterial lysate OM-85 (Broncho-Munal, Broncho-Vaxom) in an acute period in patients with respiratory infections. The effectiveness of the drug is conditioned by the stimulation of antibacterial, antiviral immunity with simultaneous anti-inflammatory effect. OM-85 (Broncho-Munal, Broncho-Vaxom) provides more effective control over the initial phase of infection through the activation of interferon-beta production and the activity of the inflammasome.

Keywords: acute respiratory infections, immunity, immune disorders, immunomodulators, bacterial lysates, inflammasoma, interferon- β .

Среди зарегистрированных иммунотропных препаратов выделяется группа бактериальных лизатов. Бактериальный лизат системного действия ОМ-85 инициирует иммунный ответ на бактериальные антигены респираторных возбудителей *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, присутствующие в препарате, и также модулирует активность врожденных факторов защиты.

Несмотря на значительное число плацебо-контролируемых исследований и очевидную профилактическую и лечебную активность ОМ-85 (более 94 млн пациентов с 1979 г.), до настоящего времени у врачей нет четкого представления о его механизме действия. Новые данные, полученные иммунологами в последние годы, значительно

продвинули нас в понимании того, как действует препарат и почему возможно его применение в острую фазу острой респираторной инфекции [1, 2].

Эти исследования позволяют говорить о его противовирусном и противовоспалительном действии, эффективно применять его при возникновении острой или в период обострения хронической респираторной инфекции. Это особенно актуально с учетом негативного отношения ряда международных экспертов к необоснованному применению иммуномодуляторов в странах Восточной Европы [3].

Основной иммуностимулирующий эффект препарата связан со стимуляцией Th1-лимфоцитов [4]. В плане адаптивного иммунитета эффекты препарата обусловлены увеличением содержания IgA в слизистой оболочке дыхательных путей и IgG в сыворотке. Пероральное введение препарата является достаточным фактором, который обеспечивает индукцию синтеза антител непосредственно в респираторном тракте и в русле циркулирующей крови, что повышает уровень защи-

ты от респираторных инфекционных агентов и снижает вероятность развития вторичных бактериальных инфекций. Было показано, что на фоне терапии ОМ-85 происходит увеличение титра специфических антител класса IgA, которые взаимодействуют с антигенами определенных бактерий. Специфические антитела класса IgA пространственно разобщают патогены и рецепторы эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта. В то же время происходит и активация функциональной активности макрофагов и выработка ряда ключевых цитокинов [5].

После открытия рецепторов врожденного иммунитета были получены новые данные о том, что основными молекулярными рецепторами бактериального лизата ОМ-85 являются TLR4 и TLR2, активация которых индуцирует активность экстрацеллюлярной регулируемой киназы ERK1/2 и фактора транскрипции NF- κ B, что приводит к активации продукции Th1-ассоциированных цитокинов [6]. Для эффективной борьбы

с инфекционным агентом с момента контакта патогена с эпителиоцитом важен эффективный иммунный ответ, ключевым шагом для запуска которого является распознавание патогена, результатом которого является и последовательный запуск реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа [7]. Патогены обладают способностью очень быстро размножаться и распространяться по организму, что приводит к развитию тяжелых симптомов болезни, затяжному течению и трудностям в терапии. Поэтому, чтобы предотвратить развитие тяжелых симптомов, важно как можно раньше распознать патоген и активировать направленный иммунный ответ по возможности без вовлечения разрушительного обширного воспалительного ответа [1, 8].

Быстрый протективный эффект ОМ-85 связан с предотвращением развития вирусной инфекции, а также с предупреждением неблагоприятных последствий в виде вторичного бактериального инфицирования. Активация В-клеток сопровождается продукцией антител, способных связываться с вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, даже в отсутствие конкретного воздействия этих патогенов. Еще в эксперименте было установлено, что монотерапия ОМ-85 была достаточной для усиления иммунного ответа и для защиты от первичной инфекции вирусом гриппа и от вторичных инфекций, вызываемых либо *Streptococcus pneumoniae*, либо *Klebsiella pneumoniae*. Протективный эффект был обусловлен ускорением созревания дендритных клеток и В-клеток, что сопровождалось повышением экспрессии МНС II, CD86 и CD40 и снижением экспрессии лиганда индуцибельного Т-клеточного костимулятора (inducible T-cell co-stimulator ligand — ICOSL) В-лимфоцитами. Улучшение иммунного ответа на вирус гриппа снижало порог восприимчивости к вторичным бактериальным инфекциям, что также сопровождалось усилением поликлональной активации В-клеток и выделением вирус-нейтрализующих антител. В совокупности эти данные показывают, что пероральное применение бактериальных экстрактов обеспечивает стимуляцию иммунной системы слизистых оболочек, достаточную для защиты от вирусных инфекций дыхательных путей и связанных с ними осложнений. Результаты данных исследований подчеркивают значение ОМ-85 для стимуляции эффек-

тивного местного иммунитета. С учетом того, что ICOSL-ICOS-взаимодействие ассоциируется с развитием аллергических реакций, Th2-зависимыми реакциями, бактериальный лизат, содержащийся в препарате ОМ-85, может быть медикаментозным фактором, предупреждающим возникновение аллергии, что наряду с рекрутированием регуляторных CD4+CD25+Foxp3+ Т-клеток в слизистую оболочку респираторного тракта предупреждает развитие аллергического воспаления [9–11].

Полученные данные еще раз подтвердили стратегию раннего применения при респираторной инфекции с целью снижения длительности заболевания, а также для вторичной профилактики возможных осложнений. Клинические исследования, проведенные еще в 2010 г. Cem Hasan Razi и соавт., показали, что пероральное назначение препарата ОМ-85 детям дошкольного возраста с острыми заболеваниями органов дыхания способствует снижению выраженности бронхообструкции и уменьшению продолжительности хрипов в легких. Данное рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что эффект ОМ-85 у детей в возрасте от 1 года до 6 лет с рецидивирующим хрипом сохраняется на протяжении одного года [12]. Продолжается клиническое исследование по оценке того, защищает ли пероральный прием иммуномодулятора ОМ-85 от острых респираторных инфекций в ранний период детства с развитием бронхиальной астмы в качестве вторичной выходной переменной. Это исследование является продолжением клинического изучения возможностей вторичной профилактики, в котором вакцина ОМ-85 значимо снижала гиперреактивность дыхательных путей на респираторные вирусы [13].

Клинические наблюдения дополняются и экспериментальными исследованиями. Так, Yanli Tao и соавт. [14] продемонстрировали, что назначение препарата мышам с экспериментальным хроническим риносинуситом сопровождается снижением уровня экспрессии супрессоров цитокинового сигнального каскада SOCS1, SOCS3; ФНО- α и интерферона- γ , что способствует сокращению периодов обострения заболевания.

Крайне важно понять, что его применение на начальных этапах развития инфекционного процесса сопровождается физиологической модуляцией реакций врожденного иммунитета, что и предотвращает развитие воспалительного

процесса и рецидива или обострение хронического воспаления на слизистых респираторного тракта. ОМ-85 селективно индуцирует активацию NF- κ B и MAPK в дендритных клетках человека, не оказывая влияния на другой путь регуляторного фактора интерферонов. В результате этого возникает выраженное стимулирующее активирующее воздействие на хемокины (т. е. CXCL8, CXCL6, CCL3, CCL20, CCL22) и на цитокины, активирующие В-клетки (т. е. ИЛ-6, BAFF и ИЛ-10) [15]. Такой набор секретлируемых цитокинов позволяет предположить, что ОМ-85 играет роль активатора гуморальной ветви иммунитета, а не провоспалительной клеточной ветви. Вторым механизмом действия, выявленным в указанном исследовании, является роль ОМ-85 как фактора, способствующего привлечению иммунных эффекторных клеток путем высвобождения цитокинов. Эти результаты подтверждают потенциальную роль ОМ-85 в активации первой линии врожденной защиты от бактериальных инфекций.

Рецепторы врожденного иммунитета играют также важную роль не только в процессах развития иммунного ответа, но и в процессах купирования воспаления. Показано, что активация TLR2 рецепторов при взаимодействии со стафилококком приводит к рекрутингу макрофагов второго типа, которые являются продуцентами противовоспалительных цитокинов и обеспечивают поддержание гомеостаза и ограничение развития воспалительных реакций вплоть до их купирования [16, 17]. Участие же TLR2 в инициации завершения воспалительного процесса с привлечением макрофагов второго типа может хорошо объяснить наблюдаемые клинические эффекты при применении ОМ-85, включая ускорение выздоровления с завершением воспалительного процесса на фоне элиминации патогена, т. е. купирование воспаления на фоне полноценного эффективного иммунного ответа, что ранее отмечалось в экспериментальных исследованиях [4].

В недавнем исследовании показана высокая распространенность различных бактериально-бактериальных, вирусных, бактериальных и вирусно-вирусных ассоциаций у здоровых детей, что свидетельствует о сложности и потенциальной динамике микробных сообществ в верхних дыхательных путях. Многие респираторные инфекции не просто «вирус-ассоциированные», а вызываются ассоциациями с патогенами микробной природы. Пересматриваются и другие

парадигмы, в частности, и та, что вирусы просто предрасполагают к вторичной бактериальной болезни, является упрощением сложности и динамики потенциальных взаимодействий, точно также как и то, что микробы-резиденты просто защищают от новой вирусной инфекции. Полученные данные представляют большой интерес, так как меняют наши поверхностные представления о синергизме и конкуренции между членами микробных сообществ верхних дыхательных путей и помогают понять механизмы возникновения респираторных инфекций, также как и резистентности к ней, в частности, на основе поддержания баланса между многочисленными видами возбудителей [18].

Это меняет наши взгляды как на этиологию заболеваний органов дыхания, так и расширяет наши представления о неспецифической иммунопрофилактике. В частности, использование бактериальных лизатов может приводить к снижению частоты возникновения вирусных респираторных заболеваний не только через модуляцию противовирусного иммунитета, но и посредством индукции специфического антибактериального ответа против возбудителей, играющих ключевую роль в возникновении этих инфекций.

Наконец, в 2017 г. было опубликовано исследование, раскрывающее действие OM-85 как модулятора мукозального иммунного ответа, обеспечивающего более эффективный контроль над начальной фазой развития инфекции через активацию продукции интерферона- β и активности инфламасомы — мультипротеинового комплекса, ответственного за процессинг, секрецию интерлейкинов семейства ИЛ-1 [19]. Неожиданным является и двойной эффект препарата: ограничение избыточной воспалительной реакции с одновременным потенцированием врожденного иммунитета.

Таким образом, OM-85 может стимулировать последовательное созревание дендритных клеток (ДК) до конечной стадии, на которой происходит формирование Th1-ответа, что дает возможность эффективно координировать и регулировать адаптивный иммунный ответ и поддерживать эффективный фагоцитоз. Благодаря влиянию OM-85 на ДК обеспечивается полноценный иммунный ответ на патогены, в том числе и активация противовирусного иммунитета с одновременным противовоспалительным эффектом; опосредованным действием регуляторных

клеток и макрофагов. OM-85 также активирует пролиферацию и созревание Th1-типа с вовлечением макрофагального звена иммунитета, обеспечивая эффективный фагоцитоз патогенов и их элиминацию из организма.

Клинический опыт также убеждает, а данные последних исследований обосновывают возможность применения OM-85 уже на ранней стадии респираторной инфекции. Именно поэтому иммунокоррекция становится логичной терапевтической стратегией, призванной служить повышению эффективности общепринятого лечения [1, 20]. Выбор и реализация наиболее эффективной стратегии адекватного применения иммуномодуляторов может явиться не только способом эффективного контроля респираторных инфекций, но и помочь решить проблему антибактериальной резистентности [21]. ■

Литература

1. Караулов А. В. OM-85: новые молекулярно-клеточные механизмы противовирусного, антибактериального и противовоспалительного действия иммуномодулятора // *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016. № 1. С. 11–16.
2. Dang A. T., Pasqually C., Ludigs K., Guardia G. OM-85 is an immunomodulatory of interferon-beta production and inflammasome activity // *Sci Rep*. 2017, Mar 6. DOI 10.1038/srep43844.
3. Feleszko W., Ruszczynski M., Zalewski B. M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff // *Pediatric respiratory reviews*. 2014, v. 15, p. 200–206.
4. Huber M., Mossman H., Bessler W. G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV // *Eur J Med Res*. 2005, 10 (5): 209–217.
5. Pasqually C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract // *Front Med. (Lausanne)*. 2014, Oct 30, 1, 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
6. Hong Luan, Qian Zhang, Le Wang et al. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells // *J. interferon & cytokine research*. 2014, v. 34, № 7, p. 526–536.
7. Байракова А. Л., Воропаева Е. А., Афанасьева С. С. и др. Роль и биологическое значение TOLL-LIKE RECEPTOR в антиинфекционной резистентности организма // *Вестник РАМН*. 2008, № 1, с. 45–54.
8. Караулов А. В., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // *Иммунология*. 2015. Т. 36. № 5. С. 290–295.
9. Navarro S., Cossalter G., Chiavaroli C. et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways // *Mucosal Immunol*. 2011, 4 (1): 53–65.
10. Bessler W. G., Huber M., Baier W. Bacterial cell wall components as immunomodulators — II. The bacterial cell wall extract OM-85-BV as unspecific activator, immunogen and adjuvant in mice // *Int J Immunopharmac*. 1997, 19: 551–558.
11. Караулов А. В., Климов Э. В. Клиническая эффективность бактериальных иммуномодуляторов и их влияние на гуморальные и секреторные факторы часто болеющих детей // *Педиатрия*. 2001, № 4, с. 86–90.
12. Razi C. H., Harmanci K., Abaci A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 763–769.
13. Varghese J. OM-85 in the prevention of asthma in high-risk children. WHO international clinical trials registry platform at <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000518864> (accessed July 15, 2015).
14. Tao Y., Yuan T., Li X. et al. Bacterial extract OM-85 BV protects mice against experimental chronic rhinosinusitis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015, Jun 1, 8 (6), 6800–6806.
15. Parola C., Salogni L., Vaira X., Scutera S., Somma P., Salvi V. et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK Dependent Pathway // *PLoS ONE*. 2013, 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
16. Грачев А. Н. Гетерогенность и функциональная пластичность макрофагов второго типа активации. Автореф. дисс. докт. биол. наук. 1998, 40 с.
17. Jian Wang, Fengqi Li, Rui Sun, Xiang Gao, Haiming Wei, Lan-Juan Li & Zhigang Tian. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages // *Nature Communicatio*. 2013, 3. DOI: 10.1038/3106.
18. Van den Bergh M. R. et al. Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria // *PLoS One*. 2012. Т. 7. № 10. С. e47711.
19. Караулов А. В., Быков А. С., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Бином, 2012. 329 с.
20. Сильвестров В. П., Караулов А. В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // *Тер. архив*. 1982. № 4. С. 3–9.
21. Сильвестров В. П., Караулов А. В. Антибактериальная и иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания // *Тер. архив*. 1983. № 3. С. 3–9.

Критерии дифференциальной диагностики кори на догоспитальном этапе

Т. А. Руженцова*, ¹, доктор медицинских наук

Д. А. Хавкина**

П. В. Чухляев**

* *ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва*

** *Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», Москва*

Резюме. Рассмотрены этиология, патогенез, клиническая картина кори и современные подходы к дифференциальной диагностике заболевания. Приведены основные анамнестические сведения и клинические симптомы, позволяющие поставить правильный диагноз максимально быстро.

Ключевые слова: корь, дифференциальная диагностика, клиническая картина.

Abstract. Etiology, pathogenesis and clinical picture of measles were considered, as well as modern approaches to differential diagnostics of the disease. Main anamnestic data and clinical symptoms which allow to diagnose measles correctly and most rapidly, were given.

Keywords: measles, differential diagnostics, clinical picture.

Несмотря на широкий охват населения вакцинопрофилактикой, проблема распространения кори не теряет своей актуальности. В крупных мегаполисах ухудшению эпидемиологической обстановки способствует миграция граждан из различных регионов, развитое железнодорожное и авиасообщение, рост отказов от вакцинации с увеличением количества серонегативных лиц. По данным Роспотребнадзора, в настоящее время отмечается повышение числа заболевших корью [1]. С января по август 2017 г. показатель заболеваемости составил 0,16 на 100 тыс. населения, в то время как за аналогичный период 2016 г. — 0,05. Зарегистрировано 240 случаев заболевания, что в 3,1 раза больше, чем в прошлом году (78 случаев). Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в Республике Дагестан, Чеченской Республике, Московской области [1].

В настоящее время отмечается увеличение числа заболевших корью за счет взрослого населения с затяжным течением, повышением количества тяжелых форм и неблагоприятных исходов. В связи с этим становится актуальной проблема диагностики кори на амбулаторном этапе с выделением ее форм: типичной, митигированной (ослабленной) и abortивной формы [2].

Практикующему врачу необходимо поставить предварительный диагноз непосредственно после первого осмотра пациента, ориентируясь на клинические симптомы. Отсутствие возможности срочного подтверждения или опровержения экспресс-методами в условиях «у постели больного» провоцирует непрофильные госпитализации с высокой вероятностью распространения инфекции среди пациентов с различной другой патологией. Трудности дифференциальной диагностики обусловлены нетипичным течением кори у взрослых и ранее вакцинированных, сходством с другими инфекционными заболеваниями, протекающими с экзантемами в сочетании с интоксикационным синдромом: краснухой, псевдотуберкулезом, иерсиниозом, скарлатиной, парвовирусной и некоторыми другими инфекциями, а также с аллергической (лекарственной) сыпью [3].

Этиология

Возбудитель вируса кори — РНК-содержащий морбилливирус из семейства парамиксовирусов, сферической формы, размером до 120 нм, состоит из нуклеокапсида, гемагглютинина, гемолизина и мембранного белка [2]. Несмотря на низкую устойчивость, обладает высококонтагиозными свойствами. Вероятность развития заболевания у невакцинированного человека после контакта с больным корью близка к 100% [2]. Путь пере-

дачи — воздушно-капельный, источник — больной человек с последних 2 дней инкубационного периода до 4-го дня после появления сыпи. Высокая восприимчивость в отсутствие специфической профилактики или перенесенной кори в анамнезе отмечается в любом возрасте [4, 5]. Иммуитет у переболевших формируется стойкий. Однако поствакцинальная защита имеет тенденцию к снижению спустя 10 лет, что служит фактором возникновения abortивной и митигированной кори. Эти формы отличаются отсутствием этапности и стертой картиной [4, 5].

Патогенез

Возбудитель кори тропен к слизистой оболочке верхних дыхательных путей и эпителию, что обуславливает ворота инфекции и дальнейшее поражение возбудителем конъюнктивы, кожных покровов, слизистых оболочек ротовой полости. Не исключен занос инфекции в центральную нервную систему с развитием коревого энцефалита.

Клиническая картина

Инкубационный период вируса кори зависит от формы заболевания и варьирует от 7–14 дней при типичной форме до 21 дня (митигированная корь). Тем не менее периоду непосредственно высыпаний предшествует интоксикационный синдром. Он характеризуется гипертермией, слабо-

¹ Контактная информация:
ruzhencova@gmail.com

Таблица 1

Критерии дифференциальной диагностики кори				
Признаки	Корь	Краснуха	Псевдотуберкулез	Аллергическая сыпь
Инкубационный период	7–14 дней	10–25 дней	3–18 дней	От нескольких часов до нескольких суток
Эпидемиологические особенности	Контакт с больными, отсутствие болезни в анамнезе	Контакт с больными, отсутствие болезни в анамнезе	Употребление в пищу сырых овощей, зимне-весенняя сезонность	Контакт с аллергеном
Время появления сыпи от момента появления первых симптомов	3–4 день	1–3 день	2–4 день	В первые часы или сутки
Наличие этапности	Выражена	Нет	Нет	Нет
Характер сыпи	Макулопапулезная	Мелкопятнистая	Точечная, мелкопятнистая, скарлатиноподобная	Макулопапулезная, зудящая
Воспалительные изменения верхних дыхательных путей	Выраженные	Умеренно выраженные	Умеренные или отсутствуют	Нет
Конъюнктивит	Выраженный	Слабо выраженный	Слабо выраженный	Возможен разной степени выраженности
Увеличение лимфатических узлов	Выражено: преимущественно шейных	Выражено: задне-шейных и затылочных	Выражено: преимущественно брюшной полости	Нет
Патогномоничные признаки	Пятна Бельского–Филатова–Коплика	Нет	Локализация сыпи на лице, шее, кистях и стопах, симптом «перчаток»/«носок»	Нет

Таблица 2

Оценка вероятности кори	
Признак	Балл
Отсутствие заболевания в анамнезе/вакцинация более 10 лет назад	1
Наличие контакта с больным корью за 7–21 день до момента появления первых симптомов	1
Возраст 2–5 или 20–35 лет	1
Гипертермия или субфебрилитет	1
Увеличение шейных лимфатических узлов	1
Наличие энантемы	1
Наличие конъюнктивита	1
Наличие воспалительных изменений дыхательных путей	1
Появление макулопапулезной сыпи (разной локализации) на 3–4 день от момента начала заболевания	1
Наличие этапности в появлении элементов сыпи	1
По сумме баллов оценивается степень вероятности кори: высокая вероятность — от 8 до 10 баллов; средняя вероятность — от 5 до 8 баллов; маловероятно — до 5 баллов	

стью, общим недомоганием. У большинства пациентов отмечается сухой надсадный кашель, ринорея, конъюнктивит или блефарит с обильным отделяемым. При этом на слизистой оболочке мягкого неба образуется специфическая коревая энантема, представленная мелкими красными включениями. Одновременно с этим на слизистой в полости рта образуются патогномоничные для кори пятна Бельского–Филатова–Коплика: белеватые включения, возвышающиеся над уровнем слизистой, ограниченные красной каймой. Завершению начального периода предшествует снижение температуры, которая вновь повышается с появлением сыпи на 3–4 день.

Ключевой характеристикой сыпи при кори является ее выраженная этапность: первому дню соответствуют элементы сыпи на лице, шее; на второй день сыпь поражает туловище, руки и бедра; на третий день захватывает голени и стопы. Первичным морфологическим элементом кори являются папулы (около 2 мм), окруженные пятном неправильной формы. Элементы сыпи склонны к слиянию. К концу третьего дня сыпь на лице начинает бледнеть и также поэтапно сходит, оставляя после себя очаги пигментации и шелушения. Аускультативно типичны рассеянные сухие хрипы, возможно присоединение вторичной инфекции [4–7].

Дифференциальный диагноз

Диагностика кори не представляет трудностей в период разгара болезни. Иная картина представлена в случае митигированной кори — она протекает относительно легко, температура тела не превышает субфебрильных цифр, катаральные явления сглажены, пятен Бельского–Филатова–Коплика нет, экзантема в виде единичных элементов без характерной для кори этапности (табл. 1) [2, 6].

Как видно из табл. 1, большинство выявляемых при кори симптомов характерны и для других нозологий. При осмотре пациента далеко не всегда удается выявить патогномоничный признак — пятна Бельского–Филатова–Коплика на слизистой оболочке полости рта. Выступающие и плотно фиксированные белые пятна, окруженные красной каймой, можно обнаружить напротив малых коренных зубов, иногда на губах и деснах, на 3–5 день от начала заболевания, непосредственно перед появлением экзантемы. Затем в течение 1–2 суток они исчезают. С неспецифичностью и невозможностью однозначной интерпретации клинических симптомов кори связано значительное число расхождений предварительного и заключительного диагнозов.

С целью улучшения качества диагностики в амбулаторных условиях нами был разработан способ оценки вероятности кори по данным анамнеза и клиническим симптомам.

Материалы и методы исследования

Была проанализирована клиническая картина и доступные анамнестические сведения на момент первого осмотра врачом у 20 пациентов с подтвержденной впоследствии лабораторными методами корью. Группу сравнения составили 20 больных, которым этот диагноз был поставлен ошибочно. Оценка проведена среди осмотренных и госпитализированных бригадами станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы в 2016–2017 гг. Пациенты были в возрасте от 6 месяцев до 75 лет. Подтверждение диагноза проводилось по клинической картине в динамике в сочетании с серологическим методом — по наличию вирусспецифичных антител (иммуноглобулинов класса М).

Результаты и обсуждение

Основные анамнестические сведения и клинические симптомы, позволившие поставить правильный диагноз, представлены в табл. 2. При этом было обращено внимание на то, что только сочетание 8 и более из перечисленных характерных признаков достоверно указывало на заболевание. Нельзя не учи-

тывать и вероятность развития клинической картины у пациентов с наличием от 5 до 8 симптомов. В таких ситуациях возможно либо наблюдение в домашних условиях при нетяжелом состоянии, либо госпитализация в отдельный бокс с соблюдением всех мер профилактики инфицирования окружающих. При наличии менее 5 признаков диагноз впоследствии не подтверждался. Разработанный способ учитывает все имеющиеся на сегодняшний рекомендации по клинической диагностике кори [2, 4, 6, 7]. Вместе с этим он позволяет стандартизировать оценку клинической картины и данных анамнеза, что необходимо в работе врачей амбулаторно-поликлинического звена и службы скорой и неотложной помощи.

Выводы

Дифференциальная диагностика кори в амбулаторных условиях (на догоспитальном этапе) представляет собой непростую задачу, особенно если речь идет об abortивных и митигированных формах. Разработанный способ оценки вероятности кори позволяет стандартизировать диагностику по клиническим и анамнестическим данным в услови-

ях, когда иные способы подтверждения невозможны по объективным причинам. ■

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–март 2017 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=9055.
2. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 816 с.
3. Зверева Н. Н. Иммунопрофилактика инфекционных болезней: показания, вакцины, схемы введения // РМЖ. 2014. № 3. С. 247.
4. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Лекции по инфекционным болезням. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. 1032 с.
5. Поздеев О. К. Медицинская микробиология // Под ред. В. И. Покровского. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. 768 с.: ил. (Серия «XXI век».)
6. Инфекционные и паразитарные болезни в схемах и таблицах. Под ред. Н. Д. Ющука. М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздрава», 2008. 448 с.
7. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Реклама 16+

Вейновские чтения

14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8–10 февраля 2018

Стратегия персонифицированной медицины в клинике инфекционных болезней

А. А. Плоскирева¹, доктор медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В российской медицине во все времена главный фокус клинического подхода был сосредоточен на конкретном больном. Однако в настоящее время отмечаются тенденции по стандартизации, алгоритмизации и обезличиванию подходов к диагностике и терапии, и это обосновывается математически с позиций доказательной медицины. Однако реальный больной может не соответствовать стандартам, что требует персонификации подхода к его ведению. В статье представлены инновационные подходы к персонификации оценки клинических данных в клинике инфекционных болезней. На примере использования предложенных методик показана значимость индивидуализации в тактике ведения больных.

