

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 4 2018

## Симпозиум



## АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИММУНОЛОГИЯ

- Многоликий ринит
- Аллергические риниты
- Атопический дерматит
- Пробиотики и иммунитет
- Не-IgE-зависимая пищевая аллергия

## Коллоквиум



## РЕВМАТОЛОГИЯ

- Повторные переломы у женщин в постменопаузе
- Остеоартрит у пациентов с артериальной гипертензией
- Воспалительные заболевания суставов
- Боли в суставах у детей

## Страничка педиатра

- Биопленки кишечных микросимбионтов у детей с реактивным артритом
- Эндокринный остеопороз у детей и подростков
- Гидроцефалия у детей

## Актуальная тема

- Полиморбидность у больных витилиго
- Использование интерферона в лечении бесплодия у мужчин
- Хроническая гастродуоденальная патология в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
- Цитомегаловирусная инфекция в практике врача

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

## Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

МЕДИЦИНА БЕЗ ГРАНИЦ. КНИГИ О ТЕХ, КТО СПАСАЕТ ЖИЗНИ

# РОЗЫГРЫШ

НОВИНКА

5 КОМПЛЕКТОВ\*



МЕДИЦИНА  
БЕЗ ГРАНИЦ

#медицинабезграниц  
#читиво\_3м

БОМБОРА  
ИЗДАТЕЛЬСТВО



Среди врачей нет героев, есть просто профессионалы, ежедневно бросающие вызов самим себе, спасая жизни.

\* Количество призов ограничено. Среди подписчиков мая будут разыграны 5 комплектов книг от издательства «Бомбора». Оформить подписку на печатную версию журнала можно оплатив квитанцию, оформив подписку на почте или на сайте [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/). Оформить подписку на PDF-версию журнала можно на сайте [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа) |
| Кассир    | _____ 2018 г.<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>Подпись плательщика _____                      |
| Квитанция | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа) |
| Кассир    | _____ 2018 г.<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>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 2018 г.



16+

Реклама

# Лечащий Врач

№4 апрель 2018

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ирина Брониславовна Ахметова, [proektlv@osp.ru](mailto: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](mailto: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

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 3.04.2018 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».



**ОТКРЫТЫЕ  
СИСТЕМЫ**  
Open Systems Publications

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

**ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР**

Галина Герасина

**КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР**

Татьяна Филина



Уважаемые читатели, перед вами очень интересный номер, ведущие темы которого — иммунология/аллергология и ревматология. Прежде всего хотела бы обратить ваше внимание на очень актуальную тему, касающуюся каждого второго россиянина, — аллергические и неаллергические риниты. Даже если не принимать во внимание статистику, которая говорит о том, что этим недугом страдает 61% населения, а просто понаблюдать за окружающими тебя людьми, понимаешь, что ринит — это глобальная проблема. Особенно весной, в марте, когда начинает таять снег и вместе с водой испаряются соединения соли, которой посыпан асфальт в городе. Страдают все, но особенно маленькие дети. Почему в такой сложной экологической обстановке надо применять агрессивные солевые соединения, да еще в таких количествах, объяснить трудно. Почему бы не использовать вместо соли те природные соединения (песок, мелкий гравий), которые весной, вместе с талой водой, уйдут в землю и не повлекут за собой новые экологические проблемы? За прошедший год в прессе уже было несколько сообщений о том, что вода в небольших московских речках вдруг стала соленой, что повлекло за собой изменение флоры и фауны в этих водоемах. Почему вместо того, чтобы сохранить данное нам природой, мы так упорно и настойчиво это разрушаем?

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

# Лечащий Врач

Апрель 2018, № 4

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

## Новости

## News

## Симпозиум

## Symposium



Достижения, события, факты ..... 5

Achievements, developments, facts ..... 5

Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику

и алгоритм лечения/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев,  
И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко, Л. В. Скучаева,  
И. Э. Михайлова ..... 7

Many-sided rhinitis: current approach to diagnosis and treatment

algorithm/ N. G. Astafieva, D. Yu. Kobzev, I. V. Gamova,  
I. A. Perfilova, E. N. Udovichenko, L. V. Skuchaeva, I. E. Michailova ..... 7

Биорегуляторные препараты в лечении аллергических ринитов/

Е. В. Коноплева ..... 19

Bioregulatory drugs in the treatment of allergic rhinitis/

E. V. Konopleva ..... 19

Современные терапевтические подходы к atopическому

дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей/  
И. В. Кошелева, А. Р. Хасанова ..... 24

Contemporary therapeutic approaches to atopic dermatitis:

role of phototherapy and searching for new possibilities/  
I. V. Kosheleva, A. R. Khasanova ..... 24

Роль пробиотиков в формировании иммунитета/

Т. А. Руженцова ..... 27

The role of probiotics in immunity formation/ T. A. Ruzhentsova ..... 27

Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей/

Ю. Г. Зайцева, Е. Г. Халева, М. В. Жданова, Г. А. Новик ..... 31

Non-IgE-dependent food allergies in children/ Yu. G. Zaitseva,

E. G. Khaleva, M. V. Zhdanova, G. A. Novik ..... 31

Под стекло ..... 34

Under the glass ..... 34

Приверженность лечению: влияние на качество жизни и риск

повторных переломов у женщин в постменопаузе, перенесших  
остеопоротический перелом/ О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова . . 35

Adherence to treatment: influence on life quality and risk of repeated

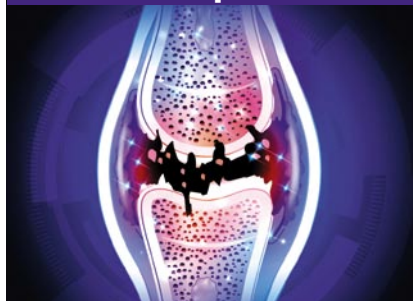
fractures in women in post-menopause after osteoporotic fracture/  
O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova ..... 35

Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита

и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной  
гипертензией/ Ю. П. Успенский, С. В. Иванов, Ю. А. Фоминых,  
Д. А. Рахов ..... 40

## Коллоквиум

## Colloquium



|                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Effect of diacerein on the clinical course of osteoarthritis and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension/</b>                                                                 |    |
| Yu. P. Uspenskiy, S. V. Ivanov, Yu. A. Fominykh, D. A. Rakhov . . . . .                                                                                                                                 | 40 |
| <b>Особенности анальгетической терапии воспалительных заболеваний суставов на амбулаторном этапе/ И. В. Пожаров. . . . .</b>                                                                            | 46 |
| <b>Pain management patterns of inflammatory diseases of joints during prehospital phase/ I. V. Pozharov . . . . .</b>                                                                                   | 46 |
| <b>Боли в суставах у детей/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, М. С. Никитин, А. И. Брянская, Е. В. Прокопович, К. А. Афоничев, Г. А. Новик . . . . .</b>                                   | 50 |
| <b>Joint pain in children/ A. N. Kozhevnikov, N. A. Pozdeeva, M. A. Konev, M. S. Nikitin, A. I. Bryanskaya, E. V. Prokopovich, K. A. Afonichev, G. A. Novik . . . . .</b>                               | 50 |
| <b>Биопленки кишечных микросимбионтов у детей с реактивным артритом/ О. Е. Челпаченко, Е. И. Данилова, И. Н. Чайникова, Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова . . . . .</b>                                     | 56 |
| <b>Biofilms of intestinal microsymbionts in children with reactive arthritis/ O. E. Chelpachenko, E. I. Danilova, I. N. Chainikova, N. B. Perunova, E. V. Ivanova . . . . .</b>                         | 56 |
| <b>Альфакальцидол в профилактике и лечении эндокринного остеопороза у детей и подростков/ В. В. Смирнов, С. А. Мирошниченко . . . . .</b>                                                               | 59 |
| <b>Alfacalcidol in prevention and treatment of osteoporosis of endocrine genesis in children and adolescents/ V. V. Smirnov, S. A. Miroshnichenko . . . . .</b>                                         | 59 |
| <b>Гидроцефалия у детей: только факты/ В. М. Студеникин. . . . .</b>                                                                                                                                    | 66 |
| <b>Hydrocephalus in pediatric patients: only facts/ V. M. Studenikin . . . . .</b>                                                                                                                      | 66 |
| <b>Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго/ М. М. Тлиш, Е. Б. Поповская, Т. Г. Кузнецова, Н. Л. Сычева, Ж. Ю. Наатыж . . . . .</b>                                                    | 70 |
| <b>Clinical manifestations of polymorbidity in patients with vitiligo/ M. M. Tlish, E. B. Popovskaya, T. G. Kuznetsova, N. L. Sycheva, J. Yu. Naatyzh . . . . .</b>                                     | 70 |
| <b>Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин/ С. В. Ришчук, Е. И. Кахиани, В. Е. Мирский, М. С. Гогуга, Д. С. Россолько, Л. Ю. Нилова, Т. А. Дудниченко . . . . .</b>          | 75 |
| <b>Prospects for the use of interferon in the treatment of infertility in men/ S. V. Rishchuk, E. I. Kahiani, V. E. Mirsky, M. S. Gogua, D. S. Rossolko, L. Yu. Nilova, T. A. Dudnichenko . . . . .</b> | 75 |
| <b>Антихеликобактерная терапия больных с хронической гастродуоденальной патологией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа/ Ю. Л. Федорченко, М. В. Мартынюк. . . . .</b>                                | 86 |
| <b>The treatment of Helicobacter pylori contamination in gastroduodenal disorders with type 2 diabetic patients/ Yu. L. Fedorchenko, M. V. Martynuk . . . . .</b>                                       | 86 |
| <b>Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения/ И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова . . . . .</b>                                             | 90 |
| <b>Cytomegaloviral infection in therapeutic practice: modern algorithm of diagnostics and treatment/ I. Ya. Izvekova, M. A. Mikhaylenko, E. I. Krasnova. . . . .</b>                                    | 90 |
| <b>Последипломное образование . . . . .</b>                                                                                                                                                             | 96 |
| <b>Postgraduate education . . . . .</b>                                                                                                                                                                 | 96 |

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, академик РАМТН, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin**, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

**И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**А. В. Караулов/ A. V. Karaulov**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

**В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak**, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**И. В. Маев/ I. V. Maev**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

**Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

**Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

**Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

**Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

**Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ, Омск

**Г. А. Новик/ G. A. Novik**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

**В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, министр здравоохранения РФ, Москва

**В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

**А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

**Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 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)

**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)

**В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin** (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)

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

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

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

**П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

## Социальная инициатива по профилактике, ответственному лечению и формированию основ активного долголетия

В рамках подготовки к Петербургскому международному экономическому форуму компания «Бударон» приняла участие во встрече компаний — членов Экономического совета Франко-российской торгово-промышленной палаты (CCI FranceRussie) с мэром Москвы Сергеем Собяниным. Руководители московских офисов девяти французских компаний за круглым столом представили текущие достижения и новые идеи по развитию бизнеса в Москве.

Президент Франко-российской торгово-промышленной палаты Эммануэль Киде выступил от имени всех представителей французского бизнеса: «Нам очень приятно быть здесь, так как Франция — значительный инвестор в российский рынок. В 2014–2016 годах, во время действия санкций, Франция занимала первое место по инвестициям в российский рынок».

Сергей Собянин отметил перспективы сотрудничества французских компаний и Москвы: «В последние 2 года товарооборот с Францией постепенно восстанавливается: в 2016 году он увеличился на 40%, в прошедшем году, по предварительным оценкам, рост составил около 10%. Так что я надеюсь и уверен, что наши взаимоотношения с Францией, французским бизнесом, будут позитивно развиваться». По словам мэра, активно развивается сотрудничество в области фармацевтики и образовательных проектов.

## Магнитные наночастицы помогут останавливать кровотечения в 15 раз эффективнее

Ученые из Университета ИТМО нашли способ эффективно бороться с внутренними кровотечениями — одной из самых частых причин смерти при травмах. Исследователи разработали наночастицы с тромбином, управляемые магнитом. Препарат на основе таких частиц можно будет вводить внутривенно и доставлять прямо к месту повреждения сосуда. С его помощью можно локально ускорить образование тромба и снизить общую потерю крови в 15 раз. При этом наночастицы не токсичны для клеток человека и не вызывают побочных эффектов. Результаты исследования опубликованы в журнале *Scientific Reports*.

Внутренние кровотечения являются одной из самых распространенных причин смерти при травмах. Чтобы спасти человеку жизнь в таких случаях, необходимо как можно скорее остановить потерю крови. Для этого существует целый ряд препаратов, однако ни один из них не способен помочь без хирургического вмешательства. Чтобы ускорить остановку внутренних кровотечений, ученые пытаются создать препараты, которые можно вводить пациенту с помощью простой инъекции. Главная сложность в том, что средство должно вызывать свертывание крови не во всех сосудах, а только в месте повреждения.

Ученые Университета ИТМО предложили решение этой проблемы: лекарственные наночастицы, управляемые магнитом. В составе частиц — два ключевых компонента. Первый — это тромбин, главный фермент организма, ответственный за свертывание крови. Он взаимодействует с белком фибриногеном и запускает процесс образования тромбов для закупорки поврежденного сосуда. Молекулы тромбина в наночастицах заключены в специальную пористую структуру (матрикс) на основе минерала магнетита. Этот второй компонент позволяет управлять перемещением частиц в организме с помощью внешнего магнитного поля.

Магнитные наночастицы с тромбином сами по себе обладают низкой активностью и не вызывают свертывания крови в сосудах. Их можно вводить внутривенно, а потом с помощью магнита концентрировать в нужном месте. Если при этом ввести человеку дополнительную порцию фибриногена, кровотечение удастся остановить гораздо быстрее.

«Мы проверили эффективность наночастиц на образцах плазмы крови человека и на специальной модели сосуда, — рассказывает Андрей Дроздов, сотрудник лаборатории SCAMT («Растворная химия передовых материалов и технологий») Университета ИТМО. — Эксперимент на плазме показал, что тромбин в наночастицах не так активен, как свободный.

Следующий эксперимент мы провели на модели кровяного русла, чтобы посмотреть, как поведут себя наночастицы при повреждении сосуда. Оказалось, что магнитная локализация компенсирует снижение активности. Наночастицы сокращают время свертывания крови в 6,5 раз и могут снизить общую потерю крови в 15 раз».

«Синтезировать такие наночастицы непросто, — говорит руководитель лаборатории Владимир Виноградов. — Важно, чтобы их размер не превышал 200 нанометров, иначе они будут непригодны для инъекций. Кроме того, необходимы такие условия синтеза, чтобы тромбин не разрушился и не утратил активность полностью. Наконец, нужно использовать только биосовместимые компоненты. Мы проверили токсичность наших наночастиц на человеческих клетках и убедились, что они безопасны даже при длительном воздействии».

Даная работа является частью большого проекта по созданию гибридных наноматериалов, способных останавливать кровотечение. В дальнейшем ученые планируют протестировать полученный материал на модельных животных, а также провести клинические испытания. Конечная цель — создать систему наночастиц, управляемых магнитом, которая позволит быстро и эффективно купировать внутренние кровотечения.

## Впервые в России стартовала Федеральная социальная программа по профилактике и борьбе с бронхиальной астмой «Здоровые легкие»

Москва, 19 марта 2018 года. Российское респираторное общество запустило Федеральную социальную программу по профилактике и борьбе с бронхиальной астмой «Здоровые легкие». Первым городом-участником Программы стал Санкт-Петербург. В течение года в Программе примут участие еще 9 городов, среди которых Екатеринбург, Краснодар, Нижний Новгород, Новосибирск, Воронеж, Ростов-на-Дону, Самара, Челябинск и Москва.

По данным ВОЗ к концу апреля 2017 от астмы страдало около 235 миллионов человек. Это самая распространенная хроническая болезнь среди детей. По последним оценкам ВОЗ (2016 г.) за год в мире было зафиксировано 383 000 случаев смерти, вызванных астмой.

Главные цели программы — профилактика и борьба с бронхиальной астмой. Основные задачи — повысить значимость ранней диагностики бронхиальной астмы, выявить пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой, акцентировать внимание пациентов и врачей на необходимости и важности эффективного контроля над заболеванием, используя современные эффективные методы лечения. Кроме того, программа призвана усовершенствовать грамотность врачей-терапевтов, аллергологов и пульмонологов, а также повысить знания пациентов с бронхиальной астмой о заболевании, которым они страдают. Поэтому особое внимание будет уделяться обучению специалистов по вопросам диагностики и лечения бронхиальной астмы в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Для пациентов будут проведены образовательные программы, в рамках которых будут рассматриваться различные вопросы, в том числе как контролировать заболевание и жить полноценной жизнью.

В проведении образовательных семинаров для специалистов активное участие примут: Наталья Санина, первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья, Сергей Авдеев, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, Андрей Белевский, президент Российского респираторного общества и главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, Александр Аверьянов, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, главный пульмонолог ФМБА России, и другие.

В рамках программы «Здоровые легкие» будут проведены скрининговые исследования — спирометрия, позволяющая оценить характер возникающих нарушений дыхания. Функционирование кабинетов приема и диагностики пациентов будут осуществляться на постоянной основе.

## Гастрошкола-2018: современные подходы к терапии заболеваний ЖКТ

1–3 марта 2018 года в Москве прошла 106-я Международная весенняя сессия национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по непрерывному последипломному развитию врачей гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов, педиатров, а также врачей общей практики.

В рамках мероприятия была организована сессия «Патогенетическое обоснование терапии частых проявлений гастроинтестинальной патологии (боль в животе, метеоризм, запоры)». В ходе сессии были проанализированы современные подходы к лечению распространенных гастроэнтерологических патологий, а также представлены результаты ряда наблюдательных программ.

О.Д. Лопина, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы кафедры биохимии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, и Т.Л. Лапина, к.м.н., доцент факультета послевузовского профессионального образования врачей МГМУ им. И.М. Сеченова, в своих докладах проинформировали участников мероприятия о результатах наблюдательных исследований тримебутина, проведенных в 2016 году. Было выявлено преимущество применения тримебутина практически по всем ключевым параметрам в сравнении со схемой лечения, включавшей только спазмолитик.

Помимо этого, в рамках прошедшей сессии и обсуждения современных подходов в лечении болезней ЖКТ ведущие практикующие эксперты представили:

- результаты исследований, согласно которым оптимальный эффект при устранении симптомов ГЭРБ оказывает антацид нового поколения — магалдрат. Было отмечено, что комбинация магалдрат + симетикон обладает одновременно антацидным, обволакивающим, адсорбирующим, цитопротективным и ветрогонным свойствами;
- роль осмотических слабительных: лактитол, лактулоза, полиэтиленгликоль, как препаратов первой линии терапии запоров и обладающих наивысшей степенью убедительности с точки зрения доказательной медицины.

## Ученые выявили особенности белков, позволяющие точно нацеливать лекарства

Исследователи из МФТИ и ряда институтов США и Китая сумели расшифровать структуру одного из важнейших белков нервной системы в комплексе с несколькими лекарственными молекулами. Эта работа открывает возможности для разработки новых лекарств с контролируемым действием и сниженными побочными эффектами. Исследование опубликовано в журнале *Cell*.

Многие современные лекарства действуют на белки. Это обусловлено тем, что именно белковые молекулы делают в клетке большую часть физической и химической работы. При болезни сложенная работа белков нарушается, а лекарство позволяет восстановить равновесие, на время притормозив или усилив их работу. Многие белки, выполняющие схожую функцию, часто устроены почти одинаково, и одна и та же молекула лекарства может действовать на несколько их типов. Способность лекарства взаимодействовать с несколькими типами белков называется полифармакологией.

Ранее среди ученых господствовало мнение, что эффективность препарата обеспечивается воздействием на один конкретный тип белков в организме. Воздействие на все прочие типы вызывает лишь побочные эффекты, с которыми врачам приходится бороться. Поэтому главная задача всей фармакологии на тот момент заключалась в достижении максимальной селективности — способности действовать лишь на один тип белков. За этой концепцией закрепилась удачная метафора нобелевского лауреата Пауля Эрлиха, назвавшего высокоселективные препараты «волшебной пулей».

Однако развитие компьютерных технологий в химии и биологии позволило получать очень селективные препараты, ограниченные лишь 2–3 близкими подтипами белка-мишени, но их эффективность в случае некоторых сложных заболеваний резко снижалась по сравнению с низкоселективными аналогами. Полифармакология некоторых препаратов оказалась важной составля-

ющей их действия. Она не обязательно должна вызывать серьезные побочные эффекты, однако необходимо тонко управлять тем, на какие белки действует лекарство. На смену «волшебной пуле» пришел «волшебный дробовик» — лекарство, воздействующее должным образом на нужный набор мишеней.

Задачей исследователей из МФТИ и их зарубежных коллег было выявление структурных особенностей белков, благодаря которым некоторые лекарства действуют на них селективно, а другие — нет. Для работы был выбран серотониновый рецептор 5-HT<sub>2c</sub> — сигнальный белок, расположенный в мембране клеток и получающий сигнал от соседей с помощью гормона серотонина. Он имеет ряд важных особенностей. Во-первых, этот рецептор уже является важной мишенью в терапии ожирения и, потенциально, ряда психических заболеваний. Во-вторых, для него существует множество препаратов с очень разной селективностью, которые можно сравнить между собой. В-третьих, в организме человека есть еще около 800 рецепторов, которые очень похожи по строению на 5-HT<sub>2c</sub>, но выполняют разные функции, поэтому неселективные препараты к нему часто вызывают внушительный букет разнообразных побочных реакций.

Всеволод Катрич, приглашенный профессор МФТИ, поясняет: «Для работы с серотониновым рецептором 5-HT<sub>2c</sub> использовали 2 препарата: эрготамин и ритансерин. Эрготамин — это неселективный агонист, который обладает широким полифармакологическим профилем, действуя на серотониновые, дофаминовые и адренергические рецепторы. Ритансерин, напротив, обладает более узким полифармакологическим профилем и является селективным обратным агонистом к серотониновому рецептору 5-HT<sub>2c</sub>. Таким образом, атомарные структуры 5-HT<sub>2c</sub>, полученные в комплексах с эрготамином и ритансерином, позволяют не только понять, как отличаются активное и неактивное состояния рецептора (что само по себе является высоким достижением), но и установить причины селективности этих молекул».

Методом рентгеновской кристаллографии исследователи получили 3D-модель белка в момент взаимодействия с препаратом. Как и ожидалось, связывание препаратов с рецептором происходит по-разному. Область, с которой связывается эрготамин, устроена очень похоже у многих белков, что обеспечивает его неселективность. Ритансерин же связывается с рецептором несколько иначе и взаимодействует с определенными фрагментами, уникальными для той небольшой группы белков, на которые он действует. Ученые подтвердили, что именно эти участки белка отвечают за селективность, внося в ген рецептора 5-HT<sub>2c</sub> несколько мутаций, изменяющих эти фрагменты. Во всех случаях это приводило к снижению силы взаимодействия с ритансерином.

## Грипп в России в марте 2018

Высокий уровень заболеваемости гриппом наблюдается в более чем 24 регионах страны — во многих экстренно закрывают школы и детские сады на карантин в мерах профилактики. Эксперты говорят о том, что штамм гриппа не особо важен в такой ситуации, ведь лечение назначают в любом случае идентичное.

Для тех же, кого все же интересует вид гриппа, пришедший в страну в первый весенний месяц, сообщаем — в регионах бушует грипп В, периодически встречаются штаммы А и С. «Сейчас нам нужно спокойно, уверенно, не ослабляя наших действий, пережить вторую волну, которая сегодня уже формируется за счет гриппа В», — говорят в Роспотребнадзоре.

В связи с высоким уровнем заболеваемости гриппом школы в регионах начали экстренно закрывать на карантин. При этом стоит быть внимательным — в некоторых субъектах государства карантин будет служить и весенними каникулами, которые по плану должны были начаться в первую неделю апреля.

Рост заболеваемости гриппом и ОРВИ отмечен сразу в нескольких российских регионах: Тульской, Саратовской, Иркутской областях, республиках Коми и Карелия, Санкт-Петербурге. Эпидемический порог заболеваемости гриппом и ОРВИ в среднем превышен на 63,5%. Заболеваемость у детей 7–14 лет превышена на 54,6%, у взрослых — на 85,6%. Увеличилось число людей с признаками тяжелой формы заболевания. Рост заболеваемости связывают с погодой — весна все никак не наступит, но люди расслабились и начали одеваться далеко не по погоде. Вирус же прибил в Россию из Европы, где бушует эпидемия еще с февраля 2018.

# Многоликий ринит:

## современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения

**Н. Г. Астафьева\***<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

**Д. Ю. Кобзев\*\***, доктор медицинских наук, профессор

**И. В. Гамова\***, кандидат медицинских наук

**И. А. Перфилова\***, кандидат медицинских наук

**Е. Н. Удовиченко\***, кандидат медицинских наук

**Л. В. Скучаева\***, кандидат медицинских наук

**И. Э. Михайлова\***

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

**\*\* Лидс Тринити университет, Хорсфорт, Великобритания**

**Резюме.** Риниты относятся к широко распространенным заболеваниям и нередко являются начальным ключевым звеном в формировании респираторной патологии как верхних, так и нижних дыхательных путей. В данном обзоре представлена информация о важности аналитического подхода к определению факторов риска, фенотипической классификации, критериям диагноза и терапии неаллергического ринита.

**Ключевые слова:** неаллергический ринит, диагноз, дифференциальный диагноз, лечение, интраназальные кортикостероиды, антилейкотриены, интраназальные антигистаминные препараты, оральные антигистаминные препараты, таргетная терапия.

**Abstract.** Rhinitis is one of the most common diseases and is often the initial key link in the formation of respiratory pathology of both upper and lower respiratory tract. This review provides information on importance of analytical approach to identifying risk factors, phenotypic classification, criteria for diagnosis and therapy of non-allergic rhinitis.

**Keywords:** non-allergic rhinitis, diagnosis, differential diagnosis, treatment, intranasal corticosteroids, leucotriene antagonist, intranasal antihistamines, oral antihistamines, targeted therapy.

**Р**инит относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие аллергологи, ЛОР-врачи, педиатры, терапевты, пульмонологи, семейные врачи, врачи общей практики. Тривиальная на первый взгляд болезнь существенно влияет на качество жизни пациента, сопровождается высокими затратами (прямыми и косвенными) на ведение пациентов, за последние годы социально-экономическое бремя ринита возрастает. Диагноз ринита рассматривается как «зонтичный» диагноз, то есть обобщающий термин для разных подтипов болезни. Некоторые из форм, например аллергический ринит (АР), детально охарактеризованы, начиная с первой версии Международной программы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma, ARIA), учрежденной рабочей группой ВОЗ

в 1999 г., и последующих консенсусных руководствах, в том числе новом типе клинического руководства с использованием современных мобильных технологий — MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis — «Система надзора над аллергическим ринитом и астмой MACVIA-ARIA», проект по внедрению комплексных путей медицинской помощи на основе индивидуальных мобильных приложений для врачей и пациентов). Название MACVIA — это аббревиатура фр. Contre les Maladies Chroniques pour un Vieillessement Actif — «Борьба с хроническими заболеваниями для обеспечения активности и здоровья в пожилом возрасте», программа рабочей группы Европейского инновационного партнерства по поддержанию активности и здоровья в пожилом возрасте (EIP on АНА) [1–4].

По сравнению с аллергическим ринитом обсуждение неаллергических компонентов ринита как воспалительного заболевания в литературе, клинической практике, руководствах по лечению представлено в меньшей степени, остаются неудовлетворенные потреб-

ности как специалистов, так и врачей первичной медико-санитарной помощи в простых инструментах оценки диагноза, дифференциального диагноза и выбора терапии для пациентов с неаллергическими ринитами (НАР).

Опубликованные в последние годы документы PRACTALL (2015), монографии Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) (2015), позиционная статья EAACI (2017) и др. вносят заметный вклад в понимание природы НАР, в них обсуждаются рекомендации по конкретным диагностическим критериям и вариантам лечения для достижения лучших результатов при ведении пациентов с НАР на основе системного междисциплинарного подхода и современной доказательной базы. Существует насущная необходимость внедрения этих научных достижений в сферу реальной клинической практики. Данный обзор будет способствовать интеграции потенциала медико-биологической науки и клинической медицины с целью использования в практическом здравоохранении [5–8].

<sup>1</sup> Контактная информация:  
astang@mail.ru

## Терминология и классификация

Ринит — это любое воспаление слизистой оболочки носа, характеризующееся наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в носу. При определении хронического ринита важно наличие двух носовых симптомов по крайней мере 1 час ежедневно в течение как минимум 12 недель в год [7, 9–11].

Ринит, как зонтичный диагноз, используется для разных пациентов, существенно различающихся по генетической склонности к заболеванию, вариативности к действию факторов среды, восприимчивости к лекарствам, возможности контроля симптомов и т. п.

Хотя большинство больных с хроническими ринитами имеет контролируемые симптомы во время лечения, но у некоторых из них имеется неконтролируемое течение болезни с выраженными клиническими проявлениями, что позволяет их отнести в группу тяжелых хронических заболеваний верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway diseases — SCUAD) [12].

Для такого пула пациентов особенно важным представляется поиск индивидуальных генетических или приобретенных особенностей организма, которые определяют продолжительность обострений, характер осложнений, ответ на терапию, клинические исходы. Активно развивающаяся в последнее десятилетие концепция фенотипирования/эндотипирования меняет устоявшиеся взгляды на классификацию болезни и облегчает врачу выбор диагностических и лечебных процедур.

Фенотип (от греческого слова *phainotip* — являю, обнаруживаю) — совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Фенотип — это то, что мы видим или можем изменить, это своеобразный «вынос» генетической информации навстречу факторам среды. Фенотип определяется как интеграция различных характеристик, которые являются продуктом взаимодействия генов пациента с окружающей средой.

Для фенотипирования ринитов, как и других респираторных заболеваний, используются такие клинические параметры, как возраст, пол, этиология и основные механизмы развития, начало заболевания, его тяжесть,

частота обострений, ответ на терапию и т. п. [5].

Среди пула пациентов с ринитами выделяются три основных клинических фенотипа: АР, инфекционный ринит (ИР) и неаллергический, неинфекционный ринит (НАИР, или сокращенно НАР), а также возможные их комбинации (смешанные формы, которые в некоторых документах рассматривают как четвертый клинический фенотип).

Главным отличием НАР от АР является отсутствие иммунных механизмов.

Согласно общепринятому определению, НАР — это не IgE-опосредованное заболевание с хроническими носовыми симптомами. Симптомы НАР возникают в связи с действием неаллергических, неинфекционных триггеров, таких как изменения погоды, воздействие резких запахов и сигаретного дыма, изменения атмосферного давления и т. д. У таких лиц отсутствуют сопутствующие аллергические заболевания, аллергенспецифические IgE с помощью кожных проб или лабораторных тестов не выявляются [7, 13–15].

Фенотип охватывает клинически значимые свойства болезни, но не раскрывает детальные механизмы ее развития, патофизиологические особенности. Ключевые патогенетические механизмы для определенного фенотипа описывает эндотип.

Эндотип — субтип болезни, определяющий ее индивидуальные специфические функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз (через скрытые молекулярные механизмы или особый ответ на фармакотерапию) [16–18].

Использование для фено/эндотипирования заболеваний новых статистических и математических методов (факторный, кластерный анализ) позволяет выявить определенные кластеры болезни в зависимости от клинических признаков, физиологии, иммунологии, патологии, генетики, ответа на лечение и других компонентов заболевания [16, 19, 20].

Такие подходы давно и эффективно используются при астме, а при ринитах — значительно реже, что отчасти объяснимо нестабильными взаимосвязями важных патогенетических характеристик, отсутствием четких маркеров и сложностью выделения различных эндотипов (воспалительных, фармакогенетических, эпигенетических, нейрорегуляторных).

Углубляясь в проблему фено/эндотипирования ринитов, можно отметить, что таких четко очерченных кластеров, как при астме, при ринитах не обозначено, хотя роль общих и уникальных путей для формирования ринитов и поиск индивидуальных мишеней для терапевтического влияния остаются в центре внимания. При анализе данных о связи между аллергией у родителей и развитием АР и НАР у детей в возрасте 8 лет в популяционной когорте BAMSE (шведская аббревиатура названия проекта Barn/дети; Allergy/Asthma // Аллергия/Астма; Milieu/окружающая среда, Stockholm/Стокгольм, Epidemiology/Эпидемиология) не было выявлено стабильных кластеров, объединяющих генетику с механизмом заболевания и терапевтическим эффектом. Наилучшим вариантом, оценивающим относительный вклад генетических факторов (семейного риска) в развитие ринита, была модель с 6 кластерами. Наибольшая распространенность АР — 37,5% (95% ДИ 30,0–45,3) отмечалась в кластере 1, который включил семьи, где оба родителя сообщили о сенной лихорадке и аллергии на пыльцу. НАР имел большую распространенность — 11,0% (95% ДИ 5,7–16,4) в кластере 4, который включил семьи, где у отца была сенная лихорадка, аллергия на пыльцу и экзема. Примерно равную распространенность АР и НАР (АР — 8,0%, 95%, ДИ 3,8–12,3% и НАР — 6,8%, 95% ДИ 2,9–10,7%) наблюдали в кластере 5, который характеризовался низкими пропорциями аллергических заболеваний среди родителей, кроме экземы среди отцов [21].

Выявление взаимосвязей, определение новых биомаркеров, поиск индивидуальных мишеней могут привести к более совершенным клиническим исследованиям и разработке новых методов лечения, направленных на определенные механизмы заболевания.

В настоящее время НАР в основном диагностируется путем исключения АР в соответствующих клинических условиях.

На основании понимания гетерогенности НАР, углубления представлений о механизмах развития, клинических характеристиках взамен прежних подходов [18, 22–25] в новой позиционной статье EAACI предлагается уточненная классификация субтипов НАР [7].

Согласно доминирующей клинической картине и/или патологическим аспектам основные феноти-

пы/субтипы включают лекарственно-индуцированный НАР; гормональный ринит, профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирригантами), ринит пожилых людей; ринит, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем; идиопатический НАР.

В последней предложенной классификации отдельно от НАР рассматривается локальный аллергический ринит (ЛАР), который характеризуется местной продукцией IgE, но отрицательными кожными тестами/отсутствием специфического sIgE при лабораторном анализе. Местная аллергическая реакция, ограниченная только слизистой оболочкой носа, получила название энтопии, и этот субтип ЛАР отнесен к фенотипу АР [26].

В уточненной классификации среди фенотипов НАР не рассматриваются редкие клинические феномены, мимикрирующие НАР, такие как состояние спонтанной утечки цереброспинальной жидкости (ликворея) после посттравматического или иного дефекта черепа и позвоночника, что приводит к одностороннему процессу появления водянистых выделений из носа. Такие пациенты не отвечают на терапию интраназальными глюкокортикостероидами (ИнГКС), интратропиумом бромидом или капсаицином [27].

В ходе последних редакций специалистов Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) и ЕААСИ из перечня субтипов НАР исключены проявления НАР, обусловленные анатомическими/механическими аномалиями носа, а также хронические риносинуситы. Также отдельно от основных фенотипов НАР рассматриваются изменения функции слизистой носа, обусловленные эндокринными/метаболическими, аутоиммунными и иными системными процессами [28].

Сохраняется дискуссия по поводу положения в классификации НАР особого синдрома, известного под названием НАРЭС — неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES — non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome). Персистирующий неаллергический ринит с эозинофилией — это неоднородный синдром, был описан в начале 1980-х гг. [29]. По сути, он занимает промежуточное положение между АР, ЛАР и НАР, при этом не исключается участие иммунологических механиз-

мов. Благодаря современной цитологии в настоящее время описано по меньшей мере четыре фенотипа НАРЭС, основанных на цитологических паттернах:

- 1) НАР с эозинофилами (NARES);
- 2) НАР с тучными клетками (NARMA — NAR with mast cells);
- 3) НАР с нейтрофилами (NARNE — NAR with neutrophils);
- 4) НАР с эозинофилами и тучными клетками (NARESMA — NAR with eosinophils and mast cells).

Таким образом, приведенные данные показывают, что НАР включает в себя множество различающихся подтипов, среди которых патофизиологически могут определяться варианты не только классического воспаления, обусловленного разнообразными клетками, но и другие варианты, включающие нейрогенный и другие (в основном неизвестные) пути [30–32].

## Социальное и экономическое бремя НАР

Высокая распространенность ринита во всех странах мира, дальнейший рост числа больных, испытывающих серьезный дискомфорт в связи с болезнью, часто формирующаяся коморбидность, высокие затраты на лечение по праву позволяют отнести ринит к глобальным проблемам здравоохранения.

В мире за 1996–2006 гг. число больных с ринитом достигло более 400 млн человек [33], а в европейской популяции более 25% людей имеют симптомы ринита [34].

В исследованиях по распространенности НАР число больных НАР в мире среди взрослых оценивается в 200 млн, 20 млн в США и 50 млн в Европе [35, 36].

Результаты совместных исследований пяти европейских стран (Германия, Франция, Италия, Испания и Великобритания) показали, что наблюдается изменение клинической картины ринита: сдвиг от легких к умеренным/тяжелым формам ринита (у 67,2%); при этом возрастает удельный вес (42,5%) персистирующих вариантов болезни; отмечается более частое сочетание у одного и того же больного аллергических и неаллергических форм. Среди пациентов с неинфекционным ринитом у 43% зарегистрирован аллергический ринит, 23% — неаллергический, 34% — смешанный [37].

Примерно 30% пациентов испытывают тяжелые проблемы и относятся к группе SCUAD (тяжелые хронические заболевания верхних дыхатель-

ных путей, severe chronic upper airway diseases), резистентной к терапии [12].

Из-за отсутствия точных дефиниций, плохого знания клинической картины и патофизиологии, НАР часто недооценивается врачами, и, как следствие, эпидемиологическое бремя также недооценено, особенно среди детей. Данные по точной распространенности НАР в педиатрии весьма неполные, однако сравнительное отношение распространенности пациентов с НАР и АР в детской популяции составляет не менее 1:3–4 [38, 39].

Недавний ретроспективный анализ [40], включивший информацию о 472 детях, наблюдаемых по поводу хронического ринита в течение года, показал, что было диагностировано 76,9% пациентов с АР, и, таким образом, оставшиеся 23,1% детей имели НАР.

Аналогичное соотношение было получено в более раннем педиатрическом исследовании по наблюдению за 660 детьми в возрасте от 1 до 18 лет, среди которых АР диагностирован в 75,9% случаев и НАР в 24,1% от общего числа пациентов с хроническим ринитом [41].