Ключевые слова: персонифицированная медицина, инфекционные болезни.

Abstract. In Russian medicine, the clinical approach was always focused on a particular patient. However, currently, there are tendencies of standardization, algorithmization and depersonalization of approaches to diagnostics and therapy, which is mathematically based from the point of view of evidence-based medicine. However, a real patient does not always comply with the standards, which requires personification of the approach to his/her conducting. The article covers innovative approaches to personification of clinical data assessment in the clinic of infectious diseases. On the basis of example of application of suggested methods, significance of individualization in the strategy of conducting patients was shown.

Keywords: personified medicine, infectious diseases.

Персонализированная медицина в настоящее время приходит на смену стандартизации и алгоритмизации подходов к диагностике и терапии [1]. Это понятие включает в себе обоснование тактики лечения пациента на основе учета индивидуальных особенностей пациента, включая такие характеристики, как возраст, пол, рост, масса тела, этническая принадлежность и др. Такой подход имеет существенное преимущество по сравнению с принятием клинических решений на основе стандартов медицинской помощи, полученных путем усреднения значений клинических и лабораторных данных на больших когортах людей в клинических исследованиях, и в целом не является чем-то новым для истории медицины. Однако современные возможности позволяют подняться на новый уровень индивидуализации в клинической практике.

Основные тенденции персонифицированных подходов в медицине направлены на выявление генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям, в первую очередь онкологическим [2, 3], а также патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта [4], предрасположенности к избыточной массе

тела [5]. Однако в реальной клинической практике они пока не получили широкого применения. Поэтому актуальными вопросами современной клинической практики являются методы индивидуализации в ведении больных, в том числе применяемые в отношении интерпретации клинико-лабораторных данных.

В общих методических подходах при оценке данных клинико-лабораторных исследований ключевую роль играет наличие отклонения результатов анализов пациента от границ показателей, принятых за норму. Однако применение данного метода ограничено дискуссионностью понятия «норма», так как подразумевает на основании статистических методов установление среднего популяционного референсного диапазона значений результатов лабораторных тестов, полученных для 95% здоровых людей. При этом выделение из популяции людей, считающихся «здоровыми», является условным, так как, с одной стороны, возможно наличие неустановленных заболеваний у людей, считающих себя здоровыми, а с другой — у здоровых людей возможно наличие отклонений от границ референсного диапазона определенного показателя, что для данного человека является нормой. Существенным ограничением данного способа является то, что не всегда клинико-лабораторный показатель пациента, находящийся в пределах границ референсного диапазона, можно считать нормальным, так как при этом он может существенно отклоняться

от типичных для этого больного границ, что может быть для пациента критическим и в то же время не расценивается врачом как аномальный. Данный постулат можно проиллюстрировать следующим клиническим примером:

«Ребенок 7 лет, мальчик. Жалобы на повышение температуры тела до 38,2 °С, боль в горле при глотании, слабость, снижение аппетита. При осмотре: выраженная гиперемия зева, умеренное увеличение регионарных лимфатических узлов. Лабораторные показатели: гемоглобин 159 г/л, лейкоциты 10,89/мл (норма 4,5–13,59/мл), лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 64%, моноциты 11%, лимфоциты 20%. Диагноз первичный: острая респираторная вирусная инфекция. Назначена симптоматическая терапия, местные антисептики».

На первый взгляд уровень лейкоцитов не выходит за границы среднепопуляционного уровня и может расцениваться врачом как нормальный. Однако:

«При лабораторном обследовании на протяжении года уровень лейкоцитов у данного пациента колебался от 4,5⁹/мл до 5,8⁹/мл ($\pm 2SD$ — от 4,03⁹/мл до 6,05⁹/мл). Сравнение с уровнем лейкоцитов на фоне заболевания (лейкоциты 10,8⁹/мл) выявило достоверное превышение индивидуальной нормы и должно расцениваться как лейкоцитоз».

Сравнение уровня лейкоцитов на фоне инфекции с индивидуальной нор-

¹ Контактная информация:
antonina@ploskireva.com

мой при обращениях вне течения острого инфекционного заболевания позволило выявить лейкоцитоз, что стало значимым фактором в определении тактики терапии, в частности, позволило начать проведение антибактериальной терапии.

Схематически данный клинический пример представлен на рис. 1.

Установление границ индивидуальной нормы для клинко-лабораторных показателей конкретного пациента позволяет сузить диапазон значимых отклонений, регистрируемых, в частности, при острых инфекционных заболеваниях.

Расчет индивидуальной нормы клинко-лабораторных данных:

$$X_h = [a_h, b_h],$$

где a_h = min значение диапазона для показателя в периоде здоровья/ремиссии, b_h = max значение диапазона для показателя в периоде здоровья/ремиссии — осуществляется путем расчета среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения клинко-лабораторного показателя, полученного в периоде относительного здоровья по формулам [6]:

$$x_{cp(h)} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}, \text{ где } x_i \in X_h$$

$$\Delta_i = x_{cp(h)} - x_i$$

$$\sigma_h = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \Delta_i^2}{n-1}}$$

Границы индивидуальной нормы находятся в пределах $X_h = [-2\sigma_h, +2\sigma_h]$ (рис. 1).

Чтобы оценить значимость имеющегося отклонения от границ индивидуальной нормы на фоне острого инфекционного заболевания, проводят анализ достоверности различий с текущим/текущими клинко-лабораторными показателем/показателями пациента:

1. В случае проведения серии измерений текущего значения клинко-лабораторного показателя рассчитывается критерий U по формуле:

$$U = n_h \times n_i + \frac{n_x}{2} \times (n_x + 1) - T_x,$$

где n_h — количество измерений клинко-лабораторного показателя в периоде относительного здоровья; n_i — количество измерений текущего значения клинко-лабораторного показателя; T_x — большая из двух ранговых сумм, соответствующая выборке n_x ; R_h — сумма рангов значений клинко-лабораторного показателя в периоде относительного здоровья и/или ремиссии хронического заболевания; R_i — сумма рангов текущего значения клинко-лабораторного показателя у пациента.

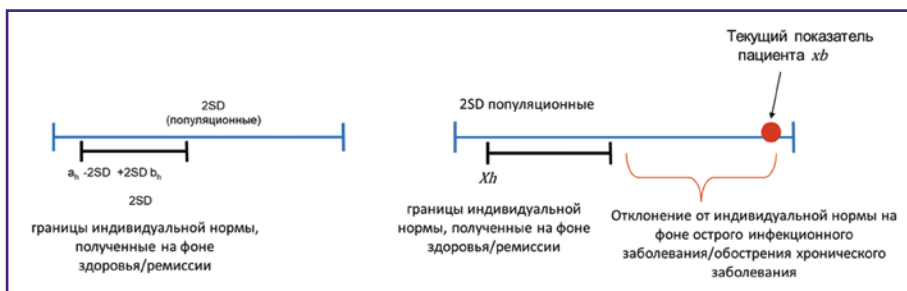


Рис. 1. Установление границ индивидуальной нормы клинко-лабораторных данных

По таблице находится U_α для заданного уровня значимости α .

Если $U > U_\alpha$, то текущие показатели с заданным уровнем вероятности не отличаются от показателей индивидуальной нормы. Если $U \leq U_\alpha$, то текущие показатели с заданным уровнем вероятности достоверно отличаются от показателей индивидуальной нормы.

2. В случае проведения однократного измерения текущего клинко-лабораторного показателя при остром инфекционном заболевании проводится вычисление доверительных границ случайной погрешности измерения клинко-лабораторного показателя в периоде относительного здоровья $x_{cp(h)} \pm \Delta_{th}$ при доверительной вероятности α .

Если текущий клинко-лабораторный показатель x_b достоверно не относится к диапазону X_h с количеством измерений, равным n , и с доверительной вероятностью α , то показатель считается выходящим за рамки индивидуальной нормы, что расценивается как проявление заболевания вне зависимости от позиции x_i относительно границ средних популяционных референсных значений.

Данный метод может быть применен к оценке нормы реагирования на течение определенного инфекционного заболевания. Например, используя приведенные выше формулы на когорте пациентов с установленным диагнозом гриппа, можно установить границы реагирования того или иного показателя (уровень лейкоцитов, лимфоцитов и т. п.) на течение инфекционного процесса. Границы 2SD в данном случае будут относиться к когорте пациентов с неосложненным течением гриппа средней формы тяжести (рис. 2, пациент 1).

Отклонение показателей пациента от границ нормального реагирования клинко-лабораторных маркеров свидетельствует о риске развития тяжелой формы заболевания (рис. 2, пациент 2).

Кроме того, данный метод может быть применен для установления достоверности отличия текущего эпизода острого

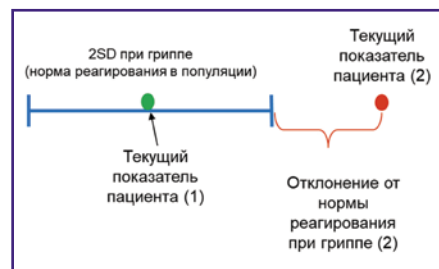


Рис. 2. Установление норм реагирования при инфекционных заболеваниях

инфекционного заболевания от предыдущих, что может быть актуальным для пациентов детского возраста, болеющих частыми острыми респираторными инфекциями. В таком случае проводят индивидуализацию оценки клинко-лабораторных данных при повторяющихся эпизодах заболевания с определением границ индивидуальной типичности реагирования клинко-лабораторных данных пациента при повторных заболеваниях — диапазона значений $X_{bt} = [a_{bt}, b_{bt}]$, где a_{bt} = min значение диапазона для показателя на фоне острого заболевания, b_{bt} = max значение диапазона для показателя на фоне острого заболевания — путем расчета среднего арифметического значения клинко-лабораторного показателя, полученного во время предыдущих эпизодов заболевания, и установления границ индивидуальной типичности реагирования на эпизоды повторного заболевания по тем же формулам (рис. 3).

Сравнение клинко-лабораторных показателей при текущем инфекционном заболевании с данными предыдущих эпизодов позволяет сравнить выраженность проявлений текущего инфекционного заболевания у пациента с предыдущими. Применение в клинической практике данной методики можно проиллюстрировать следующим примером:

«Ребенок 4 лет, за сезон перенес 3 эпизода острой респираторной инфекции (ОРИ) в легких формах. Показатели температуры тела при предыдущих ОРИ и текущем известны (табл.).

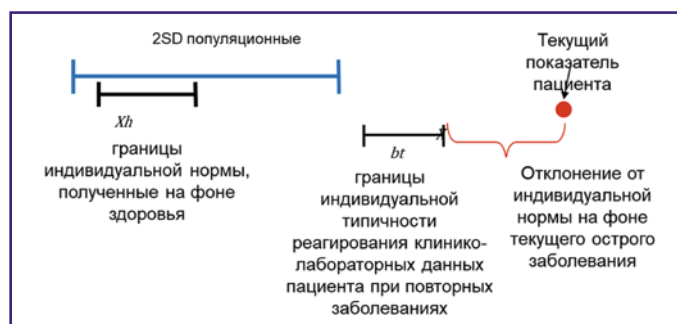


Рис. 3. Установление норм реагирования при повторных инфекционных заболеваниях

Таблица

Показатели температуры тела при предыдущих ОРИ и текущем эпизоде

№	Средние показатели температуры тела при предыдущих ОРИ, °С	Ранг 1	Средние показатели температуры тела при предыдущих ОРИ, °С	Ранг 2
1	38,2	3	38,6	4
2	38,1	2	38,5	5
3	37,9	1	38,7	6
Суммы рангов		6		15

Отличается ли выраженность лихорадочной реакции при новом ОРИ по сравнению с предыдущими?

Расчет показал, что $U = 0$, $U_{кр}$ ($p \leq 0,05$) = 0, следовательно, можно сделать вывод, что выраженность лихорадочной реакции при настоящем ОРИ достоверно большая, по сравнению с предыдущими ОРИ».

Применение индивидуализации оценки клинико-лабораторных данных у больных с инфекционной патологией подразумевает анализ любых исчисляемых клинико-лабораторных данных (ЧСС, АД, температура тела, значения лабораторных показателей и т. п.).

Таким образом, предлагаемые методики могут стать инструментом в стратегии персонифицированной медицины в клинике инфекционных болезней. ■

Литература

1. Textbook of personalized medicine. Second edition. Jain K. K. (Kewal K.). New York: Humana Press. 2015. NLM ID: 101660855 [Book]. 732 p.
2. Feldman R., Kim E. S. Prognostic and predictive biomarkers post curative intent therapy // Ann Transl Med. 2017, Sep; 5 (18): 374. DOI: 10.21037/atm.2017.07.34.
3. Ab Mutalib N. S., Md Yusof N. F., Abdul S. N., Jamal R. Pharmacogenomics DNA Biomarkers in Colorectal Cancer: Current

Update // Front Pharmacol. 2017, Oct 12; 8: 736. DOI: 10.3389/fphar.2017.00736. eCollection 2017. Review. PMID: 29075194.

4. Camilleri M. Review article: biomarkers and personalised therapy in functional lower gastrointestinal disorders // Aliment Pharmacol Ther. 2015, Oct; 42 (7): 818–828. DOI: 10.1111/apt.13351. Epub 2015 Aug 11.
5. Rauschert S., Uhl O., Koletzko B., Hellmuth C. Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review//Ann Nutr Metab. 2014; 64 (3–4): 314–324. DOI: 10.1159/000365040. Epub 2014, Oct 2.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / Под ред. В. П. Леонова; пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2009.

25 ноября 2017



XII Ежегодная монотематическая конференция

«Хочу все знать
о вирусных гепатитах»

www.RSLS.ru

Реклама 16+

Поражения миокарда на фоне острых инфекционных заболеваний у подростков

Т. А. Руженцова¹, доктор медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Р. В. Попова

Ю. Н. Хлыповка

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Оценены особенности поражений миокарда, развивающихся во время или после эпизодов острых инфекционных заболеваний у подростков. Установлено, что у подростков 15–19 лет с жалобами на утомляемость, боли в области сердца, одышку, сердцебиения, головокружения на фоне и после острых респираторных инфекций или острых кишечных инфекций нередко выявляются изменения, соответствующие диагнозу «вероятный миокардит». Купирование симптоматики поражений сердца происходит у большинства пациентов в течение 1–3 месяцев.

Ключевые слова: антимиеокардиальные антитела, инфекционные поражения сердца, миокардит, нарушение реполяризации, подростки.

Abstract. The features of myocardial lesions developing in time or after the episodes of acute infectious diseases in teenagers were estimated. Teenagers at the age of 15–19 years old, with complaints of fatigability, heartache, shortness of breath, palpitations, dizziness on the background and after acute respiratory or acute intestinal infection showed changes corresponding to the diagnosis of probable myocarditis. Relief of symptoms of heart lesions takes place in most of patients during 1–3 months.

Keywords: antimyocardial antibodies, infectious lesions of heart, myocarditis, disorders in repolarization, teenagers.

В настоящее время многочисленные исследования указывают на важную роль различных инфекционных агентов в развитии поражений миокарда. В качестве этиологического фактора, помимо хорошо изученного бета-гемолитического стрептококка, нередко выступают вирусы из группы герпеса, энтеровирусы, атипичные возбудители — микоплазмы, хламидии и ряд других. Изменения в тканях сердца и сосудов, развивающиеся при персистенции возбудителей, остаются одной из малоизученных проблем. Неспецифичность симптоматики, зачастую неопределенность жалоб вместе со сложностью подтверждения инфекционно-воспалительного процесса в сердечно-сосудистой системе приводят к запоздалой диагностике

и несвоевременному назначению терапии. Позднее начало лечения негативно влияет на результаты, способствует формированию необратимых нарушений, значительно ухудшает прогноз.

Поражения сердца, формирующиеся в подростковом возрасте, имеют свои особенности. В этом возрасте практически отсутствует влияние атеросклероза, рассматриваемого на сегодняшний день как основной фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. В результате этого нередко отмечается недооценка жалоб подростков лечащими врачами, недостаточное внимание к выявляемым при клиническом осмотре и по результатам дополнительных обследований отклонениям. В отсутствие ограничений физической активности и специальной терапии нарушения становятся хроническими, ограничивают трудоспособность, качество и нередко продолжительность жизни.

В проведенных клинических и экспериментальных исследованиях было показано, что при острых инфекционных заболеваниях различной этиологии в миокарде развиваются изменения, носящие одновременно дистрофический и воспалительный характер, что соответствует диагнозу «миокардит» [1–3]. Клиницистами эта патология выявляется редко: не более 10 случаев на 100 000 населения в год [4]. Однако при целенаправленном морфологическом исследовании миокарда умерших от различных инфекционных заболеваний воспалительные изменения находят в среднем в 10% аутопсий [5]. Среди непосредственных причин летальных исходов или находок при синдроме внезапной смерти у молодых лиц патологоанатомы указывают миокардит в 9–42% случаев [6, 7].

Эти данные указывают на необходимость подробного анализа клинических, лабораторных, электрокардио-

¹ Контактная информация:
ruzhencova@gmail.com

графических и ультразвуковых отклонений у пациентов, предъявляющих жалобы, которые могут быть связаны с формированием патологии сердца на фоне или после эпизода острого инфекционного заболевания.

Целью данной работы было оценить особенности поражений миокарда, развивающихся во время или после эпизодов острых инфекционных заболеваний, у подростков.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в основной группе находилось 27 подростков в возрасте от 15 до 19 лет, которые на фоне или после перенесенного эпизода острой респираторной (ОРИ, 17 подростков) или острой кишечной инфекции (ОКИ, 10 подростков) предъявляли жалобы, указывающие на возможное поражение сердца. Пациентов беспокоила утомляемость (27 пациентов — 100%), колющие или ноющие боли в области сердца (16 пациентов — 59%), одышка при привычных бытовых физических нагрузках (4 пациента — 15%) или только при ходьбе в быстром темпе и подъеме по лестнице (13 пациентов — 48%), учащенное сердцебиение (12 пациентов — 44%), головокружения (7 пациентов — 26%). Среди них было девушек — 13, юношей — 14. Этиология ОРИ и ОКИ была подтверждена у 12 подростков (44%). Были выявлены парагрипп (у 4 больных — 15%), аденовирусная инфекция (у 2 больных — 7%), респираторно-синцитиальная инфекция (у 2 больных — 7%), грипп (у 1 больного — 4%), ротавирусная инфекция (у 2 больных — 7%), сальмонеллез (*Salmonella enteritidis* — у 1 больного — 4%).

Для уточнения значимости выявляемых лабораторных, электрокардиографических и ультразвуковых изменений была сформирована группа сравнения, в которую включили 25 подростков с симптомами ОРИ или ОКИ на момент осмотра или в течение предшествующих 3 недель до него. Пациентов с ранее выявленной патологией сердечно-сосудистой системы и хроническими заболеваниями, закономерно сопровождающимися нарушениями функции сердца и сосудов, в группы наблюдения не включали.

Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, срокам обследования от момента появления первых симптомов ОРИ или ОКИ, степени их тяжести, сопутствующей

Таблица 1
Клинические симптомы патологии сердца у подростков на фоне или после ОРИ/ОКИ

Клинические симптомы	Основная группа, n = 27 (100%)	Группа сравнения, n = 25 (100%)
Систолический шум	18 (67%)*	3 (12%)
Приглушенность или глухость тонов сердца	16 (59%)*	0
Тахи- или брадикардия, не соответствующая температуре тела	9 (33%)*	0
Аритмия	6 (22%)	3 (12%)
Артериальная гипотензия	9 (33%)*	1 (4%)
Артериальная гипертензия	6 (22%)*	0
Гепатомегалия	8 (30%)*	0
Влажные хрипы в нижних отделах легких	1 (4%)	0

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2
Изменения лабораторных показателей, характеризующих патологию сердца, у подростков на фоне или после ОРИ/ОКИ

Выявленные изменения	Основная группа, n = 27 (100%)	Группа сравнения, n = 25 (100%)
↑ МВ-КК	14 (52%)*	1 (4%)
↑ АСТ	15 (56%)*	3 (12%)
↑ α-ГБДГ	20 (74%)*	1 (4%)
↑ тропонина I	5 (19%)*	0
Антимиокардиальные антитела	6 (22%)*	0
Все показатели в пределах референсных значений	4 (15%)*	20 (80%)

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3
Электрокардиографические изменения, выявленные у подростков, на фоне или после ОРИ/ОКИ

Выявленные изменения	Основная группа, n = 27 (100%)	Группа сравнения, n = 25 (100%)
Синусовая аритмия	7 (26%)	4 (16%)
Миграция водителя ритма	5 (19%)	1 (4%)
Суправентрикулярная экстрасистолия	2 (7%)	0
Вентрикулярная экстрасистолия	2 (7%)	0
Синоатриальная блокада II степени	1 (4%)	0
Атриовентрикулярная блокада I степени	2 (7%)	0
Нарушение внутрисердечной проводимости (неспецифичное)	1 (4%)	2 (8%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	4 (15%)	5 (20%)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	1 (4%)	0
Блокада левой ножки пучка Гиса	1 (4%)	0
Снижение вольтажа зубца R	7 (26%)*	1 (4%)
Сглаженность зубца Т в двух-трех отведениях	13 (48%)*	0
Сглаженность зубца Т в четырех и более отведениях	5 (19%)*	0
Инверсия зубца Т в двух-трех отведениях	3 (11%)*	0
Элевация сегмента ST	5 (19%)	2 (8%)
Депрессия сегмента ST в двух-трех отведениях	3 (11%)*	0
Изменений не выявлено	3 (11%)*	15 (60%)

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

патологии. У большинства пациентов отмечали среднетяжелую форму острого инфекционного заболе-

вания (у 24 подростков из основной группы и 21 — из группы сравнения). Тяжелая степень была зарегистриро-

Таблица 4

Нарушения, выявленные при суточном мониторингировании ЭКГ, у подростков на фоне или после ОРВИ/ОКИ

Выявленные изменения	Основная группа, n = 27 (100%)	Группа сравнения, n = 25 (100%)
Суправентрикулярная экстрасистолия (изолированная, более 200 в сутки)	6 (22%)*	0
Суправентрикулярная экстрасистолия (куплеты)	2 (7%)	0
Пробежки суправентрикулярной тахикардии	2 (7%)	0
Вентрикулярная экстрасистолия (изолированная, мономорфная, более 50 в сутки)	3 (11%)	1 (4%)
Вентрикулярная экстрасистолия (изолированная, полиморфная)	5 (19%)*	0
Вентрикулярная экстрасистолия (куплеты)	3 (11%)*	0
Пробежки вентрикулярной тахикардии	2 (7%)	0
Эпизоды миграции водителя ритма	7 (26%)	5 (20%)
Синоатриальная блокада II степени	3 (11%)	1 (4%)
Паузы	2 (7%)	0
Эпизоды удлинения QT	4 (15%)	1 (4%)
Эпизоды депрессии сегмента ST	5 (19%)*	0
Эпизоды сглаженности и инверсии зубца Т	18 (67%)*	1 (4%)
Снижение функции концентрации ритма ($\uparrow$ rMSSD)	20 (74%)*	3 (12%)
Повышение функции концентрации ритма ($\downarrow$ rMSSD)	2 (7%)	1 (4%)
Снижение функции разброса ритма ($\downarrow$ SDDN)	5 (19%)	1 (4%)
Повышение функции разброса ритма ($\uparrow$ SDDN)	18 (67%)*	4 (16%)
Снижение степени различия интервалов ($\downarrow$ pNN50)	0	1 (4%)
Повышение степени различия интервалов ($\uparrow$ pNN50)	16 (59%)*	5 (20%)

Примечание. * Различия достоверны, $p < 0,05$.

вана в 4 случаях: по 2 в каждой группе. Первое обследование проводили в течение 1–5 дней от момента регистрации жалоб, указывающих на возможное развитие патологии сердца, на сроке от момента появления первых симптомов ОРВИ или ОКИ в основной группе $17,2 \pm 9,9$ суток (от 3 до 39). В группе сравнения этот срок составил $16,4 \pm 8,9$ суток (от 3 до 32).

Комплекс обследований для всех пациентов состоял из клинического анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровней МВ-креатинкиназы (МВ-КК), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), α -гидроксибутиратдегидрогеназы (α -ГБДГ), тропонина I количественно, антимиокардиальных антител; электрокардиографии (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, суточного мониторингирования ЭКГ, эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Анализ активности ферментов проводился с помощью оптимизированного ультрафиолетового теста и набора реагентов Diasys Diagnostic Systems GmbH & Co (Германия). Количественное определение тропонина I проводили иммуноферментным способом, используя набор реагентов DRG International Inc. (США).

Комплекс органоспецифичных антифибрилярных, антисарколемных и антицитоплазматических антимиокардиальных антител определяли иммунофлюоресцентным полуколичественным методом с помощью набора Immco diagnostics (Нидерланды).

ЭХО-КГ-исследование выполняли с помощью ультразвукового сканера ACCUVIX XQ (производства MEDISON, Корея) в одномерном (М), двухмерном (D) и импульсно-волновом режимах согласно общепринятым на сегодняшний день рекомендациям [8, 9]. Измеряли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), размеры правого желудочка и предсердий; состояние створок клапанов и характер их движения. Визуально определяли состояние листков перикарда, измеряли сепарацию. С помощью программного обеспечения вычисляли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка, ударный и минутный объемы, фракцию выбро-

са (ФВ) ЛЖ. Диастолическую функцию определяли путем измерения максимальных скоростей трансмитрального и транстрикуспидального потоков в начале (пик Е) и в конце (пик А) диастолы, времени изоволюмического расслабления, времени замедления раннего диастолического наполнения в импульсно-волновом режиме. Полученные результаты сопоставляли с нормативными показателями для соответствующей возрастной группы с учетом площади поверхности тела.