Распространенность НАР может отличаться в разных возрастных группах, так, в шведской когорте из 2024 детей в группе детей в возрасте 4 лет распространенность НАР была 8,1% и 6,3% в возрасте 8 лет [42].

Аналогичное исследование, проведенное в Сингапуре, показало, что НАР был диагнозом у 24,9% из 6600 детей с симптомами ринита (средний возраст 7,8 года) [41].

В Бельгии распространенность НАР среди 4959 субъектов 15 лет и старше (по заполняемым пациентом опросникам) составила 9,6% [43].

В рамках исследования GARD, проведенного в России, ринорея зарегистрирована у 19,2% (95% ДИ: 18,3–20,1); назальная обструкция — у 18,2% (95% ДИ: 17,3–19,2) в популяции [44].

Мониторинг за показателями распространенности симптомов ринита в Саратовской области показал, что 25–33% в популяции отмечают у себя симптомы ринита [45–49].

Из-за гетерогенности фенотипов НАР суммарная оценка экономического бремени болезни в отличие от АР затруднена. Но очевидно, что прямые и косвенные затраты на пациентов будут сопоставимы в той и другой группе. Если в Европе прямые затраты на лечение АР в год составляют 1–1,5 млрд евро [50], то, экстраполируя

эти данные на НАР (по соотношению больных АР:НАР), на лечение НАР они составят не менее 250–500 млн евро [11].

Экономическая оценка бремени ринитов показывает, что среди общих затрат, ассоциированных с ринитом, ведущую роль играют не столько прямые расходы (посещение врача, диагностические тесты, фармакотерапия, иммунотерапия, лечение коморбидных заболеваний), сколько косвенные затраты, на долю которых падает до 76–93% от стоимости болезни. При этом затраты обусловлены не столько пропусками работы, абсентизмом (отсутствие на работе, включающее как уважительные, так и иные причины), но и появлением такого явления, как презентизм, при котором работник из-за низкой продуктивности, чтобы выполнить необходимый объем работы, проводит на рабочем месте больше времени, чем это необходимо или требуется условиями трудового соглашения, находясь в плохом самочувствии. У 52% отмечается выраженное снижение продуктивности труда. Затраты возрастают при более тяжелых симптомах ринита [51].

Несмотря на то, что ринит не рассматривается как жизнеугрожающее заболевание, назальные симптомы часто мешают повседневной деятельности, нарушают сон, сексуальную активность, что приводит к негативным последствиям для семейной, социальной жизни, раскрытия интеллектуальных возможностей [28, 52–54].

Целый ряд исследований показывает, что влияние ринита на качество жизни более значимо, чем у некоторых больных астмой [55, 56].

Первые итоги пилотного исследования проекта MASK-Rhinitis (использование мобильного приложения The Allergy Diary — «Дневник аллергии», доступного в 21 стране) показали, что такие инструменты приложения, как визуальная аналоговая шкала и вопросник по оценке рабочей продуктивности — WPAI-AS (Work Productivity and Activity Impairment Allergic Specific Questionnaire, доступный в 6 странах в мобильном приложении), позволяют у 90% пациентов с неконтролируемым течением ринита отметить снижение рабочей продуктивности, причем у 50% она снижена значительно [57].

И хотя в этом исследовании респонденты (1136 пользователей) имели АР, нет сомнения в том, что среди них были пациенты, имеющие в основе

заболевания неаллергические компоненты.

Оценка ассоциированных с НАР заболеваний, даже не столь детальная, как при АР, свидетельствует о высокой коморбидности у пациентов: наличие полипов, риносинуситов, астмы.

При изучении 455 пациентов (60,7% мужчин, возраст 4–84 лет) 108 (23,7%) имели аллергический ринит, 128 (28,1%) риносинусит с полипозом, 107 (23,5%) НАР (отрицательный кожный тест), 112 пациентов имели аллергический и неаллергический ринит, большинство из которых имели эозинофилию. Существовала значительная связь между НАР и семейным анамнезом носового полипоза ( $OR = 4,45$ , 95% ДИ = 1,70–11,61,  $p = 0,0019$ ), тогда как эта ассоциация была несущественной для АР. Астма была одинаково частым заболеванием при НАР и АР, но чаще отмечалась у пациентов с полипозом. Чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (Аспирину) была более частой в случае имеющих носовых полипов, независимо от фенотипа ринита — АР ( $p = 0,03$ ) или НАР ( $p = 0,01$ ) [58].

Исследования у корейских детей и подростков (исследование включило наблюдение за 939 пациентами моложе 18 лет, по материалам 11 госпиталей в 2013–2015 гг.) показали, что группа НАР составила 14,5% (136 пациентов, из них 55,1% мальчиков, средний возраст  $5,5 \pm 2,9$  года. Наиболее распространенной коморбидностью при АР и НАР были риносинуситы, они встречались с одинаковой частотой при фенотипе АР и НАР (всего 48,4% от всей обследованной популяции, у больных с АР — 42,8%, с НАР — 38,2%). Также с одинаковой частотой у лиц с разными фенотипами ринита ассоциировались нарушения сна (среди всей популяции — 38,6%, при АР — 33,4%, при НАР — 27,2%) и атопические дерматиты (среди всей популяции — 29,7%; при АР — 29,1%; при НАР — 35,1%). Другие коморбидности чаще выявлялись при АР (конъюнктивит — 37,5%, астма 29,9%, средний отит — 10,1%), чем при НАР, где частота этих коморбидностей составила соответственно 11,2%, 10,3%, 3,8% [59].

Другие сопутствующие заболевания включают инфекции дыхательных путей, нарушение концентрации внимания у детей, нарушение способности к обучению, поведенческие и психологические эффекты. Дыхание через рот увеличивает у детей при нелеченном

рините риск развития лицевых аномалий (увеличение длины лица, ретрогнатия верхней и нижней челюсти, нарушение прикуса и др. из-за нарушения носового дыхания) [47, 51, 60].

Таким образом, НАР затрагивает значительное количество пациентов, у них имеются разнообразные беспокоящие симптомы, коморбидные заболевания, болезнь отличается серьезным экономическим ущербом и влиянием на качество жизни, триггеры трудно определяются, ответ на терапию плохо предсказуем. Фенотипы/эндотипы являются динамическими, нередко отмечается перекрытие синдромов или трансформация, эволюция одного типа в другой, тем самым затрудняется использование стратифицированной и персонализированной медицины при НАР. Все эти аспекты требуют глубокого изучения, включая исследования эффективности терапевтических вмешательств на основе углубления представлений о механизмах развития разных фенотипов/субтипов НАР.

### **Клинические характеристики и некоторые патофизиологические маркеры фенотипов/субтипов НАР**

#### **Лекарственно-индуцированный НАР**

В позиционной статье PRACTALL (совместный документ, подготовленный европейскими и американскими специалистами (European Academy of Allergy and Clinical Immunology и American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)) в соответствии с основными точками приложения различных лекарственных препаратов предлагается среди больных с лекарственно-индуцированным ринитом выделять его аллергические формы и НАР. Аллергический лекарственно-индуцированный ринит может быть компонентом общей IgE-опосредованной аллергической реакции. Подходы к его диагностике и лечению не отличаются от других фенотипов АР.

Если же ринит не связан с образованием IgE, то следует рассматривать его как НАР. В пуле пациентов с лекарственно-индуцированным НАР можно выделить по меньшей мере четыре подгруппы, три из которых связаны с системным применением фармакопрепаратов и один — с топической фармакотерапией деконгестантами (альфа-адренергическими агонистами) [5].

Первый субфенотип лекарственно-индуцированного НАР (местное воспаление при применении нестероидных противовоспалительных препара-

ратов — НПВП, в том числе ацетилсалициловой кислоты) связан с изменением метаболизма арахидоновой кислоты, ингибированием ее циклооксигеназного пути трансформации и активацией липоксигеназного пути с образованием цистеиниловых лейкотриенов.

Для этой категории пациентов целевая группа EAACI/WAO рекомендует в настоящее время использовать вместо AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) термин NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), что в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание», или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными противовоспалительными препаратами респираторное заболевание» [5, 61].

Чтобы более корректно ориентироваться в терминологическом многообразии реакций гиперчувствительности к Аспирину и НПВП, важно четко представлять, что Аспирин/НПВП лишь усугубляют, ухудшают, обостряют респираторные симптомы, но не являются ее первопричиной. В соответствии с этим исключение контакта с НПВП не приводит к разрешению астмы, ринита или хронического риносинусита.

В предыдущих публикациях для обозначения обостряющихся от приема Аспирина и НПВП респираторных болезней нами была предложена русскоязычная аббревиатура Н/А ОРБ (НПВП и Аспирином Обостряемая Респираторная Болезнь) как наиболее близкая к оригинальным англоязычным вариантам AERD и NERD [62, 63].

Результаты крупного европейского опроса, проведенного у пациентов с подтвержденным диагнозом Аспирин-индуцированной астмы (включая провокационные пробы), показали, что заболевание начинается с ринита, нередко связанного с респираторной инфекцией, появляется ринорея, назальная обструкция, чихание, редко — боль в околоносовых пазухах, средний возраст начала заболевания — 30 лет. Многолетний, резистентный к терапии ринит приводит к потере обоняния у 55%. В среднем через 2 года после появления ринита появляются симптомы астмы, а затем примерно через 4 года — непереносимости НПВП. В целом наблюдается примерно следующая возрастная последовательность развития симптомов: ринит — 30 лет, астма — 32 года, назальные полипы —

35 лет, реакции непереносимости АСК/НПВП — 35 лет [64].

Накапливаются данные о том, что определенную роль в этом процессе могут играть тромбоциты, генерируя ферменты, необходимые для производства лейкотриенов лейкоцитами [65–68].

Второй субфенотип лекарственно-индуцированного НАР связан с нейрогенным механизмом развития, опосредуется сосудистыми эффектами альфа- и бета-адренергических антагонистов, которые снижают уровень симпатического тонуса. К таким препаратам относятся клонидин, гуанетидин, доксазолин, метилдопа и т. д. [69], а также селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (используемые для лечения эректильной дисфункции — силденафил, тадалафил, вardenafil и т. д.) [70].

Третий субфенотип лекарственно-индуцированного НАР связан с использованием лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; блокаторов кальциевых каналов, антипсихотических, седативных средств, антидепрессантов, которые проявляют свои эффекты через неуточненные механизмы [69].

Одним из возможных механизмов действия лекарств из группы пептидергических препаратов является неиммунологическая активация тучных клеток. После связи лекарства с рецептором, сопряженным с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs, рецепторы, известные под названием серпентины или семиспиральные рецепторы), в частности с рецептором MRGPRX2, происходит активация внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящая в итоге к клеточному ответу [5, 71].

Четвертый субфенотип лекарственно-индуцированного НАР связан с длительным использованием местных альфа-адренергических агонистов (деконгестантов, сосудосуживающих средств) и хорошо известен под названием медикаментозный ринит.

Уменьшение кровотока в слизистой оболочке носа сопровождается гипоксией и, возможно, отрицательной обратной нервной связью.

Развивающийся синдром рикошета (rebound-syndrome) проявляется снижением чувствительности рецепторов к эндогенному норадреналину и сосудосуживающим средствам, что требует постоянного повышения дозы сосудосуживающих

суживающих капель, на фоне дальнейшего использования которых усиливаются сухость, жжение, повышение кровотока слизистой оболочки полости носа, снижаются защитные функции носа [23, 72].

Параллельное использование ИнГКС может предотвратить эту проблему [7, 73].

## **Гормональный ринит**

Среди пациентов с гормональными ринитами также можно выделить несколько субфенотипов.

Первый субфенотип гормонального ринита связан с беременностью, половым созреванием и менструальным циклом. Ринит беременных чаще встречается среди курильщиц [74].

Во время беременности, в особенности во II и III триместрах, реактивность слизистой оболочки носа обусловлена повышением содержания эстрогенов крови, ингибирующих ацетилхолинэстеразу, что, в свою очередь, повышает уровень ацетилхолина и усиливает вызываемые им эффекты (расширение сосудов и гиперсекреция слизистой оболочки полости носа) [75].

Предлагается в этой подгруппе выделение эндотипа, при котором вазодилатация происходит за счет увеличения бета-эстрадиола и прогестерона и их влияния на H1-рецепторы слизистой оболочки и функции эозинофилов [76]. Отмечено, что тестостерон, наоборот, уменьшает активацию и жизнеспособность эозинофилов [77].

Второй субфенотип гормонального ринита связан с акромегалией. Повышение уровня человеческого гормона роста вызывает гипертрофию слизистой носа [78].

Другие фенотипы/субтипы, связанные с эндокринными расстройствами (гипотиреоз), редко встречаются и недостаточно документированы.

## **Профессиональный ринит**

*(индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами)*

Индуктируемый ирритантами НАР важно дифференцировать от иммунологически обусловленного профессионального АР. Учитывая высокую распространенность ринита в общей популяции, необходимо проводить объективные пробы с целью подтверждения профессионального генеза ринита.

В определении профессионального ринита [1, 79] сделан акцент на то, что симптомы профессионального ринита связаны со специфическими условиями на рабочем месте, но не со стиму-

лами, с которыми субъект встречается вне работы.

Появление у пациента профессионального ринита рассматривается как критический сигнал для выявления и профилактики профессиональной астмы. Помимо профессиональных агентов, а также таких экологических агентов, как загрязнение, поллютанты, носовые симптомы может вызывать табачный дым. Если исключить из группы лиц с профессиональными ринитами пациентов с четко установленным диагнозом профессионального АР, то можно выделить индуцированный ирритантами (неиммунологический) профессиональный НАР и профессиональный ринит, ухудшающийся на рабочем месте (профессионально усугубленный АР).

Фенотипическая классификация профессионального НАР позволяет выделить:

- первый субфенотип профессионального НАР — ирритант-индуцированный, связанный с нейрогенным механизмом и нейтрофильным воспалением слизистой [80];
- второй субфенотип профессионального НАР — коррозионный (вызванный воздействием в высокой концентрации токсичных химических газов), что влечет за собой диффузное повреждение слизистой оболочки [81].

Профессиональные факторы могут быть триггерами с неизвестными механизмами, формирующими «профессиональную неаллергическую ринопатию» [5, 7].

#### **Ринит пожилых людей**

Ринит пожилых, или сенильный, определяется как диагноз НАР у пациентов старше 65 лет, для него характерны двусторонние водянистые выделения из носа (передняя ринорея), отмечается гиподиагностика примерно у трети пациентов.

Причиной симптомов считается нейрогенная дисрегуляция. В пожилом и старческом возрасте гиперреактивность слизистой оболочки полости носа чаще всего обусловлена нарушением функции автономной нервной системы, мускаринового рецепторного аппарата, осложнениями других заболеваний или проводимого лечения. Антихолинергическое лекарственное средство ипратропия бромид эффективно снижает тяжесть и продолжительность ринореи у этих пациентов [82].

Другие механизмы в пожилом возрасте могут формировать субфенотипы атрофического НАР. Связанные с воз-

растом изменения в соединительной ткани (такие как атрофия коллагена и ослабление септального хряща) и/или сосудистые нарушения (первичный эндотип) сопровождаются бактериальной колонизацией. Клинические проявления атрофии могут быть обусловлены также обширными хирургическими вмешательствами, удалением тканей, травмами или хроническими гранулематозными расстройствами (вторичный эндотип атрофического НАР) [83].

#### **Вызванный пищевыми продуктами/алкоголем ринит**

В отличие от IgE-опосредованной пищевой аллергии характеризуется внезапным развитием симптомов при еде, особенно после проглатывания некоторых горячих и пряных продуктов [84].

В его развитии важная роль принадлежит стимуляции неадренергических, нехолинергических или пептидергических нейрональных структур, у некоторых пациентов отмечается хороший ответ на лечение антихолинергическими препаратами, что свидетельствует об индивидуальной гиперреактивности эфферентных холинергических рефлексов [85].

При НАР, обусловленным пищей и алкоголем, выделяют несколько субфенотипов:

- посттравматическое, послеоперационное нарушение нейрогенной регуляции;
- нейропатия, обусловленная дисфункцией черепно-мозговых нервов;
- идиопатическая форма НАР, вызванного пищевыми продуктами.

#### **Идиопатический НАР**

Идиопатический НАР наиболее распространенный субфенотип НАР с весьма запутанной терминологией, различными взглядами на распространенность, этиологию, механизмы развития. Идиопатический НАР включает гетерогенную группу состояний, с участием всевозможных иммунологических триггеров и разнообразных патофизиологических механизмов.

Для данного фенотипа характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и при резких запахах (что соответствует клинической группе «blockers» (англ.) — пациенты с «сухим», или «заложенным», носом). Существует также гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей (что соответствует клинической группе с «текущим», или «влажным»,

носом (англ. «runners»), для которого характерны незначительный зуд носа, чихание, головные боли, аносмия, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, также не характерна сенсibilизация к аллергенам. При риноскопии выявляют гиперемию слизистой оболочки, вязкий секрет.

Длительное время синонимом идиопатического НАР был термин «вазомоторный ринит». Но в настоящее время к термину «вазомоторный» имеется негативное отношение, поскольку из-за излишней универсальности и расплывчатости определения невозможно точная диагностика. При недостаточной точной и глубокой диагностике заболевания под диагноз «вазомоторный ринит» нередко «подводятся» и неуточненные формы ринита. Вазомоторные расстройства в той или иной степени присущи всем формам ринита, как АР, так и НАР.

Ключевой особенностью пациентов с идиопатическим НАР является нарушение нервно-рефлекторной регуляции микроциркуляции и транскапиллярного обмена в слизистой оболочке полости носа. Эти процессы регулируются чувствительными симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами. Чувствительные нейроны реагируют на механическую стимуляцию, изменение температуры и неспецифические раздражители. Любое повреждение ткани, следствием которого является воспалительный процесс, нарушает нейротрофическую регуляцию. В свою очередь раздражение аксонов видиевого нерва, содержащего симпатические и парасимпатические нервные волокна, вызывает вазодилатацию, гиперсекрецию (вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки), чихание.

Нейроны, которые реагируют на повреждающие химические, термические или механические раздражения, носят название ноцицепторов. Многофункциональные ноцицепторы являются основным компонентом С-волокон. С-волокна — это немиелинизированные первичные афферентные волокна очень малого диаметра (< 1 мкм). Проводимость по С-волоконкам осуществляется со скоростью 2 м/с.

Одним из раздражителей ноцицепторов является капсаицин (ваниламида 8-метил-6-ноненовой кислоты) — алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capsicum*. Капсаицин является блока-

тором быстрых К-каналов А-типа. Его раздражающее действие обусловлено действием на ванилоидные рецепторы VR1 (TRPV-1), агонистом которых он является. На сенсорных С-волокнах в слизистой оболочке носа человека обнаруживаются TRPV1 и VR1.

TRP-каналы (Transient Receptor Potential channels) — это большое семейство рецептор-управляемых неселективных катионных каналов, в основном сенсорных, которые регулируются различными стимулами: физическими (температурой, давлением и др.), химическими (липидами, вторичными посредниками и др.). TRP-каналы расположены в основном в плазматической мембране многих типов клеток животных и человека. Существует около 28 типов TRP-каналов.

В настоящее время изучен целый ряд рецепторов из семейства TRP-каналов. TRPV1 — наиболее известный представитель данной группы. TRPV1 играет центральную роль при воспалительных процессах: активизация ноцицептивных нервных волокон вызывает импульсы, передаваемые затем центральной нервной системой.

Периферические окончания чувствительных С-волокон высвобождают нейропептиды под действием различных стимулов. Нейропептиды, образуемые аминокислотами и имеющие связи амидного типа, т.е. повторяющие связи аминокислотных остатков CO-NH-CH, обладают широкой и многообразной биологической активностью. В настоящее время разнообразие биологических эффектов нейропептидов позволило сформировать понятие о пептидергической системе. Нейропептиды широко представлены в мозге и периферической нервной системе, кроме того, обнаружено их присутствие в некоторых периферических тканях и биологических жидкостях организма. Тканевая локализация нейропептидов во многом определяет физиологические функции тех или иных органов или систем.

Описан ряд нейропептидов (вазоактивный интерстициальный нейропептид, субстанция Р, нейротензин, соматостатин), воздействующих на сосуды весьма различным образом. Механизм работы автономной нервной системы организован по принципу аксон-рефлекса, осуществляемому благодаря субстанции-Р-реактивным нервным волокнам. Аксон-рефлекс вызывают химические, термические или механические раздражители, приво-

дящие к вазодилатации, нейрогенному отеку слизистой оболочки носа, гиперсекреции желез слизистой оболочки носа, появлению зуда, чиханию. Высвобождение субстанции Р происходит не только в центральных, но и в периферических концах чувствительных нейронов, как в норме, так и в условиях хронического воспаления слизистой оболочки носа. Субстанция Р участвует в механизме высвобождения гистамина из тучных клеток неиммунологическим путем [5].

Субстанция Р и другие нейропептиды, например кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP), могут выступать в качестве медиаторов чувствительной проводящей нервной системы и рефлекторной секреции желез, хемотаксиса клеток воспаления и проницаемости сосудистой стенки. Субстанция Р — тахикинин, отвечающий за болевую перцепцию и принимающий участие в воспалительных процессах, в основном содержится в периферических чувствительных нервных волокнах, расположенных в коже, мышцах и суставах. CGRP принадлежит к группе белков кальцитонина. Это наиболее сильный вазодилататор и может выступать в качестве трансмиттера болевой чувствительности. Его эффекты опосредованы путем взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными во многих органах и системах. Как результат перечисленного может возникнуть нейрогенный отек. Триггером появления симптомов гиперреактивности слизистой оболочки полости носа является стимуляция нейропептидов, содержащихся в чувствительных нервных волокнах [86].

Разнообразные нейропептиды (субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин, CGRP, соматостатин, динорфин, нейрокинины А и В), как *in vitro*, так и *in vivo*, участвуют в реакциях как реакционно и по времени сходных с реакциями гиперчувствительности немедленного типа, которые происходят при введении антигена в ранее sensibilizированный организм. В отличие от истинных реакций гиперчувствительности немедленного типа реакции, обусловленные пептидными эффектами, имеют свои атрибуты для каждого нейропептида и для мишени, на которую он действует [87, 88].

Предполагается, что нейрогенная реакционная способность, по-видимому, является доминирую-

щей в тех формах НАР, где клеточное воспаление слабо выражено.

Таким образом, идиопатический НАР, вероятно, охватывает значительное количество субфенотипов и эндотипов, и существует острая необходимость в систематических исследованиях для распутывания этого сложного сцепления [89].

## Диагностика НАР

Диагноз НАР базируется на подробной истории болезни, исключении клинически значимой сенсибилизации к аэроаллергенам и исключении клинических признаков риносинусита.

История болезни является ключом к диагностике четко определенных фенотипов НАР, таких как лекарственно-индуцированный НАР, гормональный ринит, профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами), ринит пожилых людей, вызванный пищевыми продуктами/алкоголем ринит, идиопатический НАР.

Поэтому рекомендуется учитывать возраст пациента, продолжительность и частоту симптомов, гормональный фон, профессиональное воздействие и действие факторов окружающей среды, перечень возможных триггеров, провоцирующих назальные симптомы, а также использование системных и топических назальных препаратов. Все эти компоненты могут давать подсказки для диагностики конкретного типа ринита [90].

Помимо сбора анамнеза, физикального обследования больного, следует использовать переднюю риноскопию для проверки признаков инфекции, образования эндоназальной коры и/или значительных анатомических деформаций. Рекомендуется носовая эндоскопия, которая позволяет оценить всю эндоназальную полость, включая остиомеатальный комплекс. Важность носовой эндоскопии в диагностике ринита нельзя недооценивать, так как это может выявить наличие хронических риносинуситов с полипами или без полипов [91].

Обязательным компонентом диагноза является аллергологическое обследование. Кожные пробы или определение сывороточного специфического IgE необходимы для диагностики АР. Однако эти тесты имеют свои ограничения. Тестирование со всеми возможными аллергенами неосуществимо, выбор останавли-

вается только на наиболее вероятных. Кроме того, выявление положительных кожных проб или обнаружение в крови специфического IgE не всегда означает, что носовые симптомы вызваны аллергией. Клиническая значимость выявленной сенсibilизации может быть подтверждена при корреляции анамнеза и результатов кожного тестирования. В ряде случаев потребуются провокационные тесты. Они имеют разную методологию постановки, конкретные показания, выполняются для подтверждения сенсibilизации у пациентов с АР, пациентов с профессиональным ринитом и пациентов, у которых предполагается ЛАР [92].

Для разграничения АР, НАР и ЛАР может иметь диагностическую значимость тест активации базофилов, однако еще необходимо определить оптимальные концентрации для разных используемых аллергенов [93].

Следующие диагностические тесты при НАР не рекомендуются [94], но они могут быть полезными у отдельных пациентов:

- Микробиологический анализ носового содержимого не рекомендуется при неинфекционном рините, так как наличие любого вируса, бактерий или грибов не обязательно подразумевает инфекцию [8].
- Назальная цитология или биопсия не рекомендуются при НАР, но могут помочь дифференцировать воспалительную или нейрогенную этиологию симптомов [95].

Обнаружение эозинофильного воспаления в цитологии или биопсии при отсутствии системной аллергии может быть связано с ЛАР, НАРЭС, Н/А ОРБ (лекарственно-индуцированный ринит), ринитом, вызванным пищевыми продуктами или консервантами [62, 63, 96].

- Измерение общего IgE или аллерген-специфического IgE в носовых выделениях проводится в ограниченном количестве академических центров для диагностики ЛАР. В недавнем исследовании при тестировании назальных секретов больных НАР со 112 различными аллергенными компонентами с использованием биочип-технологии (ISAC) не было получено положительных результатов. Компонентная алергодиагностика может стать чувствительным и специфичным методом диагностики ЛАР *in vitro*, но это нуждается в изучении [97, 98].

- Методы объективной оценки носового дыхания (риноманометрия, акустическая ринометрия) неспецифичны и имеют второстепенное значение и могут быть использованы лишь для объективной оценки эффективности консервативного или хирургического лечения [48].

Измерение пиковой скорости инспираторного назального потока может рассматриваться как простая, воспроизводимая и недорогая диагностическая процедура, но не в педиатрической популяции [100].

Дифференциальная диагностика НАР проводится:

1) со структурно-анатомическими аномалиями:

- искривление носовой перегородки;
- гипертрофия носовых раковин;
- опухоли носа;
- аденоидно-гипертрофия;
- фарингоназальный рефлюкс;
- назальные полипы;
- атрезия хоан;
- травма носа или инородное тело;
- ликворея;
- проблемы клапанной зоны носа;

2) патологическими процессами в носу при системных заболеваниях:

- первичная цилиарная дискинезия;
- муковисцидоз;
- синдром Черджа–Страусса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом);
- гранулематоз Вегенера;
- саркоидоз;
- амилоидоз;
- рецидивирующий полихондрит.

## Лечение НАР

Лечение различных фенотипов/субфенотипов/эндотипов НАР из-за гетерогенности этиологии, механизмов развития требует использования индивидуальных стратегий, однако здесь имеются определенные сложности в выборе эффективного вмешательства.

Основные направления терапии связаны с общей характеристикой развития патологического процесса у пациента: влияние на воспаление, нейрогенную дисфункцию, устранение известных триггеров.

Воспалительные фенотипы НАР (профессиональный ринит, лекарственно-индуцированный ринит) теоретически должны быть чувствительны к ИнГКС, но рандомизированные клинические исследования, оценивающие ИнГКС при НАР, не показали их эффективности [101].

Современные антигистаминные препараты, в частности назальный спрей азеластин, обладающие тройным эффектом (антигистаминным, противоаллергическим и противовоспалительным), напротив, в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показали терапевтическую эффективность, хотя точный механизм их влияния на НАР требует изучения [102, 103].

Основное лечение лекарственно-индуцированных фенотипов НАР заключается в устранении контакта с виновным лекарством, а при рините как компоненте Н/А ОРБ возможна еще и десенсибилизация Аспирином и назначение антилейкотриеновых препаратов — монтелукаста [104].

Устранение других триггеров, например курения, должно быть рекомендовано для всех пациентов с НАР (особенно при гормональном, идиопатическом).

Вспомогательное значение для устранения отдельных триггеров имеют носовые орошения. Для большинства фенотипов/субтипов НАР ирригационная терапия осуществляется изотоническим или гипертоническим солевым раствором. Такое лечение может помочь в элиминации слизи и удалении воспалительных медиаторов [105].

Солевые полоскания являются краеугольным камнем для облегчения симптомов атрофического ринита, они используются при хроническом риносинусите и для контроля носовых симптомов при муковисцидозе. Доказательства пользы носовых орошений для АР ограничены, и требуются дальнейшие исследования. Кроме того, остается неясным, какая концентрация растворов для орошения обеспечивает лучший эффект, по сравнению с обычным солевым раствором [106].

Лечение невоспалительных типов НАР зависит от патофизиологии. Например, при рините у пожилых — это антихолинергические препараты [107].

При фенотипах НАР, связанных с нейрогенным воспалением (идиопатический ринит, ринит, вызванный холодом), обнадеживающие результаты получены при использовании капсаицина. Уникальность действия капсаицина обусловлена тем, что этот природный раздражитель приводит к первоначальному возбуждению нейронов, за которым следует долговременный рефрактерный период, в течение

Таблица 1

Принципы фармакотерапии фенотипов/субфенотипов неаллергического неинфекционного ринита

| Фенотипы/субтипы НАР                                                                                                                                                      | Субфенотип                                                                                                                      | Клинические особенности                                                                                                                                 | Механизмы/возможные эндотипы                                                                                                                                                 | Терапия                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Лекарственно-индуцированный НАР</p> <p>1–3 субтипы — системная фармакотерапия</p> <p>4-й субтип — медикаментозный ринусит при местном использовании деконгестантов</p> | 1. НПВП (Н/А ОРБ — NERD)                                                                                                        | Возрастная последовательность развития симптомов: ринит — 30 лет, астма — 32 года, назальные полипы — 35 лет, реакции непереносимости АСК/НПВП — 35 лет | Изменение метаболизма арахидоновой кислоты, ингибирование циклооксигеназного пути трансформации и активация липооксигеназного пути с образованием цистеиниловых лейкотриенов | Элиминация НПВП<br>Возможна десенситизация АСК<br><br>ИнГКС<br>АЛТР                                          |
|                                                                                                                                                                           | 2. Антагонисты альфа- и бета-адренергических рецепторов                                                                         | Разнообразные назальные симптомы, преобладание назальной обструкции                                                                                     | Нейрогенный механизм, опосредуется сосудистыми эффектами<br>Снижение регуляции симпатического тонуса                                                                         | Отказ от приема препаратов (если возможно)<br>ИнГКС + ИнаГП                                                  |
|                                                                                                                                                                           | 3. Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, антипсихотические, седативные средства, антидепрессанты                        | Разнообразные назальные симптомы, преобладание назальной обструкции                                                                                     | Неиммунологическая активация тучных клеток через пептидергические рецепторы, другие неизученные механизмы                                                                    | Отказ от приема препаратов (если возможно)<br>ИнГКС + ИнаГП                                                  |
|                                                                                                                                                                           | 4. Длительное использование местных альфа-адренергических агонистов (деконгестантов)                                            | Сухость, жжение, повышение кровоточивости слизистой оболочки полости носа, синдром «рикошета»<br>Назальная обструкция                                   | Нейрогенный механизм, снижение чувствительности рецепторов к эндогенному норадреналину и сосудосуживающим средствам                                                          | Отказ от использования деконгестантов<br>ИнГКС<br>ИнГКС + ИнаГП                                              |
| Гормональный ринит                                                                                                                                                        | 1. Связанный с беременностью, половым созревaniem и менструальным циклом. При позднем менархе (> 13 лет) НАР реже статистически | Разнообразные назальные симптомы, вазодилатация или преобладание назальной обструкции, больше во II–III триместре, чаще у курильщиц                     | Эстрогены ингибируют ацетилхолинэстеразу<br>Нейрональный дисбаланс                                                                                                           | Исключение курения, минимальная фармакотерапия, назальные души солевыми растворами<br>Интраназальные кромоны |
|                                                                                                                                                                           | 2. Акромегалия                                                                                                                  | Назальная обструкция                                                                                                                                    | Повышение уровня человеческого гормона роста вызывает гипертрофию слизистой                                                                                                  |                                                                                                              |
| Профессиональный ринит (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями/ирритантами)                                                                           | 1. Ирритант-индуцированный                                                                                                      | Разнообразные назальные симптомы, чихание                                                                                                               | Нейрогенный механизм, нейтрофильное воспаление слизистой                                                                                                                     | ИнГКС + ИнаГП<br>Возможна такая комбинация в одном спрее АГП системные неседативные                          |
|                                                                                                                                                                           | 2. Коррозивный                                                                                                                  | Разнообразные назальные симптомы                                                                                                                        | Воздействие в высокой концентрации токсичных химических газов, диффузное повреждение слизистой оболочки                                                                      | ИнГКС + ИнаГП<br>Возможна такая комбинация в одном спрее Назальные солевые души, ирригационная терапия       |
| Ринит пожилых людей (у пациентов старше 65 лет)                                                                                                                           | Спонтанные триггеры                                                                                                             | Преобладает ринорея                                                                                                                                     | Нейрогенная дисрегуляция Парасимпатический/симпатический нейронный дисбаланс                                                                                                 | Антихолинергические препараты, ипратропий бромид                                                             |
|                                                                                                                                                                           | Атрофический                                                                                                                    | Атрофия слизистой и желез<br>Бактериальная колонизация<br>Преобладает заложенность<br>Корочки, гипосмия<br>Запах изо рта                                | Атрофия коллагена и ослабление септального хряща) и/или сосудистые нарушения                                                                                                 | Назальные солевые души, ирригационная терапия<br>При необходимости — антибиотики                             |
| Вызванный пищевыми продуктами/алкоголем ринит                                                                                                                             | 1. Посттравматический<br>2. Послеоперационный<br>3. Идиопатический                                                              | Разнообразные назальные симптомы, преобладание ринореи<br>Триггеры — горячая пища, специи                                                               | Нарушение нейрогенной регуляции<br>Нейропатия, обусловленная дисфункцией черепно-мозговых нервов                                                                             | Отказ от горячей пищи, специй<br>Антихолинергические препараты, интраназальный капсаицин                     |
| Идиопатический НАР (синонимы неаллергическая ринопатия, вазомоторный ринит)                                                                                               | Пути развития классический воспалительный, нейрогенный, неизвестный                                                             | Разнообразные назальные симптомы, ринорея, обструкция<br>Триггеры — ирританты, погодные факторы, неидентифицированные факторы                           | Нейрогенное воспаление<br><br>Неизвестные механизмы                                                                                                                          | ИнГКС, интраназальный капсаицин<br>ИнаГП<br>Системные АГП не эффективны                                      |

Отказ от курения, образование пациентов, оценка сопутствующих заболеваний, пошаговый алгоритм лечения на основе контроля симптомов, оценка необходимости хирургического вмешательства

которого ранее возбужденные нейроны больше не реагируют на широкий спектр стимулов [108].

Побочные эффекты при интраназальном (в нос) использовании капсаицина включают раздражение, жжение, чихание и кашель, однако не известно о каких-либо долгосрочных побочных эффектах капсаицина. Капсаицин применяется в форме кратковременного нанесения, обычно в течение одного дня. Он работает путем уменьшения экспрессии (даун-регуляции экспрессии) временных рецепторных потенциалов ваниллоидных (TRPV) рецепторов на С-сенсорных волокнах. TRPV, как было указано выше, представляют собой специальные ионные каналы, участвующие в генерации ощущений боли, холода, жара, вкусов, давления и зрения. С-волокна помогают проводить некоторые из этих ощущений. Продолжаются исследования по влиянию капсаицина на эти механизмы и его клиническому применению.

В настоящее время использование капсаицина пока ограничено из-за отсутствия стандартизированных растворов для назального применения [109].

Общий алгоритм назначения лекарственных препаратов представлен в табл.

## Заключение

В настоящее время не остается сомнений в том, что риниты по-прежнему остаются серьезной проблемой как для пациентов, так и для медицинских работников. Среди различных фенотипов ринита НАР остается распространенным хроническим прогрессирующим заболеванием с недостаточно расшифрованной этиологией и механизмами, характеризующимся высоким экономическим ущербом.

Социально-экономические последствия НАР нередко недооцениваются.

Существует диссонанс в восприятии возможностей клинической медицины в контроле за течением НАР: многие пациенты считают, что они не получают адекватного облегчения симптомов при назначаемой фармакотерапии, в отличие от профессионалов здравоохранения, которые в целом считают, что эффективные методы лечения в настоящее время доступны.

Всех участников лечебного процесса (пациентов, врачей, организаторов здравоохранения) необходимо информировать о влиянии НАР на продуктивность труда и положительном

эффекте адекватной медикаментозной терапии.

Для повышения эффективности терапии НАР важную роль играют работы, направленные на выявление фенотипов, понимание их природы, наличие назальной гиперреактивности, перспективным является изучение нейрогенного и воспалительного механизма, исследования биомаркеров.