Суточное мониторингирование ЭКГ проводили с помощью комплекса «Кама-Медиком» (производства «Медиком», Россия). Оценивали среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, во время сна и в активный период, водитель ритма, наличие пауз ритма, отклонение сегмента ST от изолинии более чем на 1 мм в течение более 1 минуты, зубец Т, интервал QT. Также определяли параметры вариабельности ритма: функции разброса и концентрации ритма — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов RR (SDNN), квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов RR (rMSSD), процентную представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс (pNN50).

Повторные осмотры, лабораторные, электрокардиографическое, эхокардиографическое исследование, суточное мониторингирование ЭКГ проводили на 7–10, 30–40 сутки, затем — в конце каждого месяца наблюдения до купирования всех клинических симптомов, лабораторных и инструментальных отклонений.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica, версия 6.1. Достоверность различий определяли с помощью Z-критерия и критерия χ^2 , достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как представлено в табл. 1, у подростков, имевших жалобы на утомляемость, боли в области сердца, сердцебиения, одышку, головокружения, при физикальном обследовании чаще выявляли систолический шум, приглушенность или глухость тонов сердца, тахи- или брадикардию, не соответствующую температуре тела и фазе инфекционного процесса, артериальную гипо- или гипертензию, гепатомегалию.

По лабораторным результатам анализа сыворотки крови (табл. 2) в основной группе достоверно чаще, чем в группе сравнения, отмечали повышение МВ-КК или/и α -ГБДГ или/и АСТ. У 19% подростков было зарегистрировано повышение тропонина I и у 22% — наличие антимиеокардиальных антител того или другого типа, чего не было зафиксировано ни в одном случае в группе сравнения. Антитела к структурам миокарда выявили среди пациентов с продолжительным периодом от момента появления первых симптомов ОРИ или ОКИ до появления жалоб, указывающих на вероятную патологию сердца: от 20 до 39 суток.

Анализ результатов электрокардиографического обследования пациентов показал, что характерными изменениями для основной группы были различные нарушения реполяризации с изменениями зубца Т, депрессией сегмента ST и снижение вольтажа зубца R. Как представлено в табл. 3, чаще всего отмечали сглаженность зубца Т в двух-трех отведениях.

При суточном мониторингировании ЭКГ-отклонений выявляли значительно больше, чем при стандартной электрокардиографии, что показано в табл. 4. Помимо изменений зубца Т, в основной группе подростков достоверно чаще регистрировали эпизоды депрессии сегмента ST, суправентрикулярную изолированную, а также полиморфную и парную вентрикулярную экстрасистолию. В единичных случаях были зафиксированы и другие клинически значимые нарушения ритма и проводимости, не регистрировавшиеся на стандартной ЭКГ: парные суправентрикулярные экстрасистолы, пробежки суправентрикулярной и вентрикулярной тахикардии, паузы ритма, которых не отмечали в группе сравнения. На фоне жалоб у подростков чаще регистрировали нарушения variability ритма: снижение функции концентрации, повышение функции разброса, повышение степени различия интервалов, что типично для вегетативной дисфункции и нарушений ритма.

По данным ЭХО-КГ (табл. 5), наиболее характерным изменением в основной группе была диастолическая дисфункция одного или обоих желудочков. Помимо этого, у подростков, предъявляющих жалобы, достоверно чаще отмечали гипертрофию ЗСЛЖ и/или МЖП, дилатацию одной из камер сердца, снижение ФВ ЛЖ, патологическую регургитацию на одном или более клапанах. У многих пациентов, как

Эхокардиографические изменения, выявленные у подростков, на фоне или после ОРИ/ОКИ

Таблица 5

Выявленные изменения	Основная группа, n = 27 (100%)	Группа сравнения, n = 25 (100%)
Зоны гипокинезии	2 (7%)	0
Гипертрофия ЗСЛЖ и/или МЖП	6 (22%)*	1 (4%)
Дилатация одной из камер	5 (19%)*	0
Дилатация двух или более камер	2 (7%)	0
Снижение ФВ ЛЖ	3 (11%)*	0
Пролапс одного из клапанов	11 (41%)	5 (20%)
Пролапсы двух или более клапанов	5 (19%)	2 (8%)
Патологическая регургитация на одном из клапанов	7 (26%)*	1 (4%)
Патологическая регургитация на двух и более клапанах	5 (19%)*	0
Диастолическая дисфункция одного из желудочков	12 (44%)*	1 (4%)
Диастолическая дисфункция обоих желудочков	9 (33%)*	1 (4%)

Примечание. * Различия достоверны, $p < 0,05$.

в одной, так и в другой группе, регистрировали пролапсы клапанов, достоверно чаще на фоне жалоб при суммировании пролапсов одного и более клапанов ($p = 0,02$; двусторонний Z-критерий).

Сочетание одновременно жалоб, клинических симптомов, лабораторных, электрокардиографических и эхокардиографических отклонений было обнаружено у 23 подростков (85%) из основной группы наблюдения. Прочих изменений, не отмеченных в таблицах, у пациентов не регистрировали.

При повторном обследовании на 7–10 сутки на фоне ограничений физической активности, этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии в соответствии с имеющимися рекомендациями [6, 10, 11], у большинства пациентов существенной динамики не отмечали. У 5 подростков была зарегистрирована отрицательная динамика с нарастанием МВ-КК, α -ГБДГ, АСТ, изменений на ЭКГ и ЭХО-КГ.

К концу месяца купирование всех нарушений наблюдали у 10 подростков (37%), у 17 была зафиксирована положительная динамика как по лабораторным, так и по инструментальным данным. Однако из них у троих пациентов были впервые обнаружены антимиеокардиальные антитела.

К концу 2-го месяца наблюдений была зарегистрирована нормализация исследуемых показателей с отсутствием жалоб еще у 8 подростков. К концу 3-го месяца изменения на ЭКГ, по данным суточного мониторингирования ЭКГ и ЭХО-КГ, оставались у 5 пациентов. Из лабораторных показателей у 2 отме-

чали повышение уровня α -ГБДГ и наличие антимиеокардиальных антител. Уровни тропонина I находились в пределах референсных значений.

При дальнейшем наблюдении этих 5 пациентов выявленные нарушения сохранялись длительно, в течение 3 лет, с незначительной динамикой. Жалобы были меньше выражены, однако оставалась утомляемость (у 5 пациентов), эпизоды сердцебиений (у 3 пациентов). На ЭКГ отмечались нарушения реполяризации со сглаженностью зубца Т (у 5 пациентов), снижение вольтажа зубца R (у 3 пациентов), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (у 3 пациентов). По данным суточного мониторингирования ЭКГ, оставались суправентрикулярная (у 2 пациентов) и вентрикулярная полиморфная (у 2 пациентов) экстрасистолия, эпизоды сглаженности и инверсии зубца Т (у 3 пациентов), нарушения variability ритма (у 5 пациентов). По результатам эхокардиографии у этих подростков оставалась диастолическая дисфункция правого или левого желудочка (в 2 случаях), пролапсы одного (у 3 пациентов) или двух (у 1 пациента) клапанов, с наличием патологической регургитации в последнем случае. Другие отклонения были купированы.

Обсуждение

Выявленные изменения у подростков, перенесших или переносящих ОРИ или ОКИ: жалобы и данные клинического обследования, одновременно с повышением кардиоспецифических показателей в крови, изме-

нениями на ЭКГ, по ЭХО-КГ и при суточном мониторингировании ЭКГ, учитывая современные данные проведенных исследований и имеющиеся рекомендации [1–3, 5, 6, 10, 11], следует трактовать как вероятный миокардит. Сочетание этих нарушений было выявлено у 23 из 27 пациентов, предъявлявших жалобы, указывающие на возможную патологию сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия, не характерная для поражений миокарда, наиболее вероятно связана с нейровегетативными нарушениями, хотя нельзя исключить и поражения сосудистой стенки на фоне инфекционного процесса. У 4 больных, имевших нормальные лабораторные показатели, не было выявлено нарушений реполяризации и снижения вольтажа зубцов R на ЭКГ, нарушений систолической и диастолической функции по данным ЭХО-КГ, клинически значимой аритмии при суточном мониторингировании, патология миокарда маловероятна. Жалобы могут быть обусловлены соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, закономерно сопровождающей острые инфекционные заболевания, что подтверждается частым обнаружением нарушений вариабельности ритма у обследованных больных. Вероятно, симптоматика миокардита развивается у пациентов на фоне симпатико-адреналового дисбаланса, что усугубляет все проявления. Повышение функции разброса со снижением функции концентрации ритма, выявляемое при суточном мониторингировании, может указывать также и на вовлечение в инфекционно-воспалительный процесс источника ритма и проводящей системы сердца.

Выявленные у 11 пациентов антимиокардиальные антитела подтверждают миокардит. Другие лабораторные показатели: повышение уровней МВ-КК, α -ГБДГ, тропонина I — свидетельствуют о повреждении клеток миокарда [12], но не специфичны для какой-либо определенной патологии. Возраст пациентов, появление симптомов в непосредственной связи с ОРИ или ОКИ, отсутствие признаков врожденного или приобретенного порока сердца, по данным ЭХО-КГ, указывают на инфекционную этиологию изменений. Уровень АСТ может быть повышен при различной патологии не только сердца, но и печени, поджелудочной железы, скелетных мышц, эритроцитов, почек [12]. Все другие обнаруженные изменения, безусловно,

подтверждают кардиальную природу выявленной гиперферментемии.

Отдельного внимания заслуживает частое обнаружение пролапсов клапанов в обеих группах подростков с преобладанием их среди пациентов, предъявлявших жалобы и имевших сочетание клинических, лабораторных, электрокардиографических и ультразвуковых отклонений. Исходя из этого вероятно влияние выявленных инфекционных агентов не только на кардиомиоциты, но и на соединительнотканые структуры.

Сохранение выявленных нарушений в течение месяца и более у большинства пациентов является важным критерием, повышающим вероятность диагноза «миокардит».

Обнаруженные отклонения у некоторых подростков в группе сравнения в отсутствие жалоб: впервые зарегистрированный систолический шум, нарушения ритма, артериальная гипотензия при сочетании с повышенным уровнем кардиоспецифичных ферментов в крови, диастолической дисфункцией, согласно имеющимся рекомендациям [6, 10, 11] следует также рассматривать как вероятный миокардит.

Очевидно, что представленные изменения могут наблюдаться и в других возрастных группах пациентов. Однако с возрастом выше влияние атеросклеротических и гипертонических изменений, что затрудняет дифференциальную диагностику. Ожидается, что инфекционные поражения сердца будут суммироваться с имеющимися фоновыми проявлениями и в результате давать выраженную картину сочетанной патологии.

Выводы

1. У подростков 15–19 лет с жалобами на утомляемость, боли в области сердца, одышку, сердцебиения, головокружения на фоне и после острой респираторной или острой кишечной инфекции нередко выявляются изменения лабораторных, электрокардиографических, эхокардиографических показателей и параметров суточного мониторингирования ЭКГ, соответствующие диагнозу «вероятный миокардит».
2. Из лабораторных показателей при поражениях сердца на фоне острых инфекций чаще отмечается повышение МВ-креатинкиназы, α -гидроксibuтиратдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы, реже — тропонина I и антимиокардиальных антител. На ЭКГ чаще отмечаются нарушение

реполяризации и снижение вольтажа зубца R, при суточном мониторингировании — дополнительно суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолии, повышение функции разброса, снижение функции концентрации ритма и повышение степени различия интервалов; по ЭХО-КГ — диастолическая дисфункция.

3. Купирование симптоматики поражений сердца происходит у большинства пациентов в течение 1–3 месяцев. В некоторых случаях изменения сохраняются неопределенно долго. ■

Литература

1. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Шербаков И.Т., Исаева Е.И., Бондарева А.В., Горелов А.В. Поражения миокарда при Коксаки А вирусной инфекции // Фундаментальные исследования. 2015; 1 (5): 1033–1037.
2. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Шербаков И.Т., Толордава Э.Р., Романова Ю.М., Горелов А.В., Милютин Л.Н., Чебышев Н.В. Сальмонеллезный миокардит в условиях эксперимента // Ученые записки. Вестник Академии. 2015; 2 (7): 121–126.
3. Руженцова Т.А. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 2 (95): 38–43.
4. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А. Детские болезни. В 2 т. Т. 2. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2013. 764 с.
5. Denner R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur Heart J. 2008; 29: 2073–2082.
6. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. 2013; 34: 2636–2648.
7. Doolan A., Langlois N., Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians // Med. J. Aust. 2004; 180: 110–112.
8. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательство Видар-М, 2008.
9. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография. М.: Издательство Мир, 2005.
10. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
11. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов / Под ред. Е.В. Шляхто. 2012. Ссылка активна на 16.10.2017 г. <http://www.ingorts.ru/index.php/ru/national-guidelines/303-myocarditis>.
12. Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Под ред. Покровского В.И., Твороговой М.Г., Шипулина Г.А. М.: Бином, 2013.

Катамнез на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела

М. П. Яковенко¹

Е. И. Клещенко, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Каюмова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Резюме. Целью исследования было оценить психомоторное развитие и заболеваемость острыми респираторными заболеваниями на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших неонатальную реанимацию. Несмотря на неблагоприятный преморбидный фон, задержку психомоторного развития у детей с нарушением миелинизации кортикоспинального тракта при назначении интерферона альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) при острых респираторных заболеваниях не наблюдается достоверных различий в длительности острого респираторного заболевания, необходимости назначения антибактериальной терапии и частоты госпитализации с осложнениями острых респираторных заболеваний с группой детей с неповрежденным кортикоспинальным трактом и меньшей соматической патологией.

Ключевые слова: нейротрактография, недоношенные новорожденные, заболеваемость, психомоторное развитие.

Abstract. The aim of the study was to evaluate the psychomotor development and rate of morbidity with acute respiratory infections in the first year of life of children born with low and extremely low body weight. There was no significant difference between groups in the duration of hospitalization due to complications of acute respiratory infections, the need for antibiotic therapy, the duration of the disease after prescribing after the use of recombinant interferon alpha-2b with antioxidants despite the unfavorable premorbid background, motormental retardation in children with damage to the corticospinal tracts.

Keywords: neurotractography, premature newborns, morbidity, psychomotor development, acute respiratory infections.

По данным мировой статистики ежегодно более пятнадцати миллионов детей рождается недоношенными, таким образом, каждый десятый ребенок появляется на свет раньше срока [1]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, термин «экстремально низкая масса тела» (ЭНМТ) подразумевает массу тела менее одного килограмма, а «очень низкая масса тела» (ОНМТ) — от одного до полутора килограммов [2].

Современные достижения медицины, интенсивно развивающейся последнее время, способствовали заметному повышению выживаемости детей с весом менее полутора килограммов [3]. При этом для выживших детей остается высоким риск развития неврологических нарушений, острых и хронических заболеваний как в первый месяц жизни, так и в более отдаленные периоды. В связи с этим уровень психомоторного развития считается основным показателем здоровья ребенка на первом году жизни [4].

Благодаря повышению качества медицинской помощи недоношенным детям в настоящее время чаще встречаются дети с нормальным психомоторным развитием, чем с неврологическим дефицитом [5].

Сегодня также актуальны вопросы своевременной диагностики, лечения и реабилитации детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы, с учетом большой нейропластичности развивающегося мозга [6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является самым информативным методом диагностики поражений голов-

ного мозга [7]. При этом получаемые результаты зависят от выбранного режима. Так, нейротрактография основана на диффузно-взвешенной МРТ, позволяет оценить проводящие пути головного мозга [8]. При выборе данного режима учитывают значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКК) и фракционной анизотропии (ФА). Измеряемый коэффициент диффузии (от английского Apparent Diffusion Coefficient, ADC) является количественной характеристикой диффузии (движения молекул воды) в ткани. Фракционная анизотропия (от английского Fractional Anisotropy, FA) — это коэффициент, зависящий от количества и ориентации нервных трактов, оценивает упорядоченность трактов [9].

Как известно, у недоношенных новорожденных более высокий риск развития респираторных заболеваний, чем у доношенных. Причем у недоношенных, перенесших неонатальную реанимацию, еще выше риск иммунокомпроментации на первом году жизни [10]. Этому способствует незрелость интерфероновой системы у данного контингента детей. Назначение интерферона альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) увеличивает фагоцитарную активность макрофагов и повышает специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням, что способствует снижению частоты и уменьшению тяжести клинических проявлений интеркуррентных заболеваний [11]. Ректальный путь введения интерферона альфа-2b совместно с активными антиоксидантами в форме суппозитория (Виферон®) не перегружает желудочно-кишечный тракт и позволяет обеспечить быструю доставку активных компонентов в кровь и, соответственно, быстрое наступление терапевтического эффекта [11]. Для производства суппозитория

¹ Контактная информация: mastura89@rambler.ru

Таблица 1

Основные показатели течения перинатального периода

Фактор анамнеза	I группа (n = 22), %	II группа (n = 59), %	t-критерий
Дородовая профилактика РДС	18,2	35,6	1,66 (p > 0,05)
Тяжелая асфиксия при рождении	45,5	45,8	0,02 (p > 0,05)
Асфиксия средней степени тяжести при рождении	54,6	54,2	0,02 (p > 0,05)
Начало респираторной поддержки:			
• ИВЛ	90,9	28,8	7,21 (p < 0,05)
• НСРАР	9,1	49,2	4,43 (p < 0,05)
• Спонтанное дыхание	0	22,0	4,08 (p < 0,05)
Длительность респираторной поддержки			
• ИВЛ менее суток	9,1	15,3	0,79 (p > 0,05)
• ИВЛ от 1 до 3 суток	54,6	10,2	3,84 (p < 0,05)
• ИВЛ более 3 суток	27,3	3,39	2,39 (p < 0,05)
• НСРАР менее суток	4,6	13,56	1,42 (p > 0,05)
• НСРАР от 1 до 3 суток	31,8	44,1	1,02 (p > 0,05)
• НСРАР более 3 суток	63,6	20,3	3,69 (p < 0,05)

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента.

Таблица 2

Соматическая патология у детей в неонатальном периоде

Фактор анамнеза	I группа (n = 22), %	II группа (n = 59), %	t-критерий
Врожденная пневмония	90,9	59,3	3,69 (p < 0,05)
Анемия	86,4	59,3	2,75 (p < 0,05)
Некротический энтероколит	31,8	3,4	3,69 (p < 0,05)
Открытый артериальный проток	77,3	45,76	2,81 (p < 0,05)
Открытое овальное окно	95,5	83,1	1,86 (p > 0,05)
Неонатальная желтуха	40,9	35,6	0,43 (p > 0,05)
Бронхолегочная дисплазия	45,5	3,4	3,78 (p < 0,05)

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента.

Виферон® применяется гипоаллергенная основа — масло какао, не используются красители, что позволяет минимизировать риски развития аллергии.

Целью настоящего исследования было оценить психомоторное развитие и заболеваемость острыми респираторными заболеваниями на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших неонатальную реанимацию.

Материалы и методы исследования

Исследование проходило на базе Детской краевой клинической больницы города Краснодара в 2016–2017 гг., в него был включен 81 ребенок, рожденный с весом менее полутора килограммов и сроком гестации при рождении менее 32 недель, с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями нервной системы, прошедшие неонатальную реанимацию. Критериями исключения из нашего исследования явилось наличие генерализованной внутриутробной инфекции, воспалительных заболеваний головного мозга, пороков развития головного мозга, травматических перинатальных поражений головного мозга, врожденной гидроцефалии. Все родители подписывали информированное согласие и получали информационный листок с подробным описанием исследования.

В скорректированном возрасте 38–39 недель всем детям проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга в стандартных режимах и режиме нейротрактографии. Областью интереса при проведении нейротрактографии было заднее бедро внутренней капсулы. После обработки полученных результатов нейротрактографии дети были разделены на группы: I — 22 ребенка с высокими значениями измеряемого коэффициента диффузии, но низкими значениями фракционной анизотропии (нарушение в миелинизации кортикоспинальных трактов), II — 59 детей с высокими значениями измеряемого коэффициента диффузии и фракционной анизотропии (интактные кортикоспинальные тракты). На этапе отделения выхаживания недоношенных новорожденных детей оценивались наличие профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС), степень асфиксии при рождении, длительность кислородозависимости, неонатальная заболеваемость (наличие врожденной пневмонии, персистирующих фетальных коммуникаций, развитие некротического энтероколита, ранней анемии недоношенных, бронхолегочной дисплазии).

Детей наблюдали до скорректированного возраста 12 месяцев. Визиты были ежемесячны. При развитии каждого эпизода острого респираторного заболевания на первом году жизни к базисной терапии всем детям назначался интерферон альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) по схеме — с первого дня заболевания пять дней два раза в сутки по 1 суппозиторию по 500000 МЕ, затем 5 дней два раза в день по 1 суппозиторию по 150000 МЕ [12]. Для оценки эффективности терапии интерфероном альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) также были ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 20 недоношенных новорожденных, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями нервной системы, перенесших неонатальную реанимацию, которым не проводилась нейротрактография, у которых при развитии каждого острого респираторного заболевания назначалась лишь базисная терапия (III группа). На протяжении первого года жизни оценивались заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, необходимость назначения антибактериальных препаратов при острых респираторных заболеваниях, а также частота госпитализаций в связи с осложнениями острых респираторных заболеваний. Психомоторное развитие оценивалось по шкале Infant Neurological International Battery (INFANIB) при скорректированном возрасте 12 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических статистических методов. Для оценки достоверности различий между группами сравнения рассчитывался t-критерий Стьюдента при сравнении относительных величин. Различия оценивались как достоверные начиная со значения p < 0,05.

Таблица 3
Оценка психомоторного развития по шкале INFANIB в скорректированном возрасте 12 месяцев

Количество баллов	I группа (n = 22), %	II группа (n = 59), %	t-критерий
Патология (менее 48 баллов)	31,8	0	3,13 (p < 0,05)
Транзиторные нарушения (49–65 баллов)	50,0	1,7	4,83 (p < 0,05)
Норма (66 баллов и более)	18,8	98,3	9,34 (p < 0,05)

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента.

Таблица 4

Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями у детей на первом году жизни

Фактор анамнеза	I группа (n = 22), %	II группа (n = 59), %	III группа (n = 20), %
Острые респираторные заболевания:			
• отсутствовали	0	3,4	0
• менее 3 раз за год	27,3*	81,4*, ***	55,0***
• 4 и более раз за год	72,7*	15,2*, ***	45,0***

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t -критерий Стьюдента. * Достоверные различия показателей I и II групп, $p < 0,05$; ** достоверные различия показателей I и III групп, $p < 0,05$; *** достоверные различия показателей II и III групп, $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Достоверных различий по полу, гестационному возрасту, весу при рождении между группами сравнения не выявлено. В табл. 1 представлены основные показатели анамнестического аудита перинатального периода.

Нами не было выявлено значимых различий в течение ante- и интранатального периодов в группах сравнения. У всех детей I группы (с нарушением миелинизации кортикоспинальных трактов) отмечена кислородзависимость в первые дни жизни, во II группе (с интактными кортикоспинальными трактами) каждый пятый ребенок не нуждался в кислородной поддержке. При этом период респираторной поддержки был достоверно продолжительнее у детей из I группы.

При клиническом осмотре и по данным нейросонографии у всех детей выявлялись признаки перинатального поражения центральной нервной системы средней степени тяжести. Однако внутрижелудочковые кровоизлияния I–II степени значимо чаще встречались у детей из I группы ($p < 0,05$). В раннем неонатальном периоде в неврологическом статусе у всех детей отмечался синдром угнетения, судорожный синдром диагностирован у двух детей из первой группы и одного ребенка из второй группы.

Соматическая патология детей в неонатальном периоде представлена в табл. 2.

Почти у всех детей отмечалось персистирование фетальных коммуникаций, при этом при проведении ультразвукового исследования сердца открытое овальное окно выявлялось с одинаковой частотой у всех детей, в то время как открытый артериальный проток достоверно чаще встречался у детей из первой группы. Также в структуре заболеваемости достоверно чаще встречались некротический энтероколит, врожденная пневмония и анемия у детей из второй группы, а неонатальная желтуха была диагностирована в процентном соотношении у одинакового числа детей в обеих группах.

Достоверных различий между данными, полученными при проведении МРТ в стандартных режимах при скорректированном возрасте 38–40 недель, среди детей не было выявлено. В то время как полученные результаты нейротрактографии говорят о нарушении миелинизации кортикоспинального тракта у детей из первой группы.

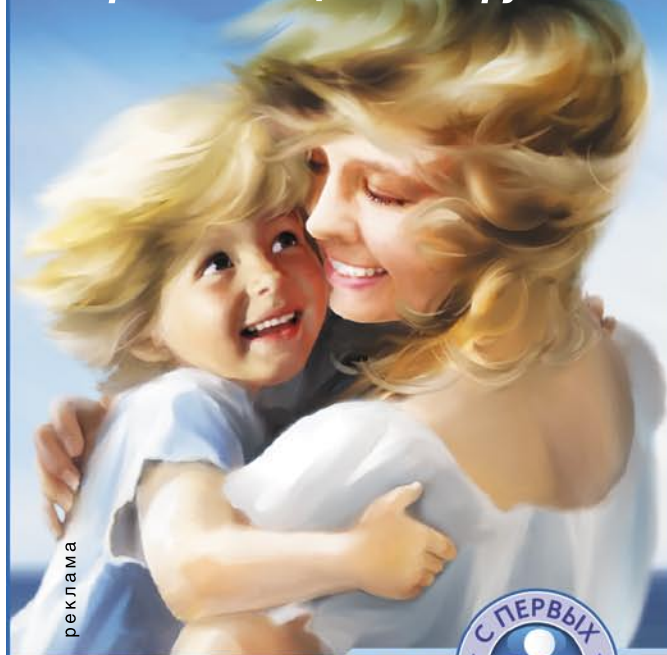
Психомоторное развитие детей на протяжении года оценивалось по шкале INFANIB. Результаты представлены в табл. 3.