Наши представления о ноцицептивной дисфункции, гиперактивности сенсорных рецепторов, аномалиях автономной нервной системы (гипоактивная или гиперактивная дисфункция симпатических или парасимпатических нервов в носу), феномене гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов у пациентов без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа пока еще неполные. Но уже сегодня можно говорить о том, что в новых позиционных статьях и консенсусных документах предлагаются новые инструменты для выбора лучших стратегий лечения НАР. ■

## Литература

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63, Suppl. 86: 8–160.
2. Brożek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E., Bonini S., Canonica G. W., Casale T. B., van Wijk R. G., Ohta K., Zuberbier T., Scheunemann H. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 466–476.
3. Bousquet J., Schunemann H. J., Fonseca J. et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation // *Allergy*. 2015; 70: 1372–1392.
4. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (4): 950–958.
5. Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P. W., Peters A. T., Rondon C., Togias A., Cox L. S. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report // *Allergy*. 2015; 70: 474–494.
6. Akdis C. A., Hellings P. W., Agache I. / Ed. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015, P. 232–233.
7. Hellings P. W., Klimek L., Cingi C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2017; 72: 1657–1665.
8. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinology*. 2012; 50, Suppl. 23: 1–298.
9. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 20–34.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. [Электронный ресурс]. 2013. URL: <http://www.raaci.ru/klinicheskie-rekomendacii/>.
11. Shah R., McGrath K. G. Chapter 6: Nonallergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. 2012. May-Jun; 33 Suppl 1: S19–21.
12. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) // *J Allergy Clin Immunol*. 2009, Sep; 124 (3): 428–433.
13. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. et al. Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2013; 68: 1102–1116.
14. WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Bousquet J., Anto J. M., Demoly P., Schunemann H. J., Togias A., Akdis M. et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach — a MeDALL — GA2 LEN — ARIA position paper // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 158: 216–231.
15. Nassef M., Shapiro G., Casale T. B. Identifying and managing rhinitis and its subtypes: allergic and nonallergic components — a consensus report and materials from the Respiratory and Allergic Disease Foundation // *Curr Med Res Opin*. 2006; 22 (12): 2541–2548.
16. Lötvall J., Akdis C. A., Bacharier L. B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127 (2): 355–360.
17. Sin B., Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis // *Proc Am Thorac Soc*. 2011, Mar; 8 (1): 106–114.
18. Wilson K. F., Spector M. E., Orlandi R. R. Types of rhinitis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2011, Jun; 44 (3): 549–559.
19. Moore W. C., Bleecker E. R., Curran-Everett D. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program // *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 405–413.
20. Haldar P., Pavord I., Shaw D. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 218–224.
21. Westman M., Kull I., Lind T., Melen E., Stjærne P., Toskala E., Wickman M., Bergstrom A. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis // *Allergy*. 2013; 68: 1571–1578.
22. Wallace D. V., Dykewicz M. S., Kaliner M. A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes

- with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy // World Allergy Organiz J. 2009; 2: 98–101.
23. Kaliner M.A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis) // Immunol Allergy Clin North Am. 2011 Aug; 31 (3): 441–455.
24. Togias A. Nonallergic rhinitis. In: Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I. editors. Spain: Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis, 2015: 234–236.
25. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // Allergy Asthma Immunol Res. 2011, Jul; 3 (3): 148–156.
26. Rondon C., Campo P., Galindo L. et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis // Allergy. 2012 Oct; 67 (10): 1282–1288.
27. Patel P.N., Oyefara B., Aarstad R., Bahna S.L. Rhinorrhea not responding to nasal corticosteroids // Allergy Asthma Proc. 2007; 28: 735–738.
28. Poddighe D., Gelardi M., Licari A., del Giudice M.M., Marseglia G.L. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management // World J Methodol. 2016; 6 (4): 200–213.
29. Jacobs R.L., Freedman P.M., Boswell R.N. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation // J Allergy Clin Immunol. 1981; 67: 253–262.
30. Gelardi M., Maselli del Giudice A., Fiorella M.L., Fiorella R., Russo C., Soleti P., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder // Int J Immunopathol Pharmacol. 2008; 21: 325–331.
31. Becker S., Rasp J., Eder K., Berghaus A., Kramer M.F., Gröger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016; 273: 1469–1475.
32. Powe D.G., Groot Kormelink T., Sisson M., Blokhuis B.J., Kramer M.F., Jones N.S., Redegeld F.A. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis // J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 139–145.
33. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. www.who.int/gard.
34. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2 LEN and AllerGen) // Allergy. 2008; 63 (Suppl 86): 8–160.
35. Blaiss M.S. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs // Allergy Asthma Proc. 2010; 31: 375–380.
36. Bousquet J., Fokkens W., Burney P. et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2 LEN paper // Allergy. 2008; 63: 842–853.
37. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // Allergy. 2007; 62 Suppl 85: 17–25.
38. Settignano R.A., Kaliner M.A. Chapter 14: Nonallergic rhinitis // Am J Rhinol Allergy. 2013 May-Jun; 27 Suppl 1: S48–51.
39. Berger W.E., Schonfeld J.E. Nonallergic rhinitis in children // Curr Allergy Asthma Rep. 2007; 7: 112–116.
40. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O., Karagöl I. H., Arslan U., Arga M., Demiroş M.S., Türktaş I. Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children // Int Forum Allergy Rhinol. 2014; 4: 447–452.
41. Chiang W.C., Chen Y.M., Tan H.K., Balakrishnan A., Liew W.K., Lim H.H., Goh S.H., Loh W.Y., Wong P., Teoh O.H., Goh A., Chay O.M. Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: prevalence and risk associations // Pediatr Pulmonol. 2012; 47 (10): 1026–1033.
42. Westman M., Stjærne P., Asarņoj A. et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children // J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 403–408.
43. Bachert C., van Cauwenberge P., Olbrecht J., van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium // Allergy. 2006; 61: 693–698.
44. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 963–974.
45. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // РАЖ. 2010, № 1, с. 17–25.
46. Перфилова И.А. Аллергические риноконъюнктивиты в Саратовской области: клинико-эпидемиологические особенности и эффективность фармакотерапии топическими препаратами. Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2011.
47. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А., Наумова О.С., Кенесариева Ж.М., Вачугова Л.К., Гапон М.С. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 2) // Лечащий Врач. 2013, № 5, с. 58–65.
48. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А. Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропионата // Лечащий Врач. 2012, № 9, с. 91–95.
49. Astafieva N., Kobzev D., Gamova I., Perfilova I., Udovichenko E. Efficacy and safety of fluticasone propionate and its generic among patients with nonallergic rhinopathy // Allergy. 2012, vol. 67, suppl. 96.
50. WAO White Book on Allergy, 2011–2012. Executive Summar. World Allergy Organization. 2013.
51. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M. The WAO White Book on Allergy: Update 2013. www.worldallergy.org.
52. Benninger M.S., Benninger R.M. The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep, and fatigue // Allergy Asthma Proc. 2009; 30 (4): 358–365.
53. Vandenplas O., Vinnikov D., Blanc P.D. et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review // J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Oct 7. pii: S2213–2198 (17)30725–0.
54. Stull D.E., Roberts L., Frank L., Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity // Curr Med Res Opin. 2007; 23 (4): 811–819.
55. Leynaert B., Neukirch C., Liard R., Bousquet J., Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults // Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162 (4 Pt 1): 1391–1396.
56. Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey // Allergy Asthma Proc. 2009; 30 (3): 244–254.
57. Bousquet J., Bewick M., Arnauvelhe S. et al. Work productivity in rhinitis using cell phones: The MASK pilot study // Allergy. 2017; 72: 1475–1484.
58. Gelardi M., Iannuzzi L., Tafuri S., Passalacqua G., Quaranta N. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history // Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014; 34 (1): 36–41.
59. Lee K., Yum H., Sheen Y. et al. Comorbidities and Phenotypes of Rhinitis in Korean Children and Adolescents: A Cross-sectional, Multicenter Study // Allergy Asthma Immunol Res. 2017; 9 (1): 70–78.
60. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., Перфилова И.А., Наумова О.С., Кенесариева Ж.М., Вачугова Л.К., Гапон М.С. Аллергические и неаллергические риниты: сравнительная характеристика (часть 1) // Лечащий Врач. 2013, № 4, с. 10–12.
61. Kowalski M.L., Asero R., Baybek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Allergy. 2013; 68: 1219–1232.
62. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э. Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 1) // Лечащий Врач. 2016, № 4, с. 7–12.
63. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э. Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респиратор-

- ных заболеваний: диагностика и лечение (часть 2) // Лечащий Врач. 2016, № 5, с. 82–88.
64. Szczeklik A., Picado C. Aspirin-induced asthma // Eur Respir Mon. 2003; 23: 239–248.
  65. Astafieva N. G. Platelet role in pathogenesis of atopic and nonimmunologic asthma // Allergol Immunopathol. 1990; 18 (1): 19–26.
  66. Laidlaw T. M., Kidder M. S., Bhattacharyya N. et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes // Blood. 2012; 119: 3790–3798.
  67. Mitsui C., Kajiura K., Hayashi H., Ito J., Mita H., Ono E., Higashi N., Fukutomi Y., Sekiya K., Tsuburai T., Akiyama K., Yamamoto K., Taniguchi M. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (2): 400–411.
  68. Laidlaw T. M., Boyce J. A. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // J Allergy Clin Immunol. 2015; 135 (6): 1407–1414.
  69. Schroer B., Pien L. C. Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms // Cleve Clin J Med. 2012; 79: 285–293.
  70. Varghese M., Glaum M. C., Lockey R. F. Drug-induced rhinitis // Clin Exp Allergy. 2010; 40: 381–384.
  71. Subramanian H., Gupta K., Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases // J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 700–710.
  72. Knipping S., Holzhausen H., Goetze G., Riederer A., Bloching M. B. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa // Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 136: 57–61.
  73. Vaidyanathan S., Williamson P., Clearie K., Khan F., Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion // Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 19–24.
  74. Ellegard E., Hellgren M., Toren K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis // Gynecol Obstet Invest. 2000; 49: 98–101.
  75. Ellegard E. K. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis // Clin Rev Allergy Immunol. 2004; 26: 149–159.
  76. Hamano N., Terada N., Maesako K. et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells — the effects of sex hormones // Int Arch Allergy Immunol. 2008; 115: 220–227.
  77. Navarrete-Palacios E., Hudson R., Reyes-Guerrero G., Guevara-Guzmán R. Correlation between cytological characteristics of the nasal epithelium and the menstrual cycle // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 129: 460–463.
  78. Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 1–84.
  79. EAACI position paper on occupational rhinitis. Moscato G., Pala G., Cullinan P. et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace // Allergy. 2014; 69 (3): 292–304.
  80. Nozad C. H., Michael L. M., Betty Lew D., Michael C. F. Non-allergic rhinitis: a case report and review // Clin Mol Allergy. 2010; 8: 1.
  81. Graham D., Henderson F., House D. Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone // Arch Environ Health. 1988; 43: 228–233.
  82. Malmberg H., Grahne B., Holopainen E., Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients // Clin Otolaryngol Allied Sci. 1983; 8: 273–276.
  83. deShazo R. D., Stringer S. Atrophic rhinosinusitis: progress toward explanation of an unsolved medical mystery // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 1–7.
  84. Georgalas C., Jovancevic L. Gustatory rhinitis // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 20: 9–14.
  85. Waibel K. H., Chang C. Prevalence and food avoidance behaviors for gustatory rhinitis // Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100: 200–205.
  86. Мушамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярная биология. М., 2008.
  87. Baroody F. M. Nonallergic Rhinitis: Mechanism of Action // Immunol Allergy Clin North Am. 2016; 36: 279–287.
  88. Bernstein J. A., Singh U. Neural Abnormalities in Nonallergic Rhinitis // Curr Allergy Asthma Rep. 2015; 15: 18.
  89. Singh U., Bernstein J. A., Haar L., Luther K., Jones W. K. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis // Am J Rhinol Allergy. 2014; 28: 215–224.
  90. Ильина Н. И., Феденко Е. С., Курбачева О. М. Аллергический ринит. Пособие для врачей общей практики и фармацевтов // Российский аллергологический журнал. Приложение к № 3, 2010.
  91. Клинические рекомендации. Вазомоторный ринит: патогенез, диагностика и принципы лечения/Под ред. А. С. Лопатина. [Электронный ресурс]. 2014. URL: rhinology.ru/wp-content/uploads/2014/05/vazomotor\_14.docx.
  92. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2013. С. 19.
  93. Boumiza R., Debarb A.-L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives // Clinical and Molecular Allergy. 2005; 3: 9–23.
  94. Scadding G., Hellings P., Alobid I. et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper // Clin Transl Allergy. 2011; 1: 2.
  95. Van Gerven L., Boeckxstaens G., Hellings P. Up-date on neuroimmune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis // Rhinology. 2012; 50: 227–235.
  96. Rondon C., Fernandez J., Lopez S. et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis // J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 1005–1011.
  97. Incorvaia C., Fuiano N., Martignago I., Gritti B. L., Ridolo E. Local allergic rhinitis: evolution of concepts // Clin Transl Allergy. 2017; Nov 2; 7: 38.
  99. Rondon C., Campo P., Eguiluz-Gracia I. et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study // Allergy. 2018; 73 (2): 470–478.
  100. Scadding G. K., Scadding G. W. Diagnosing Allergic Rhinitis // Immunol Allergy Clin North Am. 2016; 36: 249–260.
  101. Jacobs R., Lieberman P., Kent E., Silvey M., Locantore N., Philpot E. E. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment // Allergy Asthma Proc. 2009; 30: 120–127.
  102. Gehanno P., Deschamps E., Garay E., Baehre M., Garay R. P. Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2001; 63: 76–81.
  103. Banov C. H., Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis // Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 86: 28–35.
  104. Micheletto C., Tognella S., Visconti M., Pomari C., Trevisan F., Dal Negro R. W. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo // Allergy. 2004; 59: 289–294.
  105. Greiner A. N., Meltzer E. O. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy // Proc Am Thorac Soc. 2011; 8: 121–131.
  106. Ural A., Oktmer T. K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study // J Laryngol Otol. 2009; 123: 517–521.
  107. Mygind N., Borum P. Anticholinergic treatment of watery rhinorrhea // Am J Rhinology 1990; 4: 1–5.
  108. Fokkens W., Hellings P., Segboer C. Capsaicin for rhinitis // Curr Allergy Asthma Rep. 2016; 16: 60.
  109. Holland C., van Drunen C., Denyer J. et al. Inhibition of capsaicin-driven nasal hyper-reactivity by SB-705498, a trpv1 antagonist // Br J Clin Pharmacol. 2014; 77: 777–788.

# Биорегуляционные препараты в лечении аллергических ринитов

Е. В. Коноплева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СПбХФА МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассмотрена терапия аллергических ринитов. В дополнение к программе лечения и реабилитации пациентов с аллергическими ринитами, регламентированной международным согласительным документом ARIA, представлено применение ряда биорегуляционных препаратов.

**Ключевые слова:** аллергические риниты, биорегуляционные препараты, активация защитных сил организма.

**Abstract.** Therapy of allergic rhinitis is considered. In addition to the program for the treatment and rehabilitation of patients with allergic rhinitis, regulated by the international conciliation document ARIA, the use of bioregulation medications is presented.

**Keywords:** allergic rhinitis, bioregulation drugs, activation of body defenses.

**А**ллергия является частой патологией, и количество пациентов с аллергическими заболеваниями растет. Чаше регистрируются аллергозы дыхательных путей (в том числе риниты) [1]. Ринит определяется как воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей (передней и задней), чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. Эти симптомы возникают в течение по крайней мере двух дней подряд и сохраняются более 1 ч большую часть дней [2]. Аллергический ринит (АР) — заболевание, основой которого является аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимыми аллергенами [3].

## Этиология и патогенез аллергических ринитов

АР — это IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа [4]. Сенсибилизация может быть обусловлена разнообразными аллергенами. В слизистой оболочке носа происходит связывание аллергена с аллерген-специфическими IgE-антителами, что запускает активацию тучных клеток. В ранней фазе аллергического ответа выделяются гистамин, триптаза, простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриены (B<sub>4</sub> и C<sub>4</sub>), кинины, тромбоксан A<sub>2</sub> (циклооксигеназный путь), гидроксизикозатетраеновые кислоты, липоксины (5-липоксигеназный путь) и фактор активации тромбоцитов [5].

## Клиника аллергических ринитов

Симптомы АР могут включать: заложенность носа, ринорею, зуд в носовых ходах, слезотечение, головную боль, чихание, темные круги под глазами, усталость, снижение обоняния и вкуса, хронический кашель и другие. Нарушение дыхания через нос также может быть обусловлено местными патологическими процессами и прежде всего воспалением, а также полипами, искривлением носовой перегородки и т. п. [6]. АР нередко верифицируется как диагноз уже у детей двухлетнего возраста. При АР частая повторная заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) во многом обусловлена особенностями иммунного реагирования у детей аллергиков, снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает фиксацию и проникновение вирусов и поллютантов. Одновременно повторные ОРИ сами создают условия для запуска аллергических реакций (прежде всего у лиц с наследственной предрасположенностью), способствуют раннему формированию бронхиальной астмы и АР, провоцируют обострения и более тяжелое торпидное течение [7]. Аллергический ринит является одним из заболеваний группы «атопического марша». Атопический дерматит, бронхиальная астма и АР являются естественной эволюцией аллергического процесса, а пищевая сенсибилизация в раннем возрасте провоцирует впоследствии развитие гиперреактивности дыхательных путей. Так «стартует и шагает» по жизни атопическая патоло-

гия у ребенка с отягощением аллергологической наследственности [8].

## Терапия аллергических ринитов

В лечении АР применяют методы элиминации аллергенов, медикаментозную терапию (деконгестанты, топические глюкокортикостероиды, кромоны, антилейкотриеновые препараты), аллерген-специфическую иммунотерапию. Для временного облегчения симптомов возможен прием антигистаминных препаратов [9]. Программа лечения и реабилитации детей с АР регламентируется международным согласительным документом инициативы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma, ARIA) (2008, 2012, 2016) [10–12]. В частности, в этом документе рассматриваются относительные достоинства использования пероральных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, интраназальных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, интраназальных глюкокортикостероидов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Рекомендуется комбинация интраназальных глюкокортикостероидов и интраназального блокатора H1-гистаминового рецептора либо перорального блокатора H1-гистаминового рецептора.

Вместе с тем известно, что лекарственные препараты для лечения АР сами могут вызывать аллергические реакции и другие нежелательные лекарственные реакции. Например, основные побочные эффекты H1-гистаминоблокаторов I поколения — блокада других рецеп-

торов (например, М-холинорецепторов, что проявляется в сухости слизистой оболочки полости рта, носа, горла, бронхов; приводит к расстройству мочеиспускания и ухудшению зрения) [13]. Нерешенными остаются многие вопросы, в частности невозможность длительного приема лекарственных средств, плохая переносимость, высокий уровень аллергизации, возрастные ограничения, ряд противопоказаний, полипрагмазия при полиморбидных патологических состояниях, недостаточная эффективность терапии, нестойкая и недлительная ремиссия при хронических заболеваниях. Перечисленные и многие другие факторы требуют поиска новых возможностей как в лечении, так и в профилактике [14].

### Биорегуляционные препараты в терапии аллергических ринитов

Биорегуляционная терапия (БТ) — подход, основанный на укреплении и поддержке внутренних механизмов организма (саморегуляции и самовосстановления). Биорегуляционные препараты (БП) — главный инструмент БТ. Они состоят из нескольких компонентов, которые обуславливают синергичное действие и высокую эффективность, корректируя сразу несколько механизмов в рамках реакции воспаления.

БП содержат сверхмалые дозы действующих веществ, которые способствуют активации процессов дренажа и детоксикации. Не менее важным наряду с детоксикацией представляется и другой аспект: согласно определению заболевания, его терапия должна не подавлять симптомы, а дополнительно способствовать активации защитных сил организма [15].

Биорегуляционный препарат Эуфорбиум композитум может рассматриваться как локальный деконгестант. Деконгестивные препараты помогают восстановлению носового дыхания и дренажа придаточных пазух носа, что снижает риск дальнейших осложнений и хронизации. Кроме того, многие компоненты этого гомеопатического препарата действуют в качестве иммуностимуляторов. Активные компоненты Эуфорбиум композитум эффективны при воспалении евстахиевой трубы, в качестве вспомогательной терапии при отеке среднего уха, сопровождающемся тугоухостью, при воспалительных процессах ЛОР-органов, при заболеваниях слизистой полости рта, вызывающих острую боль. Растительные компоненты

также назначаются при воспалительных процессах ЛОР-органов, частых ОРИ, при воспалении слизистой глаз, цефалгии, нестабильном эмоциональном уровне, неврологических заболеваниях. Люффа показана при рините, в том числе аллергическом. Нитрат серебра, входящий в состав препарата, назначается при хронических процессах слизистых оболочек, воспалении слизистой глаз, рта, глотки, воспалении среднего уха, катаральных процессах у людей, часто напрягающих голосовые связки [16].

Препарат восстанавливает защитные функции слизистой задней стенки глотки за счет биостимулирующего эффекта. Эуфорбиум композитум выпускается в виде аэрозоля емкостью двадцать миллилитров. Данное средство БТ влияет на состояние слизистой носа и придаточных пазух, регулирует метаболические процессы, поддерживает влажность слизистой, уменьшает напряжение фронтальной пазухи и нормализует прохождение воздуха через нос.

Для оценки эффективности и переносимости препарата Эуфорбиум композитум проводилось наблюдательное когортное исследование. 91 пациент с первичным диагнозом «риносинусит» получал монотерапию препаратом Эуфорбиум композитум или сочетание традиционной медикаментозной и биорегуляционной терапии. Средняя продолжительность терапии составляла 26,7 дня. Наряду с высокой эффективностью исследование подтвердило хорошую переносимость Эуфорбиум композитум: как «отличную» или «хорошую» врачи оценили переносимость в большинстве случаев. В период наблюдений не было отмечено побочных эффектов [17].

В ходе европейских клинических исследований получены данные использования назального спрея Эуфорбиум композитум у детей при терапии ринита (в том числе острого) и хронического синусита, позволяющие оценивать результат монотерапии препаратом Эуфорбиум композитум как сопоставимый с использованием комплексной (сочетанной) терапии [18]. Препарат не провоцирует привыкания даже при очень длительном применении. Он безвреден, обладает минимумом нежелательных явлений, связанных в основном с индивидуальной чувствительностью к компонентам препарата, его можно применять в лечении детей, беременных и пожилых людей. Показания к применению Эуфорбиум композитум: воспаления придаточных пазух носа

в острой и хронической форме, насморк разного происхождения и вида, в том числе атрофический, для нормализации дыхания при аллергических реакциях. Пациентам зрелого возраста назначают по одному-два впрыска в каждый носовой ход от трех до пяти раз в сутки. Детям от четырех до шести лет по одному впрыску трижды-четырежды в сутки. При сильной заложенности носа можно увеличить количество впрыскиваний до шести в сутки. Среди компонентов Эуфорбиума композитума отсутствуют сосудосуживающие вещества. Его можно сочетать с любыми другими лекарственными средствами.

В комплексной терапии ОРИ у больных с аллергией используется антигистаминный препарат Энгистол. Этот биорегуляционный препарат разработан для стимулирования работы иммунной системы человека, а также для поддержания высокой активности неспецифических защитных механизмов борьбы с инфекциями. Он обладает антивирусным, противовоспалительным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием, влияет на клетки, участвующие в аллергическом ответе [19]. Основные эффекты воздействия биорегуляционных препаратов на клетки, участвующие в аллергическом ответе, представлены в табл. 1.

Помимо своего основного иммуномодулирующего и противовоспалительного действия гомеопатический препарат Энгистол уменьшает токсические нагрузки на организм, имеющие место при интенсивной терапии другими препаратами.

Энгистол содержит экстракт *Vincetoxicum hirundinaria* (Винцетоксикум гирундинария, ластовень), показан при вирусных заболеваниях, острых лихорадочных процессах, лимфадените, инфекционном мононуклеозе. Препарат ускоряет лимфодренаж тканей и способствует выведению излишнего количества гистамина, что позволяет эффективно использовать его при аллергиях. Обеспечивает антибактериальное, противовирусное и иммуностимулирующее воздействие, его назначают при разных состояниях и заболеваниях. Применяется в комплексной терапии простудных заболеваний и гриппозных состояний (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) в качестве средства, активирующего неспецифические защитные механизмы организма.

Энгистол, как правило, назначают взрослым и детям в возрасте старше

Таблица 1

Основные эффекты воздействия биорегуляционных препаратов на клетки, участвующие в аллергическом ответе

| Клетки-мишени        | Действие биорегуляционных препаратов                   | Автор, год исследования | Исследование                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нейтрофилы           | Окислительная функция нейтрофилов                      | Йозас Жилинскас, 2011   | Йозас Жилинскас, Литва. Окислительная функция нейтрофилов и свойства восстановления крови у пациентов с периодонтитом                                             |
| T-лимфоциты          | Стимуляция продуцирующих гамма-интерферон T-лимфоцитов | Хайнрих Энбергс, 2004   | Enbergs H. Stimulation Interferon-gamma bildender T-Lymphozyten in Kulturen von peripheren mononuklearen Zellen (PMNZ) des Menschen nach Applikation von Engystol |
| Фагоциты и лимфоциты | Повышение активности фагоцитов и лимфоцитов            | Эмилия Торбicka, 1994   | Torbicka E., Brzozowska-Binda A., Wilczynski J., Usarowicz A. RS-Virusinfekt bei Sauglingen: Therapie mit einem Homeopathikum                                     |

12 лет по 1 таблетке под язык (до полного рассасывания) 3 раза в день ежедневно в течение 3–4 недель 2 раза в год — весной и осенью.

Противопоказаниями для терапии гомеопатическим препаратом Энгистол является гиперчувствительность к компонентам данного лекарственного средства. Случаи негативного влияния в период беременности и кормления грудью неизвестны. Вопрос о целесообразности применения препарата у беременных и женщин, которые кормят грудью, решает врач индивидуально, с учетом пользы/риска. Таблетки Энгистол совместимы с другими лекарственными средствами.

Секретолитическая (муколитическая) терапия, влияющая на мукоцилиарную активность, по мнению ряда авторов обязательно должна включаться в комплексное лечение риносинуситов с целью разжижения слизи и стимуляции ее выведения, снижения ее внутриклеточного образования, изменения характера секрета. Наиболее часто для системного воздействия назначаются такие препараты, как ацетилцистеин. Одним из недостатков ацетилцистеина является его способность усиливать бронхоспазм, что ограничивает его использование при бронхообструктивном синдроме любой этиологии [20].

Репарационный и секретолитический эффект, особенно в устойчивых к терапии случаях, дополняет Мукоза композитум, включающий большое количество действующих компонентов. На рис. 1 представлены эффекты отдельных компонентов препарата.

Мукоза композитум — биорегуляционный препарат, обладает выраженными дренажными свойствами, содержит в качестве действующих компонентов органопрепараты из слизистых оболочек (мукоза) различных локализаций. Мукоза композитум проявляет муко-сохраняющее и мукозащитное действие (оптимизирует регенерацию слизистых оболочек организма, а также

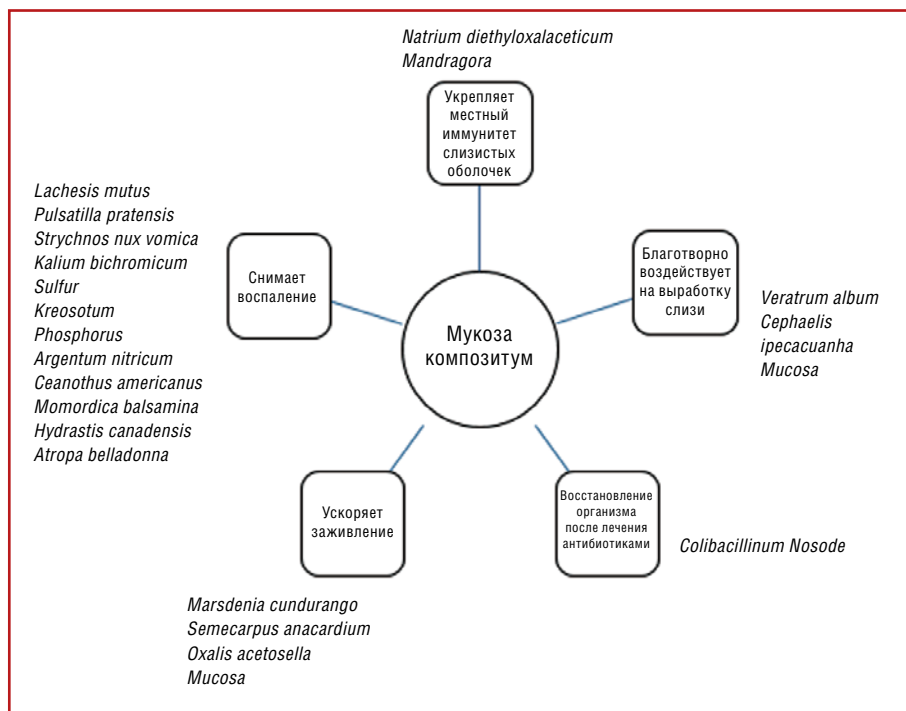


Рис. 1. Эффекты отдельных компонентов препарата Мукоза композитум [16]

поддерживает их функции). Основные эффекты: противовоспалительный, секреторный, муколитический, иммуномодулирующий. Раствор для инъекций Мукоза композитум показан к применению для лечения воспалительных и эрозивно-язвенных процессов слизистых оболочек. Препарат выпускается в ампулах, № 100 и № 5 (в режиме 2 внутримышечные инъекции в неделю). При острых стадиях заболевания ежедневно по 1 ампуле, в течение первых 3 дней, затем 1–3 раза в неделю по 1 ампуле; при хронических заболеваниях 1–3 раза в неделю по 1 ампуле внутримышечно, подкожно. При тяжелом течении риносинусита возможно назначать каждый день. Если нет возможности вводить препарат инъекционно, можно употреблять препарат внутрь. В отдельных случаях могут возникать кожные реакции. При подобном явлении следует отказаться от дальнейшего лечения данным средством.

Разрешается сочетание данного лекарственного средства с любыми иными медикаментами.

В период обострения АР базовая схема лечения состоит из препаратов Эуфорбиум композитум и Мукоза композитум. На рис. 2 схематично представлено действие биорегуляционных препаратов Энгистол, Эуфорбиум композитум, Мукоза композитум при аллергических ринитах.

В табл. 2 представлен режим приема комплексных биорегуляционных препаратов при лечении аллергических ринитов.

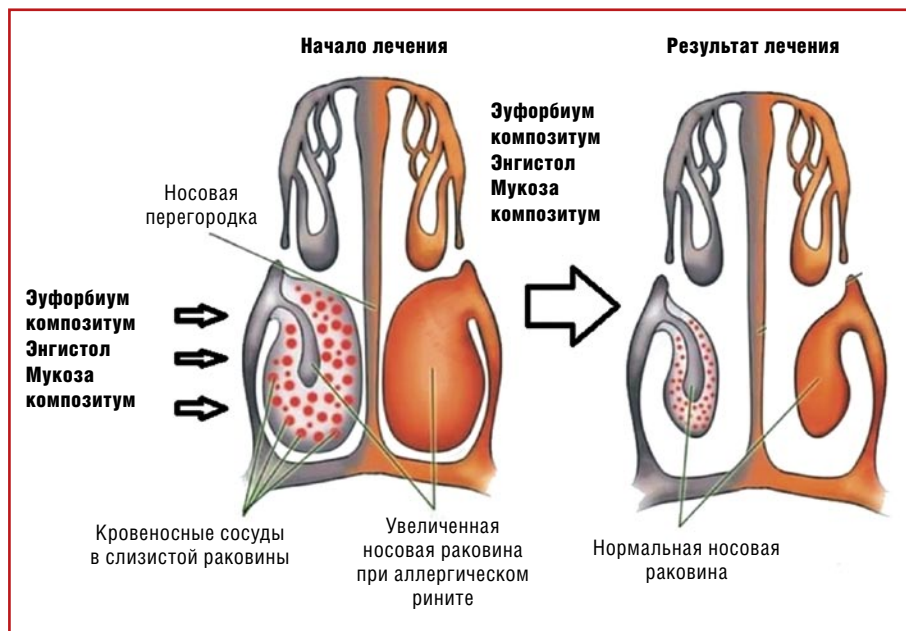
## Заключение

Продолжительный дисбаланс между Т-регуляторными и Th2-клетками при аллергических ринитах может ассоциироваться с развитием и экспрессией аллергической астмы. БТ с помощью натуральных препаратов, регулирующих баланс Т-клеток, представляется

Таблица 2

**Режим приема комплексных биорегуляционных препаратов при лечении аллергических ринитов**

| Препарат             | Режим приема                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эуфорбиум композитум | Спрей: детям с 6 до 12 лет, а также лицам старше 12 лет и взрослым — впрыскивать по 1–2 дозы в каждую ноздрю 3–5 раз в день. Детям от 4 до 6 лет осторожно впрыскивать по 1 дозе 3–4 раза в день                              |
| Энгистол             | Таблетки: по 1 таблетке 3 раза в день рассасывать под языком за полчаса до еды или спустя 1 час после приема пищи. Курс лечения — 2–3 недели                                                                                  |
| Мукоза композитум    | Раствор для инъекций: при острых стадиях заболевания ежедневно по 1 ампуле, в течение первых 3 дней, затем 1–3 раза в неделю по 1 ампуле; при хронических заболеваниях 1–3 раза в неделю по 1 ампуле внутримышечно, подкожно. |


**Рис. 2. Действие биорегуляционных препаратов Энгистол, Эуфорбиум композитум, Мукоза композитум при аллергических ринитах**

перспективной в дополнение с использованием назальных стероидных спреев. Эффективность и профиль безопасности препаратов Энгистол, Эуфорбиум композитум, Мукоза композитум подчеркивают целесообразность их применения для комплексной терапии АР, в том числе и в педиатрии [21]. Препараты Энгистол, Эуфорбиум композитум входят в разработанный нами комплект «Аптечки для детей и родителей». Родители могут самостоятельно собрать такую аптечку для постоянного использования в домашних условиях или перед отъездом на дачу за город или в путешествие [22]. ■

**Литература**

1. Коноплева Е. В. Фармакология: учебник и практикум для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 305.
2. Астафьева Н. Г., Удовиченко Е. Н., Гамова И. В., Перфилова И. А., Наумова О. С., Кенесариева Ж. М., Вачугова Л. К., Гапон Л. К. Аллергические и неаллергические риниты:

сравнительная характеристика // Лечащий Врач. 2013. № 4. С. 10–12.

3. Снеговаяцкая М. Н., Генне Н. А., Дронов И. А., Шахназарова М. Д., Пенкина М. В. Лечение аллергических ринитов: роль топических антигистаминных препаратов // Лечащий Врач. 2014. № 4. С. 1–4.
4. Генне Н. А., Фарбер И. М., Старостина Л. С. и др. Подбор рациональных методов терапии острых инфекционных и персистирующих аллергических ринитов легкой и средней степени тяжести у детей // Участковый педиатр. 2010. № 4. С. 10–11.
5. Белоусов Ю. Б. Аллергия. Механизмы развития аллергических реакций. РМГУ, 2007.
6. Коноплева Е. В. Клиническая фармакология в 2 ч. Часть 1: учебник и практикум для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 23.
7. Мигачева Н. Б., Каганова Т. И., Аронова А. В. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями: проблемы ведения пациентов и пути их решения // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12. Т. 2. С. 78–84.

8. Барденикова С. И., Зайцева О. В., Снитко С. Ю., Довгун О. Б., Малиновская В. В., Парфенов В. В. Рациональная реабилитация детей с аллергическим ринитом при рекуррентных инфекциях респираторного тракта // Лечащий Врач. 2015. № 4. С. 15–19.
9. Коноплева Е. В. Клиническая фармакология в 2 ч. Часть 2: учебник и практикум для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 61.
10. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen) // Allergy. 2008; 63, Suppl. 86: 8–160.
11. Bousquet J., Schünemann H. J., Samolinski B. et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis (2012) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs // J. Allergy Clin. Immunol. 130 (5): 1049–1062.
12. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Oct; 140 (4): 950–958.
13. Коноплева Е. В. Фармакология: учебник и практикум для СПО. М.: Издательство Юрайт, 2017. С. 306.
14. Буц А. Р., Попович С. В. Лимфодренаж — основа биорегуляционного подхода в терапии детских заболеваний // Новости медицины и фармации. 2017. № 2 (602) С. 18–19.
15. Коноплева Е. В. Особенности применения комплексных биорегуляционных препаратов в пульмонологии // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. 2016; 1. С. 52–56.
16. Берике В. Materia Medica гомеопатических препаратов. М.: Гомеопатическая Медицина, 2000. 384 с.
17. Андраос Х. Симптоматическая терапия ринитов и синуситов // Биологическая терапия 2010. № 2. Т. 4. С. 28–30.
18. Urlea-Sch M. I. Effectiveness and tolerability of Euphorbium comp SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years // Eur J Int Med. 2009; 1: 236.
19. Oberbaum H., Glatthaar-Saalmüller B., Stolt P., Weiser M. Antiviral Activity of Engystol®: an in vitro analysis // J Altern Complement Med. 2005. Vol. 11 (5). P. 855–862.
20. Катилев А. В., Дмитриев Д. В., Дмитриева Е. Ю. Клиническая пульмонология детского возраста. Изд-е второе, доп. Винница, 2014. С. 254.
21. Синева Т. Д., Коноплева Е. В., Катюшенко Е. Д. Готовые гомеопатические лекарственные препараты: возможности применения в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10. № 6. С. 75–79.
22. Коноплева Е. В., Синева Т. Д., Катюшенко Е. Д. Детская аптечка из гомеопатических лекарственных препаратов аптечного изготовления / Инновации в здоровье нации. СПХФА, 2015. С. 280–284.

# Эуфорбиум комползитум

## Комплексная терапия ринитов и синуситов



Назальный спрей **Эуфорбиум комползитум** обладает доказанным действием при ринитах (в том числе, аллергических) и синуситах различного генеза.

Благодаря своим натуральным компонентам растительного и минерального происхождения, препарат восстанавливает функции слизистых, купирует симптомы заболевания и оказывает противовирусное действие на РС-вирусы, адено- и риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Не уступая по действенности симпатомиметикам<sup>1</sup>, **Эуфорбиум комползитум** имеет оптимальную переносимость, может назначаться детям с 4 лет и приниматься длительное время, не вызывая синдрома отмены.

При появлении первых симптомов ринита и заложенности носа рекомендуется применять спрей **Эуфорбиум комползитум** по 1-2 впрыскивания в каждую ноздрю 3-5 раз в сутки. Для детей дозировка – по 1 впрыскиванию 3-4 раза в день.

1. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005;12:24-31.

# Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей

И. В. Кошелева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
А. Р. Хасанова

ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования сывороточных уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных атопическим дерматитом в период обострения заболевания и после проведенного курса фототерапии, а также в сравнении со здоровыми донорами. Полученные результаты показали более высокие концентрации ИЛ-10 у больных атопическим дерматитом в период обострения и снижение его уровня после проведенного курса фототерапии.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, патогенез атопического дерматита, лечение атопического дерматита, интерлейкины, фототерапия.

**Abstract.** The report presents the results of the IL4 and IL10 serum levels investigation in patients with atopic dermatitis during the exacerbation of the disease and after phototherapy, as well as in comparison with healthy donors. The obtained results showed higher concentrations of IL10 in patients with atopic dermatitis during exacerbation and decrease of its level after phototherapy.

**Keywords:** atopic dermatitis, pathogenesis of atopic dermatitis, treatment of the atopic dermatitis, interleukins, phototherapy.

**А**топический дерматит (АтД) — хроническое заболевание, начинающееся в раннем детском возрасте, нередко продолжающееся в течение всей жизни и характеризующееся, как правило, стадийностью развития воспалительного процесса на коже. Заболевание сопровождается интенсивным зудом, нередко нарушающим сон и приводящим к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. АтД сопровождается симпатергической реакцией кожи (белый дермографизм) и связан с особым наследственным предрасположением к аллергии — атопией. АтД является одним из наиболее распространенных дерматозов (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний) и встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [1].

Патогенез АтД до настоящего времени во многом остается неясным, однако ведущая роль иммунных нарушений в развитии АтД не вызывает сомнений; в частности, это убедительно доказывают наблюдения за развитием АтД после пересадки костного мозга от больных с атопической предрасположенностью и у больных с тяжелыми дефектами

Т-клеточного иммунитета с синдромом Вискотта—Олдрича. Так называемое «экзематозное извержение» является особенностью синдрома и диагностическим критерием для АтД, оно резко исчезает после успешного трансплантата костного мозга, что предполагает, что иммунная дисфункция непосредственно участвует в патогенезе АтД [2].

Наиболее часто иммунные нарушения у больных АтД манифестируются эозинофилией в периферической крови, повышенным содержанием в сыворотке крови IgE, увеличением популяций CD23+ моноцитов с активированными Т-хелперами 2-го типа (продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13); сокращением популяций CD8+ лимфоцитов с активированными Т-хелперами 1-го типа (продуцирующих ИФН- $\gamma$ ); активированным состоянием макрофагов с активным синтезом гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора (ГМ-КСФ), простагландина E, ИЛ-10; повышенным содержанием растворимых молекул клеточной адгезии (E-селектин, VCAM-1, ICAM-1), катионных белков эозинофилов; повышением спонтанного выброса гистамина базофилами [3].

Интерлейкины играют важную роль на всех стадиях реализации атопических реакций. Показано, что при АтД отмечаются иммунные нарушения регуляции функциональной активности

Т-лимфоцитов. Важным звеном в патогенезе этого заболевания является сдвиг Th1/Th2-цитокинового профиля в сторону Th2-реакций [4], который сопровождается усилением секреции IgE. Показано, что ИЛ-4 и ИЛ-10 играют ключевую роль в развитии аллергического воспаления. Данные интерлейкины взаимодействуют со своими рецепторами на В-клетках и активируют синтез иммуноглобулина E (IgE) [5, 6].

ИЛ-4 синтезируется CD4 и CD8 Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами [7]. Считается, что ИЛ-4 играет важную роль в инициации иммунного ответа; выполняя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th2, предотвращая апоптоз Th2-лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа [8]. ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ . ИЛ-4 служит кофактором пролиферации неактивных В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG4. Дисрегуляция секреции ИЛ-4 является ключевой в развитии аллергической патологии. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию ИЛ-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать ИЛ-4 и ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-4 стимулирует экспрессию

<sup>1</sup> Контактная информация:  
irina@msk.org.ru

**Уровни ИЛ-4 у пациентов основной группы наблюдения до и после УФ-терапии и у пациентов контрольной группы**

Таблица 1

| Группы исследования        | Уровень ИЛ-4 до лечения, пг/мл | Уровень ИЛ-4 после лечения, пг/мл |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Основная группа, n = 35    | 0,0712 ± 0,03                  | 0,0763 ± 0,06                     |
| Контрольная группа, n = 11 | 0,058 ± 0,01                   | –                                 |

Примечание.  $P \leq 0,05$

**Уровни ИЛ-10 у пациентов основной группы наблюдения до и после УФ-терапии и у пациентов контрольной группы**

Таблица 2

| Группы исследования        | Уровень ИЛ-10 до лечения, пг/мл | Уровень ИЛ-10 после лечения, пг/мл |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Основная группа, n = 35    | 18,251 ± 6,3                    | 16,29 ± 5,3                        |
| Контрольная группа, n = 11 | 14,705 ± 1,6                    | –                                  |

Примечание.  $P \leq 0,05$ .

сосудистых молекул адгезии-1, увеличение концентрации которых происходит на поверхности эндотелиальных клеток вследствие воспалительного процесса. Сосудистые молекулы адгезии-1 обеспечивают миграцию эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления, т.е. клеточную инфильтрацию, характерную для развития последней фазы атопической реакции. При наличии островоспалительных изменений в участках кожного поражения определялось повышение продукции ИЛ-4 [9].

ИЛ-10, продуцируемый Th2, может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. ИЛ-10 подавляет продукцию ИФН- $\gamma$  Th1-цитокинового профиля; также он тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены, подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1В, ИЛ-6 и ФНО. ИЛ-10 стимулируют секрецию иммуноглобулинов В-клетками, также ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE. Основной функцией ИЛ-10 является защита тканей от повреждения при воспалении. Этот интерлейкин обладает иммунорегуляторными свойствами и относится к числу противовоспалительных; он подавляет секрецию цитокинов Т-хелперами 1-го типа, контролируя таким образом баланс Th1/Th2 и осуществляя регуляцию воспалительного ответа по принципу отрицательной обратной связи [10]. ИЛ-10 подавляет функции антиген-презентирующих клеток, а также продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, способствуя уменьшению таких симптомов АтД, как выраженный зуд, инфильтрация и гиперемия [11]. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет ИЛ-10 синергичен с ИЛ-4. У больных АтД с повышенным уровнем ИЛ-10 в коже отмечается ослабление противомикробной

защиты вследствие снижения содержания антимикробных пептидов [12], что, следовательно, повышает риск развития инфекционных осложнений на коже больных АтД.

## Основные принципы терапии АтД

Выбор терапии в каждом случае зависит от вида, тяжести и продолжительности АтД. Однако, с учетом иммунологических механизмов развития АтД, особый интерес представляют методы лечения, которые могут корректировать иммунные нарушения. Разными исследователями давно предпринимаются попытки связать возникновение и развитие иммунозависимых дерматозов с изменением уровня сывороточных уровней цитокинов. На основе полученных знаний продолжают попытки разработать новые фармацевтические лекарственные средства. Современным методом лечения тяжелых дерматозов является применение препаратов, полученных с помощью биотехнологических технологий, так называемых биологических препаратов, на фоне постоянного применения которых наступает и сохраняется выраженное клиническое улучшение или ремиссия [13]. Например, одним из таких препаратов является инфликсимаб, который активно используется для лечения псориаза. Механизм действия препарата заключается во влиянии на цитокиновый профиль Th1-типа, связанный с повышением уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  [14]. В настоящее время предпринимаются подобные попытки применения иммуномодулирующих препаратов и при лечении АтД, например Циклоспорина А, который селективно ингибирует экспрессию генов, участвующих в ранних этапах активации Т-лимфоцитов, в результате чего Т-лимфоцит прекращает синтез

ировать цитокины, не происходит пролиферации клеток и подавляется иммунное воспаление. Из-за снижения числа активных Т-лимфоцитов, которые экспрессируют рецепторы для ИЛ-2, подавляется продукция таких цитокинов, как ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-5. Однако препарат обладает рядом побочных эффектов, вследствие которых лечение им проводится только больным с рефрактерным течением болезни под строгим наблюдением специалистов [15].

Также давно известно, при АтД отмечается тенденция к улучшению в летнее время и ухудшению зимой. Еще в начале 20-х гг. прошлого века было показано, что морской климат положительно влияет на течение АтД, а в 1948 г. были изучены положительные эффекты ультрафиолетового излучения [16]. Научные достижения в фотоиммунологии и молекулярной биологии позволили объяснить механизм действия фототерапии: она воздействует на воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, клетки Лангерганса, изменяет продукцию цитокинов и обладает выраженным антибактериальным эффектом [17]. В частности, известно, что фототерапия лучами УФ-спектра, применяемая для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения АтД, способна оказывать нормализующее влияние на их иммунный статус. Установлено, что терапия низкими (5–20 Дж/см<sup>2</sup>) и средними (30–40 Дж/см<sup>2</sup>) дозами ультрафиолетового излучения УФА-1-диапазона с длиной волны 350–400 нм приводит к существенному снижению содержания CD4+ лимфоцитов и ИФН- $\gamma$  в очагах поражения кожи, что свидетельствует об иммуносупрессивном действии УФА-1-излучения [18]. Показано, что фототерапия с применением средневолнового ультрафиолетового излучения 311 нм (УФБ 311 нм) у больных псориазом приводила к достоверному снижению изначально повышенных уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , а также к повышению изначально сниженного уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что коррелировало с положительным клиническим эффектом [19]. Однако в доступной литературе не выявлено сведений о влиянии УФ-терапии на уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных АтД.

В настоящее время сведения о существенной роли ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациентов с АтД в отечественной литературе недостаточны. Также немногочисленны данные о влиянии фототерапии УФБ 311 нм на сывороточные уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных АтД.

Целью данного исследования было изучить взаимосвязь клинических проявлений и течения кожного процесса у больных АтД с сывороточными уровнями ИЛ-4 и ИЛ-10; изучить динамику сывороточных концентраций ИЛ-4, ИЛ-10 у больных АтД на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии в сочетании с УФ-терапией и оценить корреляцию эффективности терапии с уровнями изучаемых интерлейкинов.

## Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 больных АтД — 19 женщин и 16 мужчин в возрасте от 17 до 57 лет. Степень тяжести АтД устанавливалась в соответствии с клиническими критериями — «scoringatopicdermatitis» (SCORAD). У всех пациентов, включенных в исследование, диагностировано среднетяжелое течение АтД, они находились на стационарном лечении и получали стандартную терапию, адекватную обострению АтД, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с atopическим дерматитом от 2015 г. [1], в том числе пациенты получали антигистаминные препараты — хифенадин 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день — 14 дней, курс фототерапии по методике УФБ 311 нм ежедневно, всего 12 процедур на курс лечения; наружное лечение включало топические глюкокортикостероидные препараты — крем аклометазон и мазь мометазон.

Контрольную группу составили 11 практически здоровых добровольцев (без АтД), 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 25 до 40 лет.

Проводилось иммунологическое исследование: определение концентраций сывороточных уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 методом ELISA на аппарате MULTISKANGO (ThermoFisherScientific, США) с помощью тест-систем производства «Вектор-Бест» (Россия). Исследование в основной группе наблюдения проводилось дважды: при поступлении в стационар в период обострения заболевания и после проведения курса фототерапии, в контрольной группе — однократно.

## Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенного лечения к окончанию курса терапии клиническое излечение констатировано у 5 больных АтД, значительное улучшение — у 24 больных, незначительное улучшение — у 5 больных; эффект от лечения отсутствовал у 1 больного.

Результаты оценки содержания исследованных интерлейкинов в образцах сыворотки крови представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, в результате исследования показано, что у больных АтД на фоне обострения заболевания отмечается умеренное повышение сывороточной концентрации ИЛ-10; после проведенной фототерапии у пациентов с АтД уровни ИЛ-10 также значимо превышали сывороточные показатели у здоровых доноров на 9,7% (табл. 1). В отношении уровней ИЛ-4 статистически значимых различий до и после лечения выявлено не было (табл. 2).

## Заключение

Сывороточные уровни ИЛ-4 у больных АтД существенно не отличались от таковых у здоровых доноров; также существенно не изменились они на фоне проведенного лечения с включением курса фототерапии УФБ 311 нм и достигнутой клинической ремиссии — следовательно, можно предположить, что роль данного цитокина в иммунопатогенезе АтД не является ведущей и дальнейшие поиски новых терапевтических подходов к данному заболеванию следует вести в иных направлениях. В то же время анализ сывороточных уровней ИЛ-10 у пациентов с АтД показал их повышение примерно на 19,4% по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев в контрольной группе — это свидетельствует о значимости данного интерлейкина в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, приводящих к развитию АтД. Следовательно, объединенные усилия дерматологов, иммунологов и специалистов других фундаментальных и клинических специальностей следует направить на поиск возможности влияния на данный патогенетический фактор. ■

## Литература

1. Прошутинская Д. В., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом. 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.cniki.ru/docs/clinic\\_rec/boleznikozhi-i-pridatkovkozh/atopicheskiy\\_dermatit](http://www.cniki.ru/docs/clinic_rec/boleznikozhi-i-pridatkovkozh/atopicheskiy_dermatit).
2. Saurat J.-H. Eczema in primary immune-deficiencies: clues to the pathogenesis of atopical dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome // Acta Derm Venerol. 1985; Vol. 114: 125–128.
3. Сергеев А. Ю., Караулов А. В., Сергеев Ю. В. Иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. № 3. С. 10–23.

4. Саликова Т. И. с соавт. Мутации в гене филлагрина как предрасполагающий фактор развития atopического дерматита // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 3. С. 4–7.
5. Яршил А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.
6. Гималова Г. Ф., Карунас А. С., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические аспекты atopического дерматита // Медицинская генетика. 2012. № 12. 19 с.
7. Балаболкин И. И., Тюменцева Е. С. Влияние генетических факторов на развитие atopического дерматита у детей // Педиатрия. 2009 Т. 27. № 2. С. 125–129.
8. Виноградова Т. В. и соавт. Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 1.
9. Чебуркин А. А., Смолкин Ю. С. Профилактика atopического дерматита // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2004. № 1. С. 59.
10. Чистова И. Я. Роль atopии в формировании профессиональных аллергодерматозов. Автореф. дис. ... к.м.н.: 14.02.2004. М., 2013. 17 с.
11. Петрищева И. В., Цибилов Н. Н., Фефелова Е. В. Динамика интерлейкинов при atopическом дерматите в период обострения и ремиссии // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 4. С. 101–104.
12. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopical dermatitis // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 34. P. 1151–1160.
13. Кубанов А. А., Матушевская Ю. И. Опыт применения препарата Инфликсимаб в лечении больных тяжелыми формами псориаза // В помощь практикующему врачу. 2008. № 6. С. 75–80.
14. Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М., Айрапетян Н. Р. Инфликсимаб в терапии псориаза // В помощь практикующему врачу. 2005. № 5. С. 37–39.
15. Кудрявцева А. В. Циклоспорин А при atopическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 11. № 4. С. 85–90.
16. Nexman P. N. Clinical Studie's of Besnier's Prurigo. Dissertation. Copenhagen: Rosenkilde and Bagger, 1948.
17. Grundmann S. A., Beissert S. Modern aspects of phototherapy for atopical dermatitis // J Allergy (Cario). 2012; 2012: 1211797.
18. Авиденко И. Н., Кубанов А. А. Эффективность дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии у больных atopическим дерматитом // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 61–63.
19. Талыбова А. М. Ближайшие и отдаленные результаты фототерапии средневолновым ультрафиолетовым излучением 311 нм с учетом изучения иммунного статуса и морфофункционального состояния кожи больных псориазом. Автореф. дис. ... к.м.н. 14.02.2010. М., 2011. 17 с.

# Роль пробиотиков в формировании иммунитета

Т. А. Руженцова, доктор медицинских наук, профессор

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

**Резюме.** В статье представлены основные сведения о разностороннем влиянии пробиотических штаммов на формирование резистентности организма человека к различным возбудителям и иммунный ответ. Приведены данные исследований, подтверждающих влияние лакто- и бифидобактерий на заболеваемость различными острыми респираторными и кишечными инфекциями. Показано, что профилактический прием составов, содержащих изученные пробиотики или, при необходимости, поликомпонентные синбиотические комплексы, способствует адекватному функционированию иммунной системы, снижению сезонной заболеваемости у детей и взрослых.

**Ключевые слова:** бифидобактерии, иммунитет, лактобактерии, острые кишечные инфекции, острые респираторные заболевания, пробиотики.

**Abstract.** The article presents the basic information about the various effects of probiotic strains on the formation of resistance of the human body to various pathogens and immune response. The data of studies confirming the influence of lacto- and bifidobacteria on the incidence of various acute respiratory and intestinal infections are presented. It is shown that preventive administration of compositions containing studied probiotics, or, if necessary, polycomponentsynbiotic complexes, promotes adequate functioning of the immune system, reduces seasonal morbidity in children and adults.

**Keywords:** *Bifidobacteria*, immune system, *Lactobacillus*, acute intestinal infections, acute respiratory infections, probiotics.

**В** настоящее время проблема нарушений иммунного ответа организма человека выходит на одно из первых мест среди вопросов здравоохранения. Возможности активного влияния на иммунитет в современном мире не позволили снизить заболеваемость острой инфекционной патологией среди детского населения. Педиатры отмечают высокую частоту случаев респираторных и кишечных инфекций, достигающую 8 и более эпизодов в год у многих детей различного возраста [1, 2]. Среди школьников старших классов, студентов и взрослых нередко отмечается самолечение, что существенно снижает данные официальной статистики. У большинства пациентов регистрируются легкие и среднетяжелые формы, но нередки и случаи тяжелого течения, в том числе и с летальными исходами, особенно при гриппе среди больных с признаками нарушенного иммунного ответа [3, 4].

Наряду с этим в настоящее время отмечается рост числа случаев аутоиммунной патологии, которая зачастую имеет непосредственную связь с перенесенной или персистирующей инфекцией [5, 6]. Неадекватная реакция иммунной системы становится причиной старта и прогрессирования заболеваний. Вариантом нежелательного ответа иммунитета можно считать аллергические реакции, также часто регистрирующиеся сегодня среди населения различного возраста.

Одной из важных причин модификации спектра и активности патологии следует рассматривать изменение условий жизни современного человека: повышение уровня загрязненности воздуха, возможность резкой смены климатических условий, стрессы, употребление большого количества консервантов, антисептиков и антибиотиков с пищей, низкое

содержание в ней витаминов и пробиотических культур. Много сотен лет человечество активно употребляло продукты кисломолочного брожения: простоквашу, айран, кумыс, квашеную капусту, моченые яблоки и другие — в зависимости от национальных предпочтений и климатических возможностей. Эти компоненты длительно формировали микрофлору и метаболизм организма человека, принимая участие в функционировании различных органов и систем, в первую очередь пищеварительной и иммунной. Однако в настоящее время большинству городского населения такое питание стало недоступно.

На сегодняшний день роль микрофлоры для организма человека общепризнана. В ходе проведенных российских и зарубежных исследований и клинических наблюдений было показано, что микробиом следует рассматривать как отдельную систему, определяющую процессы жизнедеятельности организма и модулирующую функциональное состояние других органов и тканей [7]. Изучение свойств бактерий, присутствующих на слизистых оболочках здорового человека, показало их непосредственное влияние на формирование иммунного ответа [8, 9].

Исследования показали, что пробиотические штаммы обеспечивают резистентность организма человека за счет взаимосвязанного ряда механизмов. Первой линией можно рассматривать основные продукты метаболизма лакто- и бифидобактерий: уксусную и молочную кислоты. Они регулируют водно-солевой и кислотно-щелочной баланс, препятствуют адгезии патогенных и условно-патогенных бактерий, создают оптимальные условия для роста популяции и активности нормальной флоры [10, 11].

Помимо этого, пробиотики продуцируют бактериоцины — вещества белковой природы, непосредственно угнетающие развитие других микроорганизмов [12]. Их действие реализуется за счет деградации пептидогликана клеточной стенки,

подавления синтеза белков, ДНК или РНК, индукции автолиза патогенных или условно-патогенных бактерий и грибов.

Еще одним активным продуктом жизнедеятельности нормальной микрофлоры человека являются полисахариды (экзополисахариды), которые подавляют развитие условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, тем самым обеспечивая колонизационную резистентность, регулируют фагоцитарную активность макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов, способствуют росту бифидо- и лактобактерий [13–16].

На сегодняшний день хорошо известно, что пробиотики активно участвуют в расщеплении белков, жиров, углеводов, всасывании и синтезе витаминов, усвоении макро- и микроэлементов, необходимых для нормального функционирования иммунной системы. Поэтому очевидно, что дефицит основных компонентов нормофлоры будет закономерно сопровождаться снижением активности иммунного ответа.

Исследования показали, что пробиотические штаммы способны оказывать активизирующее и модулирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, что обеспечивает защиту как против острых кишечных инфекций, так и против инфекций респираторного тракта [17]. D. Paineau и соавт. подтвердили, что употребление пробиотиков в количестве  $2 \times 10^{10}$  КОЕ в сутки у здоровых добровольцев ускоряет выработку иммуноглобулина IgG и повышает его концентрацию в ответ на введение оральной вакцины против холеры, по сравнению с группой, получавшей плацебо [18].

По данным R. Nimalatha и соавт., частота случаев диареи среди детей дошкольного возраста (2–5 лет), получавших в течение 9 месяцев *Lactobacillus paracasei* LPC-37 или *Bifidobacterium lactis* HN019, была достоверно ниже: 11,7% и 8,4% соответственно по сравнению с 16,9% у принимавших плацебо. Эпизоды лихорадки также были реже на фоне приема лактобактерий — 7% и бифидобактерий — 7,3%, в то время как в группе сравнения, не получавшей пробиотиков, — 11,5% [19]. По данным лабораторных анализов, содержание фекального IgA и сывороточного ИЛ-8 было значительно ниже среди участников, получавших *Bifidobacterium lactis*, по сравнению с детьми, принимавшими плацебо.

Исследование G. Leyer и соавт. показало, что прием детьми *Lactobacillus acidophilus* NCFM или *Lactobacillus acidophilus* NCFM в комбинации с *Bifidobacterium lactis* Bi-07 дважды в день в течение 6 месяцев снижает частоту возникновения лихорадки на 53,0% и 72,7% соответственно, кашля — на 41,4% и 62,1%, насморка — на 28,2% и 58,8%. Применение пробиотиков в течение 6 месяцев приводило к снижению частоты острых респираторных заболеваний на 68,4% для одного штамма и на 84,2% для двух [20].

Добавление к питанию пожилых людей в течение 4 недель сыра, обогащенного *Lactobacillus rhamnosus* HN001 или *Lactobacillus acidophilus* NCFM, в исследовании F. Ibrahim и соавт. показало, что прием пробиотиков увеличивает активность фагоцитоза и количества NK-клеток [21]. Улучшение фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов при применении бифидобактерий было показано и в исследовании S. Maneerat с соавт. [22].

Другие работы подтвердили, что лактобактерии активизируют макрофаги, модулируют синтез интерферонов, иммуноглобулинов и цитокинов [23–26].

Большое количество исследований было посвящено изучению влияния на частоту острых респираторных и кишечных инфекций *Lactobacillus reuteri*. Было показано, что прием этой

разновидности полезных бактерий снижал заболеваемость до 10,6% по сравнению с 26,4% среди получавших плацебо. При этом число дней нетрудоспособности уменьшилось до 0,4% на фоне приема пробиотика, тогда как в группе сравнения эта цифра составила 0,9% [27].

Детальное исследование свойств *Lactobacillus reuteri* позволило сделать вывод о продукции этой бактерией особого антимикробного вещества — реутерина, который, по-видимому, индуцирует окислительный стресс — дисбаланс между продукцией активного кислорода и способностью микроорганизма связывать промежуточные токсичные молекулы, что приводит к ингибированию патогена и последующей гибели [28]. Было показано активное действие этих лактобактерий против листерий, кампилобактера, клостридий, стафилококков, стрептококков, шигелл, сальмонелл, хеликобактера и других возбудителей [29]. *Lactobacillus reuteri* ингибируют адгезию как бактерий, так и вирусов, к эпителиальным клеткам в результате модуляции продукции секреторного иммуноглобулина А и Т-хелперов, нейтрализуют вырабатываемые патогенами токсины [30]. Т-лимфоциты (CD4+) координируют иммунный ответ на различные инфекционные агенты, активируют другие иммунокомпетентные клетки, способствуют адекватной выработке цитокинов. Активированные Т-клетки способствуют элиминации патогенных бактерий и инфицированных вирусами клеток. Помимо этого, прием *Lactobacillus reuteri* способствует увеличению количества В-лимфоцитов (CD20+), являющихся продуцентами иммуноглобулинов.

Выраженными антимикробными и иммуномодулирующими свойствами обладает и *Lactobacillus plantarum*, которая встречается в норме в слюне, в толстой кишке и других органах человека, способствует пищеварению, является компонентом натурального кисломолочного брожения. Способность *Lactobacillus plantarum* противодействовать патогенной флоре была также подтверждена в проведенных исследованиях [31].

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений многокомпонентное положительное влияние на функционирование иммунной системы лакто- и бифидобактерий. Очевидно, что сформировавшаяся за много лет потребность в пробиотических штаммах организма человека в настоящее время значительно превышает поступление с продуктами питания, что обуславливает высокую восприимчивость большинства населения к инфекционным заболеваниям. Высокая частота эпизодов острых респираторных и кишечных инфекций должна рассматриваться как показание для назначения пробиотиков. Предпочтение должно отдаваться хорошо известным и изученным штаммам.

Среди большого числа различных пробиотических составов наиболее безопасными и исследованными следует считать монокомпонентные, содержащие *Lactobacillus reuteri* *Protectis*: БиоГая (биологически активная добавка) капли для детей с рождения и БиоГая таблетки для детей с 3 лет. В большинстве случаев для профилактики повторных эпизодов острых инфекционных заболеваний достаточно однократного приема в рекомендуемой дозе: 5 капель или 1 таблетка, содержащей 100 миллионов живых микроорганизмов. Увеличение суточной дозы может быть необходимо при признаках серьезных дисбиотических нарушений: например, при антибиотик-ассоциированной диарее, кандидозе.

При выраженных признаках дефицита лакто- и бифидобактерий у часто болеющих детей и взрослых, обычно сопровождающихся нарушениями пищеварительной функции, первым средством

выбора будут комплексные составы с повышенным содержанием живых бактерий. Среди них можно рекомендовать Флувир (биологически активная добавка), содержащий *Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus plantarum* LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LP04, *Lactobacillus rhamnosus* LP05, *Bifidobacterium lactis* BS01 и пребиотик — фруктоолигосахариды, что позволяет относить его к синбиотикам. Пребиотический компонент в этом составе содержит молекулу, состоящую из глюкозы и 2–4 мономеров фруктозы, которая способствует развитию нормофлоры, но при этом подавляет рост патогенных микроорганизмов. Состав разрешен для применения с первого месяца жизни. В 1 дозе (1 саше) содержится 15 млрд пробиотических бактерий.

Длительность профилактического курса, как правило, должна составлять 4 недели, а при необходимости — дольше.

## Выводы

Пробиотические штаммы принимают участие в формировании иммунного ответа и резистентности организма человека к распространенным острым респираторным и кишечным инфекциям. Дефицит лакто- и бифидобактерий у населения способствует росту числа эпизодов инфекционных заболеваний. Профилактический прием составов, содержащих изученные пробиотики или, при необходимости, поликомпонентные синбиотические комплексы, способствует адекватному функционированию иммунной системы, снижению сезонной заболеваемости у детей и взрослых. ■

## Литература

1. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Еришов Ф. И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: руководство для врачей / Под ред. Еришова Ф. И. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 160 с.
2. Миндлина А. Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. № 10. С. 30–33.
3. Львов Н. И., Лихопоев В. П. Острые респираторные заболевания: руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. 4-е изд., доп. и перер. СПб: Фолиант, 2011. 2 (III). С. 7–122.
4. Свистунова Н. В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2014. 24 с.
5. Aatae R. A., Golmohammadi R., Alishiri G. H., Mimejad R., Najafi A., Esmaeili D., Jonaidi-Jafari N. Simultaneous Detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma arthritidis* in Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis by Multiplex PCR // Arch Iran Med. 2015. Vol. 18 (6). P. 345–350.
6. Lawson C. M. Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis // Cell. Moll. Life. 2000. Vol. 57. P. 552–560.
7. Шумилов П. В., Асмолова Г. А., Продеус А. П., Мазанкова Л. Н. Роль микробиоценоза в становлении здоровья // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2015. № 4–5 (41). С. 6–10.
8. Хавкин А. И. Микробиоценоз пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. 416 с.
9. Балаболкин И. И. Атопический дерматит у детей: пособие для врачей. М.: Диджитал Экспресс, 2006. 47 с.
10. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Дис. ... д.м.н. М., 2003. 299 с.
11. Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome // Adv Exp Med Biol. 2016. Vol. 902. P. 33–44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3.
12. Дышлюк, Л. С., Кригер О. В., Миленцева И. С. и др. Введение в направление. Биотехнология: учебное пособие. Кемерово: КемТИПП, 2014. 157 с.
13. Харитонов Л. А. Микробиоценоз кишечника у детей и пути его коррекции // Русский медицинский журнал. 2007. № 21. С. 1578.






15 млрд живых бактерий

# Fluvir

Флувир



Биотерапевтический синбиотик, способствующий повышению общей сопротивляемости организма к вирусным и бактериальным инфекциям

## ФЛУВИР

### ПРИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Современная технология микроэнкапсулирования\* обеспечивает наличие 15 млрд живых бактерий, способных к быстрой колонизации кишечника.

1 саше Флувир в день - детям с 1-го месяца и взрослым для формирования адекватного и стойкого иммунного ответа



\*запатентованная технология производителя

 **Delta Medical**  
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ В РФ:  
Представительство АО Дельта Медикал Промоушнз АГ (Швейцария),  
123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр.1, тел. +7 (495) 981 53 54, delta-medical.ru.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

14. Ивашкина Н. Ю., Ботина С. Г. Оригинальный отечественный пробиотик аципол: молекулярно-биологические и метаболические характеристики // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009. № 2 (19). С. 58–64.
15. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016. Vol. 30 (1). P. 17–25. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
16. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // Microbial Ecol. Health Dis. Suppl. 2000. Vol. 2. P. 240–246.
17. Погожева А. В., Шевелева С. А., Маркова Ю. М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека // Лечащий Врач. 2017. № 5. С. 67–75.
18. Paineau D., Carcano D., Leyer G., Darquy S., Ahyakanian M. A., Simoneau G., Bergmann J. F., Brassart D., Bornet F., Ouwehand A. C. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008. Vol. 53 (1). P. 107–113. DOI: 10.1111/j.1574–695 X.2008.00413.x.
19. Hemalatha R., Ouwehand A. C., Forssten S. D., Geddan J. J. B., Mamidi R. S., Bhaskar V., Radhakrishnaet K. V. A Community-based Randomized Double Blind Controlled Trial of Lactobacillus paracasei and Bifidobacterium lactis on Reducing Risk for Diarrhea and Fever in Preschool Children in an Urban Slum in India // Eur. J. Nutr. Food Safety. 2014. Vol. 4 (4). P. 325–341. DOI: 10.9734/EJNFS/2014/8280.
20. Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E., Cheryl R., Ouwehand A. C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children // Pediatrics. 2009. Vol. 124 (2). P. e172–e179. DOI: 10.1542/peds.2008–2666.
21. Ibrahim F., Ruvio S., Granlund L., Salminen S., Viitanen M., Ouwehand A. C. Probiotics and immunosenescence: cheese as a carrier // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010. Vol. 59. P. 53–59.
22. Maneerat S., Lehtinen M. J., Caroline E. C., Forssten S. D., Alhoniemi E., Tiphaine M., Yaqoob P., Ouwehand A. C., Rastall R. A. Consumption of Bifidobacterium lactis Bi-07 by healthy elderly adults enhances phagocytic activity of monocytes and granulocytes // J Nutr Sci. 2013. Vol. 2. P. 1–10. DOI: 10.1017/jns.2013.31.
23. Wang K. Y., Li S. N., Liu C. S., Perng D. S., Su Y. C., Wu D. C., Jan C. M. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori // Am J Clin Nutr. 2004. Vol. 80. P. 737–741.
24. Martins F. S., Silva A. A., Vieira A. T., Barbosa F. V., Arantes R. M., Teixeira M. M., Nicoli J. R. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties // Arch Microbiol. 2009. Vol. 191. P. 623–630.
25. Collado M. C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus // Lett Appl Microbiol. 2007. Vol. 45 (4). P. 454–460.
26. Кузнецова М. А. Состояние толстой кишки у детей с аллергическими заболеваниями. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2003. 24 с.
27. Tubelius P., Stan V., Zachrisson A. Increasing work-place heal thinness with the probiotic Lactobacillus reuteri: A randomized, double-blind placebo-controlled study // Environmental Health: A Global Access Science Source. 2005. Vol. 4. P. 25.
28. Schaefer L., Auchtung T. A., Hermans K. E., Whitehead D., Borhan B., Britton R. A. The antimicrobial compound reuterin (3-hydroxypropionaldehyde) induces oxidative stress via interaction with thiol groups // Microbiology. 2010. Vol. 156. P. 1589–1599. DOI: 10.1099/mic.0.035642–0.
29. Cleusix V., Lacroix C., Vollenweider S., Duboux M., Le Blay G. Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by Lactobacillus reuteri against intestinal bacteria // BMC Microbiol. 2007. Vol. 7 (1). P. 101.
30. Valeur N., Engel P., Carbajal N., Connolly E., Ladefoged K. Colonization and Immunomodulation by Lactobacillus reuteri Protectis in the Human Gastrointestinal Tract // Appl Environ Microbiol. 2004. Vol. 70. P. 1176–1181.
31. Соболева А. В., Колобов А. А., Гришина Т. В. Хромато-масс-спектрометрический анализ антимикробных пептидов из культуры Lactobacillus Plantarum 8 PA-3 // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 620.

## «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Подписывайся на бесплатный дайджест.  
Будь в курсе событий в медицине!



App Store

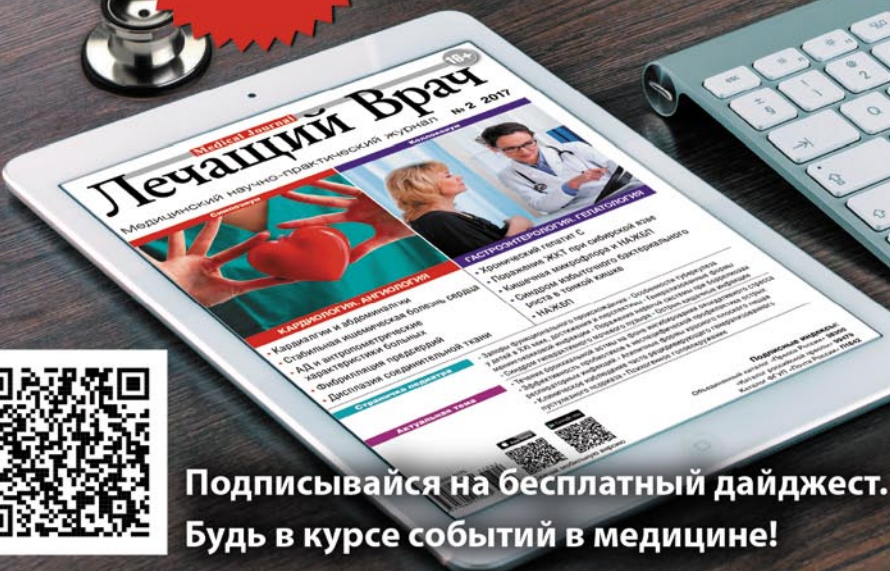


Google play

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

ОДОБРЕНО  
ВАК

Реклама



# Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей

Ю. Г. Зайцева

Е. Г. Халева

М. В. Жданова, кандидат медицинских наук

Г. А. Новик<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Диагностика и лечение пищевой аллергии у детей является одной из насущных проблем практической медицины. Несмотря на изученность проблемы, нередко клинические проявления пищевой аллергии неправильно трактуются и неадекватно лечатся. Целью данной статьи является описание ключевых механизмов формирования пищевой аллергии. В статье даны современные представления о IgE- и не-IgE-зависимой пищевой аллергии. Обсуждаются перспективные методы лабораторной диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии.

**Ключевые слова:** не-IgE-зависимая пищевая аллергия, пищевая толерантность, свободные легкие цепи иммуноглобулинов.

**Abstract.** Diagnosis and treatment of food allergies in children is one of the pressing problems of practical medicine. Despite the study of the problem, often the clinical manifestations of food allergies are wrong and inadequately treated. The purpose of this article is to describe the key mechanisms for the formation of food allergies. The article presents modern ideas about IgE and non-IgE-dependent food allergies. Perspective methods of laboratory diagnostics of non-IgE-dependent food allergy are discussed.

**Keywords:** non-IgE-dependent food allergy, food tolerance, free light chains of immunoglobulins.

**А**ллергическая патология является актуальной проблемой современной медицины [1, 2]. Наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний по всему миру. Под термином «пищевая аллергия» подразумевают неблагоприятные реакции, связанные со специфическим иммунным ответом организма на пищевые продукты [3]. Пищевая сенсibilизация развивается, как правило, в первые годы жизни. В большинстве случаев выраженные аллергические реакции к пищевым продуктам исчезают по мере взросления, что актуально для большинства аллергенов, таких как аллергены коровьего молока, куриного яйца, злаковых и др. Такое явление можно объяснить индукцией оральной толерантности [4]. Пищевая аллергия (ПА) в основном проявляется кожным и кишечными синдромами. В этой гетерогенной группе заболеваний с учетом механизма развития различают IgE-зависимую и не-IgE-зависимую ПА, а также смешанный тип (табл.). К возможным не-IgE-механизмам следует отнести II и IV тип реакции, согласно классификации Джелла и Кумбса (1968) [4, 5], а также недавно описанный вариант гиперчувствительности немедленного типа с образованием свободных легких цепей и ламбда-цепей иммуноглобулинов (СЛЦλ) [6].