Все дети из первой группы к скорректированному возрасту 12 месяцев имели нормальное психомоторное развитие. При этом у половины детей из первой группы отмечалась задержка психомоторного развития, а у каждого третьего ребенка сформировался неврологический дефицит.

Заболеваемость детей острыми респираторными заболеваниями на первом году жизни отражена в 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).

**БЛОКИРУЕТ**

размножение вируса

**ЗАЩИЩАЕТ**

здоровые клетки от заражения

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ**

баланс иммунной системы

**РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни

и будущим мамам с 14 недели беременности

**СОЧЕТАЕТСЯ**

с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

для медицинских работников и фармацевтов

Таблица 5

Течение острых респираторных заболеваний на первом году жизни

Фактор анамнеза	I группа (n = 22)	II группа (n = 59)	III группа (n = 20)
Частота заболеваний острыми респираторными заболеваниями на 1000 осмотренных	4364	2356	4400
Назначение противовирусной терапии интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота)	100%	100%	0%
Необходимость антибактериальной терапии	14,9%*, **	12,2%*, ***	34,1%**, ***
Стационарное лечение в связи с осложнением острого респираторного заболевания	6,3%*, **	5,0%*, ***	21,6%**, ***
Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t -критерий Стьюдента. * Отсутствие достоверных различий показателей I и II группы, $p > 0,05$; ** достоверные различия показателей I и III группы, $p < 0,05$; *** достоверные различия показателей II и III группы, $p < 0,05$.			

Все дети из первой группы (с нарушением миелинизации кортикоспинальных трактов) перенесли минимум один раз на протяжении первого года жизни острое респираторное заболевание. При этом большая часть детей болела 4 раза за год и более. Это связано с более неблагоприятным преморбидным фоном у детей из первой группы. Большая часть детей из второй группы (с интактными кортикоспинальными трактами) также перенесла острые респираторные заболевания на протяжении первого года жизни, при этом 4/5 детей болели от 1 до 3 раз за год. Достоверных различий в заболеваемости между первой и третьей группами (группа сравнения, детям не проводилась нейротрактография) не выявлено.

Особенности течения, необходимость антибактериальной терапии и госпитализаций с осложнениями острых респираторных заболеваний представлены в табл. 5.

Острые респираторные заболевания почти в два раза чаще развивались у детей из I группы. При этом детям из I группы (с нарушением миелинизации кортикоспинального тракта) и из II группы (с интактными кортикоспинальными трактами) при каждом эпизоде развития острого респираторного заболевания в первые сутки назначался интерферон альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) на пять дней два раза в сутки по 1 суппозиторию по 500 000 МЕ, затем 5 дней два раза в день по 1 суппозиторию по 150 000 МЕ [12]. При этом большей части детей не требовалась дополнительная госпитализация и назначение антибактериальной терапии, несмотря на неблагоприятный преморбидный фон. Частота госпитализаций и назначение антибактериальной терапии достоверно не отличались между I и II группами, несмотря на превалирование детей с соматической патологией в первой группе. Частота случаев заболевания детей острыми респираторными инфекциями в III группе была достоверно выше, чем у детей во II группе, а также детям из III группы (группа сравнения) достоверно чаще, в сравнении с детьми из первых двух групп, требовались назначение антибактериальной терапии и стационарное лечение в связи с осложнениями острых респираторных заболеваний.

Заключение

Таким образом, нарушение миелинизации кортикоспинального тракта в неонатальном периоде у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, часто сочетается с тяжелой соматической патологией, длительной кислородозависимостью, а на первом году жизни с задержкой психомоторного развития и частыми острыми респираторными заболеваниями, в сравнении с детьми с неповрежденным кортикоспинальным трактом. При этом, несмотря на неблагоприятный преморбидный фон, задержку психомоторного развития у детей с нарушением миелинизации кортикоспинального тракта, введение в тактику терапии острых респираторных заболеваний препарата

интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) позволяет достичь сопоставимых результатов с группой детей с неповрежденным кортикоспинальным трактом и меньшей соматической патологией по таким показателям, как длительность острого респираторного заболевания, необходимость назначения антибактериальной терапии и частоте госпитализаций по поводу осложнений. ■

Литература

1. Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Гусева Е. В. Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по ее совершенствованию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14: 4–8.
2. Володин Н. Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 896 с.
3. Тимофеева Л. А., Рюмина И. И., Ионов О. В. и др. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7–36 6/7 недель // Акушерство и гинекология. 2017; 1: 72–76.
4. Тебедиева С. О., Ушакова Л. В., Филиппова Е. А. и др. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (1): 47–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-47-52.
5. Гребенникова О. В., Заваденко А. Н., Рогаткин С. О. и др. Клинико-нейрофизиологическое обоснование и оценка эффективности лечения детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4–1): 63–67.
6. Федорова Л. А. Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки // Вестник современной клинической медицины. 2014. 7 (6): 62–63.
7. Abdelsalam E., Goma M., Elsorougy L. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia — Initial experience // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2014; 45 (4): 1241–1247.
8. Dudink J., Counsell S., Lequin M., Govaert P. DTI reveals network injury in perinatal stroke // Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition. 2011; 97 (50): 362–364.
9. Müller H., Unrath A., Huppertz H., Ludolph A., Kassubek J. Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis // Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2012; 13 (3): 254–264.
10. Давыдова И. В., Дегтярева Е. А., Кешисиян Е. С., Романенко К. В. и др. Клинические исходы госпитализаций недоношенных детей (гестационный возраст 33–35 недель) с инфекциями нижних дыхательных путей, ассоциированными и неассоциированными с респираторно-синцитиальным вирусом, в международном исследовании PON1 // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2017; 96 (4): 8–15. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-8-15.
11. Гладких Р. А., Молочный В. П., Малиновская В. В., Полеско И. В., Обухова Г. Г. Динамика содержания цитокинов и неоптерина у детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями на фоне использования рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2017; 96 (4): 16–21. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-16-21.
12. Чеботарева Т. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н., Выжлова Е. Н. Современные возможности интерферонотерапии гриппа и острых респираторных инфекций у детей // Детские инфекции. 2013; 12 (2): 35–38.

Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей

Л. Ф. Галимова¹, кандидат медицинских наук
О. И. Пикуза, доктор медицинских наук, профессор
З. Я. Сулейманова, кандидат медицинских наук
А. М. Закирова, кандидат медицинских наук
Е. А. Самороднова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. Изучена диагностическая значимость показателей риноцитогаммы при острых бронхитах и внебольничных пневмониях у детей. Установлено, что метод риноцитогаммы позволяет проводить дифференцированную диагностику острого бронхита и внебольничной пневмонии на этапе первичного и стационарного звена.

Ключевые слова: дети, школьный возраст, острый бронхит, внебольничная пневмония, риноцитогамма.

Abstract. The diagnostic value of rhinocytogram indicators in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children was studied. It was established that method of rhinocytogram allows to conduct differential diagnostics of acute bronchitis and community-acquired pneumonia at the stage of primary and hospital care.

Keywords: children, school age, acute bronchitis, community-acquired pneumonia, rhinocytogram.

В педиатрической науке и практике активно обсуждается вопрос использования неинвазивных методов диагностики заболеваний респираторного тракта и разработки новых индикаторных приемов, направленных на выявление биомаркеров топического уровня. Это в свою очередь позволяет осуществлять раннюю диагностику бронхолегочной патологии, оценку активности воспалительного процесса и контроль проводимой терапии.

Как показали многочисленные исследования, проникновению патогена препятствуют местные реакции врожденного иммунитета, в частности, активируется приток стимулированных клеток, выделение про- и противовоспалительных медиаторов и усиление воспалительных процессов [1–3].

Рядом авторов высказывается мысль о едином принципе функционирования верхних и нижних дыхательных путей, поэтому к весьма перспективным в практическом плане следует отнести исследования цитоиммунологических и воспалительных сдвигов в назальном секрете [4]. Известно, что воспаление в дыхательных путях происходит раньше, чем системные изменения, что позволяет прогнозировать направленность течения и тяжесть его при бронхолегочном про-

цессе. Вместе с тем работы, посвященные изучению маркеров мукозальной защиты у детей при внебольничной пневмонии (ВП), относительно малочисленны, а их результаты часто противоречивы [5].

Эффективность лечения ВП и острого бронхита (ОБ) наряду с рациональной антибактериальной терапией во многом определяется сроками начала оказания медицинской помощи.

Целью нашего исследования явилось изучение диагностической значимости показателей риноцитогаммы при острых бронхитах и внебольничных пневмониях у детей.

Методы исследования

Под наблюдением находилось 153 госпитализированных ребенка, в том числе 128 больных и 25 условно-здоровых детей в возрасте от 7 до 17 лет, находящихся на лечении в детском стационаре ГАУЗ ЦГКБ № 18 г. Казани.

Критерии включения:

- 1) возраст детей от 7 до 17 лет;
- 2) пациенты с ОБ и неосложненной ВП;
- 3) подписание добровольного информированного согласия;
- 4) отсутствие иммуномодулирующей и противовирусной терапии за 1 месяц до включения в исследование.

Критерии исключения:

- 1) несоответствие возраста;
- 2) наличие рецидивирующего бронхита, хронических и аллергических забо-

леваний органов дыхания и хронической патологии ЛОР-органов;

- 3) обострение хронической воспалительной патологии других органов и систем;
- 4) применение иммуномодулирующей и противовирусной терапии менее чем за 1 месяц до поступления в стационар;
- 5) курение;
- 6) наличие зубных брекет-систем.

В схеме обследования для постановки клинического диагноза использовались общепринятые методы: анализ анамнестических данных, оценка соматического статуса и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Параклинические методы включали: общие анализы крови и мочи, анализ кала на яйца глист и цисты лямблий, соскоб на яйца остриц, биохимические методы исследования крови. Из инструментальных методов проводили обзорную и боковую рентгенографию органов грудной клетки с целью диагностики пневмоний, по показаниям проводили спирографическое обследование и пульсоксиметрию.

Мукозальный иммунитет изучали, оценивая клеточный состав слизистой носа и цитоморфологический профиль, по степени выраженности деструктивных изменений в клеточных популяциях с выделением классов деструкции (табл. 1) результаты выражали в процентах (табл. 2 и 3) [6].

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с применением пакета Statistica, Microsoft Office XP и Microsoft Excel. Использовались

¹ Контактная информация:
lilu1@inbox.ru

Классы деструкции клеток			Таблица 1
Класс деструкции	Состояние цитоплазмы клетки	Состояние ядра клетки	
p_0	Нормальная структура	Нормальная структура	
p_1	Частичное деструктивное повреждение	То же	
p_2	Значительная деструкция	Частичное деструктивное повреждение	
p_3	Полная деструкция	Значительная деструкция	
p_4	Полная деструкция с распадом	Полная деструкция с распадом	

Цитологические показатели нейтрофилов назального секрета у обследованных						Таблица 2
Группа	Класс деструкции, %					
	0	1	2	3	4	
Группа контроля (n = 30)	93,7 ± 2,5	5,2 ± 0,8	2,3 ± 0,3	0	0	
ОБ (n = 43)	50,5 ± 3,33	20,8 ± 2,1	15,5 ± 1,2	10,5 ± 1,05	2,7 ± 0,75	
ВП (n = 35)	25,5 ± 2,54*	28,5 ± 2,36	24,5 ± 1,85	15,43 ± 1,62	6,07 ± 1,12*	

Примечание. * $p < 0,05$ между группами больных с ОБ и ВП.

Цитологические показатели назальных эпителиоцитов у обследованных						Таблица 3
Группа	Класс деструкции, %					
	0	1	2	3	4	
Группа контроля (n = 30)	91 ± 3,15	8,8 ± 0,95	0,2 ± 0,04	0	0	
ОБ (n = 43)	34,2 ± 2,3	30,45 ± 2,47	12,7 ± 1,45	18,9 ± 1,51	1,7 ± 0,04	
ВП (n = 35)	33,1 ± 3,15	28,18 ± 2,1	10,57 ± 1,1	13,86 ± 1,45	1,14 ± 0,075	

Примечание. * $p < 0,05$ между группами больных с ОБ и ВП.

методы вариационной статистики: вычисление средней арифметической и ошибки средней. Достоверность различий средних сравниваемых величин определялась по двухвыборочному t-критерию Стьюдента для независимых выборок, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Пациенты с ОБ поступали в стационар в среднетяжелом состоянии на 3–5 день болезни с жалобами на повышение температуры тела (34% пациентов), боль в горле (45%), частый навязчивый сухой кашель (63%), кашель с отхождением мокроты (37%), симптомы интоксикации (29%).

Физикальное обследование легких показало наличие у всех детей жесткого дыхания, сухих, в отдельных случаях влажных разнокалиберных хрипов. Изменение перкуторного звука над легкими не отмечалось. Только у 31% пациентов в общеклиническом анализе крови наблюдался умеренный лейкоцитоз ($12 \times 10^9/\text{л}$) на фоне незначительного ускорения СОЭ до 17 мм/ч. Рентгенологически регистрировалось усиление бронхосудистого рисунка при отсутствии инфильтративных изменений легочной ткани.

Дети с ВП поступали в стационар на 5–9 день заболевания, что можно было изначально расценить как малосимптомное течение процесса с последующей манифестацией. При поступлении интоксикационный синдром регистри-

ровался у 97% пациентов, респираторный синдром был представлен сухим кашлем — у 43%, влажным — у 52% пациентов. У 86% детей при аускультации выявлялись ослабление дыхания над областью инфильтративного очага в паренхиме легкого и влажные мелкопузырчатые хрипы.

В отличие от пациентов с ОБ, при ВП наблюдался лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоформулы влево и умеренным ускорением СОЭ до 29 мм/ч. Диагноз ВП во всех случаях имел рентгенологическое подтверждение.

Итак, анализируя полученные данные, следует еще раз подчеркнуть трансформацию клинического течения острых бронхолегочных заболеваний в последнее десятилетие, отмечаемую рядом педиатров. Установленное нами преобладание малосимптомных форм воспалительного процесса нижних отделов дыхательных путей затрудняло дифференциацию топичи поражения на этапе первичного звена. С учетом сказанного обосновано внедрение в практику дополнительных неинвазивных методов диагностики, к числу которых относится риноцитограмма.

Проводимые риноцитограммы позволяли выявить существенные отличия по клеточному составу не только в группе здоровых детей, но и среди пациентов с ОБ и ВП. Контрольная группа детей характеризовалась минимальными морфологическими изменениями в нейтрофилах и эпителиальных клетках. У пациентов с ВП цитологические сдвиги

носили наиболее выраженный характер по сравнению с детьми с ОБ (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, 4-й класс деструкции характеризовался полным распадом клеток у пациентов с ВП и ОБ и составлял соответственно $6,07 \pm 1,12$ и $2,7 \pm 0,75$ ($p < 0,05$).

Анализ цитоморфологического состояния плоского эпителия представлен в табл. 3. Выявлено, что у пациентов с ОБ отмечалось существенное повышение суммарного числа эпителиальных клеток с деструктивными изменениями.

Таким образом, нами установлены существенные различия параметров риноцитогаммы у пациентов с ОБ и ВП. Так, при ВП нами зафиксировано значительное повреждение нейтрофилов, выявлен высокий показатель индекса цитолиза клеток, в то время как у пациентов с ОБ более значительные деструктивные изменения касались эпителиальных клеток. Сказанное подтверждает дифференциально-диагностическую значимость этого метода.

Выводы

1. Локальный воспалительный процесс у пациентов с ОБ характеризуется статистически значимым повышением в назальном секрете количества эпителиальных клеток и доли морфологически деструктивных форм.
2. Формирование воспалительного процесса у пациентов с ВП сопряжено с достоверным увеличением количества нейтрофилов в назальном секрете, а также преобладанием нейтрофильных гранулоцитов со 2–4 степенью деструкции.
3. Практическая значимость метода риноцитогаммы заключается в широкой доступности и информативности, позволяющей адекватно дифференцировать ОБ и ВП у пациентов как на этапе первичного, так и стационарного звена. ■

Литература

1. Miller E. K., Bugna J., Libster R., Shepherd B. E., Scalzo P. M., Acosta P. L., Hijiato D., Reynoso N., Bataille J. P., Coviello S., Klein M. I., Bauer G., Benitez A., Kleiberger S. R., Polack F. P. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants // *Pediatrics*. 2012; 129: e60.
2. Селимзянова Л. П., Промышлова Е. А., Вишнева Е. А. Возможности симптоматической терапии острых респираторных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 6. С. 78–81.
3. Гончарова О. В., Куранов Г. В. Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций и профилактики бактериальных осложнений у часто болеющих детей // *ПМЖ*. 2016. № 18. С. 1183–1186.
4. *Pediatric Respiratory Medicine. ERS. Handbook*. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. 2013. 719 p.
5. Галкина Е. В. Пневмонии у детей: причины развития и современные возможности профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10. № 4. С. 23–28.
6. Матвеева Л. А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. 276 с.

Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»

М. А. Репина*, доктор медицинских наук, профессор
 Л. П. Папаян**, доктор медицинских наук, профессор
 Т. В. Вавилова***, доктор медицинских наук, профессор
 И. Е. Зазерская***, доктор медицинских наук
 М. С. Зайнулина****, доктор медицинских наук, профессор
 Т. М. Корзо*, кандидат медицинских наук
 С. А. Бобров*,¹ кандидат медицинских наук
 Е. А. Корнюшина*****, кандидат медицинских наук

* ФГБУВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

*** ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**** СПб ГБУЗ Родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева, Санкт-Петербург

***** ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены рекомендации по ведению беременных с риском тромбоза и осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза, подходы к профилактике и лечению тромбозов у беременных, профилактики акушерских осложнений, методы профилактики тромбоэмболических осложнений после родов.

Ключевые слова: беременность, венозные тромбоэмболические осложнения, акушерские осложнения.

Abstract. The paper includes recommendations on guiding the pregnant with the risk of thrombosis and pregnancy complications conditioned by activation of hemostasis system, approaches to prevention and treatment of thrombosis in the pregnant, prevention of obstetric complications, methods of prevention of post-partum thromboembolic complications.

Keywords: pregnancy, venous thromboembolic complications, obstetric complications.

Междисциплинарный экспертный совет, состоявшийся в Санкт-Петербурге 17 июня 2017, был посвящен разработке рекомендаций по ведению беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза.

В структуре осложнений беременности существенная роль принадлежит осложнениям, связанным с нарушениями в системе гемостаза, которые можно разделить на две группы: веноз-

ные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) и собственно акушерские осложнения (преэклампсия, синдром потери плода, задержка роста плода, отслойка плаценты и др.). В основе патогенеза последних лежит нарушение фетоплацентарного кровообращения с тромбозами в зоне микроциркуляции плаценты.

Фармакологическая профилактика тромбоэмболических осложнений во время беременности

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются единственной безопасной группой антикоагулянтов для профилактики

и лечения тромбозов у беременных. В отсутствие больших рандомизированных или сравнительных исследований, которые у беременных проводить очень сложно, препараты этой группы в соответствии с инструкциями производителей могут использоваться в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск предполагаемых осложнений. Решение о назначении препаратов (при отсутствии необходимости коллегиального заключения мультидисциплинарной команды) принимает акушер-гинеколог.

Международными и Российскими рекомендациями четко определены факторы риска ВТЭО и показания

¹ Контактная информация:
 bobrov@doctor.com

Венозные тромбозмболические осложнения — тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Тромбофилия — состояние, характеризующееся склонностью к патологическому тромбообразованию в кровеносных сосудах разной локализации (преимущественно вен) вследствие нарушений состава и свойств крови.

Наследственная тромбофилия — дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеина С, протеина S, мутация гена фактора V свертывания крови (Лейденская мутация) и мутация гена протромбина G20210A. Оценка состояния системы антикоагулянтов проводится по их функциональной активности в рамках исследования коагулограммы; результат представляется в %. Мутации генов факторов свертывания V и II выявляются с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика). Гомозиготное носительство патологического аллеля встречается крайне редко и относится к строгим факторам риска тромбоза (увеличение риска от 7 до 80 раз). Гетерозиготное носительство относится к слабым факторам риска (в 3,5–6 раз). Ни одна из наследственных тромбофилий не влияет на возникновение рецидивов, за исключением дефицита антитромбина, и то в слабой степени (увеличение риска в 2,6 раза) (2016).

Антифосфолипидный синдром (АФС) — приобретенная форма тромбофилии, представляющая собой аутоиммунное мультисистемное расстройство с окклюзионным поражением сосудов (артерий и вен) в результате образования антител к белково-фосфолипидным комплексам цитоплазматических мембран. Диагноз АФС выставляется в соответствии с международными критериями, принятыми в Сиднее в 2005 г.: наличие клинических признаков (венозные или артериальные тромбозы и потери плода, классифицированные в соответствии со сроком беременности) и лабораторных признаков (персистирующий волчаночный антикоагулянт и/или персистирующие антитела к кардиолипину IgG/IgM и/или β_2 -гликопротеину IgG/IgM в умеренном/высоком титре) (табл. 2). Другие формы антифосфолипидных антител (антитела к аннексину V, протромбину, фосфотидилсерину и др.) не являются основанием для постановки диагноза антифосфолипидного синдрома, но рассматриваются в качестве фактора риска осложнений беременности.

Гипергомоцистеинемия — смешанная (наследственная и приобретенная) форма тромбофилии, характеризующаяся повышением уровня гомоцистеина в крови, превышающим 15 мкмоль/л, и слабо ассоциированная с венозными и артериальными тромбозами. Промежуточная и высокая концентрации гомоцистеина (31–100 мкмоль/л и > 100 мкмоль/л) являются более строгими факторами риска, особенно в сочетании с курением.

к назначению профилактического введения НМГ (далее — тромбопрофилактики), а также тактика лечения развившихся осложнений. В соответствии с этими рекомендациями решение о назначении тромбопрофилактики с применением НМГ во время беременности или после родов принимается индивидуально согласно стратификации пациентки по факторам риска, представленным в табл. 1, рис.

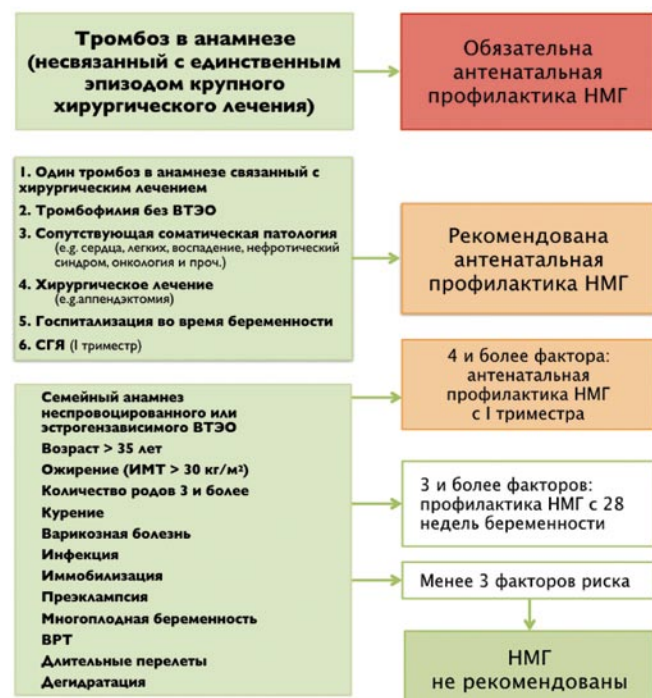
Женщинам с анамнезом ВТЭО (за исключением женщин с однократным ВТЭО, связанным с обширным оперативным вмешательством, при отсутствии других факторов риска) следует проводить тромбопрофилактику с помощью НМГ в течение всего антенатального периода.

Всем женщинам, имеющим четыре или более действующих фактора риска (кроме перенесенных ранее ВТЭО

и/или наличия тромбофилии), следует назначать НМГ в профилактических дозах в течение всей беременности до родов и 6 недель послеродового периода.

Всем женщинам, имеющим три действующих фактора риска (кроме перенесенных ранее ВТЭО и/или наличия наследственной тромбофилии и АФС), рекомендовано профилактическое применение НМГ с 28-й недели бере-

Профилактика во время беременности



Профилактика после родов



Рис. Профилактика ВТЭО во время беременности и после родов

Таблица 1

Факторы риска развития венозных тромбозмболических осложнений при беременности и в послеродовом периоде

Предсуществующие факторы	Венозные тромбозмболические осложнения в анамнезе	
	Тромбофилия	Наследственная Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Мутация фактора V Лейден Мутация гена протромбина
		Приобретенная Антифосфолипидный синдром
		Смешанная форма тромбофилии Гипергомоцистеинемия
	Сопутствующие заболевания, например, рак; сердечная недостаточность; активная фаза системной красной волчанки, воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит); нефротический синдром; сахарный диабет 1-го типа с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; использование внутривенных лекарственных средств в настоящий момент	
	Возраст > 35 лет	
	Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) до беременности или при раннем сроке беременности	
	В анамнезе ≥ 3 родов	
	Курение	
	Выраженное варикозное расширение вен (симптоматическое или распространяющееся выше колена или ассоциированное с флебитом, отеками/изменениями кожи)	
	Параплегия	
Акушерские факторы риска	Многоплодная беременность Презклампсия в настоящий момент	
	Кесарево сечение Продолжительные роды (> 24 часа) Родоразрешение с применением акушерских щипцов Мертворождение Преждевременные роды Послеродовое кровотечение (> 1 литр), требующее трансфузии компонентов крови	
Вновь возникшие/транзиторные. Эти факторы риска потенциально обратимы и могут развиваться на разных сроках беременности, позднее начальной оценки факторов риска или могут разрешиться. Таким образом, требуется неоднократная стратификация риска ВТЭО: до наступления беременности, при постановке на учет, с наступлением второго и третьего триместра и перед родами	Любая хирургическая операция во время беременности или послеродового периода, за исключением перинеоррафии вскоре после родов, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация, перелом кости	
	Рвота тяжелой степени, обезвоживание	
	Синдром гиперстимуляции яичников (только первый триместр)	Вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение
	Госпитализация или иммобилизация (≥ 3 дней постельного режима)	Например, боль в пояснице, ограничивающая подвижность
	Текущая системная инфекция (требующая внутривенного введения антибиотиков или госпитализации)	Например, пневмония, пиелонефрит, послеродовая раневая инфекция
	Длительные перелеты, поездки (> 4 часа)	

менности до родов и в течение 6 недель после родов (при обязательной послеродовой оценке риска ВТЭО).