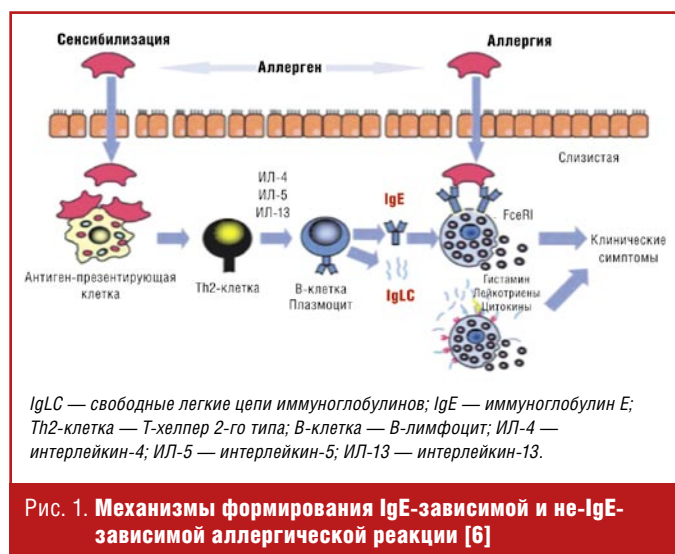
Как правило, IgE-зависимая ПА отличается острым началом, что в наиболее тяжелом проявлении выражается в форме анафилаксии. Не-IgE-зависимая ПА характеризуется постепенным началом и продолжительными симптомами, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Особенности развития не-IgE-обусловленных пищевых реакций predisполагают к их разнообразному течению, сходному с гиперчувствительностью немедленного типа. В раннем возрасте преобладает не-IgE-опосредованная ПА с частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, клинические проявления которого широко варьируют от младенческих колик, повторной рвоты, запоров до кровавой диареи и гиповолемии. Тем не менее жизнеугрожающие осложнения при не-IgE-зависимой ПА редки и в большинстве случаев прогноз при этой форме ПА благоприятный [8, 9].

| Классификация пищевой аллергии в зависимости от клинко-патогенетических механизмов [7]    |  | Таблица |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|
| <b>IgE-опосредованные реакции</b>                                                         |  |         |
| Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце) |  |         |
| Крапивница/ангиоотек                                                                      |  |         |
| Риноконъюнктивит/астма                                                                    |  |         |
| Гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи                                     |  |         |
| Анафилаксия                                                                               |  |         |
| Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой                     |  |         |
| <b>Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции</b>                                   |  |         |
| Атопический дерматит                                                                      |  |         |
| Эозинофильная гастроинтестинальная патология                                              |  |         |
| <b>Не-IgE-опосредованная пищевая аллергия</b>                                             |  |         |
| Индуцированный пищей проктит, проктocolит и энтероколит                                   |  |         |
| Индуцированная пищей энтеропатия                                                          |  |         |

Патофизиологические основы не-IgE-обусловленных аллергических реакций, индуцированных пищевыми протеинами, недостаточно выяснены. Предполагается, что в этих процессах имеет значение стимуляция Т-клеток слизистой оболочки кишечника, дисбаланс ФНО-α и ФНО-β с гиперпродукцией последнего и выработка ИЛ-5, приводящего к миграции эозинофилов. Не-IgE-зависимый иммунный ответ также может приводить к активации мастоцитов. Развитию иммунного ответа, как и в случае формирования IgE-опосредованной аллергии, сопутствует срыв механизмов пищевой толерантности [10–14].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе различных типов ПА, существенно отличаются (рис. 1). При первичном попадании пищевого аллергена в организм, например оральным или перкутаным путем, происходит презентация антигенных детерминант аллергена чувствительным клеткам (например, дендритным). При этом активируются наивные Т-хелперы, что стимулирует функциональную активность В-лимфоцитов в локальных лимфатических узлах, как правило, в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфоузлах, и запуск механизмов иммунной толерантности либо сенсibilизации.

<sup>1</sup> Контактная информация: ga\_novik@mail.ru



Дендритные клетки играют в этих событиях центральную роль. Истощающая характеристика процессам, регулирующим данные механизмы, в настоящее время еще не дана [9]. В возникновении пищевой толерантности важную роль играет присутствие ретиноевой кислоты и продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ , что влияет на формирование толерогенных Treg-клеток. В-клетки способны продуцировать sIgA, обладающий нейтрализующей антигенные эпитопы активностью. Если для индукции толерантности не возникают необходимых условий, происходит сенсибилизация пищевым аллергеном. При этом высвобождаются эпителиальные цитокины: ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП) и ИЛ-25, что опосредованно стимулирует дифференцировку Th0 по Th2-типу. Образовавшиеся Th2-клетки выделяют ряд цитокинов аллергического воспаления, таких как ИЛ-5, ответственный за хемотаксис эозинофилов, а также ИЛ-4 и ИЛ-13, вызывающие переключение на продукцию IgE-изотипа в В-клетках. sIgE связываются с Fc-гамма-RI на поверхностях базофилов и тучных клеток. При последующем контакте с данным пищевым аллергеном возникает активация и дегрануляция этих клеток с высвобождением провоспалительных факторов. Исследования свидетельствуют о том, что пищевой антиген должен попасть в общую циркуляцию для возникновения иммунного ответа. Так реализуется IgE-обусловленный аллергический иммунный ответ [6, 7, 11].

Путь активации тучных клеток, осуществляемый в процессе IgE-зависимого иммунного ответа, является наиболее изученным. Однако установлено существование другого пути, в котором принимают участие СЛЦ $\lambda$ . Этот способ может играть роль в не-IgE-опосредованной аллергической патологии [6, 14].

В 2000–2010-х гг., в процессе разработки модели кожной чувствительности и гиперчувствительности замедленного типа на мышах, T.Groot Kormelink и соавт. (2009) было обнаружено, что в этих процессах играют роль тучные клетки, которые подвергались частичной дегрануляции. В результате изучения медиаторов, приводивших к частичной дегрануляции, был выявлен фактор, показавший высокую специфичность, сравнимую со специфичностью антител, приводящий к образованию В-клеток в образце. Дальнейшие исследования показали, что существует альтернативный путь активации тучных клеток: поликлональные легкие цепи иммуноглобулинов в сочетании с антигеном активируют тучные клетки напрямую, без участия комплемента, аналогично тому, как это делают IgE-антитела. В опытах *in vivo* была вызвана специфическая местная кож-

ная чувствительность к гаптен-специфичным свободным легким цепям иммуноглобулинов. Эта чувствительность имела дозозависимый характер и была сопоставима с ответом, вызываемым после сенсибилизации с гаптен-специфичными IgE. В экспериментах не было показано способности тяжелых цепей иммуноглобулинов активировать тучные клетки [14].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов определяются в размере 22–27 и 44–55 кДа, что означает, что они не связаны ковалентно с тяжелыми цепями, а присутствуют в свободной форме в виде моно- и димерной конформации соответственно. Как было установлено, СЛЦ-зависимая гиперчувствительность опосредована тучными клетками, хотя механизм, которым СЛЦ $\lambda$  выполняет свою функцию, до настоящего времени не выяснен и специфический рецептор к ним полностью не охарактеризован. СЛЦ продуцируются В-клетками. В клетках млекопитающих образуется два типа легких цепей: каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ). Их соотношение специфично для каждого вида, а продукция независима от продукции тяжелых цепей. Норма характеризуется 10–40% гиперпродукцией легких цепей по отношению к тяжелым. В экстрацеллюлярном пространстве существует пул свободных легких цепей. Регуляция продукции легких цепей еще изучается [15].

СЛЦ определяются в различных биологических жидкостях, в т.ч. в сыворотке и моче, в преобладающем количестве в виде мономеров, а также встречаются димерные и полимерные формы. Концентрация СЛЦ $\lambda$  низкая при рождении и постепенно увеличивается с возрастом. Нормальные уровни СЛЦ в сыворотке крови у здоровых взрослых — около 3,3–19,4 мг/л для  $\kappa$  и 5,7–26,3 мг/л для  $\lambda$ , но они сильно зависят от оборудования и калибровочных стандартов. Содержание и соотношение моноклональных СЛЦ $\kappa$  и СЛЦ $\lambda$  в сыворотке крови является важным диагностическим критерием при моноклональных гаммапатиях. Как и тяжелые цепи, легкие цепи содержат С-конечный постоянный регион и N-конечный переменный регион (с которым связывается антиген). Выводятся СЛЦ $\lambda$  почками, улавливаясь клетками проксимального тубулярного эпителия. При опухолях антител-продуцирующих плазматических клеток в моче секретируется повышенное количество свободных легких цепей иммуноглобулинов, что приводит к нарушению функции почек [16, 17].

Недавние исследования свидетельствуют о значимой роли СЛЦ $\lambda$  в аллергической патологии. СЛЦ $\lambda$  показали переменную аффинность. В опытах имелись затруднения в определении специфических СЛЦ $\lambda$  в биологических жидкостях, что может быть связано с их низкой аффинностью, невысокой концентрацией и кратким периодом полужизни [14].

Диетотерапия является неотъемлемой частью лечения и, согласно клиническим рекомендациям, назначается на дли-



тельный срок. Алгоритм постановки диагноза включает в себя подробный сбор анамнеза, анализ клинической картины заболевания, проведение дополнительных лабораторных методов выявления сенсибилизации и проведение элиминационно-провокационных тестов. В связи с этим возрастают требования к точности диагностики. Выявлению IgE-зависимой ПА, наряду с наличием характерного клинического паттерна, способствует ряд стандартных методов, таких как кожные прик-тесты и определение уровней sIgE [18]. Согласно Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA), нормальный уровень специфического IgE к белкам коровьего молока и отрицательный кожный прик-тест (папула < 3 мм) с коровьим молоком у детей с доказанной аллергией к белкам коровьего молока (элиминационно-провокационный эффект) свидетельствует в пользу не-IgE-опосредованной аллергии [4].

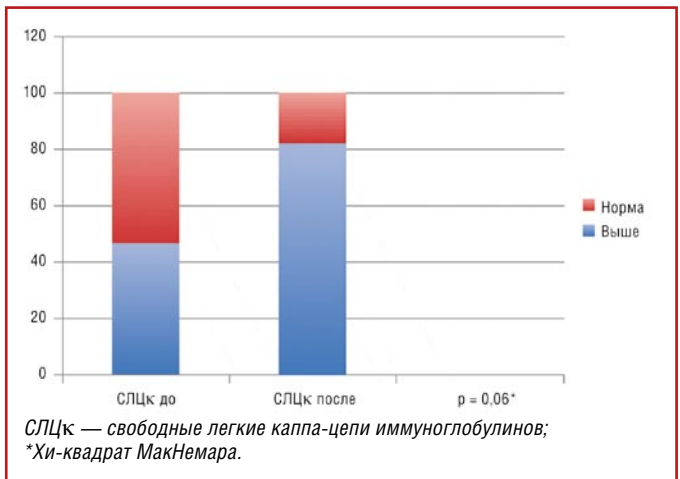
При не-IgE-обусловленной форме ПА эти методы неинформативны. Кроме того, определение sIgE в сыворотке крови, к сожалению, не всегда позволяет практикующему врачу с высокой точностью выявить спектр сенсибилизации, так как возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты (рис. 2). Также широко используются в диагностических целях элиминационно-провокационные тесты (оральный пищевой провокационный тест (ОППТ), в идеале — двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПППТ)), которые полезны в выявлении ПА в целом, однако не позволяют разграничить формы ПА. Кроме того, в нашей стране отсутствует разрешенный к применению в широкой клинической практике валидизированный протокол проведения провокационного теста.

На данный момент не существует общепризнанных методов, позволяющих диагностировать не-IgE-зависимую ПА. Отсутствие таких способов затрудняет изучение данного типа ПА. В связи с этим определение специфических свободных легких цепей иммуноглобулинов ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) является перспективным методом лабораторной диагностики пищевой сенсибилизации.

В опубликованных нами ранее результатах изучения СЛЦ $\lambda$  у 43 детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ), протекавшей в виде тяжелых кожных и/или гастроинтестинальных проявлений, было показано достоверное снижение уровня  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей ( $p = 0,02$ ) у детей на фоне элиминации и использования аминокислотной смеси (Neocate LCP) [19]. Именно у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ отмечалось достоверное снижение СЛЦ $\kappa$  на фоне использования в диете аминокислотной смеси (рис. 3).

## Заключение

Пищевая аллергия — это полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежит наследственная предрасположенность к определенным способам иммунного реагирования. Расшифровка IgE-зависимых и не-IgE-зависимых механизмов пищевой аллергии позволяет врачу выявить спектр сенсибилизации, прогнозировать длительность элиминации и время расширения диеты. Отсутствие лабораторных методов подтверждения не-IgE-зависимых механизмов аллергической реакции существенно затрудняет достижения эффекта от лечения. Свободные ( $\kappa$  и  $\lambda$ ) легкие цепи иммуноглобулинов, согласно последним научным данным, могут принимать участие в патогенезе не-IgE-зависимых аллергических реакций путем прямой активации тучных клеток. Иммуноферментный анализ при определении СЛЦ $\lambda$  в сыворотке крови пациентов с пищевой аллергией в настоящее время является перспективным методом лабораторной диагностики сенсибилизации. Требуются дальнейшие исследования СЛЦ $\lambda$  у детей с пищевой аллергией с целью изучения их клинического значения. ■



**Рис. 3. Уровень (в %) свободных легких к-цепей иммуноглобулинов в начале исследования и через 6 месяцев элиминационной диеты у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, получающих аминокислотную смесь**

## Литература

1. Намазова-Баранова Л. С. и др. Аллергия у детей: от теории к практике (монография) / Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: СПР, 2010–2011. 668 с.
2. Boyce J., Assad A., Burks A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NAID-sponsored expert panel // J. Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (6): S1–S58.
3. Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // J Allergy Clin. Immunol. 2012; 129: 906–920.
4. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. J., Bahna S. L., von Berg A., Beyer K. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // World Allergy Organ J. 2010; 3: 57–61.
5. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist // World Allergy Organization J. 2015; 8: 37.
6. Betty van Esch. 'Cows milk allergy: Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. Utrecht, the Netherlands, 2011.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., duToit G., Eigenmann P. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. 2014; 69. 8: 1008–1025.
8. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. Inflammation and Allergy // Drug Targets. 2008; 7 (3): 173–180.
9. Новик Г. А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012, № 1, с. 16–25.
10. Savilahti E. M. Cow's milk allergy and the development of tolerance. Academic dissertation, Univ. for children and Adolescents, Helsinki, Finland, 2010.
11. Sharon Chinthrajah R., Hernandez Joseph D., Boyd Scott D., Galli Stephen J., Nadeau Kari C. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance // J Allergy Clin Immunol Apr. 2016; 137 (4): p. 984–997.
12. Новик Г. А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока // Лечащий Врач. 2014. № 6. С. 55–61.
13. Meyer R., Fleming C., Ortega-Dominguez G. et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit // World Allergy Organ. J. 2013; 6: 3.
14. Tom Groot Kormelink. Immunoglobulin free light chains in inflammatory diseases. Utrecht University, the Netherlands, 2011. 240 p.
15. Katzmann Jerry. Serum free light chain specificity and sensitivity: a really check // A. Clin Chem. 2006, Sep; 52 (9): 1638–1639.
16. Meng C., Sha J., Li L., An L., Zhu X., Meng X., Zhu D., Dong Z. The expression and significance of immunoglobulin free light chain in the patients with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis // Am. J. Rhinol. Allergy. 2014, Jul-Aug; 28 (4): 302–307.
17. Kayserova J., Capkova S., Skalicka A., Vernerova E., Polouckova A., Malinova V., Bartunkova J., Sediva A. Serum immunoglobulin free light chains in severe forms of atopic dermatitis. 2010 Apr; 71 (4): 312–316.
18. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Новик Г. А., Петровская М. И. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белок коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? // Педиатрическая фармакология. 2015, № 3, с. 345–353.
19. Новик Г. А., Халева Е. Г., Жданова М. В., Бычкова Н. В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // Вестник РАМН. 2016, 71 (6), с. 446–457.

Таблица

**Взаимодействие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с антигипертензивными препаратами (АГП)\***

| НПВП     | АГП                                           | Результаты взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все НПВП | Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента | <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение токсичности обоих препаратов: ухудшение функции почек, особенно у лиц пожилого возраста и обезвоженных</li> <li>Снижение эффективности антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках</li> </ul>                                                          |
|          | Блокаторы рецепторов ангиотензина II          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение токсичности обоих препаратов: ухудшение функции почек, особенно у лиц пожилого возраста и обезвоженных</li> <li>Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках</li> <li>Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия</li> </ul> |
|          | Антагонисты кальция                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не взаимодействуют</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|          | Тиазидные диуретики (ТД)                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>НПВП увеличивают, а ТД снижают уровень сывороточного калия, эффект данного взаимодействия не ясен</li> <li>ТД могут увеличивать концентрацию НПВП в крови, так как препараты конкурентно экскретируются в почечных канальцах</li> </ul>                                                                                                    |
|          | Петлевые диуретики (ПД)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>НПВП увеличивают, а ПД снижают уровень сывороточного калия, эффект данного взаимодействия не ясен</li> <li>Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках</li> </ul>                                                                                        |
|          | Бета-адреноблокаторы                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение антигипертензивного эффекта на уровне фармакодинамического взаимодействия, снижение синтеза простагландинов в почках</li> <li>Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия</li> </ul>                                                                                                                            |

\* Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Лечащий Врач. 2016. № 7.

Таблица

**Взаимодействие НПВП с препаратами, применяемыми при ИБС\***

| НПВП     | Группа препаратов                                                | Результаты взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все НПВП | Антитромботические (клопидогрел)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение эффекта обоих препаратов, за счет фармакодинамического синергизма</li> </ul>                                                                                                                             |
|          | Антитромботические (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК)) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ибупрофен снижает эффекты АСК</li> <li>АСК может увеличивать эффекты других НПВП, за счет конкурентной экскреции в почечных канальцах</li> <li>АСК и другие НПВП увеличивают уровень сывороточного калия</li> </ul> |
|          | Ингибитор I <sub>f</sub> -каналов                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не взаимодействуют</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
|          | Донаторы оксида азота                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не взаимодействуют</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
|          | Активатор К-каналов                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не взаимодействуют</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |

\* Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Лечащий Врач. 2016. № 7.

Таблица

**Взаимодействие НПВП с антиаритмическими препаратами и антикоагулянтами\***

| НПВП     | Препарат   | Результаты взаимодействия                                                                                                                                                                                   |
|----------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Все НПВП | Амиодарон  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Усиление эффекта НПВП, за счет взаимодействия на уровне метаболизма с участием изофермента CYP2C9</li> </ul>                                                         |
|          | Дронедарон | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не взаимодействуют</li> </ul>                                                                                                                                        |
|          | Соталол    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение эффекта соталола на уровне фармакодинамического антагонизма</li> <li>Оба препарата увеличивают уровень сывороточного калия</li> </ul>                       |
|          | Дигоксин   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Обе группы препаратов увеличивают уровень сывороточного калия</li> <li>Увеличение концентрации дигоксина в крови, за счет снижения его почечной экскреции</li> </ul> |
|          | Варфарин   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение риска кровотечений</li> </ul>                                                                                                                              |
|          | НОАК       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение риска кровотечений</li> </ul>                                                                                                                              |

\* Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Лечащий Врач. 2016. № 7.

# Приверженность лечению: влияние на качество жизни и риск повторных переломов у женщин в постменопаузе, перенесших остеопоротический перелом

О. В. Добровольская<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Н. В. Торопцова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

**Резюме.** В когорте женщин в постменопаузе, перенесших остеопоротические переломы различных локализаций, изучена приверженность антиостеопоротическому лечению и оценено ее влияние на динамику качества жизни и риск новых переломов в ходе 3-летнего наблюдения. Установлено, что приверженность лечению в течение трех лет составила 20%. Качество жизни у больных, получавших антиостеопоротическое лечение, восстанавливалось достоверно быстрее, а риск повторных переломов у пациентов, не получавших терапию, был в 3,5 раза выше.

**Ключевые слова:** постменопауза, постменопаузальный остеопороз, остеопоротические переломы, качество жизни, приверженность, риск перелома.

**Abstract.** In cohort of women in menopause after osteoporotic fractures of different localizations, adherence to anti-osteoporotic treatment was studied, and its influence on changes in life quality and risk of new fractures in the course of 3-year follow-up period was evaluated. It was defined that adherence to the treatment during 3 years accounted for 20%. Life quality in those patients who got anti-osteoporotic treatment, was recovered authentically faster, and the risk of repeated fractures in the patients who didn't get the therapy, was 3.5 times higher.

**Keywords:** post-menopause, post-menopausal osteoporosis, osteoporotic fractures, life quality, adherence, fracture risk.

**Н**епрекращающийся интерес к остеопорозу (ОП) в настоящее время связан с большой многогранностью проблемы: внимание исследователей привлекают не только поиски новых лекарственных препаратов, улучшающих состояние костной ткани, но и такие аспекты, как новые диагностические возможности, приверженность лечению с точки зрения длительной терапии хронических заболеваний, влияние ОП и его осложнений на качество жизни (КЖ), прогнозирование

риска остеопоротических переломов (ОП-переломов) и оценка фармакоэкономических аспектов. Все эти вопросы приобретают новые оттенки с учетом увеличения продолжительности жизни населения и необходимостью продления активного долголетия. Данная статья посвящена влиянию переломов, связанных с ОП, на качество жизни и риск их повторного возникновения.

КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия [1]. Этот показатель в современной медицине рассматривается как отра-

жение воздействия патологического процесса на человека, а его динамика во многих исследованиях служит для оценки эффективности лечения. Как известно, снижение минеральной плотности кости (МПК) и нарушения ее строения, составляющие сущность ОП, ведут к легкому возникновению переломов при незначительном травматическом воздействии. Такие переломы, называемые остеопоротическими, малотравматичными или низкоэнергетическими, расцениваются одновременно как клинические проявления ОП, так и его осложнения. ОП, как и другие хронические заболевания, отрицательно влияет на КЖ пациентов и сам по себе, а при ослож-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
epid@irramn.ru

Таблица 1

## Динамика КЖ после ОП-переломов по интегральному показателю и отдельным доменам EQ-5D

| Локализация                 | 12 месяцев после перелома | 18 месяцев после перелома | 2 года после перелома | 3 года после перелома |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Проксимальный отдел бедра   |                           |                           | П*↓<br>у*↓            | у*↓                   |
| Лодыжка                     | Д*↓<br>Б*↓                | Д*↓<br>Б*↓                |                       |                       |
| Шейка плечевой кости        |                           | у*↓                       |                       |                       |
| Дистальный отдел предплечья | Д*↓                       |                           |                       |                       |
| Позвоночник                 |                           | Б*↓<br>Т*↓                | Т*↓                   | Т*↓                   |

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению со значением «до перелома».  
 □ улучшение интегрального показателя КЖ до «допереломного» уровня.  
 Домены: П — подвижность; У — уход за собой; Д — привычная повседневная деятельность;  
 Б — боль/дискомфорт; Т — тревога/депрессия.

нении переломом это воздействие становится более выраженным [2]. Степень снижения КЖ зависит как от времени, прошедшего с момента перелома, так и от его локализации. В исследовании FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) на протяжении первых трех месяцев после ОП-перелома отмечалось наиболее выраженное снижение КЖ, затем оно начинало постепенно улучшаться [3]. Общепринято считать, что наиболее значимо КЖ ухудшается после ОП-переломов проксимального отдела бедра, что было многократно подтверждено разными авторами. Однако в крупном проспективном наблюдении GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women), в которое были включены более 57 тыс. женщин в постменопаузе, наиболее выражено КЖ снижалось после переломов позвонков, в меньшей степени — при переломах проксимального отдела бедра и еще менее существенно — при других локализациях. В среднем интегральный показатель КЖ по шкале EuroQoL-5D (EQ-5D) после переломов позвоночника и шейки бедра был достоверно ниже, чем у женщин с неосложненным ОП [4, 5]. По данным F. Borgström с соавт., КЖ после вертебральных переломов снижалось в большей степени, чем после переломов шейки бедра [6].

В ряде исследований было показано, что темп восстановления КЖ также зависел от локализации перелома, и оно улучшалось медленнее после переломов позвонков и проксимального отдела бедра. При этих локализации-

ях показатели КЖ оставались достоверно сниженными и спустя длительное время после травмы — до 24 месяцев [6–9].

Российскими авторами проводились исследования КЖ, как правило, связанные с какой-либо одной локализацией ОП-перелома. Так, Л. В. Меньшикова и Ю. О. Варавко продемонстрировали, что восстановление КЖ после вертебральных переломов происходило не менее одного года [10]. А в исследовании О. М. Лесняк с соавт. показано, что по шкалам жизнеспособности и психического функционирования вопросника SF-36 пациенты с переломами проксимального отдела бедра через 1 год имели худшие показатели по сравнению с лицами, перенесшими острый инфаркт миокарда [11]. Наблюдение А. А. Попова с соавт. продемонстрировало, что ОП-перелом дистального отдела предплечья обусловил значимое снижение КЖ по нескольким шкалам вопросника SF-36 по сравнению с женщинами с ОП без переломов в постменопаузе [12].

Помимо влияния на КЖ ОП-переломы имеют большое значение как независимый фактор риска возникновения последующих переломов, причем даже более значимый, чем снижение МПК. Выявлено, что перелом любой локализации, случившийся при незначительном травматическом воздействии, повышал риск ОП-переломов в будущем более чем в 2 раза, а вертебральные переломы увеличивали риск повторных в 4 раза [13]. В исследовании R. Lindsay с соавт. показано, что у 20% паци-

ентов, перенесших компрессионные переломы позвонков, второй перелом происходил в течение последующего года, при наличии в анамнезе одного вертебрального перелома риск следующего увеличивался в 2,6 раза, а двух и более — в 7,3 раза [14].

Для оценки риска возникновения ОП-переломов известны 48 различных шкал, при этом значительная их часть недостаточно хорошо валидирована. Только 6 из них тестировались два раза и более в целевой популяции с соблюдением качественных методологических подходов к исследованию [15]. В большинстве проспективных клинических и эпидемиологических исследований в настоящее время используется алгоритм FRAX® — Fracture Risk Assessment Tool, 10 лет назад предложенный ВОЗ. FRAX® представляет собой инструмент оценки 10-летней вероятности ОП-переломов у конкретного человека в возрасте 40 лет и старше, основанный на индивидуальной модели, включающей клинично-анамнестические факторы риска и опционально показатель МПК шейки бедра. Данный алгоритм модифицирован для разных стран с учетом национальных результатов эпидемиологических исследований и является наиболее валидированной на сегодняшний день методикой оценки отдаленного риска ОП-переломов. Разработаны национальные модели алгоритма FRAX® более чем для 50 стран, в том числе в 2012 г. была представлена российская версия FRAX® и пороги терапевтического вмешательства, основанием для расчета которых было наличие перелома, произошедшего при минимальной травме, как единственного фактора риска [16].

Целью данного исследования было в когорте женщин в постменопаузе, перенесших ОП-переломы различных локализаций, изучить приверженность антиостеопоротическому лечению и оценить ее влияние на динамику КЖ и риск новых переломов с использованием алгоритма FRAX® в ходе 3-летнего наблюдения.

## Материалы и методы исследования

Оценка КЖ проводилась с использованием международного вопросника EQ-5D. Значения EQ-5D определялись на основе результатов ответа пациенток на 5 вопросов и выбора результирующего индекса из 243 возможных. В проспективное наблю-

дение были включены 196 женщин в постменопаузе (средний возраст  $65,8 \pm 9,1$  года), перенесших переломы при минимальном травматическом воздействии следующих локализаций: проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, шейки плечевой кости, позвоночника и лодыжки. Также была сформирована контрольная группа для объективизации оценки КЖ у пациенток основной группы до перелома, состоявшая из 60 женщин без ОП и переломов в анамнезе (средний возраст  $65,4 \pm 9,2$  года). Оценка 10-летнего риска возникновения ОП-переломов была проведена по алгоритму FRAX®, разработанному для России, без учета МПК шейки бедра, доступному на официальном сайте на странице <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>. Приверженность лечению и новые ОП-переломы определялись на основе регистрации принимаемых антиостеопоротических препаратов (продолжительность и режим дозирования) и переломов в течение 3-летнего проспективного наблюдения по дневникам пациентов.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных персональных данных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows (версия 10.0). Различия считались достоверными при уровне значимости более 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Первоначально было проведено сравнение оценки КЖ по вопроснику EQ-5D пациенток основной группы до перелома, оцененное ретроспективно, с КЖ женщин контрольной группы. Отсутствие достоверных различий в средних интегральных индексах EQ-5D у лиц основной и контрольной групп позволило сделать вывод об адекватной ретроспективной оценке женщинами основной группы своего состояния до перелома и, следовательно, правомочном использовании этих данных в дальнейшем анализе.

Результаты динамики интегрального индекса EQ-5D представлены на рис. 1. Средние значения индекса EQ-5D на момент включения в исследование (в среднем через две недели после перелома) и через четыре меся-

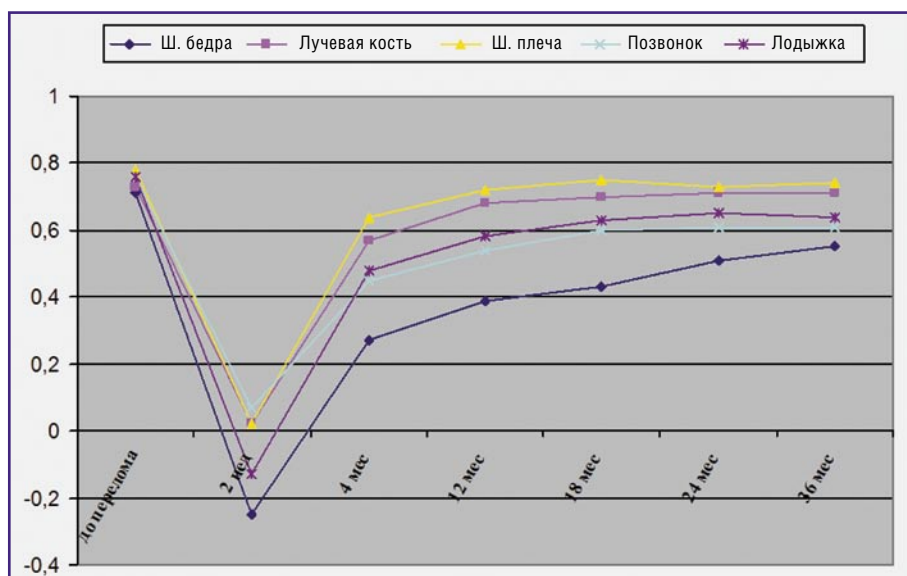


Рис. 1. Динамика качества жизни при различных ОП-переломах в течение трех лет

ца после перелома любой локализации были статистически достоверно ниже, чем до перелома ( $p < 0,001$ ).

У женщин после перелома проксимального отдела бедра достоверно более низкие показатели индекса EQ-5D по сравнению с «допереломным» уровнем выявлены при оценке через 4, 12 и 18 месяцев после перелома. Через 24 и 36 месяцев индекс EQ-5D оставался ниже исходного, однако эти различия уже не являлись статистически значимыми.

Среди пациенток, перенесших ОП-переломы позвоночника и шейки плеча, достоверно более низкие показатели индекса EQ-5D по сравнению с «допереломными» значениями выявлены через 4 и 12 месяцев после перелома. Восстановление КЖ у этих женщин произошло к 18-му месяцу после перелома.

У женщин с переломами лодыжки и дистального отдела предплечья отмечалось наиболее быстрое возвращение показателей индекса EQ-5D к «допереломному» уровню: достоверное снижение КЖ отмечалось только при оценке через четыре месяца, а его восстановление было отмечено уже через 12 месяцев после перелома.

Мы проанализировали динамику КЖ по отдельным доменам вопросника EQ-5D (табл. 1). После переломов бедра средние значения по доменам «подвижность» и «уход за собой» оставались достоверно ниже, чем до перелома и после восстановления интегрального индекса EQ-5D до 24 месяцев и 36 месяцев соответственно.

При переломах предплечья по домену «повседневная деятельность» значимые изменения по сравнению с показателем «до перелома» сохранялись при оценке через 12 месяцев. После повреждения лодыжки по доменам «повседневная деятельность» и «боль/дискомфорт» достоверные различия с «допереломным» уровнем отмечены при анализе через 18 месяцев, при этом по интегральному индексу EQ-5D уже через 12 месяцев не было достоверных различий с уровнем до перелома. У женщин с переломом шейки плеча восстановление индекса EQ-5D произошло к 18-му месяцу после перелома, однако к этому сроку сохранялись достоверные различия с исходным уровнем по домену «уход за собой». Наконец, через 18 месяцев после перелома позвоночника у пациенток сохранялись достоверные различия по сравнению с исходным уровнем по доменам «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия». Причем последний показатель не вернулся к исходному уровню и через 36 месяцев наблюдения (для всех отмеченных случаев:  $p < 0,05$ ).

Таким образом, более длительное снижение КЖ выявлено у женщин после переломов шейки бедра, плеча и позвоночника. При этом при всех локализациях переломов выявлены отдельные домены EQ-5D, восстановление которых по сравнению с исходным уровнем происходило медленнее, чем интегрального индекса.

В некоторых публикациях, посвященных проблеме КЖ у пациентов

Таблица 2

## Частота повторных ОП-переломов за время наблюдения

| Локализация первого перелома | Повторные переломы за три года, n (%) | Повторные переломы в течение первого года, n (% от переломов за 3 года) |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Позвоночник                  | 8 (18,6%)                             | 4 (50%)                                                                 |
| Проксимальный отдел бедра    | 6 (14,3%)                             | 3 (50%)                                                                 |
| Шейка плеча                  | 6 (14,3%)                             | 5 (83%)                                                                 |
| Дистальный отдел предплечья  | 1 (2,8%)                              | 0                                                                       |
| Лодыжка                      | 1 (3,0%)                              | 1 (100%)                                                                |
| Всего                        | 22 (11,2%)                            | 13 (59%)                                                                |

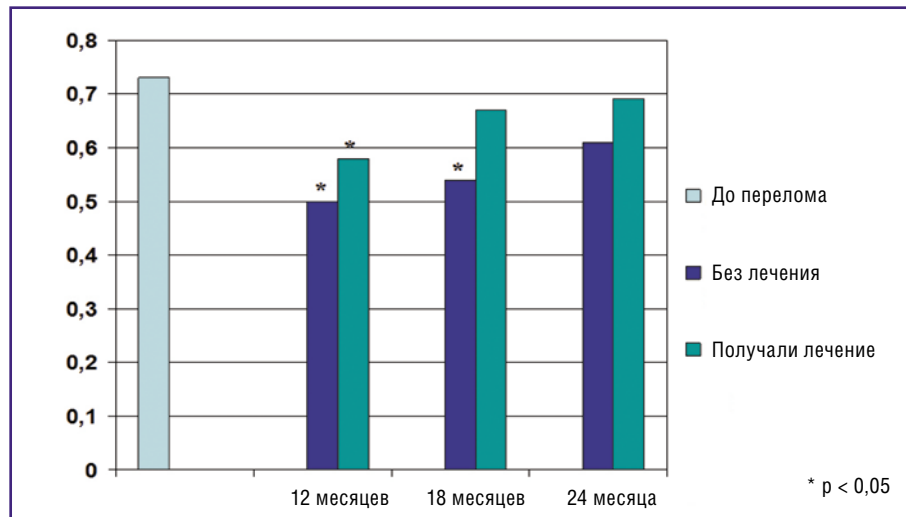


Рис. 2. Динамика среднего индекса EQ-5D у женщин после ОП-переломов в зависимости от наличия антиостеопоротической терапии

с ОП-переломами, дизайн и методы исследования были сходны с таковыми в нашем исследовании, что позволило провести сравнение полученных нами результатов с данными других авторов. Так, в работе F. Borgström и соавт. выявлено, что через 12 месяцев у пациентов после переломов бедра и позвоночника качество жизни оставалось сниженным, но после переломов бедра оно было достоверно лучше [6]. M. Tamulaitiene и соавт. продемонстрировали длительное снижение индекса EQ-5SD не только после перелома позвоночника, но и после повреждения дистального отдела предплечья: по их данным, оценка КЖ у этих пациентов было достоверно ниже «допереломной» и через 24 месяца после травмы [17].

Во второй части нашего исследования были получены следующие данные. Средние показатели вероятности 10-летнего риска по группе в целом составили  $18,0 \pm 5,6\%$  для всех новых ОП-переломов и  $3,7 \pm 3,7\%$  для переломов проксимального отдела бедра. Женщины после переломов лодыжки имели более низкий 10-летний риск новых основных ОП-переломов

по сравнению с пациентками, перенесшими переломы других локализаций ( $p < 0,01$ ), при этом вероятность риска перелома шейки бедра у них не отличалась от соответствующих показателей у женщин после переломов предплечья и шейки плеча. В течение трех лет повторные ОП-переломы перенесли 22 (11%) женщины. 17 (77%) из них имели показатель FRAX®, превышающий порог вмешательства для соответствующего возраста, а 9 (41%) уже имели в анамнезе переломы, произошедшие в постменопаузе при минимальной травме. Еще 55 женщин также имели высокую вероятность риска по FRAX®, но за период проспективного наблюдения повторных переломов у них не случилось, хотя 13 (24%) из них имели в анамнезе переломы при минимальной травме. Таким образом, вероятность повторных ОП-переломов была выше в 3,63 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02; 13,26;  $p = 0,22$ ) у пациенток, имевших суммарно более одного перелома, чем у женщин, перенесших только один перелом. А рассчитанная вероятность повторных переломов у женщин с низким пока-

зателем FRAX®, имевших более одного остеопоротического перелома, была в 9,43 раза (95% ДИ 1,01; 103,23;  $p = 0,035$ ) выше, чем у женщин, перенесших один перелом. Чаше повторные переломы в исследуемой группе случались у женщин с переломами проксимального отдела бедра, шейки плеча и позвоночника ( $p = 0,05$ ) (табл. 2). Не было установлено связи между повторными ОП-переломами, возрастом и сопутствующей терапевтической патологией. Накопленная доля женщин с повторными переломами после ОП-переломов бедра, плеча и позвоночника за три года составила 14,3%, 14,3% и 18,6% при среднем прогнозируемом риске 22,4%, 17,5% и 17,5% соответственно, т.е. всего за три года у пациенток, перенесших перелом позвоночника, уже была превышена прогнозируемая частота ОП-переломов.

Ценность алгоритма FRAX® продолжает обсуждаться многими авторами. Среди факторов, возможно занижающих вероятность риска новых переломов, указывались пожилой возраст [18, 19], множественность факторов риска ОП, повторные ОП-переломы в анамнезе [20]. В нашем проспективном наблюдении было выявлено, что при высоком расчетном показателе FRAX® и неоднократных переломах в анамнезе риск нового перелома увеличивался в 3,6 раза по сравнению с лицами, имевшими только один ОП-перелом. Но необходимо подчеркнуть, что у женщин с низким риском по FRAX® наличие повторных переломов увеличивало риск возникновения нового перелома в 9,4 раза.

Локализация ранее перенесенных ОП-переломов не рассматривалась в числе факторов, влияющих на предсказательную ценность FRAX®. Полученные нами результаты показали, что переломы позвонков, а также проксимального отдела бедра и шейки плеча, вероятно, должны приниматься во внимание как дополнительный отягчающий фактор при определении вероятности риска новых переломов. Однако данное положение требует дальнейшего изучения и подтверждения на большой группе пациентов.

Частота назначения антиостеопоротической терапии у лиц с различной локализацией переломов достоверно различалась ( $\chi^2 = 10,07$ ;  $\text{чсс} = 4$ ;  $p = 0,039$ ), при этом значимо чаще препараты для лечения ОП рекомендовались пациенткам после переломов позвонков, а достовер-

но реже — при переломах лодыжки. Начали лечение 60% пациентов, большинство из которых принимали только препараты кальция и витамина D, а лишь 24% — патогенетическую терапию. Наибольшая приверженность лечению в течение 36 месяцев после ОП-перелома отмечена у пациенток, принимавших бисфосфонаты и альфакальцитрол — 65% и 50% соответственно, наименьшая — у принимавших препараты кальция и витамина D и кальцитонин (32% и 17% соответственно). Приверженность лечению по всей группе в целом за три года составила всего 20%.

КЖ у больных, получавших антиостеопоротическое лечение, восстанавливалось достоверно быстрее (рис. 2). Так, в этой группе восстановление интегрального показателя EQ-5D произошло к 18-му месяцу суммарно после всех переломов, в то время как среди не лечившихся лиц он достоверно не отличался от «предпереломного» уровня лишь к 24-му месяцу наблюдения. Частота повторных переломов у пациентов, не получавших терапию, составила 8,4/100 человеко-лет, а в группе лиц, принимавших препараты, — 2,6/100 человеко-лет (отношение шансов ОШ 3,51 [95% ДИ 1,02; 13,24;  $p = 0,046$ ]).

Полученные нами данные по частоте назначения антиостеопоротических препаратов и приверженности лечению соотносятся с результатами других авторов. Так, в ряде исследований показано, что наиболее часто антиостеопоротическое лечение назначается пациентам после ОП-переломов позвонков и шейки бедра, при этом частота патогенетической терапии составляла всего 19–22%, а препараты кальция могли назначаться в два раза чаще, чем другие антиостеопоротические средства [21–23].

## Заключение

ОП-переломы значимо снижали КЖ больных, а скорость его восстановления зависела от локализации перелома. Наиболее высокий риск повторных переломов имели пациенты после переломов позвонков, бедренной и плечевой костей. Наличие повторных переломов в анамнезе увеличивает риск новых ОП-переломов в 3–9 раз по сравнению с однократным переломом, что следует учитывать при назначении лечения и мониторинговании его. КЖ у больных, получавших антиостеопоротическое лечение, восстанавливалось достоверно быстрее, а риск повторных

переломов у пациентов, не получавших терапию, был в 3,5 раза выше. ■

## Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.
2. Cooper C., Jakob F., Chinn C. et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO) // *Osteoporos Int.* 2008; 19 (4): 493–501. DOI: 10.1007/s00198-007-0488-8.
3. Silverman S., Viswanathan H. N., Yang Y. C. et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial // *Osteoporos Int.* 2012; 23 (4): 1361–1369. DOI: 10.1007/s00198-011-1720-0.
4. Roux C., Wyman A., Hooven F. H. et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) // *Osteoporos Int.* 2012; 23 (12): 2863–2871. DOI: 10.1007/s00198-012-1935-8.
5. Adachi J. D., Adams S., Gehlbach S. et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women // *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (9): 806–813. DOI: 10.4065/mcp.2010.0082.
6. Borgström F., Zethraeus N., Johnell O. et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden // *Osteoporos Int.* 2006; 17 (5): 637–650. DOI: 10.1007/s00198-005-0015-8.
7. Ström O., Borgström F., Zethraeus N. et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden // *Acta Orthop.* 2008; 79 (2): 269–80. DOI: 10.1080/17453670710015094.
8. Hagino H., Nakamura T., Fujiwara S. et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study // *Osteoporos Int.* 2009; 20 (5): 695–702. DOI: 10.1007/s00198-008-0761-5.
9. Ekström W., Németh G., Samnegård E. et al. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients // *Injury.* 2009; 40 (4): 371–6. DOI: 10.1016/j.injury.2008.09.010.
10. Меньшикова Л. В., Варавко Ю. О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника // *Сибирский медицинский журнал.* 2011; 105 (6): 220–222.
11. Лесняк О. М., Бахтиярова С. А., Голобородько К. Н., Кузнецова Н. Л. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра // *Остеопороз и остеопатия.* 2007; № 3, с. 4–8.
12. Попов А. А., Изможерова Н. В., Гаврилова Е. И., Фоминых М. И. Оценка влияния перенесенных переломов лучевой кости на качество жизни жительниц Екатеринбурга, страдающих постменопаузальным остеопорозом // *Остеопороз и остеопатия.* 2007; № 3, с. 9–11.
13. Papaioannou A., Morin S., Cheung A. M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ.* 2010; 182 (17): 1864–1873. DOI: 10.1503/cmaj.100771.
14. Lindsay R., Silverman S. L., Cooper C. et al. // *JAMA.* 200; 285 (3): 320–323.
15. Rubin K. H., Friis-Holmberg T., Hermann A. P. et al. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review // *Bone Miner Res.* 2013; 28 (8): 1701–1717. DOI: 10.1002/jbmr.1956.
16. Лесняк О. М., Ершова О. Б., Белова К. Ю. с соавт. Эпидемиология остеопоротических переломов в российской федерации и российская модель FRAX® // *Остеопороз и остеопатия.* 2014, № 3, с. 3–8.
17. Tamulaitiene M., Sinkeviciene V., Alekna V. et al. Health related quality of life 24 months after vertebral and distal forearm fracture in Lithuania // *Osteoporos Int.* 2013; 24 (S1): 324.
18. Sornay-Rendu E., Munoz F., Delmas P. D., Chapurlat R. D. The FRAX® tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? // *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (10): 2101–2107. DOI: 10.1002/jbmr.106.
19. Roux S., Cabana F., Carrier N. et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (7): 2400–2408. DOI: 10.1210/jc.2013-4507.
20. Setty N., Leboff M. S., Thornhill T. S. et al. Underestimated fracture probability in patients with unilateral hip osteoarthritis as calculated by FRAX® // *J Clin Densitom.* 2011, Oct-Dec; 14 (4): 447–452. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.06.001.
21. Balasubramanian A., Tosi L. L., Lane J. M. et al. Declining rates of osteoporosis management following fragility fractures in the U.S., 2000 through 2009 // *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96 (7): e52. DOI: 10.2106/JBJS.L.01781.
22. Mettys T., Carpenter C. Secondary prevention of osteoporosis in non-neck of femur fragility fractures: is it value for money? A retrospective, prospective and cross-sectional cohort study // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2013; 8: 44. DOI: 10.1186/1749-799X-8-44.
23. Fraser L.-A., Ioannidis G., Adachi J. D. et al. Fragility fractures and the osteoporosis care gap in women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 789–796. DOI: 10.1007/s00198-010-1359-2.

# Влияние диацереина на клиническое течение остеоартрита и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией

Ю. П. Успенский\*, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Иванов\*,<sup>1</sup> кандидат медицинских наук

Ю. А. Фоминых\*, кандидат медицинских наук

Д. А. Рахов\*\*, кандидат медицинских наук

\* ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\* МЦ «Здравомед», Саратов

**Резюме.** Целью исследования была оценка эффективности диацереина и его влияния на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с остеоартритом в сочетании с артериальной гипертензией. В открытом проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов в возрасте от 44 до 69 лет, имеющих остеоартрит коленных суставов I–II стадии и артериальную гипертензию I–II степени.

**Ключевые слова:** остеоартрит, диацереин, эндотелий, эндотелиальная дисфункция, визуально-аналоговая шкала, индекс Лекена.

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of diacerein and its effect on endothelial dysfunction in patients with osteoarthritis in combination with arterial hypertension. It was an open prospective cohort study. 47 patients aged 44 to 69 years with osteoarthritis of the knee joints I–II stage and arterial hypertension I–II degree were included.

**Keywords:** osteoarthritis, diacerein, endothelium, endothelial cell dysfunction, visual analogue scale, Lequesne index.

**О**стеоартрит является одной из наиболее распространенных форм поражения суставов, которая существенно ухудшает качество жизни пациентов, имеет тенденцию к хронизации и прогрессированию и является причиной стойкой потери трудоспособности. При данном заболевании поражаются суставной хрящ, субхондральная кость и вспомогательные суставные элементы, а этиологию данного поражения опорно-двигательного аппарата связывают с генетическими факторами, особенностями гормонального и иммунного статуса, особенностями метаболизма и локальными биомеханическими

факторами, в том числе обусловленными коморбидной патологией, прежде всего ожирением. Основными клиническими симптомами остеоартрита являются болевой синдром и деформации суставов, приводящие к их функциональной недостаточности. В начале болезни боли механического характера возникают только лишь периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, но по мере прогрессирования остеоартроза интенсивность болей увеличивается, они не проходят после периода покоя и начинают возникать в ночное время [1, 2].

Соответственно, основными задачами терапии пациентов с остеоартритом являются уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов, а также замедление прогрессирования заболевания,

снижение риска развития обострения и вовлечения новых суставов, предотвращение развития деформации суставов, снижение риска инвалидизации пациентов и уменьшение побочных эффектов фармакотерапии [2].

Стандартное консервативное лечение, включающее в себя прием нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов и физиотерапевтические процедуры, способно уменьшить болевой синдром и признаки воспаления, но оказывается не в состоянии повлиять на исход заболевания. К тому же проведение лекарственной терапии сопровождается определенными трудностями, обусловленными преимущественно пожилым возрастом пациентов и коморбидностью, требующей дополнительного лечения, что создает про-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
ivanov.sv@mail.ru

блему лекарственных взаимодействий и соответствующих нежелательных явлений. Кроме того, наиболее широко используемые в терапии остеоартрита нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск развития гастропатий и кардиоваскулярных событий даже у людей без тяжелой сопутствующей патологии [2–5].

Помимо симптоматической терапии, при остеоартрите используются так называемые противеоартрозные препараты. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов, данная группа препаратов характеризуется более медленным развитием симптом-модифицирующего действия и выраженным последствием, т. е. сохранением эффекта в течение 4–8 недель и более после завершения терапии. Одним из таких препаратов является Артрокер (диацереин), механизм действия которого заключается в блокировании провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли и интерлейкина-1. Диацереин также обладает проанаболическим действием на хрящ, которое реализуется за счет повышения экспрессии тканевых факторов роста: трансформирующего фактора роста  $1\beta$  и  $2\beta$ , влияющего на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща [6].

Следует отметить, что в последнее время в публикациях при заболеваниях ревматического профиля все больше внимания уделяется изучению особенностей эндотелиальной дисфункции [7]. Так, при остеоартрите одной из основных задач терапии является уменьшение выраженности болевого синдрома, по поводу чего пациенты вынуждены принимать различные нестероидные противовоспалительные препараты, которые оказывают негативное влияние на функционирование эндотелия. Так, в одном из исследований было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с остеоартритом имеются существенные нарушения фибринолитической активности эндотелия [8]. Многообразие функций эндотелия делает перспективными исследования, касающиеся скрытой эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях, в том числе при коморбидной патологии.

Таким образом, научно-практический интерес представляет

не только изучение эффективности использования диацереина при остеоартрите, но и оценка его потенциального влияния на эндотелиальную дисфункцию.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности препарата Артрокер (диацереин) при остеоартрите и его влияния на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с коморбидной патологией — артериальной гипертензией.

### Материалы и методы исследования

В открытом проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов (41 женщина и 6 мужчин) в возрасте от 44 до 69 лет, имеющих остеоартрит коленных суставов I–II стадии. Все включенные в исследование пациенты имели артериальную гипертензию I–II степени. Предшествующая анальгетическая и симптоматическая терапия остеоартрита была сопоставимой у пациентов обеих групп. Все пациенты получали гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция и др.). В течение периода исследования все пациенты продолжали гипотензивную терапию теми же препаратами в стабильных дозировках.

В исследование включались пациенты, у которых был ранее диагностирован гонартроз I и II стадий, который сопровождался болевым синдромом, выраженностью не менее 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В исследование не включались пациенты с тяжелой коморбидной патологией, такой как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек.

Участники исследования были рандомизированы блочным методом в две группы: пациенты основной группы получали диацереин (Артрокер) в дозировке 50 мг 2 раза в день и парацетамол, пациенты группы контроля получали только парацетамол. Период наблюдения за пациентами обеих групп составил 45 дней.

Всем пациентам проводилось измерение роста и веса с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), оценивалась выраженность болевого синдрома по ВАШ, проводился расчет индекса Лекена. Оценки проводились дважды — на момент включения пациента в исследование и через 45 дней

от начала терапии. Также на этапе включения пациента в исследование проводилась оценка анамнестических данных пациента — длительность анамнеза остеоартроза и степень артериальной гипертензии.

Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции использовался метод J. Hladovec (1978), принцип которого заключается в изоляции клеток эндотелия. На область плеча пациента накладывалась манжета, в которой создавалось давление, превышающее систолическое на 40–50 мм рт. ст., через 4 минуты проводилась декомпрессия и производился забор крови из подкожной локтевой вены, после чего в плазме крови определялось количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в расчете на 100 мкл плазмы [9, 10].

Оценка эффективности терапии Артрокером проводилась на основании сравнения динамики индекса Лекена, выраженности болевого синдрома по ВАШ, потребности в парацетамоле и количества циркулирующих эндотелиальных клеток в основной и контрольной группах.

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 23.0. Для описательной статистики использовались медиана и квартили, так как распределение большинства количественных показателей статистически значимо отличалось от нормального (оценка соответствия распределения количественных данных нормальному проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка).

Ключевой особенностью многомерного анализа количественных и качественных результатов исследования являлся учет влияния существенных факторов, которые могут потенциально повлиять на эффект изучаемой терапии. Например, большая масса тела является одним из важных факторов риска ухудшения течения остеоартрита коленных суставов, а исходное большое значение ВАШ вследствие своей субъективности во многом позволяет ожидать большего эффекта от терапевтических мероприятий. Соответственно, при анализе учитывались факторы, связанные с течением заболевания (так называемые «конфаундеры»), такие как стадия остеоартрита, длительность анамнеза заболевания, исходные показатели ВАШ, индекса Лекена и потребности в анальгетике, ИМТ.

Включенные в анализ вышеуказанные переменные повышали объ-

Таблица 1

| Характеристика участников исследования                              |                   |                    |                   |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Показатель                                                          | Основная группа   | Контрольная группа | Всего             |
| <b>Качественные показатели, n (%)</b>                               |                   |                    |                   |
| Количество участников                                               | 28 (59,6)         | 19 (40,4)          | 47 (100,0)        |
| Пол                                                                 |                   |                    |                   |
| Мужчины                                                             | 4 (14,3)          | 2 (10,5)           | 6 (12,8)          |
| Женщины                                                             | 24 (85,7)         | 17 (89,5)          | 41 (87,2)         |
| <b>Стадия остеоартрита</b>                                          |                   |                    |                   |
| I стадия                                                            | 17 (60,7)         | 13 (68,4)          | 30 (63,8)         |
| II стадия                                                           | 11 (39,3)         | 6 (31,6)           | 17 (36,2)         |
| <b>Степень артериальной гипертензии</b>                             |                   |                    |                   |
| I степень                                                           | 18 (64,3)         | 10 (52,6)          | 28 (59,6)         |
| II степень                                                          | 10 (35,7)         | 9 (47,4)           | 19 (40,4)         |
| <b>Терапия артериальной гипертензии</b>                             |                   |                    |                   |
| Ингибиторы АПФ                                                      | 15 (53,6)         | 10 (52,6)          | 25 (53,2)         |
| Антагонисты кальция                                                 | 8 (28,6)          | 6 (31,6)           | 14 (29,8)         |
| Другие гипотензивные препараты                                      | 5 (17,9)          | 3 (15,8)           | 8 (17,0)          |
| <b>Количественные показатели, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)</b> |                   |                    |                   |
| Возраст, лет                                                        | 56,5 (51,0; 63,8) | 58,0 (54,0; 67,0)  | 57,0 (52,0; 65,0) |
| Продолжительность течения остеоартрита, лет                         | 6,5 (3,0; 8,8)    | 7,0 (3,0; 9,0)     | 7,0 (3,0; 9,0)    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                              | 28,9 (27,3; 32,7) | 31,4 (27,6; 35,4)  | 30,4 (27,4; 32,9) |

ясняющую способность модели, что подтверждало их потенциально существенное влияние на оцениваемый эффект терапии. В ряде случаев игнорирование подобных конфаундеров, как в ходе анализа, так и в процессе исследования в целом, может не только увеличивать или, наоборот, занижать степень истинной взаимосвязи между переменными, но даже и нивелировать ее или изменять ее направление. В этом заключается одно из преимуществ многомерного анализа над статистической обработкой данных с использованием базисных параметрических и непараметрических статистических методов — возможность оценки независимого друг от друга влияния на переменную отклика каждой из переменных-предикторов, включенных в модель [11].

Количественная оценка эффекта терапии Артрокером проводилась с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Количественное значение изучаемого показателя (динамики выраженности болевого синдрома по ВАШ, динамики значения индекса Лекена, динамики потребности в парацетамоле или динамики количества циркулирующих эндотелиоцитов) вводилось в модель в качестве зависимой переменной, а независимыми переменными выступали группа наблюдения

(дихотомическая переменная, кодирующая основную или контрольную группу), исходное значение показателя (значение ВАШ, индекса Лекена, потребность в парацетамоле, количество циркулирующих эндотелиоцитов на момент начала терапии) и, в зависимости от модели, потенциальные конфаундеры (ИМТ, стадия остеоартрита, длительность анамнеза остеоартрита, степень артериальной гипертензии). Так как прием анальгетиков является фактором развития дисфункции эндотелия, при анализе влияния терапии Артрокером на эндотелиальную дисфункцию, для учета данного фактора в модель вводилась переменная, характеризующая потребность пациента в парацетамоле на момент окончания периода наблюдения. Все зависимые переменные вводились в модель методом форсированного ввода. В модели не включались переменные, кодирующие пол пациента и возраст, так как подавляющее большинство участников исследования были женского пола, а длительность анамнеза статистически значимо коррелировала с возрастом, что являлось критерием исключения переменной из модели.

Таким образом, в процессе статистического моделирования для оценки эффекта терапии Артрокером проводился учет исходного состояния пациента и потенциальных конфаундеров.

В данном исследовании коррекция эффекта терапии на конфаундеры была тем более важна, так как исследование проводилось в относительно короткие сроки — длительность терапии составляла 45 дней, и объем выборки был относительно небольшим.

В результате анализа для переменной, кодирующей группу наблюдения, рассчитывались нескорректированные и скорректированные регрессионные коэффициенты ( $B$  и  $B_{\text{скорр}}$ , соответственно) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Нескорректированные регрессионные коэффициенты рассчитывались на первом этапе моделирования в процессе однофакторного регрессионного анализа [12], в данном случае единственным рассматриваемым действующим фактором была принадлежность пациента к основной или контрольной группе наблюдения. На втором этапе в модель вводились все вышеуказанные конфаундеры и рассчитывались скорректированные коэффициенты, учитывающие влияние на эффект терапии сопутствующих вмешивающихся факторов.

Клинический смысл регрессионных коэффициентов заключался в том, что они показывали, на сколько единиц к концу периода наблюдения изменилась зависимая переменная (динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ, динамика значения индек-

са Лекена, динамика потребности в парацетамоле или динамика количества циркулирующих эндотелиоцитов) в основной группе по сравнению с группой контроля.

### Результаты исследования

Характеристика пациентов — участников исследования представлена в табл. 1.

Следует отметить, что повышение количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов, свидетельствующее о наличии скрытой эндотелиальной дисфункции [10], было обнаружено у 89% пациентов как основной, так и контрольной группы.

После 45-дневного периода наблюдения у пациентов обеих групп было отмечено снижение значения индекса Лекена и ВАШ, в то время как потребность в парацетамоле и количество циркулирующих эндотелиоцитов снизились только у пациентов основной группы (табл. 2, рис.).

Для оценки статистической значимости вышеуказанных различий между группами был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, учитывающий влияние на оцениваемые показатели не только терапии Артрокером, но и других сопутствующих факторов, потенциально влияющих на результаты терапии (табл. 3).

В результате проведенного анализа было выявлено, что назначение Артрокера в течение 45-дневного срока терапии статистически значимо эффективнее по сравнению с монотерапией парацетамолом: лечение Артрокером в большей степени снижает значение индекса Лекена — на 1,0 балл (95% ДИ: 0,1; 1,9), в большей степени снижает выраженность болевого синдрома — на 10 мм (95% ДИ: 3; 17), а также снижает суточную потребность пациента в парацетамоле — на 323 мг (95% ДИ: 39; 608), по сравнению с монотерапией. Следует отметить, что рассчитанные вышеуказанные количественные меры эффекта терапии Артрокером оказались меньше тех, которые были получены в результате однофакторного анализа, учитывающего только лишь эффект терапии изучаемым препаратом, но не учитывающего влияние прочих факторов.

Оценка динамики количества циркулирующих эндотелиальных клеток в многофакторном анализе позволила выявить статистически значимое влияние терапии изучаемым препаратом на данный показатель, в то время как

Динамика индекса Лекена, ВАШ, потребности в парацетамоле и количества циркулирующих эндотелиоцитов у участников исследования

Таблица 2

| Показатель                                           | Момент наблюдения | Значение показателя, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                    |
|------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                      |                   | Основная группа                                            | Контрольная группа |
| Индекс Лекена, баллы                                 | Исходно           | 8,0 (7,0; 10,0)                                            | 7,0 (6,0; 9,0)     |
|                                                      | Через 45 дней     | 7,0 (5,0; 8,0)                                             | 7,0 (6,0; 8,0)     |
| ВАШ, мм                                              | Исходно           | 61,5 (53,3; 68,0)                                          | 61,0 (52,0; 68,0)  |
|                                                      | Через 45 дней     | 48,5 (32,3; 53,0)                                          | 56,0 (51,0; 61,0)  |
| Потребность в парацетамоле, г/сут                    | Исходно           | 1,0 (0,8; 1,5)                                             | 1,0 (0,4; 1,0)     |
|                                                      | Через 45 дней     | 0,5 (0,2; 1,0)                                             | 1,0 (0,5; 1,0)     |
| Количество циркулирующих эндотелиоцитов, кл./100 мкл | Исходно           | 4,5 (3,0; 6,0)                                             | 5,0 (4,0; 5,0)     |
|                                                      | Через 45 дней     | 4,0 (3,0; 5,0)                                             | 5,0 (4,0; 6,0)     |

однофакторный анализ статистически значимых отличий между группами не выявил. Принадлежность пациентов к основной группе приводила к снижению количества циркулирующих эндотелиоцитов на 8 кл./1000 мкл (95% ДИ 0,1; 14) по сравнению с группой контроля.

### Обсуждение результатов

Проведенный анализ подтвердил эффективность препарата Артрокер в отношении остеоартрита I–II степени и выявил благоприятное влияние на дисфункцию эндотелия и дополнил имеющиеся научные данные относительно эффективности использования диациреина при остеоартрите [6, 13, 14]. Следует отметить, что в данном

исследовании препарат Артрокер продемонстрировал эффективность при относительно небольшом сроке лечения, равном 1,5 месяца.

Ключевым преимуществом настоящего исследования было использование многомерного анализа, позволившего с высокой мерой точности рассчитать меру эффекта изучаемой терапии в отношении течения остеоартрита и имеющейся скрытой эндотелиальной дисфункции. Расчет мер эффекта того или иного воздействия может рассматриваться как важная тенденция тактики анализа данных экспериментальных исследований последних десятилетий, причем именно многомерный анализ позволяет получить количественное значение

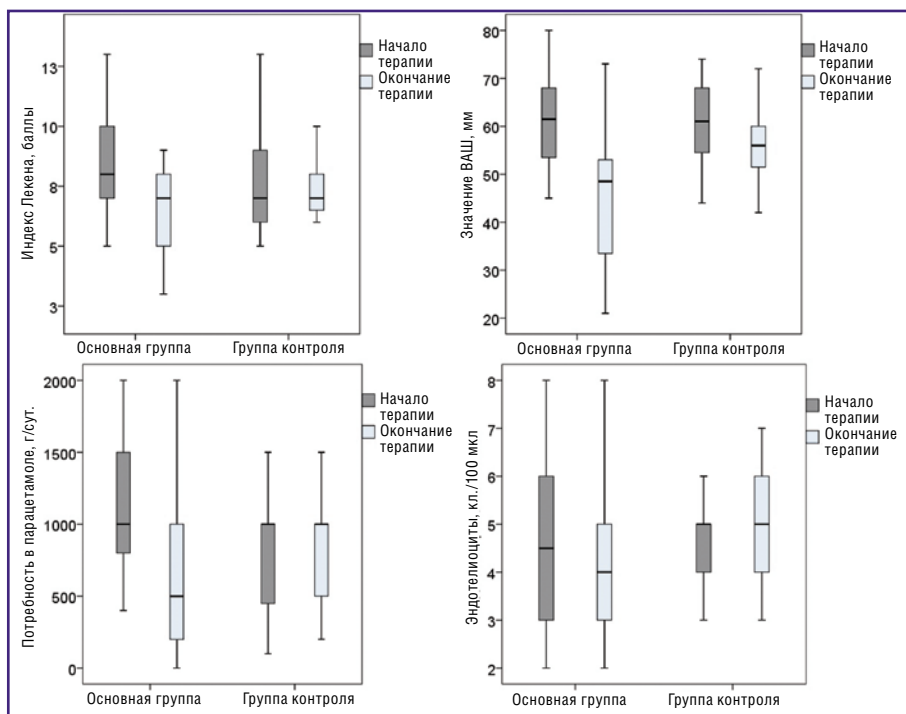


Рис. Квартильные диаграммы динамики индекса Лекена, ВАШ, потребности в парацетамоле и количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови у участников исследования

Таблица 3

**Результаты однофакторного и многофакторного линейного регрессионного анализа динамики индекса Лекена, ВАШ, потребности в парацетамоле и количества циркулирующих эндотелиоцитов у участников исследования**

| Факторы                                                          | Однофакторный анализ (в модель включался только один фактор) |         | Многофакторный анализ (в модель включались все факторы) |         |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|---------|
|                                                                  | В (95% ДИ)                                                   | р       | Вскорр. (95% ДИ)                                        | р       |
| <b>Анализ динамики индекса Лекена</b>                            |                                                              |         |                                                         |         |
| Терапия Артрокером                                               | -1,56 (-2,55; -0,56)                                         | 0,003   | -1,00 (-0,13; -1,86)                                    | 0,025   |
| Значение индекса Лекена на момент начала терапии                 | -0,49 (-0,69; -0,29)                                         | < 0,001 | -0,46 (-0,66; -0,26)                                    | < 0,001 |
| Стадия остеоартрита                                              | -0,60 (-1,71; 0,50)                                          | 0,278   | -0,30 (-1,68; 1,08)                                     | 0,660   |
| Продолжительность течения остеоартрита                           | -0,01 (-0,17; 0,14)                                          | 0,871   | 0,04 (-0,15; 0,23)                                      | 0,693   |
| ИМТ                                                              | 0,08 (-0,05; 0,21)                                           | 0,227   | 0,09 (-0,02; 0,19)                                      | 0,106   |
| <b>Анализ динамики выраженности болевого синдрома по ВАШ</b>     |                                                              |         |                                                         |         |
| Терапия Артрокером                                               | -10,49 (-17,66; -3,33)                                       | 0,005   | -9,85 (-16,94; -2,76)                                   | 0,008   |
| Значение по ВАШ на момент начала терапии                         | -0,45 (-0,05; -0,86)                                         | 0,029   | -0,43 (-0,82; -0,03)                                    | 0,035   |
| Стадия остеоартрита                                              | -7,10 (-14,81; -0,60)                                        | 0,070   | -1,50 (-13,32; 10,31)                                   | 0,798   |
| Продолжительность течения остеоартрита                           | -0,69 (-1,76; 0,39)                                          | 0,203   | -0,65 (-2,26; 0,96)                                     | 0,417   |
| ИМТ                                                              | 0,18 (-0,74; 1,11)                                           | 0,692   | 0,29 (-0,59; 1,16)                                      | 0,509   |
| <b>Анализ динамики потребности в парацетамоле</b>                |                                                              |         |                                                         |         |
| Терапия Артрокером                                               | -414,29 (-707,22; -121,36)                                   | 0,007   | -323,40 (-608,17; -38,63)                               | 0,027   |
| Потребность в парацетамоле на момент начала терапии              | -0,52 (-0,81; -0,23)                                         | 0,001   | -0,49 (-0,79; -0,19)                                    | 0,002   |
| Стадия остеоартрита                                              | -64,90 (-389,35; 259,55)                                     | 0,689   | 70,75 (-391,17; 532,68)                                 | 0,759   |
| Продолжительность течения остеоартрита                           | 4,63 (-39,82; 49,08)                                         | 0,835   | -6,18 (-69,37; 57,05)                                   | 0,845   |
| ИМТ                                                              | 12,65 (-24,73; 50,03)                                        | 0,499   | 10,95 (-23,83; 45,72)                                   | 0,529   |
| <b>Анализ динамики количества циркулирующих эндотелиоцитов</b>   |                                                              |         |                                                         |         |
| Терапия Артрокером                                               | -0,67 (-0,02; 1,36)                                          | 0,057   | 0,76 (0,08; 1,44)                                       | 0,030   |
| Количество циркулирующих эндотелиоцитов на момент начала терапии | -0,28 (-0,51; -0,05)                                         | 0,018   | -0,29 (-0,52; -0,07)                                    | 0,013   |
| Степень артериальной гипертензии                                 | -0,30 (-1,01; 0,41)                                          | 0,401   | -0,48 (-1,27; 0,31)                                     | 0,224   |
| Возраст                                                          | -0,01 (-0,060; 0,04)                                         | 0,666   | -0,003 (-0,06; 0,05)                                    | 0,919   |
| Потребность в парацетамоле на момент окончания терапии           | 0 (-0,002; 0,001)                                            | 0,614   | 0 (-0,001; 0,00)                                        | 0,277   |

меры эффекта, изолированное от так называемой систематической ошибки («bias»), которую неизбежно приносит влияние различных факторов, оказывающих влияние на результаты исследования наряду с изучаемым экспериментальным воздействием [15, 16]. При этом ситуация усугубляется тем, что экспериментальные исследования с относительно небольшим количеством участников имеют существенный риск смещения результатов исследования, который зависит не от качества организации исследования, а связан с тем, что в относительно небольшой по численности выборке рандомизация де-факто не позволяет добиться идеально равномерного распределения всех возможных конфаундеров между сравниваемыми группами. Кроме того, как правило, в подобных исследованиях сопоставимость групп наблюдения не оценивается количественно с позиции статистического сравнения, в то время как группы могут различаться по целому набору ключевых признаков — например, не только по возрастному и гендерному составу, но и по распределе-

нию той или иной степени тяжести остеоартрита и наличию коморбидной патологии. В подобных исследованиях заключение о сопоставимости групп делается, как правило, только на основании качественного (умозрительного) рассмотрения групп наблюдения, в то время как различия между сравнимыми группами даже по отдельным признакам могут приводить к систематической ошибке при расчетах, результатом чего и является искажение результатов исследования. Таким образом, относительно небольшой объем выборки в подобных исследованиях не позволяет даже при корректно проведенной процедуре рандомизации обеспечить равнозначное распределение всех возможных конфаундеров между группами сравнения, что может приводить к несопоставимости сравниваемых групп. В данном же исследовании данный нежелательный эффект был нивелирован путем использования метода многофакторной линейной регрессии. Целесообразность выбранной тактики анализа косвенно подтверждается тем фактом, что включение в модель

потенциальных конфаундеров снизило меру эффекта терапии исследуемым препаратом в отношении динамики индекса Лекена, значения по ВАШ и потребности в парацетамоле, что косвенно подтверждает ошутимое влияние на меру эффекта включенных в модель рассматриваемых вмешивающихся факторов.

В отношении эндотелиальной дисфункции именно многомерный анализ позволил подтвердить влияние исследуемого препарата на степень выраженности эндотелиальной дисфункции. Тот факт, что в популяции участников исследования 89% пациентов имели скрытую эндотелиальную дисфункцию, косвенно свидетельствует в пользу транспарентности полученных результатов. При этом было подтверждено, что благоприятная динамика количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов у пациентов основной группы была связана с терапией Артрокером, а не с меньшими дозировками анальгетика у пациентов данной группы, так как этот фактор был учтен в процессе многомерного анализа.

## Выводы

Курс терапии Артрокером в течение 45 дней в сочетании с парацетамолом эффективнее монотерапии парацетамолом: в большей степени снижает значение индекса Лекена — на 1,0 балл (95% ДИ: 0,1; 1,9), в большей степени снижает выраженность болевого синдрома — на 10 мм (95% ДИ: 3; 17), снижает суточную потребность в парацетамоле — на 323 мг (95% ДИ: 39; 608). Выявлено статистически значимое влияние терапии Артрокером на эндотелиальную дисфункцию — отмечено снижение количества циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов на 8 кл./1000 мкл плазмы крови (95% ДИ 0,1; 14). ■

## Литература

1. Раймеев К. В. Роль комбинированного препарата Терафлекс в лечении остеоартроза у коморбидных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 8. С. 16–20.
2. Алексеева Л. И. Комбинированные препараты в лечении остеоартроза // Медицинский совет. 2013. № 4. С. 100–104.
3. Fournier J. P., Sommet A., Bourrel R. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 11. P. 1533–1540.
4. Suri P., Morgenroth D. C., Hunter D. J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities // PMRJ. 2012. Vol. 4. Suppl. 5. P. S10–19.
5. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. P. 137–162.
6. Балабанова Р. М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 92–95.
7. Ребров А. П., Харитонова И. А. Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 7. С. 47–50.
8. Ребров А. П., Магдеева Н. А., Романова И. А. Особенности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии в сочетании с подагрой и остеоартрозом // Вестник современной клинической медицины. 2011. № 1. С. 6–8.
9. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. 1978. Vol. 27 (2). P. 140–114.
10. Краснова Л. Г., Омеляненко М. Г., Назаров С. Б., Полятыкина Т. С., Бобков В. А. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у женщин. Патент России № 2234094. 2003.
11. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. № 3. С. 5–31.
12. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. № 1. С. 5–33.
13. Загрова Н. К. Оценка эффективности препарата Артрокер при остеоартрозе коленных суставов // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 23–25.
14. Удовика М. И. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом // Научно-практическая ревматология. 2015. № 6. С. 614–618.
15. Becker S. O., Ichino A. Estimation of average treatment effects based on propensity scores // The Stata Journal. 2002. Vol. 2 (4). P. 358–377.
16. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Экспериментальные исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. № 6. С. 5–17.

## ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

## АРТРОКЕР №30, №100

Диациреин капсулы 50 мг  
По 1 капсуле 2 раза в день

Искусство  
лечения  
суставов

- Выраженный противовоспалительный и хондропротективный эффект
- Безопасен при длительном применении
- 3-х месячный эффект последствия
- Оптимален для пациентов с ограничениями к приему традиционных НПВП

Рег.номер: ЛСР-007748/09-02.10.09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Особенности анальгетической терапии воспалительных заболеваний суставов на амбулаторном этапе

И. В. Пожаров

ФГБУ ЦКБП УДП РФ, Москва

**Резюме.** В статье представлен обзор основных нежелательных реакций на фоне использования традиционных схем анальгетической терапии на амбулаторном этапе. Проводится анализ доказательной базы основных форм локальной неинвазивной терапии в лечении поражений костно-мышечной системы.

**Ключевые слова:** болевой синдром, локальная неинвазивная терапия, ревматология, доказательная медицина, агранулоцитоз, почечная недостаточность.

**Abstract.** Diagnosis and treatment of food allergies in children is one of the pressing problems of practical medicine. Despite the study of the problem, the clinical manifestations of food allergies are often interpreted wrong and treated inadequately. The purpose of this article is to describe the key mechanisms for the formation of food allergies. The article presents modern ideas about IgE and non-IgE-dependent food allergies. Perspective methods of laboratory diagnostics of non-IgE-dependent food allergy are discussed.

**Keywords:** non-IgE-dependent food allergy, food tolerance, free light chains of immunoglobulins.

**Б**олевой синдром при воспалительных заболеваниях суставов и дегенеративных изменениях позвоночника является одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире. В 2006 г. Н. Breivik и соавт. опубликовали результаты европейского эпидемиологического исследования, показавшего, что наиболее распространенными локализациями хронических болевых синдромов являются: спина — 24% (нижняя часть спины — 18%), коленный сустав — 16%, голова — 15%, голень — 14%, периферические суставы — 10% [1]. В России, по результатам изучения эпидемиологии болевых синдромов у взрослого населения, частота хронической боли в спине и шее составляет до 56,7% [2].

Традиционно считается, что большинство пациентов с острой болью в спине полностью выздоравливают [3]. Тем не менее подобное мнение разделяется далеко не всеми авторами. Так, М. van Korf с соавт. (1993), проанализировав данные ранее проведенных исследований, показали, что до 40% пациентов после острого эпизода продолжают испытывать боль в поясничной области в течение 6 месяцев, а у 62% пациентов отмечаются повторные обострения в течение ближайшего года [4]. В целом рецидивирование болевого синдрома развивается у 70–90% больных.

Череда экономических кризисов последних двух десятилетий привела к тому, что трудоспособное население резко ограничило обращаемость за медицинской помощью. Так, с 1985 по 1992 г. обращаемость населения за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения снизилась с 11,1 до 9,0 на 1 жителя. Аналогичная ситуация имеет место и со стационарной помощью: число госпитализированных на 100 человек населения с 24,4 в предкризисном 1985 г. снизилось до 22,8 в 1990 г., 21,2 в 1995 г. и 20,9 в 1999 г. [5]. Особенно сильно снижается обращаемость за медицинской помощью лиц мужского пола.

Желание отложить консультацию врача на максимально возможный срок, характерное для РФ в целом, нередко приводит к разрушительным последствиям, особенно у лиц пожилого возраста. Эпидемиологические исследования показывают, что эффективное обезболивание в домашних условиях достигается лишь у 20% пациентов. Это обусловлено в том числе продолжающимся повсеместным бесконтрольным использованием малоэффективных лекарственных средств либо устаревших схем их применения, нежелательными побочными реакциями и др. [6].

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая метамизол натрия, продолжают оставаться наиболее часто применяемыми средствами для обезболивания на догоспитальном этапе. Несмотря на огромное количество опубликованных рекомендаций, до сих пор использование метамизола натрия продолжает оставаться в государственных стандартах оказания скорой медицинской помощи по многим заболеваниям у взрослых и детей. В западных странах уже более 40 лет данный препарат запрещен к производству из-за побочных эффектов, главным образом риска развития агранулоцитоза [7]. В России с 2009 г. метамизол натрия исключен из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, однако сохранен в свободной продаже. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (СМП) на каждые 1000 вызовов бригад скорой и неотложной помощи ежегодно расходуется 3–5 л этого препарата [8]. Исследования, проведенные рядом европейских авторов, показали, что частота случаев развития агранулоцитоза под влиянием метамизола натрия достигает 1 на 3000 человек, 23% из которых погибают. В 95% случаев агранулоцитоз развивается в первые два месяца приема препарата [7]. Вызывают особое беспокойство статистические данные, свидетельствующие о сохраняющемся росте случаев передозировки метамизола натрия в РФ. В 2011 г. Центр экспертизы безопасности лекарственных средств России (ЦЭБЛС) опубликовал предупреждение относительно риска развития агранулоцитоза для ряда комбинированных препаратов, включающих в себя метамизол натрия. Тем не менее до сих пор огромное количество метамизо-

ла натрия продолжает использоваться пациентами самостоятельно, без назначения и должного контроля лечащего врача [8].