Всем женщинам, имеющим два действующих фактора риска (кроме перенесенных ранее ВТЭО и/или наличия наследственной тромбофилии и АФС), рекомендовано профилактическое применение НМГ в течение не менее 10 дней послеродового периода.

Женщинам, госпитализированным во время беременности в гинекологические отделения с неукротимой рвотой беременных, синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) или с вынужденной иммобилизацией, рекомендовано

проведение тромбопрофилактики НМГ при отсутствии абсолютных противопоказаний (активное кровотечение).

Женщинам с анамнезом ВТЭО, ассоциированных с АФС, рекомендовано проводить тромбопрофилактику более высокими дозами НМГ (50%, 75% или полная терапевтическая доза) во время беременности и в течение 6 недель после родов или до перевода на терапию пероральными антикоагулянтами, если это требуется. Беременных женщин с АФС следует лечить совместно с гематологом и/или ревматологом, имеющим опыт работы в данной области.

Гетерозиготные мутации генов FV (Лейден), FII (G20210A) или антифосфолипидные антитела рассматриваются в качестве слабых факторов риска тромбоза у женщин без каких-либо клинических проявлений ВТЭО (табл. 1). При наличии трех дополнительных факторов риска у таких пациенток нужно рассмотреть возможность проведения антенатальной тромбопрофилактики НМГ с продолжением в течение как минимум 10 дней после родов; при наличии двух дополнительных факторов риска следует рассмотреть возможность проведения тромбопрофилактики с 28-й недели НМГ с продолжением

в течение как минимум 10 дней после родов; при наличии одного дополнительного фактора риска или бессимптомной тромбофилии рекомендована тромбопрофилактика НМГ в течение 10 дней послеродового периода.

Женщины с бессимптомным дефицитом антитромбина, протеина С или протеина S или имеющие более одного тромбофилического дефекта (включая гомозиготную мутацию фактора V Лейдена, гена протромбина или комбинацию гетерозиготного носительства этих мутаций) должны быть направлены к эксперту (гематологу, акушеру с опытом ведения беременных с патологией гемостаза) для решения вопроса об антенатальной тромбопрофилактике. Данной категории пациенток также рекомендована тромбопрофилактика в течение 6 недель после родов даже в отсутствие дополнительных факторов риска.

Антенатальную тромбопрофилактику у пациенток с ранее перенесенными ВТЭО при наличии соответствующих показаний следует начинать во время беременности как можно раньше.

Сроки тромбопрофилактики при наличии преходящих факторов риска определяются клиническим состоянием:

- при неукротимой рвоте беременных рекомендовано назначать проведение тромбопрофилактики с помощью НМГ до разрешения состояния;
- при СГЯ легкой степени следует проводить профилактику НМГ в первом триместре беременности;
- при СГЯ средней и тяжелой степени необходимо проводить профилактику с помощью НМГ в течение 3 месяцев после разрешения синдрома;
- при беременности методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и наличии трех других факторов риска необходимо проводить тромбопрофилактику с помощью НМГ начиная с первого триместра беременности.

Фармакологическая профилактика тромбоэмболических осложнений после родов

У женщин с двумя или более устойчивыми факторами риска, перечисленными в табл. 1, следует рассмотреть вопрос о применении НМГ в течение 10 дней после родов в профилактических дозах, соответствующих их массе тела.

Всем женщинам после проведения экстренного кесарева сечения следу-

ет назначать тромбопрофилактику с помощью НМГ в течение 10 дней после родов. У женщин с плановым кесаревым сечением следует рассмотреть вопрос о проведении тромбопрофилактики с помощью НМГ в течение 10 дней после родов при наличии дополнительных факторов риска (табл. 1).

У всех женщин с ожирением III степени (ИМТ 40 кг/м² и больше) следует рассмотреть вопрос о профилактическом применении НМГ в течение 10 дней после родов в дозах, соответствующих их массе тела.

Первую тромбопрофилактическую дозу НМГ при наличии соответствующих показаний необходимо ввести после родов в течение первых суток, но не ранее чем через 6 часов после самопроизвольных родов и не ранее чем через 8–12 часов после кесарева сечения при условии надежного гемостаза.

У женщин с тромбозом в анамнезе, с тромбофилией и/или семейной историей ВТЭО тромбопрофилактику необходимо продолжать в течение 6 недель; у женщин после операции кесарева сечения, с ожирением или при сопутствующей соматической патологии, а также при увеличении сроков пребывания в стационаре более 3-х дней тромбопрофилактику необходимо продолжать в течение 10 дней.

У женщин с дополнительными стойкими (продолжительностью более 10 дней после родов) факторами риска, такими как длительная госпитализация, раневая инфекция или оперативное вмешательство в послеродовом периоде, тромбопрофилактику следует продлить до 6 недель или до исчезновения дополнительных факторов риска.

Регионарные методы обезболивания не следует применять, если это возможно, по крайней мере в течение 12 часов после введения профилактической дозы НМГ и в течение 24 часов после введения терапевтической дозы НМГ.

НМГ не следует назначать в течение 4 часов после проведения спинальной анестезии или после удаления эпидурального катетера. Эпидуральный катетер не следует удалять в течение 12 часов после последней инъекции НМГ.

Показания к обследованию на тромбофилию с точки зрения профилактики ВТЭО

В настоящее время показания к обследованию на тромбофилию существенно ограничены; оно должно проводиться только в том случае, если результаты повлияют на тактику ве-

дения пациентки. Обследование должно проводиться до наступления беременности, так как беременность может повлиять на результат исследований.

Женщина, несколько родственников которой имели тромбозы, должна рассматриваться как носитель дефицита антитромбина, и его выявление может повлиять на решение о профилактике.

Женщины с неспровоцированным ВТЭО должны быть обследованы на антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину IgG/IgM и β 2-гликопротеину IgG/IgM) для исключения АФС.

Наличие в анамнезе непровоцированного тромбоза или тромбоза, ассоциированного с приемом эстрогенов или беременностью, является показанием к профилактике. В этом случае дополнительной пользы от тестирования на тромбофилию получено не будет.

На тактику профилактики ВТЭО может повлиять выявление при беременности определенных видов тромбофилии: при обнаружении дефицита антитромбина или АФС изменяется доза препаратов, используемых для тромбопрофилактики, что определяет целесообразность данного обследования.

Профилактика акушерских осложнений, связанных с патологией системы гемостаза (тромбофилическим риском)

Учитывая, что физиологическая гиперкоагуляция беременности способствует патологическому тромбообразованию (клиническим проявлениям склонности к тромбозам), в том числе с нарушениями микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, оценка риска не только тромботических, но и акушерских осложнений необходима каждой женщине на этапе планирования и во время беременности.

Критерии оценки рисков и тактика профилактики акушерских осложнений, связанных с активацией системы гемостаза, на сегодняшний день окончательно не определены. В профессиональных сообществах акушеров-гинекологов, гематологов-гемостазиологов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов по вспомогательным репродуктивным технологиям продолжают дискуссии и высказываются мнения от полного неприятия профилактического назначения НМГ до огульного их использования практически у всех беременных.

Таблица 2

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома (Сидней, 2005)

Клинические критерии	Сосудистый тромбоз	Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки. Тромбоз в анамнезе может считаться клиническим критерием, если имеется подтверждение соответствующими диагностическими методами и при отсутствии других причин тромбоза
	Патология беременности	1. Один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы УЗИ или патологоанатомическим исследованием)
		2. Один или более случаев преждевременных родов до 34 недель беременности с наличием эклампсии или тяжелой преэклампсии или выраженной плацентарной недостаточности с рождением морфологически нормального плода
Лабораторные критерии	Волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме в 2 и более случаях с интервалом 12 недель. Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяют согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам)*
	Антитела к кардиолипину	Наличие АКЛ IgG и/или IgM изотипов в крови в средних или высоких титрах (т. е. более 40 GPL или MPL или более 99 перцентили**) в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение АКЛ должно осуществляться методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)
	Антитела к β 2-гликопротеину	Наличие антител к β 2-гликопротеину IgG и/или IgM изотипов в средних или высоких титрах в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель. Определение антител должно осуществляться методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)

Примечание. * Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам) ВА определяется следующими этапами:
а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулологических тестах (АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстаринное время);
б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой;
в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов;
г) исключение других коагулопатий, например ингибитора фактора VIII или гепарина.
** Титры антител оценивают как:
а) «высокопозитивные» — более 60 MPL (Ед/мл) или более 80 GPL;
б) «среднепозитивные» — 20–60 MPL (Ед/мл) или 20–80 GPL;
в) «низкопозитивные» — менее 20 MPL (Ед/мл) или менее 20 GPL;
г) отрицательные — менее 10 MPL (Ед/мл) или менее 10 GPL.

Основываясь на большом опыте различных школ Санкт-Петербурга (акушеров-гинекологов, гематологов, специалистов по лабораторной диагностике, патофизиологов), принимая во внимание необходимость выработки единых подходов и стратегии для обеспечения преемственности ведения женщин с осложнениями или высоким риском осложнений беременности, группа экспертов в результате активного обсуждения и рассмотрения различных точек зрения пришла к следующим заключениям.

Анамнестические данные, включающие акушерскую, соматическую и семейную историю женщины, являются ведущими в оценке риска акушерских осложнений, связанных с патологией гемостаза, и должны стратифицироваться неоднократно у каждой женщины одновременно и даже опережающим образом по сравнению со скрининговыми тестами коагулограммы, включая определение концентрации Д-димеров.

К отягощенному личному акушерскому анамнезу относят:

1) синдром потери плода:

— один или более случаев самопроизвольного прерывания беременно-

сти при сроке более 10 недель (при исключении анатомических, генетических и гормональных причин невынашивания беременности);
— мертворождение морфологически нормального плода;
— неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, преэклампсии (гестоз тяжелой степени) и/или плацентарной недостаточности, подтвержденной гистологическим исследованием;
— три или более случаев самопроизвольного прерывания беременности при сроке до 10 недель при

исключении анатомических, генетических и гормональных причин невынашивания беременности;

2) преэклампсия (гестоз тяжелой степени)/HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты;
3) задержка развития плода;
4) три и более неудачи ВРТ (исключая искусственную инсеминацию в связи с мужским фактором бесплодия).

При оценке риска акушерских осложнений целесообразно также учитывать:

Таблица 3

Неполные клиничко-лабораторные критерии АФС (носительство АФА):

Низкий титр критериальных АФА и/или «некритериальные» АФА* в любом титре
АФА, выявленные до беременности однократно в любом титре
Низкий титр АФА и неполные клинические критерии АФС: • 0 — менее трех потерь беременности до 10 недель; • 1 — преждевременные роды после 34 недель с наличием эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности
Низкий титр АФА и бесплодие неясного или иммунного генеза
Высокие или средние титры АФА, бесплодие и/или менее 3 потерь беременности до 10 недель
Примечание. * «Некритериальные» АФА: антитела к аннексину V, протромбину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, двуспиральной ДНК, антинуклеарного фактора и проч.

- 1) отягощенный семейный акушерский анамнез: привычное невынашивание, мертворождение или тяжелый гестоз у родственников);
- 2) отягощенный личный тромботический анамнез: тромбозы различной локализации, инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты;
- 3) отягощенный семейный тромботический анамнез: тромбозы различной локализации, инсульты, инфаркты у родственников первой линии в возрасте до 50 лет;
- 4) отягощенный личный соматический анамнез: заболевания легких и сердца, системные аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка), онкологические заболевания, артериальная гипертензия, варикозная болезнь (сегментарный варикоз), ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, сахарный диабет I-го типа, серповидно-клеточная анемия, курение, употребление внутривенных лекарственных средств;
- 5) возраст беременной старше 35 лет.

Стратификацию рисков осложнений беременности, связанных с патологией гемостаза, необходимо проводить по возможности до наступления беременности, в момент установления факта маточной беременности или постановки на учет и далее неоднократно в зависимости от течения беременности.

К акушерским факторам риска гестационных осложнений, возникших на фоне данной беременности, относят:

- 1) многоплодную беременность;
- 2) применение ВРТ (индукция овуляции, ЭКО);
- 3) СГЯ;
- 4) токсикоз первой половины беременности тяжелой степени.

Генетический анализ на тромбофилию, определение уровня гомоцистеина и антифосфолипидных антител являются основными лабораторными исследованиями в оценке риска потери беременности и формирования акушерских осложнений.

Наследственные тромбофилии, включающие дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, мутацию гена фактора V свертывания крови (Лейденская мутация) и мутацию гена протромбина G20210A, являются несомненными факторами риска плацентарно-ассоциированных акушерских осложнений за счет микротромбообразования и нарушения фетоплацентарного

кровообращения [4–9]. Полиморфизмы других компонентов системы гемостаза широко распространены в популяции, их клиническое значение в формировании тромбозов и акушерских осложнений не доказано.

Носительство антифосфолипидных антител может быть значимым для развития осложнений беременности. Основными критериальными антителами для постановки диагноза АФС в соответствии с международными рекомендациями являются волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела и антитела к β 2-гликопротеину I (класс IgG и IgM) [1]. Тем не менее дополнительное исследование других антител (к аннексину V, протромбину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, двуспиральной ДНК, антинуклеарному фактору и т.д.) может быть полезно у женщин с анамнезом акушерских осложнений, но без четких клинических или лабораторных критериев классического АФС [2, 3]. Однако оценка их присутствия и клинические выводы, в том числе для назначения антикоагулянтной защиты, могут обсуждаться только в совокупности с анамнестическими данными и данными о течении настоящей беременности при участии мультидисциплинарной команды.

Результат комплексной оценки анамнестических, клинических и лабораторных данных может быть основанием для использования у беременных препаратов, снижающих тромботический потенциал в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном звене.

НМГ являются препаратами выбора для профилактики плацентарно-опосредованных осложнений у беременных [10–16].

Пациенткам с известной наследственной тромбофилией и акушерскими факторами риска, возникшими на фоне данной беременности, необходимо рассмотреть вопрос о назначении НМГ в профилактических дозах в антенатальном периоде.

При сочетании отягощенного акушерского анамнеза, соматического анамнеза и/или возраста старше 35 лет рассмотреть вопрос о назначении антиагрегантов (низких доз ацетилсалициловой кислоты — 50–100 мг в сут) и/или профилактических доз НМГ. Решение принимается в составе мультидисциплинарной команды.

В случае подтвержденного АФС (табл. 2), без анамнеза тромбоза, рекомендованы низкие дозы аспирина

(50–100 мг/сут) на этапе планирования с добавлением НМГ в профилактической дозе с момента подтверждения маточной беременности [17–22].

В случае наличия неполных клинико-лабораторных критериев АФС и осложненного акушерского анамнеза, независимо от наличия дополнительных факторов риска, рекомендованы низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (50–100 мг/сут) на этапе планирования или профилактические дозы НМГ с момента подтверждения маточной беременности [2, 3, 20, 23–26]. Решение принимается в составе мультидисциплинарной команды.

Дополнительные лабораторные исследования, оценивающие степень гиперкоагуляционных нарушений, такие как тест генерации тромбина, тромбозластография/метрия, должны оцениваться у беременных женщин с осторожностью. В настоящее время недостаточно данных для внедрения этих тестов в широкую клиническую практику или для принятия на основании их результатов клинических решений у конкретной пациентки.

Своевременная коррекция нарушений в системе гемостаза, проводимая с учетом всех клинических и лабораторных данных, позволяет существенно снизить риск осложнений для матери и плода [10–16]. ■

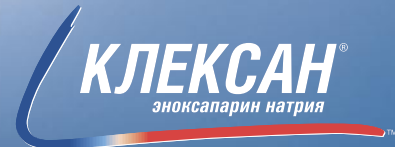
Литература

1. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International consensus statement on update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295.
2. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S. A. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // *Blood.* 2009; 113: 985.
3. Bertolaccini M. L., Gomez S., Pareja J. F. et al. Antiphospholipid antibody tests: spreading the net // *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1639.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37 a. London: RCOG; 2015 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37-a.pdf>. Последний доступ: 10.11.2016.
5. Kjellberg U., van Rooijen M., Bremme K., Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications // *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 469.e1.
6. Said J. M., Higgins J. R., Moses E. K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women // *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 5.

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ¹⁻³

Клексан® – низкомолекулярный гепарин

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 500 миллионов пациентов³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60, 80, 100 мг эноксапарина натрия.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом болевой легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескоронному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 или 40 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом болевой легочной артерии или без нее: 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при однократном. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно: см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST: не применяется первоначальное болюсное введение, Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекции дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение, а также состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосуда головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением случаев проведения хирургического вмешательства по этому поводу), недавно перенесенный геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тромбоцитопения в сочетании с положительным тестом в условиях *in vitro* на антитромбоцитарные антитела в присутствии эноксапарина натрия; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокардите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза; гепарин-индуцированной тромбоцитопении (в анамнезе) в сочетании с тромбозом или без него. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в терапевтических дозах. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечений. Пациенты с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) имеют повышенный риск развития тромбозов и эмболий. До сих пор нет общего мнения по коррекции дозы. Этих пациентов следует внимательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии, необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). Чрескоронная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диклфенаком, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами) возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и период грудного вскармливания:** применять Клексан® во время беременности следует только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения (в том числе заборозинные, внутричерепные), гематома, боль и отек в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд. Повышение активности «печеночных» ферментов, главным образом повышение активности трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). Регистрационный номер: П/Н 014462/01.

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

SARUENO.16.10.1628 Реклама

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=енoкaпарин> Последний доступ: 01.12.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, пер. уд. П/Н 014462/01-150916. 3. http://en.sanofi.com/Images/45889_Sanofi_20-F_2015_V2.pdf. Последний доступ: 18.01.2017.

7. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // PLoS Med. 2010; 7: e10002927.
8. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y. et al. Prothrombin gene G20210 A mutation and obstetric complications // Obstet Gynecol. 2010; 115: 14.
9. Hansen A.T., Schmidt M., Horvath-Puho E., Pedersen L., Rothman K.J., Hvas A.M., Sørensen H.T. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications // J Thromb Haemost. 2015; 13: 1635–1641.
10. Girardi G., Redecha P., Salmon J.E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation // Nature medicine. 2004; Vol 10, 11: 1222–1226.
11. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception // Human Reproduction Update, 2008; Vol. 14, № 6, p. 623–645.
12. Rovere-Querina P., D'Angeloc A., Maugeri N. Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps // Pharmacol Res. 2017; 1043–6618. 2016 Elsevier Ltd.
13. Shamer E. et al. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function // Thromb Res. 2016; 137: 141–147.
14. Tormene D., Grandone E., de Stefano V. et al. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: The effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210 A mutation // Thromb Haemost. 2012; 107/3 (Mar), p. 397–599.
15. Bouvier S., Cochery-Nouvellon E., Lavigne-Lissalde G. et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study // Blood. 2014; 123: 414–421.
16. Dobbenga-Rhodes Y. et al. Shedding Light on Inherited Thrombophilias. The Impact on Pregnancy // J Perinat Neonat Nurs. 2016, March, vol. 30, № 1, 36–44.
17. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012; 141: e691S.
18. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome // Obstet Gynecol. 2012; 120: 1514.
19. Empson M., Lassere M., Craig J.C., Scott J.R. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials // Obstet Gynecol. 2002; 99: 135.
20. Tincani A., Branch W., Levy R.A. et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome // Lupus. 2003; 12: 524.
21. Derksen R.H., Khamashta M.A., Branch D.W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome // Arthritis Rheum. 2004; 50: 1028.
22. Kutteh W.H., Rote N.S., Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome // Am J Reprod Immunol. 1999; 41: 133.
23. Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome // J Rheumatol. 1995; 22: 1086.
24. American Society for Reproductive Medicine 56th annual meeting. October 21–26, 2000. San Diego, California, USA. Abstracts // Fertil Steril. 2000; 74: S1.
25. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J.D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia // J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 154–164.
26. Российские клинические рекомендации (протокол). Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. 2014, 10.

«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**



Стимулирующий фактор роста ST2

В кардиологии: настоящее и перспективы

Ю. А. Дылева¹, кандидат медицинских наук

О. В. Груздева, доктор медицинских наук

Е. Г. Учасова, кандидат медицинских наук

А. А. Кузьмина

В. Н. Каретникова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Резюме. ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина-1. Растворимая форма ST2 является сильным предиктором сердечно-сосудистых исходов как при острой сердечной недостаточности, так и при хронической. Это новый биомаркер, который отвечает всем современным критериям к биомаркеру. Его использование дает дополнительную клинико-прогностическую информацию к давно зарекомендовавшим себя натрийуретическим пептидам.

Ключевые слова: стимулирующий фактор роста ST2, натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, стратификация риска.

Abstract. ST2 is a member of the interleukin-1 receptor family. The soluble form of ST2 is a strong predictor of cardiovascular outcomes in both acute heart failure and chronic heart failure. This is a new biomarker that meets all modern criteria for a biomarker. Its use provides additional clinical and prognostic information to the long-established natriuretic peptides.

Keywords: ST2 stimulating growth factor, natriuretic peptides, heart failure, ischemic heart disease, risk stratification.

Серечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смерти во всем мире [1]. Частота заболеваемости увеличивается в том числе и в развивающихся странах [1, 2], что значительно снижает качество и продолжительность жизни людей. Поэтому поиск и разработка новых первичных и вторичных профилактических мер актуальны и необходимы на сегодняшний день во всем мире. Так, медицинским научным сообществом активно ведется поиск новых инструментов, методов, подходов и маркеров, способных обнаруживать сердечно-сосудистые заболевания на ранних сроках развития. С целью предотвратить развитие заболевания или, по крайней мере, свести к минимуму их негативные последствия [3, 4]. Биохимические маркеры используют бок о бок с инструментальными методами диагностики для выявления ранних изменений сердечно-сосудистой системы.

В последнее время было изучено большое количество биомаркеров, и одним из наиболее перспективных из них является фактор роста ST2. Показано, что ST2 имеет важное патогенетическое значение при таких заболеваниях, как астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, сепсис, травма, злокачественная опухоль, фибропролиферативные заболевания, гельминтозы и язвенный колит [5, 6]. Фактически большая часть знаний об этом маркере исходит из исследований этих иммунных заболеваний.

Однако с того момента, как Вайнбергом и др. было показано, что источниками sST2 являются сердечные фибробласты и кардиомиоциты, интерес исследователей обращен в сторону сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре будет рассмотрена биологическая и клиническая роль этого маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Биологическая структура и функция ST2

Открытый в 1989 г. ген ST2 (также известный как T1, IL1 RL1 или Fit1)

хромосомы 2q12 является частью более широкого кластера генов ИЛ-1 [7, 8]. Так, ST2 является членом семейства рецепторов ИЛ-1, также известного как ИЛ-1-рецептор-1 (IL1 RL-1) [5, 9]. Хотя ST2 был обнаружен в 1989 г., но только в 2002 г. в исследовании Вайнберга и др. [9, 10] было показано, что ST2 может экспрессироваться сердечными клетками в ответ на миокардиальный стресс, что обращает внимание исследователей на роль биомаркера в сердечно-сосудистой системе.

ST2 имеет две основные изоформы: трансмембранную или клеточную (ST2L) и растворимую или циркулирующую (sST2). ST2 является рецептором ИЛ-33 ИЛ-1-подобного цитокина, который секретируется в ответ на чужеродные клетки [5, 6, 11].

В экспериментальных исследованиях было показано, что взаимодействие ИЛ-33 и ST2L оказывает кардиопротекторное действие, снижение фиброза миокарда, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Этот радиозащитный эффект осуществляется исключительно через рецептор ST2L, а не через растворимую форму. Комплекс ИЛ-33/ST2L активирует

¹ Контактная информация:
dyleva87@yandex.ru

митоген-активированную протеинкиназу (МАРК) и несколько биохимических путей, конечная стадия которых представляет собой активацию ингибитора ядерного фактора- κ B (NF- κ B) киназного комплекса (ИКК), что делает NF- κ B активным и способным оказывать провоспалительные эффекты [1, 7]. В свою очередь растворимая форма sST2, конкурируя с ST2L, активно связывается с ИЛ-33, действуя как приманка для интерлейкина, и блокирует систему ИЛ-33/ST2L [12]. Таким образом, взаимодействие sST2 с ИЛ-33 способно снизить активацию NF- κ B, что уменьшит воспалительную реакцию. ИЛ-33, как предполагается, сам регулирует транскрипцию мРНК ST2L и sST2 [13].

A. Schmieder с соавт. в экспериментальных исследованиях [13] наблюдали влияние концентраций ИЛ-33 и ИЛ-1 на экспрессию мРНК как ST2L, так и sST2. Особое поведение обоих цитокинов заключалось в их способности увеличивать экспрессию мРНК ST2L при одновременном снижении экспрессии sST2. При рассмотрении низких доз ИЛ-33 присутствие ИЛ-1 было достаточным для регуляции транскрипции мРНК ST2L [13]. Эти аспекты говорят о иммуномодулирующей роли ST2.

Было показано, что sST2 способен непосредственно связываться и взаимодействовать с макрофагами в ответ на присутствие в кровотоке бактериального липополисахарида [1]. По-видимому, такое взаимодействие вызывает ингибирование продукции цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- α , модулируя тем самым воспалительную реакцию [1]. Кроме того, ST2L, по-видимому, способен активировать Th2 лимфоциты и индуцировать продуцирование нескольких цитокинов этих клеток, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, усиливающих Th2-ответ [6].

Следует отметить, что существует взаимное влияние между клетками иммунной системы, производством цитокинов и окончательной экспрессией ST2. ИЛ-6, продуцируемый антигенпрезентирующей клеткой, способен увеличивать экспрессию ST2 во время дифференцировки Th2. Менее выраженные эффекты обнаруживаются для других цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-5. Поэтому, в то время как ST2 способен активировать наивную

T-клетку по второму типу, иммунная система параллельно способна усилить экспрессию ST2 [14]. Тем не менее внутренние механизмы, способные объяснить такие взаимодействия, до конца не изучены.