НПВП занимают второе место по массовости применения после антибиотиков в мире. По статистике ВОЗ в настоящее время НПВП принимают почти 30 млн человек. Из них лица пожилого возраста составляют около 40%, и эта цифра постоянно растет [9]. При этом лишь незначительная доля пациентов приобретает НПВП по назначению врача, остальные используют безрецептурные лекарственные формы. Самостоятельное использование НПВП без учета их фармакологических свойств, наличия сопутствующих заболеваний нередко приводит к развитию тяжелых нежелательных реакций, особенно у пожилых пациентов. Риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у лиц, постоянно принимающих НПВП, увеличивается более чем в 4 раза по сравнению с популяцией и составляет 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2–3 раза чаще в сравнении с людьми, не принимающими НПВП [10]. Не меньшее значение имеет риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Особенно высок риск кардиоваскулярных осложнений (в том числе фатальных) у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование). Повышение риска развития кардиоваскулярной патологии является класс-специфичным. По данным P.Scott и соавт. (2006), представивших метаанализ данных 12 наблюдательных исследований по типу «случай–контроль», относительный риск развития острого инфаркта миокарда на фоне приема всех НПВП составляет 1,14 (0,88–1,49), напроксена — 1,13 (0,98–1,29), Целекоксиба — 1,17 (0,97–1,42), Ибупрофена — 1,19 (1,05–1,35), Диклофенака — 1,42 (1,23–1,64) и рофекоксиба — 1,61 (1,34–1,94) [11]. Индометацин, Пироксикам и напроксен в среднетерапевтических дозах и Ибупрофен (в высокой дозе) снижают эффективность бета-блокаторов, диуретиков (Фуросемид, Гипотиазид), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в меньшей степени — блокаторов кальциевых каналов.

Использование неселективных НПВП (Индометацин, Ибупрофен, Пироксикам, пиразолоны, Аспирин) и ненаркотических анальгетиков (Анальгин, Фенацетин, Парацетамол) является второй (после антибиотиков) по частоте причиной, вызывающей развитие острых нефропатий. Наиболее тяжелым и жизнеугрожающим является развитие НПВП-индуцированной острой почечной недостаточности (ОПН) и/или острого интерстициального нефрита. У 30% пациентов с ОПН ее развитие может быть связано с приемом НПВП.

По данным двух эпидемиологических исследований, прием НПВП увеличивает риск развития ОПН в 2–3 раза. В работе V.Schneider и соавт. у лиц > 65 лет (Квебек; 4228 случаев ОПН, 85400 — контрольная группа) прием НПВП ассоциировался с 2-кратным увеличением риска госпитализации по поводу ОПН [12]. Данные C. Huerta и соавт., основанные на наблюдении 386 916 больных в возрасте 50–84 лет (103 эпизода ОПН, 5000 — контрольная группа), показали 3-кратное повышение риска при приеме НПВП [13].

Даже кратковременный прием НПВП может приводить к развитию нежелательных реакций, которые встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных, особенно пожилого и старческого возраста, могут представлять серьезную угрозу для жизни [14].

В этих условиях локальная неинвазивная терапия пораженной костно-мышечной системы является эффективным и безопасным дополнительным методом лечения как острого, так

и хронического болевых синдромов на амбулаторном этапе. К данному виду терапии относятся все способы применения НПВП или других препаратов в виде мазей, гелей, кремов, пластырей. В настоящее время сохраняется вполне объяснимое скептическое отношение к эффективности локальной терапии НПВП [15–17]. В 1998 г. R.C. Browning и соавт. опубликовали метаанализ, посвященный данному вопросу, который показал, что в 72% исследований продемонстрировано статистически значимое превосходство локальных форм НПВП над плацебо при острых состояниях (травма, растяжения и т.д.), а в 60% исследований — при хронических артритах [17]. Крайне важным представляется и тот факт, что ряд сравнительных исследований не выявил значительных отличий в эффективности локальных и таблетированных форм НПВП [18–21].

Эффективность локальных форм НПВП также подтверждают результаты метаанализа 34 РКИ (n = 7688), в которых оценивалось лечебное действие содержащих НПВП мазей, гелей и растворов для кожного нанесения при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата [22]. Следует учесть еще один важный момент: локальные формы НПВП, в отличие от системного применения этих препаратов, практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек и могут назначаться даже пациентам с выраженной коморбидной патологией [23].

Наиболее оптимальной формой препарата для локальной терапии является гель. Его особенностью является быстрая диффузия через кожу за счет наличия спиртовых растворителей. Это же обстоятельство делает применение геля более гигиеничным и экономным, по сравнению с мазевыми формами и кремами [24].

До недавнего времени локальные формы НПВП оставались единственной формой неинвазивной терапии, чья эффективность подтверждалась с позиций доказательной медицины. Эффективность абсолютного большинства гомеопатических препаратов согласно данным современной доказательной медицины не превышает эффекта плацебо. Тем не менее результаты опубликованных в последние два десятилетия рандомизированных исследований свидетельствуют, что у данного правила есть исключение в виде комбинированного препарата Траумель С.

Уже в 1989 г. Jiirgen Zell и соавт. [25] опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РКИ) по оценке эффективности Траумеля С в виде мази при лечении растяжения связок голеностопного сустава. Процент успешных исходов лечения в группе Траумеля С (n = 36) был достоверно выше — 52%, чем в группе плацебо — 25% (n = 37). Также в группе Траумеля С отмечалось достоверное увеличение подвижности суставов к десятому дню (p < 0,05) и снижение боли при движении (p < 0,0001).

В другом РКИ, опубликованном в 1992 г. D. Böhmer и соавт. [26], 102 пациента с острыми спортивными травмами (вывихи, ушибы первой или второй степени) получали мазь Траумель С (n = 34), Траумель С с модифицированным составом (содержит только шесть компонентов, n = 34) или плацебо (мазевая основа, n = 34). Назначение терапии проводилось не позднее 4-го дня после возникновения травмы. В группе Траумеля С выявлена более высокая (но статистически недостоверная) эффективность в уменьшении отека, а также отмечалось более значительное уменьшение интенсивности боли как на 5-е, так и на 15-е сутки, по сравнению с группой плацебо. Пациенты, получавшие Траумель С, смогли быстрее возобновить тренировки по сравнению с пациентами из группы плацебо.

В 2001 г. J. Ludwig и соавт. [27] выполнили проспективное когортное исследование, включившее в себя 157 пациента, по оценке эффективности и безопасности мази Траумель С при

повседневном использовании у детей при ушибах, растяжениях, гематомах и вывихах. Оценка исходов производилась по 5-балльной шкале от «очень хорошо» до «ухудшение». Результаты терапии с оценкой «хорошо» или «очень хорошо» зафиксированы в 97% случаев. Нежелательных эффектов не наблюдалось.

Еще одно проспективное когортное исследование проведено в 2005 г. С. Schneider и соавт. [28], основной целью которого стало сравнение эффективности терапии мажевой формы Траумель С с гелем Диклофенак у пациентов с тендинопатиями ( $n = 357$ ). У большинства пациентов улучшения наблюдались уже на 3–7 день лечения. Степень выраженности болевого симптома (при измерении боли по баллам) снизилась на  $5,7 \pm 2$  и  $5,0 \pm 2,7$  соответственно в группах Траумеля С и Диклофенака. Сопоставимые улучшения отмечались и при оценке подвижности суставов.

В 2013 г. С. González de Vega и соавт. опубликовали результаты исследования TASS — одного из самых крупных проспективных многоцентровых РКИ с активным контролем по изучению эффективности топических форм Траумеля С по сравнению с гелем Диклофенак при остром растяжении голеностопного сустава [29]. Исследование включало 449 пациентов и показало сопоставимую эффективность Траумеля С и Диклофенака в уменьшении болевого синдрома и восстановлении функции голеностопного сустава, при этом отмечалась хорошая переносимость лечения.

Интегративный анализ эффективности Траумеля С в качестве средства основной или адъювантной терапии при различных воспалительных заболеваниях, в частности при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата, представлен в работе профессора R. van Haselen [30].

Несмотря на то, что в течение последних 30 лет получено большое количество научных данных по эффективности и безопасности различных форм препарата Траумель С, оно еще уступает количеству и масштабу исследований, выполненных для локальных форм НПВП. Тем не менее накопленная к настоящему времени доказательная база стала основанием для того, чтобы противовоспалительный эффект Траумеля С получил положительное заключение Кохрановского общества. В настоящее время — это единственный препарат подобного класса [31]. ■

## Литература

- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. P. 287–333.
- Павленко С. С., Денисов В. Н., Фомин Г. И. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами. Новосибирск, 2002. 221 с.
- Coste J., Delecoeur G., Cohen de Lara A. et al. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice // Br. Med. J. 1994. № 308. P. 577–580.
- Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // Neurology. 2008. Vol. 70. № 18. 1630–1635.
- Тишук Е. А. Очерки здоровья населения Российской Федерации (современное состояние и тенденции развития). М.: Грантъ, 2001.
- Жуков А. Е., Кошутин И. А., Морозов В. В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность диклофенака и метамизола натрия при купировании болевого синдрома на СМП // Неотложная терапия. 2002. № 3–4. С. 88–90.
- Stammschulte T., Ludwig W. D., Mühlbauer B., Brönder E., Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012 // European journal of clinical pharmacology. 2015, September, 71: 9. S. 1129–1138.
- Верткин А. Л., Тополянский А. В., Гурель О. И. Сравнительная эффективность и безопасность парентерального применения диклофенака натрия и метамизола натрия на догоспитальном этапе // РМЖ. 2004, № 14, 889–893.
- McNamara D. Gastroesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology // The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe. 2004: 31–36.
- Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2009. 167 с.
- Scott P., Kingsley G., Smith C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and myocardial infarctions (MI): systematic assessment of the available evidence // Arthritis Rheumat. 2006, 54, 9 (abstract suppl.), 109.
- Schneider V., Lévesque L. E., Zhang B., Hutchinson T., Brophy J. M. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis // Am J Epidemiol. 2006 Nov 1; 164 (9): 881–889.
- Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C., García Rodríguez L. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population // Am J Kidney Dis. 2005, Mar; 45 (3): 531–539.
- Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000.
- Bateman D. N., Kennedy J. G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. The medicine may be worse than the disease // BMJ. 1995; 310: 817–818.
- Anonymous. Rational use of NSAIDs for musculoskeletal disorders // Drug Ther Bull. 1994; 32: 91–55.
- Moore R. A., Tramer M. R., Carroll D. et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 1998; 316: 333–338.
- Browning R. C., Johnson K. Reducing the dose of oral NSAIDs by use of feldene gel: an open study in elderly patients with osteoarthritis // Adv Ther. 1994; 11: 198–206.
- Golden E. L. A double-blind comparison of orally ingested aspirin and a topically applied salicylate cream in the relief of rheumatic pain // Cur Ther Res. 1978; 24: 524–529.
- Rother M., Lavins B. J., Kneer W. et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transferome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial.
- Underwood M., Ashby D., Cross P. et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study // BMJ. 2008; 336: 138–142.
- Derry S., Moore R., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults // Cochrane Database Sys Rev. 2012, sep. 12; 9 CD 007400/.
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Карпов Ю. А., Евсеев М. А., Кукушкин М. Л., Данилов А. Б., Воробьева О. В., Амелин А. В., Новикова Д. С., Драпкина О. М., Копенкин С. С., Абузарова Г. Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015; 9 (1): 4–23.
- Чичасова Н. В. Локальная терапия суставов, периартикулярных тканей и позвоночника в клинической практике // Справочник поликлинического врача. 2003. Т. 3, № 2.
- Zell J., Connert W. D., Mau J., Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle joint. Double-blind study assessing the effectiveness of a homeopathic ointment preparation [article in German] // Fortschr Med. 1988; 106 (5): 96–100.
- Bohmer D., Amburs P. Treatment of sport injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study with Traumeel ointment for treatment of sport injuries // Biol Ther. 1992; 10 (4): 290–300.
- Ludwig J., Weiser M. Treating pediatric trauma with a homeopathic ointment // J Biomed Ther. 2001; 2: 8–11.
- Schneider C., Klein P., Stolt P., Oberbaum M. A homeopathic ointment preparation compared with 1% diclofenac gel for acute symptomatic treatment of tendinopathy // Explore (NY). 2005. Vol. 1 (6). P. 446–452.
- González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial // Int J Clin Pract. 2013; 67 (10): 979–989.
- Robbert van Haselen et al. An integrative review of the evidence on the efficacy of the antihomotoxic medication Traumeel // Фармация. 2017, № 3 (66): 51–55.
- Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. № CD004845.



# Traumeel<sup>s</sup> Траумель<sup>С</sup>

**Натуральный препарат  
с доказанным  
противовоспалительным  
действием**

- Комплексный препарат **Траумель С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.

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



Реклама

**-Heel**

[www.heel-russia.ru](http://www.heel-russia.ru)

Регистрационный номер П N011686/01 09.06.2010  
Регистрационный номер П N011686/02 26.05.2009  
Регистрационный номер П N011686/03 29.05.2009  
Регистрационный номер П N011686/04 16.07.2010

# Боли в суставах у детей

**А. Н. Кожевников\***<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

**Н. А. Поздеева\***, кандидат медицинских наук

**М. А. Конев\***

**М. С. Никитин\***

**А. И. Брянская\***, кандидат медицинских наук

**Е. В. Прокопович\***, кандидат медицинских наук

**К. А. Афоничев\*\***, доктор медицинских наук

**Г. А. Новик\*\***, доктор медицинских наук, профессор

**\* ФГБУ НИДОИ им. Г. И. Турнера МЗ РФ, Санкт-Петербург**

**\*\* ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург**

**Резюме.** Боли в суставах у детей нередкая проблема растущего организма. Несмотря на изученность проблемы, нередко артралгии расшифровываются ошибочно. Целью данной статьи является подробное описание многообразия патологических и «безобидных» болей детского возраста. В статье даны современные представления о причинах артралгий детского возраста, подробно изложены характеристики болевых ощущений различных форм болезней суставов. Наглядно представлены особенности клинической и инструментальной диагностики суставной патологии у детей.

**Ключевые слова:** артралгия, синовит, артрит, гипермобильность, энтезопатия, диагностика.

**Abstract.** Joint pain in children is a common problem of a growing body. Arthralgia is diagnosed erroneously, sometimes despite the fact that the problem has been studied enough. The purpose of this article is a detailed description of different forms of benign and pathologic arthralgia in children. The article contains modern ideas about the causes of children's arthralgia and description of the pain as one of the symptoms of various forms of joint disease. The features of clinical and instrumental diagnosis of joint pathology in children are clearly presented.

**Keywords:** arthralgia, synovitis, arthritis, hypermobility, entesopathy, diagnostics.

**Б**ытует мнение, что в норме суставы у детей не болят, а артралгии — это проявление болезней суставов, причина которых всегда видна на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В таком случае как объяснить наличие артралгий на фоне гипермобильности и носительства хронической носоноглоточной инфекции или постнагрузочный характер болей? А как быть, если версии специалистов по поводу причины болей в суставах у ребенка не совпадают? Как не пропустить дебют ювенильного артрита у ребенка с болевым суставным синдромом? И действительно ли можно все объяснить с помощью МРТ?

Известно, что боли в суставах у детей — нередкая проблема растущего организма. Актуальность проблемы артралгий детского возраста обусловлена высокой частотой встречаемости, полиморфным генезом, рассеянным характером жалоб и тревожностью

родителей [1, 2]. Зачастую родители самостоятельно описывают или преподносят собственные жалобы суставного характера в качестве жалоб своего ребенка, что нередко затрудняет своевременную диагностику артропатии. Считается, что ребенок с жалобами на боли в суставах должен быть всесторонне обследован, так как характер артралгий может быть идентичным как в случае наличия, так и в случае отсутствия анатомического «субстрата» [3]. Забегая вперед, хочется отметить, что беспричинных болей в суставах у детей не бывает.

Детский организм подвержен многочисленным внешним и внутренним агрессивным факторам. Природа, вертикализируя ребенка, позаботилась о механизме, который поэтапно пропорционально распределяет нагрузку, не тормозит его ростовую активность и оберегает малыша от банальных травматических повреждений. Речь идет о возрастных анатомических особенностях костно-суставной системы, которые у детей раннего возраста характеризуются гипермобильностью, незрелостью сенсорной иннервации капсульно-связочного аппарата

и дисбалансом мышц нижних конечностей [4]. С возрастом укрепление капсульно-связочного аппарата, совершенствование сенсорной и проприоцептивной чувствительности способствуют сбалансированной функции мышц нижних конечностей и равномерному распределению нагрузки [5].

Различают «безобидные» и «патологические» артралгии детского возраста. Природа «безобидных» болей (не наносящих вреда) может быть связана физиологическими особенностями детского возраста. Артралгии приобретают патологический оттенок в случае гиперреактивности или недостаточности иммунной системы (иммунодефицитное состояние), наличия артротропной инфекции, несовершенства взаимодействия центральной и периферической нервных систем, нерациональных или неадаптированных нагрузок, а также генетически детерминированных заболеваний костно-суставной системы. Известно, что боли в суставах бывают острые и хронические, кратковременные и длительные и в зависимости от времени суток возникновения классифицируются на утренние, утренние и дневные,

<sup>1</sup> Контактная информация:  
Infant\_doc@mail.ru

Таблица

| Характеристика болевых ощущений у детей                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| «Безобидные» боли                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Патологические боли                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симметричные (не более 2–4 суставов)</li> <li>• Постнагрузочные, или «боли покоя»</li> <li>• Вечерние и ночные</li> <li>• Без клинических признаков локального воспаления и деформации сустава</li> <li>• Без ограничения амплитуды движений в суставе</li> <li>• Без лихорадки</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Асимметричные или симметричные (более 5 суставов)</li> <li>• Утренние и дневные</li> <li>• Нагрузочные или «боли движения»</li> <li>• С признаками деформации или воспаления сустава</li> <li>• С контрактурой сустава</li> <li>• С лихорадкой</li> <li>• Ночные оссалгии</li> </ul> |

дневные и вечерние, вечерние и ночные, рассеянные в течение дня или «постоянные». В зависимости от влияния причинного фактора (нагрузка, инфекция и т. д.) артралгии могут быть сцепленные или немотивированные. Детализация болевых ощущений позволяет определить их степень интенсивности, локализацию, фиксированность, а также наличие признаков, характерных для воспаления. Инструментальная диагностика позволяет подтвердить наличие или отсутствие анатомического «субстрата» для артралгий. Окончательная верификация причины артралгии должна быть основана на совокупности клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных.

Приступая к диагностике артралгий детского возраста, необходимо иметь в виду, что иннервация сустава осуществляется за счет симпатических и сенсорных нервных волокон. Сенсорные рецепторы (ноцицепторы и механорецепторы) пронизывают все структуры сустава, за исключением хрящевой ткани. В норме у детей и взрослых (при отсутствии признаков воспаления или артроза) повседневные движения не сопровождаются болевыми ощущениями, несмотря на раздражение рецепторов суставов. Это происходит вследствие естественного декодирования сигнала афферентного волокна в центральную нервную систему (ЦНС). Однако в случае повышения частоты генерации импульсов в афферентном нервном волокне (потенциально опасные движения, травматизация, воспаление), ЦНС интерпретирует повышенную ноцицептивную активность как боль. Считается, что у детей можно выделить два основных типа боли: ноцицептивную, вследствие раздражения рецепторов, и нейропатическую, как повреждение нервных волокон [6].

Диагностика артралгий детского возраста должна быть основана на изучении и оценке дебюта, дина-

мики суставного синдрома, данных инструментальной картины, заключений других специалистов [7]. Кроме анатомо-физиологических характеристик костно-суставной системы детского возраста, диагностика артралгий должна учитывать гендерные и возрастные особенности, а также психоэмоциональный статус ребенка. Вопросы, на которые следует всегда ответить врачу, как правило, одинаковые — это патологические или беспричинные боли, воспалительной или невоспалительной природы, требующие лечения или нуждающиеся исключительно в динамическом наблюдении. Характеристика болевых ощущений у детей с «безобидными» и патологическими болями наглядно представлена в табл.

### Неартритические боли у детей

Менисковые боли — как правило, боли всегда одного сустава с предшествующим фактом травмы. Чаше страдают дети старше 10–12-летнего возраста. Болевые ощущения носят строго нагрузочный, детализированный характер и локализуются в проекции суставной щели поврежденного мениска. Возможны блоки в суставе. В большинстве случаев имеет место положительный клинический тест на повреждение латерального или медиального мениска [8]. Признаки воспалительного процесса, как правило, появляются в момент острой травмы и носят кратковременный характер. Достоверность МРТ (более 1,5 Т) в диагностике повреждения или порока развития мениска (атипичной дискоидной формы) составляет более 90–95%. Повреждение заднего рога медиального мениска считается МР-находкой и не может служить источником боли [9].

Остеохондральные боли — как правило, боли одного сустава, чаще нижней конечности, и встречаются у детей старше 8–10-летнего возраста. Предшествующая нерациональная



На рентгенографии коленных суставов в прямой проекции визуализируется очаг асептического некроза латерального мыщелка бедренной кости, ограниченный зоной склероза.

Рис. 1. Остеохондропатия латерального мыщелка бедренной кости

физическая нагрузка может служить триггерным механизмом формирования остеохондропатии, однако нередко причина остается невыясненной. Болевые ощущения носят нагрузочный, детализированный характер и ограничиваются областью сустава. Это характерно как в случае поражения эпифиза, так и в случае поражения апофиза (бугра пяточной кости, бугристости большеберцовой кости). Истинный очаг асептического некроза всегда расположен в пределах нагружаемой суставообразующей зоны кости (рис. 1). Случаи выявления подобного очага ненагружаемых зон эпифизов указывают на его дистрофический характер или вовсе являются особенностью оссификации (рис. 2). Нередко отмечается реакция синовиальной оболочки на явления остеонекроза (первая стадия) или фрагментацию эпифиза (вторая стадия) в виде неярко выраженного экссудативного компонента (рис. 3). Собственно синовит может способствовать усилению болевых ощущений или трансформации болей с появлением утренней скованности. В случае «отшнуровывания» костно-хрящевого фрагмента из очага некроза возможно появление ощущений свободного внутрисуставного тела. У детей с остеохондропатией головки бедренной кости явления синовита нередко могут носить затяжной, упорный характер, требующий длительного непрерывного курса противовоспалительной терапии. Достоверность МРТ (более 1,5 Т) и рентгенографии в диагностике остеохондрита (апофизита), остеохондропатии составляет 100% [10].



На рентгенографии коленного сустава в боковой проекции определяется зона локальных дистрофических изменений задней поверхности мыщелка бедренной кости: шероховатость заднего контура мыщелка (ненагружаемая часть) с признаками неравномерности структуры костной ткани и кистовидной перестройки.

**Рис. 2. Дистрофические изменения мыщелка бедренной кости**

Болевые ощущения в проекции надколенников, кроме случаев остеохондропатии (апофизит, остеохондропатия бугристости большеберцовой кости) и патологических вывихов, могут возникать при хондромалиции, высоком стоянии надколенников и синдроме медиопателлярной складки. Среди ортопедической патологии источником нагрузочных болей стоп, за исключением случаев остеохондропатии, может служить ряд коалиций костей (таранно-пяточная, таранно-ладьевидная) и врожденных пороков развития стоп. Кроме того, системные заболевания скелета, клинические проявления которого тупоподвижности суставов, также могут иметь такие проявления, как артралгии.

Энтезитные и сухожильно-мышечные боли могут встречаться у детей в варианте острой (транзиторные, эпизодические, постравматические) или хронической патологии. Первичная хроническая энтезопатия является проявлением SEA-синдрома (серонегативная энтезоартропатия) или ювенильного артрита.



На T1- и T2-режимах определяется ограниченный очаг асептического некроза латерального мыщелка бедренной кости без нарушения целостности хрящевого матрикса. Визуализируются локальный трабекулярный отек и скудные явления синовита.

**Рис. 3. MPT-картина остеохондропатии латерального мыщелка бедренной кости**

Вторичная хроническая энтезопатия, как правило, носит сопутствующий или вторично-реактивный характер на фоне основной ортопедической патологии [11].

Выделяют следующие предрасполагающие факторы:

- нефизиологическая гипермобильность или тугоподвижность суставов;
- избыточная масса тела;
- пубертатный период (период быстрого вытяжения);
- нерациональная или неадаптированная физическая нагрузка, хроническая травматизация;
- частые острые респираторные заболевания, персистирование хронических очагов носоглоточной инфекции;
- наличие гена HLAB27.

Клинические вариации суставного синдрома, равно как и степень выраженности болевых ощущений, могут различаться. Чаше страдают коленные, голеностопные, тазобедренные, реже — плечевые и локтевые суставы. Болевой суставной синдром имеет ограниченный характер и локализуется в проекции сухожильно-мышечного пучка или области прикрепления сухожилия к костной ткани (энтезис), с клиническими признаками локального воспаления. Однако ввиду анатомо-физиологических особенностей дет-

ского возраста нередко болевые ощущения могут иметь разлитой, недетализированный характер. Более характерным считается наличие стартовых болей, усиливающихся на фоне физической нагрузки, реже — повседневных движений. Инструментальная картина характеризуется воспалительными изменениями в области прикрепления сухожилий к костной ткани, явлениями тендинита/теносиновита, реже с развитием остеофитов, эрозий, как правило, с неярко выраженными явлениями синовита. Однако данного рода изменения визуализируются исключительно у взрослых. У детей диагностика энтезопатии основана на клинической симптоматике [12]. Пожалуй, только на фоне явлений ахиллобурсита в структуре ювенильного артрита могут иметь место эрозивно-дистрофические изменения пяточной кости. Превалирование энтезитного характера суставного поражения определяет относительно «благоприятный» вариант течения заболевания при условии невысокой лабораторной активности, отсутствия эрозивного суставного компонента, признаков сакроилеита и носительства гена HLAB27.

Боли на фоне гипермобильности у детей дошкольного и младшего школьного возраста зачастую носят разлитой, симметричный характер и локализируются исключительно по передней

поверхности голеней, реже с захватом коленных и голеностопных суставов или стоп. Боли, как правило, различной интенсивности, постнагрузочные, чаще вечерние и ночные. Явления синовита и признаки лабораторной активности всегда отсутствуют. Болевые ощущения купируются интенсивным поглаживанием, применением местных или пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Болевой компонент связан с явлениями миалгии вследствие перенапряжения мышц голени (передняя порция мышц) на фоне физиологической слабости капсульно-связочного аппарата. Данный вид болевых ощущений во многих литературных источниках описывается как боли роста [13].

**NB.** Истинные артралгии у детей данного возраста носят всегда патологический характер.

**NB.** Ночные боли требуют особого внимания, в случае возникновения исключительно в одном сегменте конечности (опухолевое образование кости, рис. 4) или течения по типу оссалгий с лихорадкой и профузным потоотделением (онкогематологический синдром).

Боли на фоне гипермобильности у детей старшего возраста чаще носят разлитой, недетализированный характер исключительно суставов нижних конечностей. Болевые ощущения затрагивают один или несколько суставов. Боли различной интенсивности, сцепленные с физической нагрузкой, могут быть представлены как нагрузочные или постнагрузочные (дневные и вечерние). По данным МРТ, могут быть выявлены признаки неярко выраженного экссудативного синовита, нередко затяжного характера, без признаков пролиферации синовиальной оболочки. Боли всегда купируются уменьшением интенсивности физической нагрузки, при этом дети редко нуждаются в длительном приеме НПВП. Клинически обязательно наличие положительных тестов на гипермобильность суставов. Отсутствие признаков воспалительной лабораторной активности подтверждает доброкачественную форму артропатии. Механизм формирования болевого компонента и транзиторных явлений синовита связан с микротравматизацией внутрисуставных структур, растяжением капсульно-связочного аппарата и перенапряжением пателлофemorального сочленения. Кроме того, сниженная проприоцептивная чувствительность коленных суставов и дисбаланс мышц



*На компьютерной томографии определяется наличие очагового деструктивного образования округлой формы со склеротическим ободком и секвестроподобным содержимым области шейки бедренной кости справа диаметром до 1,0 см.*

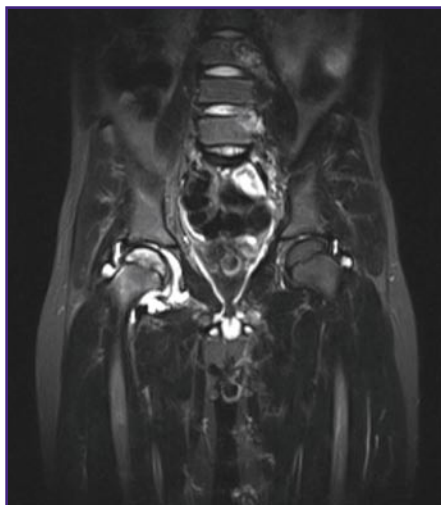
**Рис. 4. Остеоид-остеома шейки бедренной кости**

голени также дополнительно способствуют толерантности к физическим нагрузкам. Перенапряжение пателлофemorального сочленения характеризуется наличием локализованных болевых ощущений в ретропателлярной области, нередко одностороннего характера [14].

Некоторые дети с гипермобильностью суставов, кроме симптомов вегетососудистой дистонии, имеют так называемый синдром повышенной тревожности. Данный синдром, по мнению некоторых исследователей, может быть связан с интерстициальной дупликацией в 15-й хромосоме (Gratacos и соавт., 2001, duplication of 15q24-q26, названная DUP 25). Акцентуализация боли, ассоциативный образ мышления «больного ребенка» и стереотипное поведение чаще встречаются у девочек пубертатного периода. При данном синдроме нередко описывается «красочная» картина болей, отмечается истерия и плач во время осмотра. Болевые ощущения могут изменяться в зависимости от погоды, времени суток и настроения самой барышни. Артралгии нередко сопровождаются эпизодами неистинной блокады сустава, случаями псев-

довывихов надколенника или нестабильности всей конечности; иногда отмечается невозможность опоры полностью на стопу. Клинически обнаруживается мнимая болезненность при пальпации области сустава, присутствует «grimаса боли» во время осмотра, возможна неистинная контрактура, тугоподвижность сустава или, реже, скованность без анатомических на то предпосылок. При обследовании, как правило, выявляется несоответствие клинической и инструментальной картины, всегда отсутствуют признаки лабораторной воспалительной активности, возможно наличие явлений нейропатии. Наличие локальной неврологической симптоматики, нарушений чувствительности и двигательной функции конечности, признаков гипералгезии требует исключения комплексного регионарного болевого синдрома, а также опухолевых процессов области пояснично-крестцового отдела позвоночника [15].

Диагностика неартритических артропатий заключается в расшифровке этиологического фактора артралгии. При кажущейся схожести болевых ощущений описанные варианты артропатий имеют некоторые харак-



На магнитно-резонансной томографии определяются явления остеонекроза головки бедренной кости справа, массивный трабекулярный отек, а также выраженные явления синовита с перерастяжением капсулы сустава.

Рис. 5. Остеохондропатия головки бедренной кости (первая стадия)

терные отличительные черты, позволяющие их дифференцировать. Однако истинные сложности всегда возникают при смешанном варианте суставной патологии, а именно в случае явлений энтезопатии у ребенка с синдромом повышенной тревожности или гипермобильности. Как известно, основное лечение агрессивной энтезопатии заключается в назначении НПВП, в отличие от доброкачественной формы гипермобильности или артралгий на фоне синдрома повышенной тревожности. При последних вариантах артропатии акцент делается на восстановление нарушенных функций конечности или сустава и постепенное расширение физических упражнений, преодоление привычных стереотипов «катастрофического мышления» в отношении возможного повреждения и боли, формирование позитивного настроя и повышение самооценки, и в меньшей степени упор делается на медикаментозное лечение НПВП.

### Артритические боли у детей

- Инфекционный артрит:
  - бактериальный (септический);
  - вирусный;
  - специфический (туберкулезный);
  - Лайм-артропатия.
- Постинфекционный артрит:
  - инфекционно-аллергический, инфекционно-токсический;
  - реактивный артрит, синдром Рейтера.

### • Хронический артрит:

- первичный;
- вторичный.

Артралгии на фоне вирусной инфекции, как правило, развиваются у детей в продроме или в период разгара заболевания и совпадают с периодом кожной экзантемы. Боли в суставах длительно — от нескольких часов до 1–2 недель реже могут сопровождаться явлениями синовита, который исчезает бесследно. Вирусные артриты или артралгии могут возникать на фоне текущего гепатита В, краснухи, ветряной оспы, парвовирусной инфекции В19, энтеро- и аденовирусных и некоторых других вирусных заболеваний. Тропность группы герпес-вирусов к тканям суставов минимальная. Дети, как правило, нуждаются в коротком курсе НПВП [16].

Артралгия тазобедренного сустава в постинфекционном периоде трактуется как инфекционно-токсический (инфекционно-аллергический, постинфекционный) коксит или транзиторная коксопатия. Внезапное начало, боль и невозможность опоры на нижнюю конечность, хромота, как правило, красочно характеризуют данную патологию. Обратимость симптомов возникает на 2–3 сутки от начала заболевания. Реже отмечается рецидивирующий (более 3–4 эпизодов) или затяжной характер артропатии (более 2 недель) с формированием остеопороза и обратимых нейродистрофических изменений головки бедренной кости. Истинный кратковременный коксит или артралгия тазобедренного сустава проходят бесследно [17]. Иррадиация болевых ощущений на переднюю поверхность бедра и в область коленного сустава в остром периоде коксита связана с транзиторной невропатией запирательного нерва. Чаще страдают дети в период от 2 лет до 8-летнего возраста, нередко началу заболевания предшествует носоглоточная инфекция, иногда причинный фактор остается невыясненным. Помимо клинической картины, диагностическое значение имеют методы визуализации (рентгенография, ультразвуковое исследование, МРТ).

**NB.** Под маской острого коксита может протекать остеомиелит, под маской затяжного течения острого коксита — остеоохондропатия головки бедренной кости (рис. 5).

Артропатия постстрептококковой этиологии у детей может протекать в форме артралгий или острого артрита. Суставной синдром возникает после

перенесенной носоглоточной инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (клинически доказанный эпизод). Длительность артралгий 2–4 недели, течение артропатии неагрессивное и не вызывает стойких деформаций суставов у детей. Уровень АСЛ-О (суммарное количество IgA, M, G по стрептококковому токсину) не всегда играет решающее значение в диагностике артропатии и выборе тактики терапии, в отличие от выделения  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А [18].

**NB.** Течение острого артрита необходимо дифференцировать с ревматическим полиартритом.

Артралгии постстафилококковой этиологии у детей, как правило, носят неярко выраженный характер и нередко характеризуются явлениями вяло текущего синовита или энтезопатии. Клинически это может проявляться в виде некоторого снижения моторной активности ребенка, вечерними или ночными болями. Решающее значение в диагностике имеет наличие очага хронической носоглоточной инфекции ротовой или носоглоточной области. Санация очага инфекции, как правило, избавляет ребенка от болей суставного характера.

У большинства детей суставной синдром при реактивном артрите (PeA) возникает в промежутке 1–4 недель после перенесенной урогенитальной (*Chlamidia trachomatis*) или кишечной инфекции (семейство Enterobacteriaceae). Считается, что это острое негнойное воспаление суставов, при котором инфекционный агент или его антигены в полости сустава не обнаруживаются, а суставной синдром связан с рядом иммунных нарушений. Однако выявление методом полимеразной цепной реакции ДНК возбудителей позволило несколько трансформировать данную теорию. Высокий риск по PeA составляют дети — носители гена HLAB27 и некоторых других перекрестных генов (B7, B13, B40). В настоящее время считается, что Т-клетки CD8+ HLAB27+ обладают более выраженным иммунным ответом с гиперэкскрецией ФНО- $\alpha$ . В частности, хламидии способствуют хронизации инфекции вследствие ингибирования экспрессии антигенов HLA на поверхности зараженных клеток, снижению потенциала апоптоза Т-клеток со стимуляцией локального синтеза ФНО- $\alpha$ . А липополисахаридный слой грамотрицательных микроорганизмов является мощным активатором тканевых макрофагов, синовиальных

фибробластов и остеокластов, к тому же Т-клетки CD8+ HLAB27+ менее эффективно способствуют элиминации возбудителя. Течение артропатии возможно на фоне эпизодов лихорадки без системных проявлений. Как правило, характерен моноартрит крупного сустава или асимметричный олигоартрит суставов нижних конечностей (коленного, голеностопного), иногда в сочетании с явлениями дактилита. Реже суставной синдром может быть представлен полиартралгией. Длительность течения РеА может составлять от 1 до 3 месяцев, течение артропатии в основном острое, что диктует необходимость длительной антибактериальной и противовоспалительной терапии [19].

Ювенильный артрит (ЮА) — это хроническое воспалительное заболевание с более сложными патогенетическими механизмами, которое обычно приводит к деформации суставов и редко протекает бесследно. В настоящее время различают несколько гетерогенных форм артропатий в структуре ЮА [20]. Хроническое прогрессирующее воспаление внутренней оболочки капсулы сустава (синовиальная ткань), которое имеет высокую степень агрессивности и тенденцию к распространению на все структуры сустава, в том числе и на капсульно-связочный аппарат [21]. Болевой суставной синдром многокомпонентен и имеет свою особенность, а именно возникает исключительно при пассивных или активных движениях в суставах, в покое дети жалоб на боли в суставах не предъявляют. Характерной чертой ЮА является утренняя скованность, определяемая как кратковременная хромота на фоне ощущений онемения, болезненности в одном или нескольких суставах. Болевые ощущения, появившиеся с утра, стихают только к вечеру на фоне снижения интенсивности нагрузки. Ребенок щадит конечность, оберегает сустав или суставы, подверженные хроническому воспалению, от чрезмерных физических нагрузок и травм. Степень выраженности болевого синдрома зависит от агрессивности заболевания, типа вовлеченного сустава, количества внутрисуставной жидкости, а также реакции периапарткулярных мягких тканей и сухожильно-связочного аппарата. Точка максимальной болезненности отсутствует, при этом болевые ощущения возникают как при пальпации в области проекции суставной щели, так и в области гипертрофированной, воспаленной синовиальной оболочки. Зачастую маленькие дети не способны локализовать боль в суставе,

отек области сустава может слабо визуализироваться на фоне физиологически избыточного подкожно-жирового слоя, а первыми признаками воспалительного процесса в суставе могут быть ограничение движений или хромота. Известно, что любой сустав может являться мишенью артрита. Быстрая обратимость воспалительных изменений, разрешение контрактуры указывают на острый характер артрита [22].