После того как стало известно, что источниками sST2 являются сердечные фибробласты и кардиомиоциты, стали известны и внемиокардиальные источники данного маркера, такие как эндотелиальные клетки макрососудов и микрососудистой системы сердца [15]. Однако вклад экстракардиального пути образования ST2 в общий циркулирующий пул на данный момент до конца не установлен. В связи с чем интерес исследователей обращен в сторону сердечно-сосудистых заболеваний.

Растворимый ST2 — новый биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний

Увеличение накопленных знаний о действиях sST2 и ST2L на сердечно-сосудистую систему привело исследователей к рассмотрению роли sST2 в качестве нового маркера сердечно-сосудистых событий и клинических состояний, прежде всего связанных с сердечной недостаточностью (СН) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [16, 17]. Идентификация новых биомаркеров, способных выявлять ранние признаки таких клинических состояний с целью остановить их развитие или хотя бы уменьшить их негативные последствия, является фундаментальным шагом в эволюции клинической диагностики. Кроме того, они могут быть использованы с целью мониторинга лечения и прогноза заболевания [18]. Тем не менее, идентификация новых молекул, отвечающих этим критериям, должна изучаться в сравнении с существующими, хорошо зарекомендовавшими себя биомаркерами [17, 19, 20], а именно, говоря о роли ST2, необходимо изучать маркер в сравнении с тропонинами, натрийуретическими пептидами и др. Перечисленные маркеры являются уже давно установленными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний, которые вошли в международные руководства по выявлению патологий сердечно-сосудистой системы [21, 22]. Однако «идеальный» биомаркер должен быть независимым от других факторов. Это есть «оптимальное усло-

вие» для молекулы, чтобы она была надежным биомаркером. В этой связи стоит указать на существующие ограничения в использовании «устоявшихся» биомаркеров, связанные с их зависимостью от многих клинических параметров. На этом фоне sST2 выглядит весьма перспективным маркером сердечно-сосудистых заболеваний.

ST2 и сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность (ОСН) составляет более 1,1 млн госпитализаций и 60 тыс. смертей в год во всем мире. Расходы, связанные с госпитализацией, составляют более 19,5 млрд долларов в год [22]. Несмотря на успехи в терапии, результаты оставляют желать лучшего, хотя и коэффициент смертности несколько снизился за последние время, а 30-дневный курс реадмиссии неуклонно повышался [23]. Пациенты с СН особенно подвержены риску тахикардий и внезапной смерти [24]. Примерно 1 из 4 пациентов, госпитализированных с СН, возвращается в клинику в течение 30 дней [25].

Риск СН строго зависит от возраста с показателем заболеваемости менее 1% в возрасте до 50 лет и 30% в пожилом возрасте (> 80 лет) [26]. Поскольку СН является гетерогенным и многофакторным заболеванием, оценка риска ее развития затруднена. Поэтому поиск оптимального маркера и/или прогностической модели риска СН и ее осложнений в современной медицине жизненно необходимы.

Одними из таких маркеров являются натрийуретические пептиды (НУП) (мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный-proBNP (NT-proBNP)) [27], которые считаются золотым стандартом для диагностики ОСН. Тем не менее их использование имеет ряд ограничений. Так, уровень NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, возраста, пола, индекса массы тела, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [28].

К тому же прогностическая ценность применения натрийуретических пептидов до конца не определена. В связи с чем активно ведется поиск новых биомаркеров для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

В последнее десятилетие было проведено несколько исследований, изучаю-

ших новые и перспективные маркеры, которые сами по себе или в мультифакториальной модели могут иметь высокий прогностический потенциал. Однако эти исследования, как правило, имеют ограничения в виде небольшого размера выборки, сложности отличить СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF) от СН с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). В данном случае НУП продемонстрировали ценность для прогнозирования HFrEF в ряде крупных высококачественных проспективных когортных исследованиях. В Framingham Heart Study (FHS) BNP и соотношение мочевого альбумина к креатинину стали ключевыми биомаркерами в прогнозировании манифестации СН [29]. Эти биомаркеры значительно улучшили модель С-статистики и повысили классификацию рисков базовой модели, включающую возраст, пол, индекс массы тела, систолическое артериальное давление, гипертонию, сахарный диабет, курение, отношение общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности, болезни клапанов сердца, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) (Framingham исследование). Люди с первоначально низкой концентрацией биомаркеров, но у которых отмечался рост концентрации NT-proBNP > 25% и сердечного тропонина Т > 50% с течением времени приобрели высокий риск систолической дисфункции, СН и имели случаи сердечно-сосудистой смерти [30].

В исследовании PREVENT продемонстрирована стратегия мультимаркерного подхода оценки риска. Было изучено значение 13 биомаркеров в развитии СН [31, 32]. Среди них были NT-proBNP, proANP, высокочувствительный тропонин Т, цистатин С и экскреция альбумина в моче. По результатам исследования модель прогнозирования СН включала NT-proBNP, тропонин Т и экскрецию альбумина в моче. Позже в других исследованиях были получены аналогичные результаты [30, 33].

Говоря о СН, стоит отметить, что при ее диагностике возникают определенные трудности, связанные с таким симптомом, как одышка. Одышка — субъективный симптом, характерный не только для СН, но и для других патологических состояний: хронической обструктивной болезни легких/бронхита/астмы, пневмонии, злокачественной

опухоли, легочной эмболии и т. д. [34]. Возможность иметь маркер, способный улучшить дифференциальную диагностику пациентов с одышкой, способствовала бы повышению качества оказываемой помощи [35].

В этой связи растворимый ST2 может являться весьма перспективным биомаркером у пациентов с одышкой с/без острой СН. Так, в исследовании ProBrain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) изучали уровень sST2, NT-proBNP и С-реактивного белка (СРБ) у 599 лиц, страдающих одышкой с/без острой СН, поступивших в отделение скорой помощи Массачусетской общей больницы [36]. Уровень sST2 был значительно выше у пациентов с СН, в сравнении с пациентами без СН (0,50 и 0,15 нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Была показана связь между концентрациями sST2 и NT-proBNP. Оба маркера имели прогностическую ценность в отношении развития СН. Так, площадь под ROC-кривой (AUC) для sST2 составила 0,74, 95% ДИ 0,70–0,78, $p < 0,001$, что немного ниже в сравнении с NT-proBNP (AUC 0,94 ($p < 0,0001$)) [36, 37]. Так, sST2 продемонстрировал достаточно высокую прогностическую способность наравне с NT-proBNP. Также было показано, что сочетание высокой концентрации NT-proBNP и низкой sST2 наблюдалось среди пациентов, страдающих одышкой, но не связанной с ОЧН [36]. При этом была отмечена прогностическая способность sST2 в отношении смерти в течение года для пациентов с СН (AUC 0,80, 95% ДИ 0,75–0,84; $p < 0,001$) [36], которая была выше в сравнении с NT-proBNP (AUC 0,76, $p < 0,001$) [38].

Позже был осуществлен более тщательный анализ результатов, полученных в исследовании PRIDE [39]. Авторы рассмотрели 139 пациентов, у которых были результаты полной эхокардиографии при поступлении в отделение неотложной помощи. Растворимый ST2 имел тесную связь с функциональной способностью миокарда у пациентов с СН: sST2 был независимо связан с левожелудочковой и правожелудочковой функциональной способностью и морфологическими параметрами сердца (систолическим давлением ЛЖ, фракцией выброса ЛЖ, конечными систолическим и диастолическим размерами ЛЖ).

T. Socrates и др. оценили значимость sST2 в отношении прогноза 30-, 90-дневной и годовой летальности [40]. По их данным не было выявлено статистически значимой разницы в оценке прогноза между sST2, BNP и NT-proBNP: AUC_{s30 дней}: sST2 = 0,76, BNP = 0,63 ($p = 0,14$), NT-proBNP = 0,71 ($p = 0,79$); AUC_{s90 дней}: sST2 = 0,74, BNP = 0,71 ($p = 0,5$), NT-proBNP = 0,75 ($p = 0,72$); AUC_{sl год}: sST2 = 0,72, BNP = 0,71 ($p = 0,76$), NT-proBNP = 0,73 ($p = 0,68$). Однако совместное использование sST2, BNP и NT-proBNP повышало диагностическую точность выявления риска острого начала СН у пациентов с одышкой. Кроме того, подгруппа пациентов с высоким уровнем sST2 и низким уровнем как BNP, так и NT-proBNP имела повышенный риск смертности [40].

Изучая 150 пациентов, страдающих острой декомпенсированной СН, S. Boisot и соавт. также показали сопоставимую прогностическую ценность sST2, BNP и NT-proBNP в качестве маркеров 90-дневной летальности (AUC = 0,78 CI = от 0,69 до 0,88 для sST2 и AUC = 0,78 CI = от 0,67 до 0,90 для NT-proBNP) [41].

Похожие результаты получили и B. Dieplinger и соавт. [42]. На выборке из 251 пациента, страдающего одышкой, они показали, что sST2 — биомаркер летального исхода в течение одного года, прежде всего в сочетании с другими маркерами (проадреномедуллинном и хромограанином А) [42].

Согласно данным R. V. Shah sST2 является прогностически значимым маркером и при учете 4-летней смертности: добавление логарифмической концентрации sST2 как непрерывной переменной к другим маркерам риска улучшило показатель С-статистики с 0,76 до 0,80 [39].

Некоторые авторы также показали, что sST2 является предиктором сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов [43] и сохраняет свою прогностическую значимость в течение одного года: чем выше уровень sST2 в плазме, тем выше риск летального исхода [44]. Исследование, проведенное Rehman и соавт. [45], показало, что СРБ ($T = 6,79$, $p < 0,001$), температура тела ($T = 5,66$, $p < 0,001$), ЧСС ($T = 4,44$, $p < 0,001$), BNP ($T = 3,0$; $p = 0,003$), курение ($T = 2,32$; $p = 0,021$), систолическое артериальное давление ($T = 2,01$; $p = 0,045$) являются пре-

дикторами уровня sST2 в крови при острой декомпенсированной СН [45]. При этом, согласно исследованию S. Manzano-Fernández [16], фракция выброса ЛЖ не была связана с уровнем sST2 в крови у пациентов данной категории. Эти результаты были подтверждены дальнейшими исследованиями, которые рекомендовали sST2 как надежный маркер ОЧН и смертности у пациентов этой категории [24, 33].

Роль уровня sST2 в плазме при хронической СН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это растущая всеобщая эпидемия с постоянно увеличивающейся заболеваемостью и распространенностью [46]. Смертность пациентов этой категории остается по-прежнему высокой. Кроме того, установленные факторы риска по New York ассоциации (NYHA), такие как функциональный класс СН, лекарственные средства, рутинные лабораторные параметры и фракция выброса ЛЖ, не полностью объясняют риск смертности пациентов с ХСН и не оценивают индивидуальный прогноз [47]. Стратификация риска пациентов может быть более полной с использованием биомаркеров, которые отражают различные патофизиологические звенья.

В этой связи среди множества биомаркеров ХСН ST2 наравне с НУП и тропонином заслуживает особого внимания. Одна из первых попыток определить роль sST2 в ХСН была реализована в исследовании PRAISE-2 — многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали эффекты амлодипина в дозировке 10 мг/сут и выживаемость пациентов, страдающих застойной СН неишемического генеза [48]. Растворимый ST2 был значительно выше у пациентов с тяжелой СН (0,24 нг/мл, ДИ: 0,16–0,70), в сравнении с контрольными значениями (0,14 нг/мл, 95% ДИ = 0,13–0,17; $p < 0,0001$), и прямо коррелировал с уровнем BNP ($r = 0,36$, $p < 0,0001$), ProANP ($r = 0,36$, $p < 0,0001$) и концентрацией норадреналина ($r = 0,39$, $p < 0,0001$). Тем не менее, согласно результатам многомерного анализа, sST2 является независимым предиктором смертности ($p = 0,048$) [48].

Более интересные результаты были получены в многоцентровом проспективном когортном исследовании PHFS (Penn Heart Failure Study) с участием пациентов, страдающих ХСН различной степени тяжести [49]. В отличие от результатов PRAISE-2 в исследовании PHFS показано, что уровень sST2 имел прогностическую значимость в отношении однолетней смертности, сопоставимую с NT-proBNP: $AUC_{sST2} = 0,75$, 95% ДИ 0,69–0,79 по сравнению с $AUC_{NT-proBNP} = 0,77$, 95% ДИ 0,72–0,81; $p = 0,24$. Кроме того, при совместном использовании sST2 и NT-proBNP повышалась точность прогностической модели ($AUC = 0,80$, 95% ДИ 0,76–0,84) [49].

Позже В. Ку с соавт. [17] включили sST2 в мультимаркерную модель оценки риска смертности у пациентов с ХСН. Новая модель включала оценку содержания sST2 в сочетании с высокочувствительным СРБ, миелопероксидазой, BNP, тропонином I (TnI), креатинином и мочевой кислотой и имела более высокие статистические характеристики, чем Seattle Heart Failure модель (SHFM). Пациенты с высокой концентрацией имели повышенный риск смерти в течение одного года ($AUC = 0,798$, 95% ДИ 0,763–0,833 против $AUC = 0,756$, 95% ДИ 0,717–0,795 в SHFM). Совместное использование результатов этих двух исследований позволило улучшить качество однолетнего прогноза смертности ($AUC = 0,803$, 95% ДИ 0,769–0,837, $p = 0,003$).

J. Bartunek совместно с другими исследователями продемонстрировали независимость уровня sST2 в крови от систолической функции ЛЖ. Тем не менее уровень sST2 у пациентов с ХСН, прежде всего страдающих гипертрофией ЛЖ и/или стенозом аорты, был связан с диастолической перегрузкой. Этот факт раскрывает новые перспективы в оценке роли sST2 как маркера миокардиальной дисфункции и общей оценке больных ХСН [50].

Далее J. Lupon, исследуя когорту из 876 амбулаторных пациентов (средний возраст которых составил 70,3 года, LVEF 34%), проанализировал относительную роль нескольких маркеров в стратификации риска ХСН [51]. Среди маркеров были NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т и ST2. Все три биомаркера вошли

в модель с 11 установленными факторами риска (возраст, пол, ишемическая этиология, LVEF, функциональный класс NYHA, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, уровень натрия, уровень гемоглобина, лечение бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина. AUC для этой модели составляла 0,76, что сравнимо с другими проверенными моделями, такими как SHFM [51]. Добавление к модели hsTnT и ST2 улучшало показатели эффективности (AUC 0,789), и индекс реклассификации составил приблизительно 14%. При этом индекс реклассификации после добавления NT-proBNP к полной модели не улучшался.

Так, результаты этого исследования дали три соответствующих заключения. Во-первых, NT-proBNP, добавленный к hsTnT, ST2, не повышал прогностическую точность и не улучшал индекс реклассификации модели прогнозирования. Во-вторых, NTproBNP повышал прогностическую точность лишь у тех пациентов, у которых уровень hsTnT или ST2 был ниже уровня базовой линии. В-третьих, комбинация hsTnT и ST2 позволяла идентифицировать больше случаев риска, чем комбинация трех биомаркеров. Вместе эти основные выводы показывают, что патогенетическая значимость ST2 наравне с hsTnT, в контексте ХСН и смертности этой категории пациентов, высока.

Таким образом, ST2 согласно крупным исследованиям показал себя как маркер с высоким прогностическим значением, что предполагает важную роль ST2 в будущем как маркера стратификации риска ХСН и ее осложнений в стратегии мультимаркерного подхода для пациентов данной категории.

Роль sST2, ST2L и ИЛ-33 при ишемической болезни сердца

В различных исследованиях была подчеркнута роль сигнального пути ИЛ-33/ST2 при ИБС. *In vitro* и *in vivo* показано, что ИЛ-33 играет регуляторную роль в сердечной дисфункции после ИМ [52]. В культивируемых крысиных кардиомиоцитах лечение ИЛ-33 ингибировало индуцированный гипоксией апоптоз путем увеличения экспрессии ингибитора протеинов апоптоза и путем уменьшения активности каспазы-3, фермента,

способного усиливать апоптотический процесс. Функция растворимого ST2 как рецептора-приманки при этом ослабевала. Подкожная инъекция ИЛ-33 уменьшала зону инфаркта, фиброз и апоптоз миокарда, тогда как присутствие sST2 способствовало ослабеванию этих эффектов в прямой зависимости от дозы вводимого sST2 [52].

Кроме того, сигнальный путь ИЛ-33/ST2, вероятно, усиливает устойчивость атеросклеротических бляшек. Хорошо известно, что ИФН- γ , вырабатываемый Th1-лимфоцитами, может стимулировать экспрессию макрофагами матриксных металлопротеиназ (ММР) — ферментов, способных повреждать волокнистую оболочку атеросклеротической бляшки, что делает ее нестабильной [53]. Уровень ММР-9 в сыворотке повышается в острой фазе ИМ, с максимальными значениями в инфаркт-зависимой коронарной артерии, а не в системном кровотоке [53]. ИЛ-33 снижает уровень ИФН- γ в сыворотке, таким образом предотвращая активацию ММР, разрушение внеклеточного матрикса и разрыв бляшки [1].

S. Guzel обнаружил, что сывороточный уровень ИЛ-33 значительно ниже при ИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI), в сравнении с контролем, и отрицательно коррелирует с ММР-9 ($r = -0,461$, $p < 0,05$) [54]. Учитывая увеличение sST2 и параллельное уменьшение уровней ИЛ-33 [54] во время ИМ, можно предположить высокий риск у таких пациентов повреждения коронарных артерий.

M. Shimpo и др. изучили прогностическую ценность sST2 для пациентов, страдающих острым ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) [55]. Пациенты с более высоким уровнем sST2 в сыворотке крови имели статистически значимый более высокий риск смерти или развития новой застойной сердечной недостаточности в течение 30 дней (ОШ = 1,77, 95% ДИ 1,01–3,12, $p = 0,047$), при этом добавление BNP и cTnI привело к потере статистической значимости [55]. Это объясняет важную роль sST2 у пациентов с STEMI.

Однако, рассматривая группу пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, у которых в качестве тромботической терапии был использован клопидогрел при ИМ (CLARITY-TIMI 28), Sabatine и соавт. [20] продемонстрировали прогностическую значимость

как sST2, так и NT-proBNP, которые вошли в модель с несколькими другими маркерами (ОШ = 3,57, 95% ДИ 1,87–6,81 для sST2 и ОШ = 2,41, 95% ДИ 1,17–4,95 для NT-proBNP). Кроме того, авторы показали, что добавление в шкалу TIMI Risk Score как sST2, так и NT-proBNP повышало прогностическую точность модели (0,73, 95% ДИ, 0,68 до 0,78) (95% ДИ, 0,74–0,83; $p = 0,0025$) [20, 56].

У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (NSTEMI-ACS) [57] уровень sST2 был также резко повышен. Высокое содержание sST2 было ассоциировано со смертностью в течение одного года (AUC = 0,6795% ДИ 0,54–0,79). Прогностическая способность не отличалась от таковой для cTnT (0,64, 95% ДИ 0,53–0,76, $p = 0,66$), хотя была несколько ниже, чем у NT-proBNP (0,78, 95% ДИ 0,66–0,89, $p = 0,03$) [57]. Эти результаты были аналогичны результатам других исследователей [58], продемонстрировавших, что высокий уровень sST2 (т.е. > 35 мкг/л) у пациентов с NSTEMI-ACS ассоциирован с более чем трехкратным риском сердечно-сосудистой смерти и развитием СН в течение 30 дней — 1 года [56, 58].

R.A. Weig и соавт. оценили значение sST2 как предиктора функционального восстановления и ремоделирования ЛЖ в постинфарктном периоде [59]. Было обследовано 100 пациентов с ИМ и доказано, что уровень sST2 в сыворотке крови положительно коррелирует со степенью стеноза коронарных артерий. Содержание sST2 снижалось до базального уровня к 24-й неделе и было предиктором неблагоприятного функционального исхода и патологического ремоделирования ЛЖ [59].

В исследовании, проведенном нами, также было показано, что высокий уровень стимулирующего фактора ST2 на первые сутки ИМ ассоциируется с развитием патологического типа ремоделирования и позволяет прогнозировать риск его развития с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NTproBNP (ОШ = 4,5, 95% ДИ = 2,0–10,1, $p = 0,011$, AUC составила 0,81, чувствительность — 78,7%, специфичность — 69,4%) [60].

Нерешенные вопросы и перспективы в оценке ST2

На сегодняшний день бесспорным является тот факт, что ST2 входит

в число хорошо зарекомендовавших себя клинических маркеров, в том числе и для использования в многомаркерной панели для оценки острых и хронических сердечно-сосудистых событий. Однако ряд вопросов остаются открытыми. В частности, не установлены оптимальное время повторной оценки концентрации ST2 и количество повторных точек. В проведенных исследованиях временные интервалы были разными. Кроме того, не изучены остаются вопросы об ST2 как терапевтической мишени и о использовании самого ST2 как терапевтического механизма.

Несомненно, поиск наиболее оптимальных и высокопрогностических маркеров, панелей маркеров продолжается и будет всегда актуальным. Вероятно, существует ряд биомаркеров, которые могут выполнять эквивалентную ST2 функцию. Однако выбор из них наиболее оптимального для использования в клинической практике зависит также и от таких факторов, как стоимость, простота и скорость анализа и потенциальная терапевтическая значимость.

ST2 был включен в мультимаркерные панели и в большей части из них продемонстрировал прогностическую значимость выше по сравнению с НУП, что говорит о том, что ST2 в будущем будет играть важную роль в стратегии мультимаркерного подхода к оценке ИБС, СН, фиброза и ремоделирования сердца.

Принимая это во внимание, измерение sST2 в эпоху персонализированной терапии должно повысить уровень оказываемой помощи пациентам и контроль за клиническим состоянием пациента. Кроме того, поскольку sST2 зарекомендовал себя как сильный маркер риска смерти, он может быть использован в качестве одного из критериев для принятия врачебных решений в случаях, когда пациенты находятся на пороге таких событий.

Кроме того, sST2 — это единственный новый биомаркер, который может быть полезным уже сегодня для пациентов как с ОШН, так и с ХСН. Согласно данным исследований циркулирующий ST2 связан с риском смерти при СН у пациентов с недифференцированной болью в груди, а также у пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС, включая STEMI и NSTEMI. Эти данные способны улучшить страте-

гию ведения пациентов этой категории на стационарном и амбулаторном этапах и повысить качество оказываемой медицинской помощи. ■

Литература

1. Ciccone M. M., Cortese F., Gesualdo M., Riccardi R., Di Nunzio D., Moncelli M., Iacoviello M., Scicchitano P. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review // *Molecules*. 2013. 18: 15314–15328.
2. Ahern R. M., Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Gakidou E., Murray C. J. Improving the public health utility of global cardiovascular mortality data: The rise of ischemic heart disease // *Popul. Health Metr.* 2011. 9: 8.
3. Ciccone M. M., Scicchitano P., Zito A., Agati L., Gesualdo M., Mandolesi S., Carbonara R., Ciciarello F., Fedele F. Correlation between coronary artery disease severity, left ventricular mass index and carotid intima media thickness, assessed by radio-frequency // *Cardiovasc. Ultrasound*. 2011. 9: 32.
4. Ciccone M. M., Iacoviello M., Puzosvivo A., Scicchitano P., Monitillo F., de Crescenzo F., Caragnano V., Sassara M., Quistelli G., Guida P., Favale S. Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure // *Clin. Res. Cardiol.* 2011. 100: 515–521.
5. Pascual-Figal D. A., Januzzi J. L. The biology of ST2: The International ST2 Consensus // *Panel. Am. J. Cardiol.* 2015. 115 (7): 3 B–7 B.
6. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T. K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D. M., Bazan J. F., Kastelein R. A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines // *Immunity*. 2005. 23: 479–490.
7. Kakkar R., Lee R. T. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. 7: 827–840.
8. Kakkar R., Hei H., Dobner S., Lee R. T. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells // *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 6941–6948.
9. Maisel A. S. Salvatore Di Somma. Dowe need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) // *European Heart Journal*. 2016. 0: 1–9.
10. Weinberg E. O., Shimp M., de Keulenaer G. W., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S. D., Rouleau J. L., Lee R. T. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction // *Circulation*. 2002. 106: 2961–2966.
11. Weinberg E. O. ST2 protein in heart disease: From discovery to mechanisms and prognostic value // *Biomark. Med.* 2009. 3: 495–511.
12. Ho J. E., Chen W. Y., Chen M. H., Larson M. G., McCabe E. L., Cheng S., Ghorbani A., Coglianese E., Emilsson V., Johnson A. D., Walter S., Franceschini N., O'Donnell C. J. Common genetic variation at the IL1 RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling // *J. Clin. Invest.* 2013. 123: 4208–4218.
13. Schmieder A., Muthoff G., Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells // *Cytokine*. 2012. 60: 514–521.
14. Meisel C., Bonhagen K., Löhning M., Coyle A. J., Gutierrez-Ramos J. C., Radbruch A., Kamradt T. Regulation and function of T1/ST2 expression on CD4+ T cells: Induction of type 2 cytokine production by T1/ST2 cross-linking // *J. Immunol.* 2001. 166: 3143–3150.
15. Villacorta H., Maisel A. S. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure // *Arq Bras Cardiol.* 2016. 106 (2): 145–152.
16. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong Q. A., Januzzi J. L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member st2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2011. 107: 259–267.
17. Ky B., French B., Levy W. C., Sweitzer N. K., Fang J. C., Wu A. H., Goldberg L. R., Jessup M., Cappola T. P. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2012, 5, 183–190.
18. Chen L. Q., de Lemos J. A., Das S. R., Ayers C. R., Rohatgi A. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population-based cohort: The Dallas Heart Study // *Clin. Chem.* 2013. 59: 536–546.
19. Pascual-Figal D. A., Manzano-Fernandez S., Boronat M., Casas T., Garrido I. P., Bonaque J. C., Pastor-Perez F., Valdés M., Januzzi J. L. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. 13: 718–725.
20. Sabatine M. S., Morrow D. A., Higgins L. J., MacGillivray C., Guo W., Bode C., Rifai N., Cannon C. P., Gerszten R. E., Lee R. T. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circulation*. 2008. 117: 1936–1944.
21. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M. A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* 2012. 33: 1787–1847.
22. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D., Katus H. A., Apple F. S., Lindahl B., Morrow D. A. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 60, 1581–1598.
23. Chen J., Normand S. L., Wang Y., Krumholz H. M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008 // *JAMA*. 2011. 306: 1669–1678.
24. Skali H., Gerwien R., Meyer T. E., Snider J. V., Solomon S. D., Stolen C. M. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT // *J. Cardiovasc. Trans. Res.* 2016. 9 (5–6): 421–428.
25. Bueno H., Ross J. S., Wang Y., Chen J., Vidán M. T., Normand S. L., Curtis J. P., Drye E. E., Lichtman J. H., Keenan P. S., Kosiborod M., Krumholz H. M. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993–2006 // *JAMA*. 2010. 303: 2141–2147.
26. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E. Jr, Drazner M. H., Fonarow G. C., Geraci S. A., Horwich T., Januzzi J. L., Johnson M. R., Kasper E. K., Levy W. C., Masoudi F. A., McBride P. E., McMurray J. J., Mitchell J. E., Peterson P. N., Riegel B., Sam F., Stevenson L. W., Tang W. H., Tsai E. J., Wilkoff B. L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2013. 128: 240–327.
27. Thygesen K., Mair J., Mueller C., Huber K., Weber M., Plebani M., Hasin Y., Biasucci L. M., Giannitsis E., Lindahl B. et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care // *Eur. Heart J.* 2012. 33: 2001–2006.
28. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) // *Cardiovasc J Afr.* 2013. 7: 286–289.
29. Velazaleti R. S., Gona P., Larson M. G., Wang T. J., Levy D., Benjamin E. J., Selhub J., Jacques P. F., Meigs J. B., Toftler G. H., Vasan R. S. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community // *Circulation*. 2010. 122: 1700–1706.

30. Glick D., DeFilippi C. R., Christenson R., Gottdiener J. S., Seliger S. L. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk // JACC Heart Fail. 2013. 1: 353–360.
31. Brouwers F. P., van Gilst W. H., Damman K., van den Berg M. P., Gansevoort R. T., Bakker S. J., Hillege H. L., van Veldhuisen D. J., van der Harst P., de Boer R. A. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort // Circ. Heart Fail. 2014. 7: 723–731.
32. Brouwers F. P., de Boer R. A., van der Harst P., Voors A. A., Gansevoort R. T., Bakker S. J., Hillege H. L., van Veldhuisen D. J., van Gilst W. H. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND // Eur. Heart J. 2013. 34: 1424–1431.
33. Chow S. L., Maisel A. S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R. A., Felker G. M., Fonarow G. C., Greenberg B., Januzzi J. L. Jr, Kiernan M. S., Liu P. P., Wang T. J., Yancy C. W., Zile M. R. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure // Circulation. 2017. 135 (22): 1054–1091.
34. Zwaan L., Thijs A., Wagner C., Timmermans D. R. Does inappropriate selectivity in information use relate to diagnostic errors and patient harm? The diagnosis of patients with dyspnea // Soc. Sci. Med. 2013. 91: 32–38.
35. Shah K. B., Kop W. J., Christenson R. H., Diercks D. B., Henderson S., Hanson K., Li S. Y., de Filippi C. R. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction // Clin. Chem. 2011. 57: 874–882.
36. Januzzi J. L. Jr., Peacock W. F., Maisel A. S., Chae C. U., Jesse R. L., Baggish A. L., O'Donoghue M., Sakhuja R., Chen A. A., van Kimmenade R. R., Lewandrowski K. B., Lloyd-Jones D. M., Wu A. H. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: Results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. 50: 607–613.
37. Januzzi J. L. Jr., Camargo C. A., Anwaruddin S., Baggish A. L., Chen A. A., Krauser D. G., Tung R., Cameron R., Nagurny J. T., Chae C. U., Lloyd-Jones D. M., Brown D. F., Foran-Melanson S., Sluss P. M., Lee-Lewandrowski E., Lewandrowski K. B. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // Am. J. Cardiol. 2005. 95: 948–954.
38. Januzzi J. L. Jr., Sakhuja R., O'Donoghue M., Baggish A. L., Anwaruddin S., Chae C. U., Cameron R., Krauser D. G., Tung R., Camargo C. A. Jr., Lloyd-Jones D. M. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department // Arch. Intern. Med. 2006. 166: 315–320.
39. Shah R. V., Chen-Tournoux A. A., Picard M. H., van Kimmenade R. R., Januzzi J. L. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, Cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea // Circ. Heart Fail. 2009. 2: 311–319.
40. Socrates T., de Filippi C. Reichlin T., Twerenbold R., Breidhardt T., Noveanu M., Potocki M., Reiter M., Arenja N., Heinisch C., Meissner J., Jaeger C., Christenson R., Mueller C. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnea // J. Intern. Med. 2010. 268: 493–500.
41. Boisot S., Beed J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J., Maisel A. S., Fitzgerald R. L. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF // J. Card. Fail. 2008. 14: 732–738.
42. Dieplinger B., Gegenhuber A., Kaar G., Poelz W., Haltmayer M., Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department // Clin. Biochem. 2010. 43: 714–719.
43. Bayes-Genis A., Pascual-Figal D., Januzzi J. L., Maisel A., Casas T., Valdés-Chávarri M., Ordóñez-Llanos J. SST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated HF // Rev. Esp. Cardiol. 2010. 63: 1171–1178.
44. Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A., Poelz W., Pacher R., Haltmayer M. Increased plasma concentrations of sST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure // Clin. Chem. 2008. 54: 752–756.
45. Rehman S. U., Mueller T., Januzzi J. L. Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute HF // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52: 1458–1465.
46. Bayes-Genis A., Richards A. M., Maisel A. S., Mueller Ch., Ky B. Multimarker Testing With ST2 in Chronic Heart Failure // Am. J. Cardiol. 2015. 115 (7): 76 B–80 B.
47. Pocock S. J., Wang D., Pfeffer M. A., Yusuf S., McMurray J. J., Swedberg K. B., Ostergren J., Michelson E. L., Pieper K. S., Granger C. B. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. 2006. 27: 65–75.
48. Weinberg E. O., Shimp M., Hurwitz S., Tominaga S., Rouleau J. L., Lee R. T. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker // Circulation. 2003. 107: 721–726.
49. Ky B., French B., McCloskey K., Rame J. E., McIntosh E., Shahi P., Dries D. L., Tang W., Wu A. H. B., Fang J. C., Boxer R., Sweetzer N. K., Levy W. C., Goldberg L. R., Jessup M., Cappola T. P. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure // Circ. Heart Fail. 2011. 4: 180–187.
50. Bartunek J., Delrue L., van Durme F., Muller O., Casselman F., de Wiest B., Croes R., Verstreken S., Goethals M., de Raedt H. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52: 2166–2174.
51. Lupon J., de Antonio M., Vila J., Penafiel J., Galan A., Zamora E., Urrutia A., Bayes-Genis A. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator) // PLoS One. 2014. 9: 85466.
52. Seki K., Sanada S., Kudanova A. Y., Steinhilber M. L., Handa V., Gannon J., Lee R. T. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling // Circ. Heart Fail. 2009. 2: 684–691.
53. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, Soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // Clin. Cardiol. 2009. 32: 288.
54. Guzel S., Serin O., Guzel E. C., Buyuk B., Yilmaz G., Güvenen G. Interleukin-33, Matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction // Korean J. Intern. Med. 2013. 28: 165–173.
55. Shimp M., Morrow D. A., Weinberg E. O., Sabatine M. S., Murphy S. A., Antman E. M., Lee R. T. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction // Circulation. 2004. 109: 2186–2190.
56. Richards M., Di Somma S., Mueller T. ST2 in Stable and Unstable Ischemic Heart Diseases // Am. J. Cardiol. 2015. 115 (7): 48–58.
57. Eggers K. M., Armstrong P. W., Califf R. M., Simoons M. L., Venge P., Wallentin L., James S. K. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // Am. Heart J. 2010. 159: 788–794.
58. Kohli P., Bonaca M. P., Kakkur R., Kudanova A. Y., Scirica B. M., Sabatine M. S., Murphy S. A., Braunwald E., Lee R. T., Morrow D. A. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial // Clin. Chem. 2012. 58: 257–266.
59. Weir R. A., Miller A. M., Murphy G. E., Clements S., Steedman T., Connell J. M., McInnes I. B., Dargie H. J., McMurray J. J. Serum soluble ST2: A potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. 55: 243–250.
60. Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г., Федорова Н. В., Чернобай А. Г., Каретникова В. Н., Каштаман В. В., Федорова Т. С., Барбараш О. Л. Содержание ST2 и NT-проBNP в зависимости от варианта постинфарктного ремоделирования сердца // Российский кардиологический журнал. 2015. 12 (128): 63–71.

Возможности противовоспалительной терапии больных полипозным риносинуситом

В. М. Свистушкин¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. Н. Никифорова, доктор медицинских наук, профессор

Д. М. Пшонкина

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Независимо от причины, важнейший механизм развития и прогрессирования полипозного риносинусита — воспалительная реакция, нарушение функции мерцательного эпителия, вентиляции и дренажа околоносовых пазух. Лечение больных полипозным риносинуситом лежит главным образом в терапевтической плоскости, хирургия используется только в случае отсутствия эффекта от медикаментозного воздействия. Интраназальные глюкокортикостероиды применяются при всех типичных формах двустороннего полипозного риносинусита, являются стартовой терапией при начальных стадиях заболевания без выраженной назальной обструкции и назначаются длительным курсом.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, воспаление, цитокины, топическая стероидная терапия, будесонид.

Abstract. Regardless of the cause, the most important mechanism for the development and progression of polypous rhinosinusitis is an inflammatory reaction, a dysfunction of ciliary epithelium, ventilation and drainage of the paranasal sinuses. Treatment of patients with polypous rhinosinusitis lies mainly in the therapeutic plane, surgery is used only in the absence of the effect of drug. Intranasal glucocorticosteroids are used for all typical forms of bilateral polypous rhinosinusitis, they are the starting therapy for the initial stages of the disease without pronounced nasal obstruction and are prescribed by a long course.

Keywords: polypous rhinosinusitis, inflammation, cytokines, topical steroid therapy, budesonide.

Профилактика и лечение воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта остаются одной из наиболее актуальных и сложно решаемых проблем практического здравоохранения, несмотря на значительные успехи современной медицины. Воспалительная реакция лежит в основе многих хронических патологических состояний полости носа и околоносовых пазух, в том числе и такой нозологической формы, как полипозный риносинусит (ПРС). ПРС является одной из форм хронического риносинусита (ХРС) и, как правило, манифестирует в наиболее трудоспособном возрасте — 25–55 лет, мужчины страдают примерно в 2 раза чаще женщин. По результатам популяционных исследований, распространенность вышеуказанного заболевания возросла за последние десятилетия и в настоящее время варьирует от 1% до 4,3%. Проведенный в России эпидемиологический анализ выявил ПРС у 1–1,3% обследованных пациентов, то есть данной патологией в нашей стране может страдать до 1,5 млн человек [1–3]. Известно, что ПРС — опосредованное тимусзависимыми лимфоцитами-хелперами второго типа (Th2) воспаление слизистой оболочки носа и параназальных синусов невыясненной до настоящего времени этиологии. По определению международной консенсусной конференции EPOS-2012, полипозный риносинусит — это хроническое продуктивное Th2-зависимое эозинофильное воспаление, которое приводит к ремоделированию слизистой оболочки носовой полости и околоносовых пазух с последующим формированием полипов [3]. Клетки Th2 вырабатывают интерлейкины, среди которых преобладают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и некоторые другие цитокины, что приводит к гиперпродукции антител

разных классов, прежде всего IgE, пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов, индукции и усилению соответствующих видов воспаления [4, 5]. У некоторых пациентов хронический гнойный процесс в том или ином параназальном синусе может обуславливать инфильтрацию слизистой оболочки нейтрофилами и ее гиперплазию также с формированием полипов. В отличие от инфекционного ХРС с полипами, при полипозном риносинусите преобладает эозинофильное воспаление и патологический процесс практически всегда является двусторонним. Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки имеет место в среднем в 90% клинических случаев полипоза носа [2, 3].

Этиопатогенез ПРС до сих пор остается предметом дискуссий. На сегодняшний день в литературе указывается множество вероятных причин и механизмов формирования ПРС — наследственная предрасположенность, эозинофильное воспаление, IgE-зависимая аллергическая реакция, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, непереносимость нестероидных противовоспалительных средств, сенсibilизация к энтеротоксину золотистого стафилококка и другим бактериальным, грибковым, вирусным антигенам, наличие определенных изменений в околоносовых пазухах, нарушение аэродинамики полости носа и ряд других. До настоящего времени роль вышеуказанных факторов окончательно не определена, остается открытым вопрос, почему полипы образуются не у всех больных с имеющимися в анамнезе возможными причинами формирования ПРС. Не исключается мультифакторный аспект развития ПРС. Независимо от причины важнейший механизм развития и прогрессирования полипозного риносинусита — воспалительная реакция, нарушение функции мерцательного эпителия, вентиляции и дренажа околоносовых пазух [2, 3].

Очень важным с клинической точки зрения является коморбидность ПРС и бронхиальной астмы (БА). Полипозный

¹ Контактная информация: svvm3@yandex.ru

риносинусит при БА обнаруживается у 7–15% больных, причем на фоне неаллергической астмы полипы определяются у 13%, а при аллергической природе астмы — в 5% случаев. Среди пациентов с ПРС астма диагностируется в 29–70% случаев. Часто ПРС наблюдается при аспириновой триаде — полипы в полости носа обнаруживаются у 36% пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты [2, 6–8]. Не вызывает сомнений факт, что структурно и функционально верхний и нижний отделы дыхательного тракта представляют собой единое целое. Раздражение «астмагенных зон» полости носа постепенно увеличивающимися полипами и патологическим отделяемым приводит к усилению ринобронхиального рефлекса, что может вызывать функциональные нарушения бронхов, провоцирует развитие и поддерживает течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Современные данные о механизмах воспаления, роли аллергии в патогенезе и развитии заболевания, функциональной активности эозинофилов и провоспалительных цитокинов дополнили и углубили представления специалистов о этиопатогенезе ПРС и его взаимосвязях с бронхиальной астмой. Выявлена связь изменений показателей функции внешнего дыхания с нарастанием тяжести и распространенности воспаления в полости носа и околоносовых пазухах. БА, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, значительно снижает социальную активность человека, в детском возрасте ограничивает физическое развитие, у взрослых является причиной значительного количества дней нетрудоспособности, часто обуславливает формирование таких патологических состояний, как дыхательная недостаточность, астматический статус, легочное сердце, эмфизема легких. С каждым годом, несмотря на прогресс современного здравоохранения, увеличивается число лиц со стойкой нетрудоспособностью на фоне данной патологии, ежегодно в мире от БА и ее осложнений погибает около четверти миллиона человек. Сочетание ПРС с бронхиальной астмой, особенно при присоединении инфекционного фактора, в перспективе приводит к более распространенным поражениям дыхательных путей. Широкая распространенность полипозного риносинусита и его частая ассоциация с БА обуславливают необходимость к таким пациентам междисциплинарного подхода с участием врачей различных специальностей — оториноларингологов, пульмонологов, аллергологов, терапевтов, педиатров и других [7, 9].

Клинически ПРС проявляется персистирующей назальной обструкцией, выделениями из носа слизистого характера, болью и ощущением давления в области лица, снижением обоняния или его потерей. Современная диагностика ПРС состоит из нескольких этапов — комплексной оценки жалоб пациента, анамнестических данных, включающих аллергоанамнез, наличие симптомов бронхиальной астмы и других коморбидных состояний, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. К инструментальным методам диагностики ПРС относится эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки, а также рентгенологическое исследование — мультиспиральная (МСКТ) или конусно-лучевая (КЛКТ) компьютерная томография околоносовых пазух. МСКТ околоносовых пазух, выполненная в двух проекциях — аксиальной и саггитальной, является «золотым стандартом» диагностики патологического процесса в околоносовых пазухах, в том числе и полипозного риносинусита [2, 3].

Разработке методов эффективного лечения больных ПРС посвящено большое количество исследований в нашей стране и за рубежом. До сегодняшнего дня адекватное ведение

пациентов с ПРС остается серьезной нерешенной проблемой — отсутствуют эффективные схемы лечения и ни один из существующих методов не позволяет контролировать симптомы заболевания более чем на 60%, характерны частые рецидивы после хирургического лечения. В Российской Федерации рекомендовано при начальных формах ПРС с небольшими отечными полипами в верхних отделах полости носа использовать местное консервативное лечение. Если полипы полностью блокируют носовые ходы, целесообразно начинать с хирургического вмешательства, а затем назначить топическую терапию. Значительный прогресс в хирургическом лечении ПРС достигнут благодаря внедрению в практику эндоскопической функциональной синус-хирургии (FESS), однако, как показали многолетние наблюдения, результат операции зависит не только от техники самой операции, но и от методики ведения таких пациентов до и после хирургического лечения. Необходимо помнить, что лечение полипозного риносинусита лежит главным образом в терапевтической плоскости, хирургия используется только в случае отсутствия эффекта от медикаментозного воздействия и развитии осложнений, а также для коррекции нарушений архитектоники носа [2, 3].

Ведущая роль воспаления в патогенезе ПРС обуславливает использование в лечении таких больных препаратов гормонов коры надпочечников — глюкокортикостероидов (ГКС) естественного и синтетического происхождения. ГКС системно в клинической практике используются с конца 1940-х годов. Мощный противовоспалительный эффект является неспецифическим действием данных лекарственных веществ. Необходимо учитывать, что системные стероиды обладают целым комплексом известных побочных эффектов, поэтому в терапии пациентов с ПРС их использование ограничено. Системно ГКС используются при рецидивах ПРС в короткие сроки, при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, как предоперационная подготовка и в некоторых других ситуациях. Ингаляционные и топические формы ГКС были синтезированы только спустя 30 лет начала эры стероидной терапии. Появление топических ГКС с низкой биодоступностью обусловило широкие перспективы и возможности их применения в клинической практике. Топические ГКС имеют высокое сродство к рецепторам, обладают более выраженной противовоспалительной активностью, применяются в небольших дозах (примерно в 100 раз ниже), чем системные, оказывают минимальное системное действие. Из местных нежелательных эффектов у ряда больных на фоне использования интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) отмечаются сухость слизистой оболочки полости носа и носовые кровотечения, которые проходят, как правило, самостоятельно через несколько дней после отмены препарата. Анализ результатов проведенных контролируемых исследований, основанных на клинико-функциональных, эндоскопических и рентгенологических методах оценки, продемонстрировал высокую эффективность ИнГКС, а сравнение эффективности хирургического и медикаментозного лечения ПРС показало, что терапия ИнГКС может рассматриваться как альтернативный хирургическому метод ведения таких пациентов [2, 3]. Эволюция местных стероидов заключается в повышении их топической активности, снижении биодоступности, повышении комплаентности и удобства дозирования и расширении показаний [10]. Действие ИнГКС при ПРС обуславливает уменьшение привлечения воспалительных клеток (эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и др.) и снижение действия их медиаторов в очаге

воспаления, ингибирование синтеза арахидоновой кислоты, простагландинов, лейкотриенов и таким образом уменьшают экстравазацию плазмы, отек и секрецию слизи. ИнГКС используются в лечении всех типичных форм двустороннего ПРС, являются стартовой терапией при начальных стадиях заболевания без выраженной назальной обструкции и назначаются длительным курсом — 6 месяцев и более. Помимо местного эффекта — восстановления носового дыхания и снижения назальной эозинофилии, терапия ИнГКС увеличивает эффект противоастматических препаратов, при сочетанной терапии для поддержания контролируемого течения БА требовались значительно меньшие дозы ингаляционных ГКС. Больным ПРС рекомендовано также максимально раннее начало или возобновление курса терапии ИнГКС после хирургического вмешательства [2, 3].

В настоящее время в нашей стране наиболее широко используются следующие топические глюкокортикостероиды — беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуоат и мометазона фуоат. Для терапии больных ПРС официально зарегистрированы только будесонид и мометазона фуоат. Противовоспалительная активность ИнГКС зависит от ряда факторов — степени сродства к глюкокортикостероидному рецептору, липофильности, вязкости; комплаентности пациента; удобства дозирующего устройства и способности больного правильно им пользоваться. Вопрос о преимуществах того или иного ИнГКС в купировании воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах до сих пор остается весьма дискуссионным. На настоящий момент доказано отсутствие какого-либо эффекта воздействия большинства ИнГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему человеческого организма, за исключением беклометазона дипропионата [11, 12].

Значимое место в арсенале врачей занимает ГКС для интраназального применения Тафен® назаль, действующим веществом которого является синтетический глюкокортикостероидный препарат будесонид, обладающий выраженным противовоспалительным, противоаллергическим действием. При применении в терапевтических дозах будесонида (Тафен® назаль) практически не оказывает резорбтивного действия, не обладает минералокортикоидной активностью, хорошо переносится при длительном лечении. Будесонид оказывает ингибирующее действие на высвобождение медиаторов воспалительной реакции, повышает синтез противовоспалительных белков, снижает количество тучных клеток и эозинофильных гранулоцитов, предупреждает краевое стояние нейтрофилов, положительно влияет на воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов. Будесонид уменьшает высвобождение токсичных протеинов из эозинофилов, свободных радикалов из макрофагов и лимфокинов из лимфоцитов и замедляет связывание адгезивных молекул с клетками эндотелия, препятствуя таким образом притоку лейкоцитов к месту воспаления. Препарат увеличивает количество α -адренорецепторов на поверхности мембраны гладких мышечных клеток сосудов, повышая чувствительность к деконгестантам. Будесонид ингибирует активность фосфолипазы A₂, что приводит к торможению синтеза простагландинов, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов, индуцирующих воспалительную реакцию. Будесонид также ингибирует синтез гистамина, что приводит к уменьшению его уровня в тучных клетках. Эффект применения будесонида отмечается на уже вторые-третьи сутки после начала лечения [13].

В системный кровоток попадает лишь около 20% введенной дозы будесонида. Системная биодоступность будесонида

является низкой, так как более 90% абсорбировавшегося препарата инактивируется в процессе «первого прохождения» через печень. Глюкокортикоидная активность метаболитов будесонида не превышает 1% [13].

В стандартных исследованиях на моделях животных и *in vitro* установлено, что аффинность будесонида к специфическим рецепторам глюкокортикоидов в 200 раз больше таковой для кортизола, а местный противовоспалительный эффект больше в 1000 раз. При проведении исследований системной активности будесонида на животных установлено, что при подкожном введении эффект будесонида был в 40 раз сильнее, чем у кортизола, а при приеме внутрь — в 25 раз. Будесонид формирует внутриклеточное депо в дыхательных путях благодаря обратимой эстерификации. Данный ИнГКС имеет высокое сродство к глюкокортикоидным рецепторам и быстро метаболизируется в печени до продуктов, имеющих низкую биологическую активность. Конъюгаты будесонида с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой) внутри клеток отличаются высокой липофильностью, превышающей другие ИнГКС [13–15]. При сравнении терапевтических индексов было показано, что из всех ИнГКС наибольшую оценку эффективности в баллах, как по отдельным параметрам, так и в общем, имеет будесонид [16].

Важно отметить безопасность длительного использования будесонида. В литературе приведены результаты длительного, в течение 5,5 лет, непрерывного, интраназального применения будесонида в дозе 200–400 мкг/сутки у 24 пациентов с круглогодичным аллергическим или неаллергическим ринитом — ни у одного больного не было выявлено ни гистопатологических изменений слизистой оболочки, ни влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, ни отрицательной динамики в гемограмме [17].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 167 пациентов с устойчивыми, независимо от приема антибиотиков, симптомами риносинусита также было подтверждено сочетание хорошей переносимости и высокой эффективности будесонида. Пациенты получали 128 мкг 2 раза в день (256 мкг/сутки) будесонида или плацебо в течение 4 месяцев. В конце лечения 43,1% пациентов, получавших будесонид, заявили о значительном или полном контроле над симптомами риносинусита, в группе плацебо — только 25,9% [18]. Особо следует отметить, что будесонид является единственным ИнГКС, эффективность и безопасность которого были подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте от 6 месяцев [19]. В исследовании 78 детей в возрасте от 5 до 15 лет с круглогодичным аллергическим ринитом, получавших интраназально будесонид 200 мкг 2 раза в день в течение 12 месяцев, у 43 детей терапия была продолжена (400 мкг в сутки) еще на год. Во время и после лечения не было выявлено никакого негативного влияния на костный метаболизм, минеральную плотность костной ткани и рост детей, а также на уровень кортизола по сравнению с контролем [20]. Высокая эффективность будесонида в сравнительно низкой дозировке — 128 мкг 1 раз в день у детей 6–16 лет также доказана результатами контролируемого клинического исследования [21]. Будесонид является единственным препаратом из числа ИнГКС, который по классификации Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) относится к категории В — препаратам, для которых нет доказательств риска применения при беременности.

Литература

1. *Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G., Lund V. J., Bernstein J. M., Tos M. eds. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Providence, RI: Oceanside Publications. 1997: p. 17–24.*
2. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов, 2016. 12 с. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>.
3. *Fokkens W.J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012 Mar. Vol. 23. P. 1–298.*
4. *Mosmann T. R., Coffman R. L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties // Annu Rev Immunol. 1989. 7: p. 145–173.*
5. *Rudack C., Stoll W., Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis // Am J Rhinol. 1998. Nov-Dec; 12 (6): 383–388.*
6. *Crocker I. C., Zhou C. Y., Bewtra A. K. et al. Glucocorticosteroids inhibit leukotriene production // Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 78: 497–505.*
7. Овчаренко С. И., Овчинников А. Ю. Тактика лечения разных форм риносинусита у больных бронхиальной астмой // Справочник поликлинического врача, 2010. № 10. С. 26–29.
8. *Drettner B. Pathophysiology of paranasal sinuses with clinical implications // Clin. Otolaryngol. 1980. Vol. 5. P. 277–284.*
9. American Academy of Allergy Asthma & Immunology, Asthma Statistics. Accessed 14 February 2014.
10. *Blomqvist E. H., Lundblad L., Anggard A., Haraldsson P. O., Stjärne P. A. Randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis // J Allergy Clin Immunol. 2001. Feb; 107 (2): 224–228.*
11. *Wilson A. M. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. 102: 598–604.*
12. *Zhuang H., Wen W. Clinical observation on intranasal budesonide in chronic nonallergic rhinitis // Lin chuang er bi yan hou ke za zhi (Journal of clinical otorhinolaryngology). 2006. 20 (2): 67–69.*
13. Официальная инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тафен® назаль. Регистрационный номер П № 014740/01.
14. *Ryrfeldt Å., Andersson P., Edsbäcker S. et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid // Eur J Respir Dis Suppl. 1982; 122: 86–95.*
15. *Lipworth B. J., Jackson C. M. // Drug Safety. 2000. V. 23. № 1. P. 11.*
16. *Schafer T. et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis // Rhinology. 2011; 49: 1–9.*
17. *Pipkorn U., Pukander J., Suonpää J. et al. Longterm safety of budesonide nasal aerosol: a 5.5-year follow-up study // Clin Allergy. 1988. 18 (3): 253–259.*
18. *Lund V. J., Black J. H., Szabó L. Z. et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients // Rhinology. 2004. 42 (2): 57–62.*
19. *Daughjerg P. et al. // Acta Paediatr. 1993. V. 82. P. 547.*
20. *Möller C., Ahlström H., Henricson K-A. et al. Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis // Clinical & Experimental Allergy. 2003. 33 (6): 816–822.*
21. *Fokkens W.J., Cserhádi E., Lopes Santos J. M. et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2002. 89 (3): 279–284.*



Клинико-психологическая характеристика пациентов с ИБС перед подготовкой к коронарному шунтированию в зависимости от их психоэмоционального статуса

А. В. Солодухин*,¹

О. А. Трубникова*, доктор медицинских наук

М. С. Яницкий**, доктор психологических наук, профессор

А. В. Серый**, доктор психологических наук, профессор

О. Л. Барбараш*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

* ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

** ФГБОУ ВО КемГМУ, Кемерово

Резюме. Приведены данные исследования внутренней картины болезни, копинг-поведения и уровня предоперационной тревожности у 162 пациентов — мужчин в возрасте от 51 до 77 лет со стабильной формой ишемической болезни сердца. Было доказано, что у пациентов с низким и умеренным уровнем ситуативной тревожности чаще наблюдаются адаптивные варианты внутренней картины болезни и продуктивные копинг-стратегии, а пациенты с дезадаптивными вариантами внутренней картины болезни и предпочтением непродуктивных копинг-стратегий чаще подвержены предоперационной тревоге. **Ключевые слова:** внутренняя картина болезни, копинг-стратегии, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, психологический статус, подготовка к операции.

Abstract. The data of the study of the attitude to illness, coping behavior and the level of preoperative anxiety are presented in 162 patients — men aged from 51 to 77 years with a stable form of ischemic heart disease. It has been proven that in patients with low to moderate levels of situational anxiety, adaptive variants of attitude to illness and productive coping-strategies are more common, and patients with maladaptive options of the internal attitude to illness and the preference of unproductive coping-strategies are more disposed to pre-operative anxiety.

Keywords: attitude to illness, coping-strategies, ischemic heart disease, coronary bypass, psychological status, preparation for surgery.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди причин инвалидности и смертности трудоспособного населения в России. Показатели смертности от ССЗ среди мужского и женского населения составляют более чем 800 чел. на 100 тыс. населения, что в несколько раз превышает аналогичные показатели в экономически развитых странах Европы и США [1].

Коронарное шунтирование (КШ) в настоящее время признается как наиболее эффективный метод лечения большинства ССЗ [2]. При этом более 50% прооперированных пациентов имеют низкие показатели дальнейшей психологической и социальной адаптации [3]. На формирование неблагоприятного послеоперационного прогноза наряду с соматическими рисками влияет ряд психических расстройств в психоэмоциональной и личностной сфере пациента [4].

Важное место в номенклатуре психогенных факторов развития ССЗ отведено стрессовому воздействию. Его негативное влияние на работу сердечно-сосудистой системы и формирование ишемической болезни сердца (ИБС) было доказано в ряде научных исследований [5]. Так, неумение

противостоять стрессовым событиям и высокие показатели тревожности у лиц, страдающих ИБС, оказывают негативное влияние на течение послеоперационного периода [6]. Это приводит к рецидиву стенокардии, развитию инфаркта миокарда и необходимости повторной реваскуляризации.

Стрессоустойчивость пациента во многом зависит от преморбидных особенностей личности. По данным зарубежных исследователей высокая стрессоустойчивость является важным фактором профилактики риска развития соматических и психических заболеваний и способствует оптимальному переживанию ситуации предоперационной неопределенности и тревоги [7–9]. Кроме того, высокая стрессоустойчивость положительно влияет на оценку пациентом стрессовых факторов и его активность при преодолении тревожной ситуации.

Способность пациента справляться с предоперационной тревогой тесно связана с такими понятиями, как «внутренняя картина болезни» (ВКБ) и «совладающее поведение», под которыми понимаются определенное восприятие болезни и действия, предпринимаемые индивидом для преодоления негативных переживаний.

У большинства пациентов с длительно протекающими хроническими ССЗ обнаруживается отчетливо сформированная ВКБ, которая включает представления о симптомах заболевания, прогноз от ожидаемого и получаемого лечения [10]. Одновременно

¹ Контактная информация: mein11@mail.ru

с этим значительное место в структуре ВКБ этих больных может занимать тревога, которая, как правило, имеет сложную и изменчивую структуру. Источником тревожного состояния служат элементы ВКБ, которые вызывают чувство неуверенности, обреченности, ограничивают пациента в повседневной деятельности. Высокий уровень тревожности объясняется тем, что формирование ВКБ зачастую происходит без должного психотерапевтического влияния врачей, а в некоторых случаях даже под воздействием ятрогений. Факторы, вызывающие тревогу, множественны, переменны, и каждый имеет свой «удельный вес». Все это вызывает нестабильность структуры ВКБ. Например, при обострении болей может произойти нарушение гармоничного отношения к своему состоянию и формирование дезадаптивных форм ВКБ. Чем сильнее выражены неприятные болезненные ощущения, дискомфорт, тем ярче проявляет себя тревожный компонент в структуре ВКБ. Возникновение отрицательной модели прогноза заболевания усиливает тревожность. Таким образом, формируется замкнутый круг между тревожной ВКБ и уровнем тревожности самого пациента, который, в определенных случаях, может потребовать медикаментозного и психотерапевтического вмешательства.

Помимо ВКБ на успешность адаптации пациента с ИБС к операции влияет выбор продуктивного совладающего поведения, которое регулируется применением поведенческих стратегий (копинг-стратегий). Копинг-стратегии являются формами ответа личности на воспринимаемую угрозу и способом уменьшения внутренней тревожности. Неадекватное восприятие заболевания и выбор непродуктивного поведения пациентом может существенно затруднить диагностику и лечебный процесс [11].

Исходя из теоретических представлений о данных психологических феноменах, мы считаем возможным говорить об определенных причинно-следственных отношениях в рассматриваемом контексте между ВКБ, копинг-поведением и уровнем предоперационной тревожности. В то же время, разумеется, мы отдаем себе отчет в необходимости разграничения феномена тревоги, как временной ответной реакции на стрессовую ситуацию оперативного вмешательства, от ВКБ и копинг-поведения, которые, по своей сути, являются сложными структурными психическими образованиями в ответ на заболевание.

Таким образом, изучение ВКБ, степени влияния стресса на психоэмоциональное состояние пациентов с ИБС и навыков преодоления предоперационной тревоги может способствовать организации реабилитационного сопровождения, более успешному лечению и уменьшению сроков послеоперационного восстановления.

Целью настоящего исследования было изучить связь внутренней картины болезни и копинг-поведения у пациентов с ИБС перед коронарным шунтированием с их психоэмоциональным состоянием.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 162 пациента, мужчины в возрасте от 51 до 77 лет с диагнозом ИБС.

Критерии включения: мужской пол, планируемое КШ и добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст пациента 80 лет и более, стенозы сонных артерий 50% и более, хронические обструктивные заболевания легких, наличие тяжелых нарушений ритма, заболевания центральной нервной системы, травмы головного мозга, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, находящихся на предоперационном этапе КШ

Показатели	N = 162
Возраст, лет	60 ± 6,8
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	95 (59)
Длительность ИБС, лет	3 (1; 8)
Средний ФК стенокардии	2,01 ± 0,35
Средний ФК ХСН (по NYHA)	1,97 ± 0,41
Наличие артериальной гипертензии, n (%)	141 (87)
Сахарный диабет, n (%)	16 (10)
Фракция выброса левого желудочка, %	57,1 ± 6,6
Примечание. NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.	

Таблица 2

Внутренняя картина болезни пациентов перед подготовкой к КШ

Типы отношения к болезни	n (%)
Гармоничный	42 (26)
Анозогнозический	30 (19)
Тревожный	12 (7)
Сочетание гармоничного и эргопатического варианта	18 (11)
Сочетание гармоничного и анозогнозического варианта	12 (7)
Сочетание гармоничного, эргопатического и анозогнозического варианта	48 (30)

Таблица 3

Копинг-стратегии, используемые пациентами перед подготовкой к КШ

Копинг-стратегии	n (%)
Планирование решения проблем	46 (28)
Поиск социальной поддержки	34 (21)
Дистанцирование	30 (18)
Конфронтация	18 (11)
Бегство-избегание	16 (10)
Самоконтроль	12 (7)
Принятие ответственности	4 (2)
Положительная переоценка	2 (1)

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Оценка психологического статуса пациентов проводилась клиническим психологом на предварительном этапе подготовки к КШ, на 2–3 день после поступления пациента в стационар. При анализе клинико-психологических характеристик пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня ситуативной тревожности (СТ). В первую группу вошли 73 (45%) пациента с низким уровнем СТ, во вторую — 53 (33%) пациента с умеренным уровнем СТ и в третью группу 36 (22%) пациентов с высоким уровнем СТ. При оценке личностной тревожности 96 (59%) пациентов имели умеренный показатель тревожности. Клинико-психологическая диагностика включала исследование внутренней картины болезни пациентов с помощью «Личностного опросника Бехтеревского института», копинг-поведения при помощи опросника «Стратегии совладающего поведения» (Р.Лазарус и С.Фолкман; адаптированный вариант Т.А.Крюковой, Е.В.Куфтяк), для оценки предоперационного психоэмоционального состояния и уровня СТ применялся тест Спилбергера–Ханина. Интерпретация результатов СТ проводилась по следующим критериям: до 30 баллов — низкая тревожность, 31–45 — умеренная тревожность, 46 и более баллов — высокая тревожность.

Таблица 4

Сравнительная характеристика исследуемых групп по отдельным вариантам внутренней картины болезни на предоперационном этапе КШ

Типы отношения к болезни	Низкий уровень СТ (группа 1), n (%)	Умеренный уровень СТ (группа 2), n (%)	Высокий уровень СТ (группа 3), n (%)	p
Гармоничный	7 (10)	18 (34)	17 (47)	
Анозогнозический	21 (29)	7 (14)	2 (5)	$p_{1,3} = 0,04$
Тревожный	0	4 (7)	8 (23)	
Сочетание гармоничного и эргопатического варианта	6 (8)	10 (19)	2 (5)	
Сочетание гармоничного и анозогнозического варианта	7 (10)	4 (7)	1 (3)	
Сочетание гармоничного, эргопатического и анозогнозического варианта	32 (43)	10 (19)	6 (17)	$p_{1,3} = 0,01$

Таблица 5

Сравнительная характеристика исследуемых групп по отдельным типам копинг-стратегий на предоперационном этапе КШ

Копинг-стратегии	Низкий уровень СТ (группа 1), n (%)	Умеренный уровень СТ (группа 2), n (%)	Высокий уровень СТ (группа 3), n (%)	p
Планирование решения проблем	34 (47)	6 (11)	6 (17)	$p_{1,2} = 0,03$ $p_{1,3} = 0,03$
Поиск социальной поддержки	8 (11)	24 (46)	2 (6)	$p_{2,3} = 0,04$
Дистанцирование	8 (11)	7 (13)	15 (42)	
Конфронтация	5 (7)	7 (13)	6 (17)	
Бегство-избегание	3 (4)	6 (11)	7 (19)	
Самоконтроль	10 (14)	2 (4)	0	
Принятие ответственности	4 (5)	0	0	
Положительная переоценка	1 (1)	1 (2)	0	

Для проведения статистического анализа использовано компьютерное программное обеспечение Statistica 10.0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для величин с ненормальным распределением результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для анализа количественных показателей был использован критерий Манна–Уитни, качественные показатели анализировались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с поправкой Йетса.

Результаты

При изучении внутренней картины болезни у пациентов с ИБС до КШ было обнаружено 4 ведущих типа ВКБ: гармоничный, эргопатический, анозогнозический и тревожный (табл. 2).

Среди стресс-преодолевающих стратегий пациенты предпочитали использовать «Планирование решения проблем», «Поиск социальной поддержки» и «Дистанцирование» (табл. 3).

Сравнительный анализ полученных данных свидетельствует о качественном различии структуры внутренней картины болезни и копинг-поведения у пациентов с ИБС в зависимости от выраженности предоперационной тревожности.

Так, при оценке вариантов ВКБ установлено, что у пациентов с низким уровнем СТ ведущим вариантом ВКБ было сочетание гармоничной, эргопатической и анозогнозической картины болезни (43%). У пациентов с умеренным уровнем СТ ведущим типом ВКБ в 34% наблюдался гармоничный вариант. У пациентов с высоким уровнем СТ основным в 23% был тревожный вариант ВКБ (табл. 4).

При анализе стресс-преодолевающего поведения на предоперационном этапе оказалось, что у пациентов с низким уровнем СТ ведущей стресс-преодолевающей стратегией в 47% была «Планирование решения проблем» и редко использовалась стратегия «Положительная переоценка» (1%). В группе с умеренным уровнем СТ у 46% пациентов основной копинг-стратегией была «Поиск социальной поддержки» и редко используемой — «Положительная переоценка» (2%). В группе с высоким показателем СТ у 42% пациентов преобладала копинг-стратегия «Дистанцирование» и редко «Поиск социальной поддержки» (6%) (табл. 5).

В ходе проведения корреляционного анализа выявлены отрицательные ассоциации уровня тревожности с эргопатическим ($r = -0,29$, $p = 0,001$) и анозогнозическим ($r = -0,37$, $p = 0,001$) вариантами ВКБ, а также положительная ассоциация с тревожным типом ВКБ ($r = 0,31$, $p = 0,001$). Установлена отрицательная связь между уровнем СТ и продуктивной копинг-стратегией «Планирование решения проблем» ($r = -0,33$, $p = 0,001$) и положительная с непродуктивной копинг-стратегией «Бегство-избегание» ($r = 0,27$, $p = 0,001$).

Обсуждение

Состояние тревожности является наиболее распространенной реакцией на новую или стрессовую ситуацию. Психосоциальный статус человека, узнавшего о необходимости проведения оперативного вмешательства на сердце, как правило, характеризуется особенно высокими показателями тревожности. Предоперационное ожидание у таких пациентов сопровождается волнениями, тревогой и страхами о собственном здоровье и дальнейшем социальном благополучии. При этом сопутствующие психосоциальному состоянию отрицательные эмоции и конфликтные ситуации могут усугубить течение болезни. Имеющиеся в научной литературе данные

о влиянии эмоциональных отклонений на состояние пациентов, страдающих кардиологическими заболеваниями, указывают, что социально-психологическая реабилитация больных и их возвращение к полноценной жизни во многом зависят от отношения пациента к своей болезни, его психоэмоционального состояния и активной жизненной позиции [12–14].

По данным настоящего исследования оказалось, что у пациентов с низким и умеренным уровнем предоперационной тревожности преобладали адаптивные варианты ВКБ: гармоничный, эргопатический и анозогнозический. Пациенты с эргопатическим (уход в работу) и анозогнозическим (отрицание заболевания) вариантами ВКБ имели наиболее низкие показатели тревожности до операции. Если рассматривать данные варианты ВКБ с позиции психологических защит, то можно утверждать, что у пациентов преобладала защитная реакция по типу «вытеснения» из сознания информации об оперативном вмешательстве. Таким образом, происходит переоценка угрожающей для жизни ситуации и игнорирование возможных послеоперационных осложнений с целью снижения внутреннего напряжения. Несмотря на уменьшение уровня предоперационной тревожности при подобном «вытеснении» стрессовой ситуации, отрицание заболевания негативно влияет на дальнейшую приверженность лечению из-за высокой сконцентрированности пациентов на трудовой деятельности и отказе воспринимать себя в роли «больного человека» [15]. Это указывает на двоякий эффект эргопатической и анозогнозической картины болезни: с одной стороны, такие пациенты лучше адаптируются к операции, а с другой — данные варианты ВКБ приводят к нарушению комплаенса и снижению приверженности, что требует дополнительной разработки методов психокоррекционных вмешательств для профилактики нежелательных моделей поведения.

Высокий уровень тревожности преобладал у лиц с тревожным вариантом ВКБ, что указывает на взаимосвязь между количеством страхов по поводу оперативного вмешательства у пациентов с ИБС и уровнем их тревожности.

Кроме того, в ходе исследования было установлено, что предпочитаемыми копинг-стратегиями у пациентов с низкой предоперационной тревожностью были «Планирование решения проблем» и «Поиск социальной поддержки», а среди пациентов с высоким уровнем тревожности — «Дистанцирование». Это свидетельствует о положительном влиянии рационального, аналитического подхода пациентов с ИБС к оперативному вмешательству, а также адекватному восприятию своего заболевания. Данное исследование позволило выявить, что при совладании со стрессом пациенты с ИБС реже всего использовали избегающие стратегии поведения, они не были склонны к поведенческому бегству от операции и улучшению своего самочувствия путем злоупотребления едой, алкоголем и курением. Было установлено, что использование стратегии «Бегство-избегание» коррелировало с повышением ситуативной тревожности, в то время как выбор копинг-стратегии «Планирование решения проблем», напротив, был связан с уменьшением предоперационной тревожности, что подтвердило неэффективность использования избегающих копинг-стратегий при совладании с предоперационным стрессом [16]. Таким образом, пациенты с ИБС, стремящиеся к регулированию своих чувств и действий, контролю эмоций, имели больше возможностей для анализа проблемных ситуаций и более успешной психоэмоциональной подготовке к оперативному вмешательству.

Выводы

У пациентов с низким и умеренным уровнем предоперационной ситуативной тревожности чаще наблюдаются адаптив-

ные варианты ВКБ (гармоничный, эргопатический, анозогнозический) и продуктивные копинг-стратегии («Планирование решения проблем», «Поиск социальной поддержки»). Больные ИБС с дезадаптивным тревожным вариантом ВКБ и предпочтением непродуктивных копинг-стратегий «Дистанцирование» и «Бегство-избегание» чаще подвержены предоперационной тревоге. Таким образом, уточнение уровня ситуативной тревожности на предоперационном этапе необходимо для улучшения организации психологической помощи пациентам с ИБС при подготовке к КШ. ■

Литература

1. Никулина Н. Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 1. С. 091–096.
2. Эфрос Л. А., Самородская И. В. Инвалидность до и после коронарного шунтирования: Динамика и причины // Человек. Спорт. Медицина. 2013. № 3. С. 115–124.
3. Помешкина С. А., Кондрикова Н. В., Барбараши О. Л. Оценка трудоспособности пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 1. С. 26–30.
4. Белан И. А., Ложникова Л. Е., Барбухатти К. О. Тревожность как фактор риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после аортокоронарного шунтирования // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2015. № 2 (8) [Электронный ресурс].
5. Николаев Е. Л., Лазарева Е. Ю. Психосоциальные риски и ресурсы при сердечно-сосудистых заболеваниях // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2014. № 10. С. 109–130.
6. Еремина Д. А. Особенности астенических состояний пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда // Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология. 2013. № 4. С. 122–130.
7. Karademas E. C., Tsalikou C., Tallarou M. C. The impact of emotion regulation and illness-focused coping strategies on the relation of illness-related negative emotions to subjective health // J. Health. Psychol. 2011. Vol. 16, № 3. Apr. P. 510–519.
8. Katsarou A. L., Tripodskiadis F., Panagiotakos D. Perceived stress and vascular disease: where are we now? // Angiology. 2012. Sep 11.
9. Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // Circulation. 1999. Vol. 99, № 16. Apr. 27. P. 2192–2217.
10. Сидоров К. Р. Тревожность как психологический феномен // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». 2013. № 2. С. 042–052.
11. Солодущин А. В., Беззубова В. А., Кухарева И. Н., Иноземцева А. А., Серый А. В., Яницкий М. С., Трубникова О. А., Барбараши О. Л. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с параметрами их когнитивного статуса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. 2017. Т. 14. № 2. С. 178–189.
12. Зеленская И. А., Лубинская Е. И., Великанов А. А., Демченко Е. А. Психологические особенности пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, в зависимости от их приверженности к участию в реабилитационной программе // Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология. 2011. № 42 (259). С. 73–76.
13. Еремина Д. А., Круглова Н. Е., Щелкова О. Ю., Яковлева М. В. Психологические основы повышения эффективности восстановительного лечения больных ИБС после коронарного шунтирования // Вестник СПбГУ. Серия 12. Социология. 2014. № 1. С. 54–68.
14. Солодущин А. В., Серый А. В., Яницкий М. С., Трубникова О. А. Возможности методов когнитивно — поведенческой психотерапии в изменении внутренней картины болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. № 1. С. 84–90.
15. Яковлева М. В., Лубинская Е. И., Демченко Е. А. Внутренняя картина болезни как фактор приверженности лечению после операции коронарного шунтирования // Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология. 2015. № 2. С. 59–70.
16. Серый А. В., Яницкий М. С., Солодущин А. В., Трубникова О. А. Методологические основания разработки комплексного подхода в психологической коррекции и психотерапии пациентов кардиологического профиля до и после коронарного шунтирования // СПЖ. 2017. № 63. С. 89–101.

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	28.11–25.12	1 мес
Андрологические аспекты репродуктивного здоровья супружеской пары	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	20.11–01.12	0,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	27.11–22.12	1 мес
Косметология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Косметологи	21.11–18.12	1 мес
Двигательные расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	28.11–25.12	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	13.11–22.12	1,5 мес
Болезни печени	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейной медицины)	27.11–01.12	1 нед
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	27.11–22.12	1 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	27.11–22.12	1 мес
Неонатология	РНИМУ, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи	13.11–08.12.	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	28.11–25.12	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи	20.11–16.12	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	29.11–26.12	1 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра нефрологии, Москва	Нефрологи	29.11–26.12	1 мес



ЭРГОФЕРОН РЕНГАЛИН АНАФЕРОН

ОРВИ ЗАНИМАЕТ 1 МЕСТО СРЕДИ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ¹



КАШЕЛЬ ЗАНИМАЕТ 1 МЕСТО СРЕДИ
ВСЕХ РЕСПИРАТОРНЫХ СИМПТОМОВ²

Эргоферон

ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ И ГРИППА



С 6 МЕСЯЦЕВ

- 1 Клинический результат с 1-го дня терапии ОРВИ и гриппа за счет комплексного противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного действия⁶
- 2 Высокий уровень доказательности – А, I+⁴⁻⁶
- 3 Благоприятный профиль безопасности³

1-й день лечения



Со 2-го дня до и выздоровления



РЕНГАЛИН

ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ С ПЕРВОГО ДНЯ



С 3 ЛЕТ

ЛП-002790
ЛСР-006927/10

- 1 Комплексное патогенетическое действие⁷⁻⁹
- 2 Применяется при различных видах кашля^{8,10}
- 3 Благоприятный профиль безопасности⁹



по 1-2 таблетки
3 раза в день

или



1-2 чайные ложки
3 раза в день

В зависимости от тяжести состояния в первые три дня частота приема может быть увеличена до 4-6 раз в сутки.

анаферон детский

ПРОФИЛАКТИКА* ОРВИ И ГРИППА У ДЕТЕЙ



С 1 МЕСЯЦА

- 1 Поможет защитить ребенка от ОРВИ и гриппа при контакте с больными¹¹
- 2 Снижает риск возникновения ОРВИ и гриппа в 2 раза¹²
- 3 Благоприятный профиль безопасности^{11, 12}



по 1 таблетке в день



* Может быть рекомендован для лечения ОРВИ и гриппа

1. Отчет по результатам изучения новых средств лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ. <http://www.influenza.spb.ru> 2. Чучалин А.Г., Абрисов В.Н., Кашель. – М.: «Эко», 2014.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ergoferon&Search=Search>. 5. <http://grfs.rosminzdrav.ru/CP/PermitReg.aspx>. 6. Рафальский В.В., Аверьянов А.В., Барт Б.Я. и др. Оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов: многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование. Справочник поликлинического врача. 2016; 6: 6–16.
7. Карантинные рекомендации для врачей по ведению пациентов с кашлем. Под ред. А.И.Синоталникова, И.Л.Кочановой – ООО «Группа Ремедиум», 2017. 8. Гелле Н.А., Кондрюхина Е.Г., Галустьян А.Н., Пак Т.Е. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59 (7–8): 16–24. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренгалин. 10. Аюпов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 19–26. 11. Инструкция по медицинскому применению препарата Анаферон детский. 12. Заплатников А.Л., соавт. Терапевтический эффект и профилактика острых респираторных инфекций при использовании повторных курсов эндогенного интерферона у детей. Педиатрия. 2009; 88(6).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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 до 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1702597525

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis
Division

РЕКЛАМА

Рег. ука.: П № 1632/01, П № 1633/01