Настоящий обзор был посвящен одной из актуальных проблем педиатрии, а именно боли в суставах у детей. Были представлены наиболее часто встречаемые формы артропатий детского возраста, ведущим симптомом которых может являться боль в суставе. Конечно, любой исследователь или практикующий специалист, который подчас сталкивается с подобными проблемами, сможет назвать по крайней мере еще десяток нозологических форм, при которых боли в суставах будут являться нередкими. Однако данная статья посвящена наиболее часто встречаемым формам суставной патологии у детей в практике педиатра.

И в заключение хочется сказать, что боли в суставах — это всего лишь симптом, а не болезнь. Ребенок с жалобами на боли в суставах должен быть всесторонне обследован. Боли в суставах не приводят к деформации суставов и формированию артроза. А «безобидные» боли в суставах детского возраста должны остаться в детстве. ■

#### Литература

1. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Поражение суставов в детском возрасте // *Лечащий Врач*. 2010; 6: 46–51.
2. Цурикова Н. А. Дифференциальная диагностика и лечение олигоартритов у детей. Дис ... к.м.н.: 14.01.08. М., 2017. 147 с.
3. Asif Naveed and Peter Heinz. Joint pain in children // *Paediatrics and child health*. 2014; 2 (24): 45–50.
4. Bird H. A. Joint hypermobility in children // *Rheumatology*. 2005, vol. 44, Issue 6, 1 June, p. 703–704. DOI: 10.1093/rheumatology/keh639.
5. Назарова Т. И., Петрук Н. И. Анатомо-физиологические особенности, методика обследования, семиотика поражения костной и мышечной систем у детей. Характеристика, методы исследования, семиотика поражения. Учебно-методическое пособие к изучению курса «Детские болезни». М.: РУДН, 2012. 52 с.
6. Саковец Т. Г. Особенности нейропатической боли при поражении суставов // *Практическая медицина*. 2014; 4 (80): 103–106.
7. Кожевников А. Н., Поздеева Н. А., Конев М. А., Маричева О. Н., Афоничев К. А., Новик Г. А. Рентгенодиагностика хронического олигоартрита у детей // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 224–234.
8. Брянская А. И., Баиндурашвили А. Г., Архипова А. А. и др. Артроскопическое лечение заболеваний коленного сустава у детей // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014, т. II, вып. 3: 18–23.
9. Гумеров Р. А., Абзалилов А. А., Валиуллин Д. Р. и др. Диагностика и лечение посттравматического синовита коленного сустава у детей // *Детская хирургия*. 2012; 5: 25–28.
10. Абальмасова Е. А. Остеохондропатии // *Детская артрология*. М.: Медицина, 1981. С. 284–303.
11. Слизовский Н. В., Масалова В. В., Зинченко М. А. Артриты у детей. СПб, 2004. 76 с.
12. Weiss P. F. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis // *Adoles Health Med Ther*. 2012; 3: 67–74. DOI: 10.2147/AHMT.S25872.
13. Uziel Y., Hashkes P. J. Growing pains in children // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2007; 5: 5. DOI: 10.1186/1546–0096–5–5.
14. Fatoye F., Palmer S., Macmillan F. et al. Proprioception and muscle torque deficits in children with hypermobility syndrome // *Rheumatology*. 2009; 48: 152–157.
15. Weissmann R., Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14: 29.
16. Miller L. M., Cassidy T. J. Postinfectious. Arthritis and Related Conditions. In: Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18 th end. Philadelphia, WB. Saunders 2007; cap: 147, 519–522.
17. Young Dae Kim, Alan V. Job, Woojin Cho. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis // *J Rheum Dis*. 2017; 24 (3): 131–137. <https://doi.org/10.4078/jrd.2017.24.3.131>.
18. Uziel Y., Perl L., Barash J., Hashkes P. J. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011, Oct 20; 9 (1): 32.
19. Plesca D., Luminos M., Spataru L. et al. Postinfectious Arthritis in Pediatric Practice // *Maedica (Buchar)*. 2013, Jun; 8 (2): 164–169.
20. Новик Г. А., Абакумова Л. Н., Летенкова Н. М., Слизовский Н. В., Слизовская Н. Н. Ювенильные артриты — опыт диагностики и лечения // *Лечащий Врач*. 2008; 4: 23–27.
21. Kirkhus E., Flato B., Riise O. et al. Differences in MRI findings between subgroups of recent-onset childhood arthritis // *Pediatr Radiol*. 2011, Apr; 41 (4): 432–440. DOI: 10.1007/s00247–010–1897-y.
22. Кожевников А. Н., Поздеева Н. А., Конев М. А. и др. Ювенильный артрит: особенности клинко-инструментальной картины и дифференциальной диагностики // *Лечащий Врач*. 2016; 4: 58–62.

# Биопленки кишечных микросимбионтов у детей с реактивным артритом

О. Е. Челпаченко\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
 Е. И. Данилова\*\*, кандидат медицинских наук  
 И. Н. Чайникова\*, доктор медицинских наук, профессор  
 Н. Б. Перунова\*, доктор медицинских наук, профессор РАН  
 Е. В. Иванова\*, кандидат медицинских наук

\* ФГБУН ИКВС УрО РАН, Оренбург

\*\* ФГБОУ ВО ОрГМУ, Оренбург

**Резюме.** Авторами представлены результаты исследования одного из базовых физиологических свойств микроорганизмов кишечной микробиоты — способности к биопленкообразованию (БПО) у детей с реактивным артритом (РеА). Показано, что БПО является биологическим маркером, определяющим артритогенность микроорганизмов кишечной микробиоты и может служить биомаркером для выбора средств эффективной терапии артрита.

**Ключевые слова:** микросимбиоз кишечника, биопленкообразование, реактивный артрит, дети.

**Abstract.** The authors present the results of the study of one of the basic physiological properties of microorganisms of intestinal microbiota — the ability to biofilm formation (BF) in children with reactive arthritis (ReA). It was shown that BF is a biological marker which determines the arthritogenicity of microorganisms of the intestinal microbiota and can serve as a biological target for the choice of effective therapy in arthritis.

**Keywords:** microsymbiogenesis of the intestine, biofilm formation, reactive arthritis, children.

**Р**еактивный артрит (РеА) — заболевание из группы спондилоартритов, которое характеризуется воспалительным поражением суставов, ассоциированным с триггерной инфекцией у генетически предрасположенных лиц [1]. В России среди ревматических заболеваний РеА у детей до 14 лет составляет 56%, у подростков — 37%. Как правило, РеА ассоциируется с острой или персистирующей кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями, а также с носоглоточной и урогенитальной инфекцией [2]. Высокий риск развития рецидивов (от 15% до 75% пациентов) и недостаточная эффективность противовоспалительной терапии диктуют необходимость поиска биологических маркеров, позволяющих выявить микроорганизмы с артритогенным потенциалом, которые могут служить биомаркером для выбора средств эффективной терапии.

Наряду с генетической предрасположенностью, антигенной мимикрией,

способствующими развитию воспалительных поражений суставов, в качестве одного из патогенетических механизмов формирования аутоиммунной патологии с поражением суставов рассматриваются нарушения состояния кишечного микробиома [3], гомеостаз которого обеспечивается различными факторами, включая межмикробные взаимодействия с формированием биопленок [4].

Доказано, что способность к биопленкообразованию (БПО) является базовым биологическим свойством, обеспечивающим стратегию выживания, сохранения и участия микросимбионтов в кишечном гомеостазе [4, 5]. Известно, что существование большинства видов микроорганизмов в природе происходит не в виде свободноживущих (планктонных) клеток, а путем организации ими специфических образований — биопленок: сообществ микробных клеток, прикрепленных к поверхности или друг к другу и заключенных в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ [6]. Способность к биопленкообразованию является одним из механизмов персистенции патогенных и условно-

патогенных микроорганизмов. С наличием биопленок связывают течение длительно рецидивирующих хронических инфекционных заболеваний, трудно поддающихся стандартной терапии [7]. Формирование биопленочных сообществ является одной из основных стратегий бактерий в экологической нише, которую они занимают. Бактерии в биопленках обладают повышенной защитой от действия антител, фагоцитов, противомикробных препаратов [7]. Биопленкообразование способствует защите микроорганизмов-ассоциантов от атакующих их иммунных клеточных и гуморальных факторов защиты, предоставляя возможность беспрепятственного проникновения в сосудистый кровоток с последующей транслокацией в синовиальную оболочку суставов, где формируются стойкие очаги эндогенной инфекции, которые трудно поддаются лечению антимикробными средствами и пробиотиками из-за неспособности дезорганизовать бактериальную биопленку ассоциантов — возбудителей воспалительного процесса. В этом случае наблюдается хронизация и рецидивирующее течение инфекционного процесса, требующие

<sup>1</sup> Контактная информация:  
 oech57@gmail.com

Таблица

## БПО микроорганизмов кишечной микрофлоры у детей с РеА и условно здоровых детей

| Группы микроорганизмов                  |                                | ПМО, КОЕ/г  | БПО, у. е.         |                 |
|-----------------------------------------|--------------------------------|-------------|--------------------|-----------------|
|                                         |                                |             | РеА                | Здоровые дети   |
| Факультативно-аэробные микроорганизмы   | <i>Escherichia coli</i> (Lac+) | $10^6-10^8$ | $2,3 \pm 0,15^*$   | $0,7 \pm 0,02$  |
|                                         | <i>Escherichia coli</i> (Lac-) | $10^7-10^9$ | $4,0 \pm 0,18^*$   | $0,8 \pm 0,001$ |
|                                         | <i>Klebsiella</i> spp.         | $10^7-10^9$ | $9,35 \pm 0,21^*$  | $1,14 \pm 0,04$ |
|                                         | <i>Citrobacter</i> spp.        | $10^6-10^9$ | $4,76 \pm 0,2^*$   | $3,33 \pm 0,06$ |
|                                         | <i>Enterobacter</i> spp.       | $10^8-10^9$ | $4,8 \pm 0,19$     | $5,0 \pm 0,04$  |
|                                         | <i>Cronobacter</i> spp.        | $10^6-10^8$ | $12,1 \pm 0,1$     | —               |
|                                         | <i>Bacillus</i> spp.           | $10^9$      | $5,2 \pm 0,9$      | —               |
|                                         | <i>Staphylococcus</i> spp.     | $10^7-10^8$ | $5,2 \pm 0,9^*$    | $2,64 \pm 0,1$  |
|                                         | <i>Enterococcus</i> spp.       | $10^8-10^9$ | $5,6 \pm 0,6^*$    | $3,0 \pm 0,06$  |
|                                         | Грибы рода <i>Candida</i>      | $10^5-10^7$ | $5,2 \pm 0,9^*$    | $0,96 \pm 0,02$ |
| Факультативно-анаэробные микроорганизмы | <i>Bifidobacterium</i> spp.    | $10^5-10^6$ | $11,03 \pm 0,98^*$ | $18,0 \pm 0,25$ |
|                                         | <i>Lactobacillus</i> spp.      | $10^6-10^7$ | $8,07 \pm 0,2^*$   | $5,2 \pm 0,04$  |
|                                         | <i>Clostridium</i> spp.        | $10^7-10^8$ | $9,5 \pm 0,8^*$    | $3,3 \pm 0,01$  |
|                                         | <i>Bacteroides</i> spp.        | $10^7$      | $9,6 \pm 0,8^*$    | $6,6 \pm 0,02$  |
|                                         | <i>Actinomyces</i> spp.        | $10^{10}$   | $0,31 \pm 0,6^*$   | $2,5 \pm 0,01$  |
|                                         | <i>Propionibacterium</i> spp.  | $10^6-10^7$ | $1,41 \pm 0,9^*$   | $2,8 \pm 0,02$  |

Примечание. РеА — группа детей с реактивным артритом ( $n = 34$ ), здоровые дети — группа сравнения ( $n = 25$ ); \* критерий достоверности ( $p < 0,05$ ).

индивидуальной этиотропной терапии и коррекции нарушений нормальной микрофлоры больного [8].

Оценивая роль биопленкообразования в развитии воспалительных заболеваний различного генеза, установлено, что бактерии, колонизирующие организм больных с ревматическими заболеваниями, обладают способностью к образованию микробных биопленок с той же частотой, как и возбудители других воспалительных процессов [9]. Однако следует отметить, что указанные исследования проводились только в группе больных с деструктивным (ревматоидным) артритом, отличающимся по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям от реактивного артрита.

Принимая во внимание, что состояние микросимбиоза характеризуется межмикробными взаимодействиями, рассматривающимися в настоящее время с позиций биокоммуникативной активности микроорганизмов и триггерной роли микроорганизмов, и их антигенов в формировании РеА, целью работы явилась оценка уровня способности к биопленкообразованию микросимбионтов толстого кишечника у детей с РеА.

## Материалы и методы исследования

Исследуемую группу составили 34 ребенка с РеА, в группу сравнения

вошли 25 условно здоровых детей. Для постановки диагноза РеА использовали критерии IV Международного совещания по РеА (Берлин, 1999). Исследование микробиоценоза кишечника осуществлялось в соответствии с «Методическими рекомендациями по применению бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника» (М., 1986). Выделение и идентификация анаэробных микроорганизмов проводились в соответствии с руководством «Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual» (2002). Идентификация микроорганизмов осуществлялась с помощью MALDI-TOF — масс-спектрометра «Microflex» («Bruker Daltonics», Германия). Параметры масс-спектрометра оптимизировали для диапазона от 1000 до 18000 m/z (масса на заряд). При анализе белковых спектров микроорганизмов учитывали численный рейтинг точности (Score Value — SV) идентификации, представленный в виде логарифмической шкалы от 0 до 3. Полученные результаты сравнивали с базой данных Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI).

Оценка состояния кишечного микробиоценоза по степеням проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ от 9 июня 2003 г. № 231.

Способность к БПО определяли по методике Г. О'Тоол с соавт. (2000). Выраженность биопленкообразования микроорганизмами оценивали по уровню экстракции (абсорбции) красителя этанолом, который измеряли на микропланшетном ридере ELx 808 (Bio Tek, США) при длине волны 630 нм. Биопленкообразование выражали в условных единицах, рассчитывая коэффициент биопленкообразования (КБПО):  $КБПО = \frac{ОДк}{ОДб}$ , где ОДк — оптическая плотность опытных проб и проб группы сравнения, а ОДб — оптическая плотность питательного бульона. Полученные данные статистически обработаны параметрическими и непараметрическими методами с использованием программы Statistica 10; достоверность различий между показателями соответствовала  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

При бактериологическом исследовании микросимбиоза кишечника детей с РеА выявлено состояние эубиоза у  $23,5 \pm 7,2\%$  детей, дисбиоз I степени — у  $11,7 \pm 5,6\%$ , дисбиоз II степени — у  $47,1 \pm 8,6\%$ , дисбиоз III степени — у  $17,7 \pm 6,6\%$  больных. Тогда как в группе сравнения отмечалось преобладание детей с эубиозом —  $41,2 \pm 9,8\%$ . Дисбиоз кишечника I степени, равно как и дисбиоз II степени, выявлен у  $29,4 \pm 6,2\%$ . У большинства

детей с РеА нарушения кишечного микросимбиоза характеризуются наличием дисбиотических нарушений и сопровождаются гиперколонизацией микросимбиотом-комменсалов, являющихся представителями ассоциативной микрофлоры: грампозитивных и грамотрицательных энтеробактерий, клостридий, бактероидов, грибов рода *Candida* при одновременном значительном снижении ПМО доминантной микрофлоры (бифидобактерий).

Показатели способности к биопленкообразованию микроорганизмов, выделенных из кишечника детей с РеА, в сравнении с группой условно здоровых детей представлены в табл.

При анализе представленных данных отмечаются следующие особенности. Выявлено достоверное снижение уровня БПО у штаммов бифидобактерий, являющихся представителями доминантной микрофлоры кишечного микросимбиоза, у детей с РеА. Показатель БПО бифидобактерий, выделенных от детей с РеА, оказался на 63% ниже по сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей. В то же время у большей части микроорганизмов — представителей ассоциативной микрофлоры кишечника отмечается увеличение способности к БПО. Так, у штаммов клебсиелл, выделенных от детей с РеА, способность к БПО в 8 раз выше, чем у клебсиелл, выделенных от здоровых детей. Аналогично, способность к БПО у штаммов лактозонегативной кишечной палочки и грибов рода *Candida* от детей с РеА оказалась в 5 раз выше, чем у здоровых. Показатель БПО лактозопозитивной кишечной палочки и клостридий, выделенных у больных артритом, в 3 раза превышает данный показатель по сравнению со здоровыми детьми. У штаммов бактероидов, цитробактера и стафилококка отмечается повышение способности к БПО на 30–50% относительно группы сравнения.

В то же время снижение показателя БПО имело место у штаммов актиномицетов (в 8 раз) и пропионибактерий (в 2 раза), выделенных у больных детей.

Кроме того, у пациентов с РеА были выделены штаммы *Cronobacter* spp. и *Bacillus* spp., которые не высевались у здоровых детей. При этом данные микроорганизмы обладали высокой способностью к БПО ( $12,1 \pm 0,1$  у.е. и  $5,2 \pm 0,9$  у.е. соответственно).

## Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить особенности микросимбиотического взаимодействия микроорганизмов кишечного биотопа детей с РеА, которые свидетельствуют о патогенетической роли способности микроорганизмов к БПО в формировании артритогенного потенциала и характеризуются следующими основными моментами.

У больных РеА выявлено нарушение микросимбиотических связей между микроорганизмами — представителями условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и нормальной микрофлоры, что проявляется количественными и качественными нарушениями кишечного микросимбиоза.

Одним из важных показателей межмикробного взаимодействия является биопленкообразование, которое рассматривается как форма персистенции (выживания) патогенов и нормофлоры. Необходимо отметить, что микросимбиоз детей с РеА сопровождается увеличением уровня персистентных свойств ассоциативных микроорганизмов-комменсалов (способности к БПО) за счет усиления совокупного патогенного арсенала УПМ, выделенной из кишечника детей с артритом, с одной стороны, на фоне снижения способности к БПО у представителей нормальной микрофлоры — бифидобактерий, с другой стороны. Кроме того, микросимбиоз кишечника детей с РеА отличается появлением микроорганизмов-комменсалов, обладающих высокой способностью к БПО, но отсутствующих в кишечнике здоровых детей.

Выявленные особенности кишечной микробиоты детей с РеА раскрывают, в значительной степени, одну из важных причин недостаточной эффективности антибактериальной терапии артрита и предрасположенности РеА к рецидивированию и хронизации. Наличие у УПМ кишечника высокой способности к биопленкообразованию ведет к их укрытию от клеточных и гуморальных факторов защиты, а также препятствует проникновению антибактериальных препаратов внутрь биопленки, что ведет к формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В то же время антибактериальная терапия, являющаяся в настоящее время неотъемлемым компонентом терапии реактивного артрита, может способство-

вать развитию нарушения кишечного микросимбиоза, формируя порочный круг артритогенных факторов. Выходом из данной ситуации может служить персонализированный подход к лечению РеА, предупреждению его хронизации, а именно: коррекция нарушений кишечного микросимбиоза, использование лекарственных средств, ингибирующих процесс БПО или разрушающих уже сформированные биопленки. Таким образом, изучение биопленкообразования представляет интерес для практикующих врачей с точки зрения вклада этого биологического свойства в артритогенный потенциал кишечных микросимбиотом и возможности его использования в качестве биомаркера для выбора эффективных лекарственных средств (антибактериальных, противовоспалительных препаратов, про- и пребиотиков). ■

## Литература

1. Детская ревматология. Атлас. Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. М.: Союз педиатров России. 2009. 248 с.
2. Алексеева Е. И., Жолובה Е. С. Реактивные артриты у детей // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 1. № 1. С. 51–56.
3. Asquith M., Elewaut D., Lin P., Rosenbaum J. T. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2014. Vol. 28. № 5. P. 687–702.
4. Ohland C. L., Jobin C. Microbial activities and intestinal homeostasis: a delicate balance between health and disease // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 1. № 1. P. 28–40.
5. Бухарин О. В., Перунова Н. Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 260 с.
6. Mulcahy L. R. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease // Microb. Ecol. 2014. Vol. 68. № 1. P. 1–12.
7. Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // Журн. микробиол. 2011. № 3. С. 99–109.
8. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II / Под ред. Лабинской А. С., Костюковой Н. Н., Ивановой С. М. М.: Издательство БИНОМ, 2012. 1152 с.
9. Малафеева Э. В., Гульнева М. Ю., Носков С. М., Романов В. А. Формирование биопленок условно-патогенными микроорганизмами, выделенными у больных с ревматическими заболеваниями // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 11. С. 53–55.

# Альфакальцидол в профилактике и лечении эндокринного остеопороза у детей и подростков

**В. В. Смирнов<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор  
**С. А. Мирошниченко**

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

**Резюме.** Альфакальцидол — активный синтетический препарат витамина D, характеризующийся высокой биодоступностью и широкими фармакологическими свойствами. В статье обосновываются возможности широкого применения альфакальцидола у детей и подростков с остеопорозом эндокринного генеза.

**Ключевые слова:** альфакальцидол, витамин D, стероидный остеопороз, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, сахарный диабет, дети, подростки.

**Abstract.** Alfacalcidol is an active synthetic preparation of vitamin D, characterized by high bioavailability and broad pharmacological properties. The article substantiates the possibility of widespread use of alfacalcidol in children and adolescents with osteoporosis of endocrine genesis.

**Keywords:** alfacalcidol, vitamin D, steroid osteoporosis, hypoparathyroidism, pseudohypoparathyreopathy, diabetes, children, adolescents.

**В** основе патогенеза любого варианта остеопении и остеопороза (ОП) лежит дисбаланс процессов костного ремоделирования. Снижение костной массы влечет за собой нарушение механической прочности, что вызывает повышенную ломкость костей. В детском возрасте остеопения и ОП протекают скрытно и длительно не диагностируются. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что наибольшая частота переломов приходится на периоды ростовых скачков (возраст 5–7 и 12–14 лет) и при отставании накопления костной массы. Установлено, что риск развития ОП у взрослых определяется состоянием кости в детском и подростковом возрасте [1].

Уменьшение костной массы при ОП, с одной стороны, может протекать с активной резорбцией и недостаточностью процессов остеогенеза, с другой — процессы резорбции могут быть на нормальном уровне, но активность костеобразования снижена.

Патоморфологической основой ОП является истончение трабекул и нарушение их структуры. Образование резорбционных полостей ведет к истончению кортикального слоя, что вызывает порозность кости с возможным развитием переломов.

В костной ткани в течение всей жизни происходят взаимосвязанные процессы разрушения и созидания, которые объединены понятием ремоделирования. Кость представлена клетками, которые погружены в твердое вещество (костный матрикс), состоящий из коллагеновых волокон. К неколлагеновым белкам костного матрикса относятся остеокальцин и другие отдельные протеины (остеопонтин, фибронектин).

Молодые остеобластулирующие клетки — остеобласты — синтезируют межклеточное вещество — костный матрикс. Одной из функций остеобластов является участие в процессе отложения солей кальция в межклеточном веществе. Остеобласты также секретируют специфический белок — остеокальцин, который является маркером метаболизма костной ткани. Остеобласты имеют рецепторы к паратиреоидному гормону (ПТГ), кальцитриолу, глюкокорти-

костероидам (ГКС), половым гормонам, соматотропному гормону (СТГ), тиреоидным гормонам, интерлейкинам (ИЛ), инсулиноподобному фактору роста (ИФР), простагландинам, которые влияют на ремоделирование кости.

В детском возрасте формирование костной ткани преобладает над ее разрушением. Рост костей в организме человека прекращается с завершением периода полового созревания. Но костная ткань в течение всей жизни постоянно обновляется в результате процессов разрушения старой кости и образования новой. У взрослых ежегодно обновляется от 2% до 10% костной массы. Если нарушается процесс остеогенеза, то снижается масса костной ткани и, следовательно, и ее плотность. Основным патогенетическим звеном в развитии остеопении и ОП у детей является дефицит кальция [2].

Процессы резорбции и ремоделирования костной ткани регулируются системными и общими факторами. Основными системными регуляторами являются паратиреоидный гормон, витамин D и кальцитонин. На метаболизм костной ткани влияют и другие гормоны: соматотропин, глюкокорти-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
smirnov-web@mail.ru

коиды, тиреоидные и половые гормоны. Местное воздействие оказывают цитокины и простагландины.

Функция ПТГ заключается в поддержании постоянного уровня ионизированного кальция в крови, которая опосредуется через влияние его на кости, почки, кишечник. В костной ткани находятся рецепторы к паратгормону, влияние которого на костную ткань опосредуется соматотропным гормоном и ИФР-1. Результатирующим эффектом паратгормона является повышение содержания кальция в крови путем мобилизации его из глубоких, стабильных зон кости.

Воздействие паратгормона на костную ткань происходит только в присутствии витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола), в то время как влияние паратгормона на почки и кишечник не зависит от витамина D<sub>3</sub>. Механизм действия паратгормона в почечных канальцах прямо противоположен механизму действия витамина D. Первый подавляет реабсорбцию и усиливает секрецию фосфора, витамин D усиливает реабсорбцию [3].

Витамин D поступает в организм с растительной и животной пищей. Наиболее активными из них являются эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) и холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>). Но достаточное обеспечение организма витамином D связано не только с поступлением его с пищей, но и с образованием в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной 280–310 нм. При этом из эргостерола (предшественник витамина D<sub>2</sub>) образуется эргокальциферол, а из 7-дегидрохолестерола (предшественник витамина D<sub>3</sub>) — холекальциферол. В печени он активно гидроксилируется до 25-гидроксивитамина D<sub>3</sub>(25)(ОН)D<sub>3</sub>). Этот метаболит витамина D отражает насыщенность им организма, и его определяют в сыворотке крови.

Синтез активной формы витамина D<sub>3</sub> (α,25дигидроксивитамина D<sub>3</sub>(1α,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; D-гормона; кальцитриола) происходит при участии фермента 1α-гидроксилазы, под контролем паратгормона, в проксимальных отделах почечных канальцев. В синтезе этого ключевого фермента (1α-гидроксилазы) необходимы также половые гормоны, тиреоидные, соматотропный, пролактин, кальцитонин.

Основная физиологическая функция витамина D (его активных метаболитов) в организме — регуляция и поддержание на необходимом уровне фосфорно-кальциевого гомеостаза, обеспечение минерализации костей. В костях

1α,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> связывается с рецепторами на остеобластах, повышая экспрессию активатора ядерного фактора RANKL.

Это ускоряет созревание преостеокластов и их превращение в зрелые остеокласты [4].

В костной ткани кальциферол мобилизует кальций и использует его для процессов минерализации вновь образовавшейся кости. Наряду с этим он влияет на синтез коллагена, участвующего в образовании матрикса костной ткани. Механизм всасывания кальция в кишечнике связан с синтезом энтероцитами кальций-связывающего белка (CaCB), одна молекула которого транспортирует 4 атома кальция.

Третьим регулятором кальциевого обмена является кальцитонин — гормон, вырабатываемый С-клетками парафолликулярного аппарата щитовидной железы. По действию на гомеостаз кальция он является антагонистом паратгормона. Паратгормон и витамин D, мобилизуя кальций и фосфор из костей, влияют на углеводный обмен, приводя к образованию повышенного количества цитрата.

ГКС повышают резорбцию костной ткани, снижают активность остеобластов и скорость остеогенеза, а также повышают экскрецию кальция и снижают реабсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте.

Соматотропный гормон активирует остеобласты и минерализацию образующейся костной ткани, увеличивает активность остеокластов и деминерализацию в ранее образовавшейся кости. Гормон роста усиливает экскрецию кальция с мочой. Это влияние опосредовано ИФР-1.

Избыток гормонов щитовидной железы стимулирует резорбцию костной ткани и повышает выделение кальция почками. Дефицит этих гормонов задерживает образование и созревание костной ткани.

Андрогены влияют на минеральный обмен, способствуя отложению кальция на костной белковой матрице. Эстрогены повышают включение кальция и фосфора в основное вещество кости и способствуют увеличению ее массы. В пубертатном возрасте эстрогенам принадлежит ведущая роль в процессе дифференцировки костного скелета. Основные эффекты андрогенов на костную ткань опосредованы их периферической конверсией в эстрогены. Половые стероиды оказывают непосредственное влияние на ростовые зоны, кроме того, способствуют повышению

секреции СТГ, вызывая пубертатное ускорение роста (до 10–15 см в год) [5].

В период пубертата окончательно формируется минерализация костной ткани. Пик костной минерализации достигается после достижения ростового скачка: у девочек в 14–16 лет, у мальчиков к 17–18 годам. Степень минерализации костной ткани в этот период обусловлена, главным образом, влиянием половых гормонов.

У подростков с задержкой пубертата и гипогонадизмом имеется значительное снижение минеральной плотности костной ткани. Об этом свидетельствуют данные, что позднее менархе у женщин являлось фактором риска ОП. У подростков с конституционной задержкой роста и полового созревания (КЗРП) даже после наступления пубертата сохраняется сниженная минеральная плотность костной (МПК) ткани. Причины нарушения прироста костной массы при отсроченном пубертате остаются недостаточно изученными.

ОП у детей (ювенильный), также как и у взрослых, бывает первичным (идиопатическим) и вторичным. О, выявленный без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, относят к идиопатическому ювенильному ОП. Доля идиопатического ювенильного ОП от общего числа составляет 85%. К вторичному ювенильному ОП относят все случаи ОП у детей, которые выявляются на фоне других патологических состояний, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани [6]. К ним относятся заболевания эндокринного генеза.

Наиболее распространенной формой вторичного ОП является стероидный ОП. Это обусловлено тем, что ГКС активно используются в терапевтических целях для лечения широкого спектра патологических состояний у детей: аутоиммунных, болезней желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы, а также для иммуносупрессии при трансплантациях органов и лечении злокачественных новообразований. По данным многочисленных источников, остеопороз при эндогенном гиперкортицизме (болезни или синдроме Иценко–Кушинга) развивается у 50–90% больных, а при экзогенном гиперкортицизме при приеме ГКС в терапевтических целях этот показатель составляет 30–50%. В присутствии избытка ГКС активирующие каспазу-3 клетки-предшественницы остеобла-

стов и остеоцитов либо прекращают дифференцировку, либо они превращаются впоследствии в адипоциты. Под действием стероидных гормонов увеличивается продукция ИЛ-6, положительно влияющего на функцию остеокластов, и снижается продукция ИФН- $\beta$ , имеющего противоположный эффект, к тому же стероиды увеличивают продолжительность жизни остеокластов [7].

Стероидные гормоны вызывают распад в энтероцитах кальцитриола до неактивных метаболитов, которые не могут всасываться ввиду отсутствия к ним чувствительности клеток кишечного эпителия. Воздействие ГКС на почечные каналцы сходно по их влиянию на энтероциты — происходит усиленная потеря ионов кальция с мочой путем ионной диффузии. ГКС оказывают катаболическое действие на скелетную мускулатуру, что, в свою очередь, снижает минерализацию костной ткани и повышает риск развития остеопороза согласно механостатической теории [8].

Нельзя забывать и о том, что заболевания, при которых назначена гормонотерапия, могут отрицательно влиять на развитие ОП и повышать риск переломов. Так, при ревматоидном артрите имеется хронически повышенный уровень провоспалительных цитокинов, которые нарушают нормальный процесс костеобразования и усиливают резорбцию костной ткани.

Более ранние исследования уже продемонстрировали, что альфакальцитриол предотвращает потерю кости у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, получающих ГКС. Альфакальцитриол был достоверно более эффективен по сравнению с нативным витамином D [9].

Хотя переломы костей могут случаться уже на ранних стадиях глюкокортикоидной терапии, есть прямая корреляция между длительностью и дозой приема стероидных гормонов. При ежедневном приеме 2,5–7,5 мг эквивалентов преднизолона риск переломов позвоночника (компрессионных) увеличивается в 2,5 раза. При ежедневном приеме 10 мг и более эквивалентов преднизолона в день в течение более чем 90 дней риск переломов бедренной кости и тел позвонков увеличивается в 7 и 17 раз соответственно [7].

Степень выраженности варьирует от небольшого ОП костей до исчезновения костной структуры. В телах позвонков выявляют повышенную контрастность замыкательных пластинок и вертикальную исчерченность за счет

утолщения остаточных, наиболее нагруженных трабекул. Возможны также изменение высоты тел позвонков за счет их уменьшения, а также компрессионные переломы. В детском возрасте стероидный ОП имеет длительное бессимптомное течение и манифестирует преимущественно задержкой роста.

Нарушения обмена паратгормона являются одной из частых причин эндокринного ОП у детей. Гиперпаратиреоз проявляется избыточной активностью остеокластов, фиброзом и образованием кистоподобных полостей (фиброзно-кистозный остеоит). Это классический вариант изменения костей, однако, ввиду все более широкого применения современных диагностических методик и ранней диагностики, такие изменения обнаруживаются все реже. Чаше встречаются диффузную деминерализацию костной ткани, сходную с таковой при старческом ОП [10]. У пациентов изменяется походка по типу «утиной». Клиника характеризуется множественными деформациями осевого скелета: уменьшается высота тел позвонков, они деформируются по типу «рыбьих», вследствие компрессионных переломов развиваются кифозы и кифосколиозы. Первичный гиперпаратиреоз встречается редко. При первичном гиперпаратиреозе показано хирургическое лечение.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоз наблюдаются чаще. Вторичный развивается в ответ на снижение уровня кальция в крови при заболеваниях печени, почек, кишечника, а также при дефиците витамина D. Третичный гиперпаратиреоз формируется у тех больных, у которых длительное время существует вторичная форма, и к ней впоследствии присоединяется автономный синтез ПТГ, даже при устранении фактора, стимулировавшего его избыточную секрецию.

Псевдогипопаратиреоз является генетической патологией с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющейся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, обусловленным резистентностью к ПТГ. Возможен фенотип, обусловленный мультигормональной резистентностью. Это связано с нарушением активности  $\alpha$ -субъединицы G-белка вследствие дефекта гена GNAS и эпигенетических сдвигов. Механизм развития этой формы заболевания очень сложен и до конца не изучен.

При псевдогипопаратиреозе типа 1a (остеодистрофия Олбрайта) наблюдается дефект клеточного рецептора, который связывает паратгормон. Активность

GSA в 2 раза ниже, чем у здоровых людей. Псевдогипопаратиреоз типа 1b обусловлен повреждением белка, связывающего клеточный рецептор с аденилатциклазой. Экспрессия GSA-протеина в большинстве тканей нормальная, лишь некоторые ткани к нему не чувствительны. У части больных выявлена недостаточность фермента аденилатциклазы. Для псевдогипопаратиреоза 2-го типа характерными особенностями фенотипа являются ожирение, задержка роста, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, умственная отсталость на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гипокальциемия, гиперфосфатемия). Отсутствие адекватного ответа на введение экзогенного ПТГ (повышение кальция крови и увеличение экскреции фосфора), высокий уровень ПТГ в крови пациентов — все это свидетельствовало о наличии резистентности органов-мишеней к ПТГ.

Витамин-D-зависимый рахит типа I (псевдовитамин-D-дефицитный рахит) редкое заболевание, наследуется аутосомно-рецессивно, для него характерен очень низкий уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при нормальном уровне кальцитриола. Причиной считают недостаточность  $1\alpha$ -гидроксилазы в почечных канальцах, что клинически проявляется как авитаминоз D. Заболевание проявляется до двух лет задержкой роста и симптомами рахита. Уровни кальция и фосфатов в сыворотке снижены, щелочная фосфатаза (ЩФ) повышена. Всасывание кальция в кишечнике и его экскреция с мочой снижены. Из-за гипокальциемии повышен уровень ПТГ, поэтому с мочой теряются фосфаты. Генетический дефект состоит в неактивности 25-гидрокси-витамин-D- $1\alpha$ -гидроксилазы, конвертирующей 25-гидрокси-холекальциферол в кальцитриол. Ген локализован на длинном плече 12-й хромосомы (12q14) и клонирован несколькими группами ученых. На настоящий момент идентифицировано более 30 различных мутаций [11].

Нарушено превращение  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , поэтому уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в сыворотке снижен. Для лечения с успехом используют кальцитриол или альфакальцитриол внутрь в дозах 0,5–3 мкг/сут. Витамин-D-зависимый рахит типа I напоминает рахит, вызванный дефицитом витамина D в пище, но для лечения требуются более высокие дозы D-гормона [12].

Гипопаратиреоз может развиваться как при недостаточной секреции

ПТГ, так и при нарушении структуры гормона или рецепторов к нему. Это постоперационный, радиационный, идиопатический, аутоиммунный гипопаратиреоз. Функциональный гипопаратиреоз может быть вызван недостатком магния. Гипомагниемия тормозит секрецию ПТГ. Считается, что избыток или недостаток магния действуют на работу цАМФ, что нарушает синтез и секрецию ПТГ.

При длительном течении гипопаратиреоза дети отстают в росте, у них нарушается образование зубов, развивается кариес. Повышается нервно-рефлекторная возбудимость. Вследствие пониженной мобилизации кальция из костей его содержание в сыворотке крови остается пониженным. Тонический спазм скелетных и гладких мышц вызывает боль в грудной клетке, расстройства дыхания, ангиальные боли в сердце. Нарушение функции почек является наиболее распространенным осложнением, наблюдаемым у пациентов с гипопаратиреозом. Это связано с возрастом пациента, продолжительностью заболевания и уровнем гиперкальциемии во время лечения. Отсутствие ПТГ приводит к неспособности почечных канальцев реабсорбировать кальций, приводя к гиперкальциурии и нефрокальцинозу.

Кроме того, пациенты с основным заболеванием почек, таким как дисфункция почек при синдроме Диджорже, особенно подвержены повышенному риску развития нефролитиаза. Отсрочка лечения гипопаратиреоза активными препаратами витамина D (кальцитриолом, альфакальцидолом) и препаратами кальция может привести к почечнокаменной болезни, поэтому необходим мониторинг экскреции почечного кальция. В одном из исследований было показано, что хронические заболевания почек на стадии 3 встречались в 2–3 раза чаще у пациентов с гипопаратиреозом, чем в общей популяции, наблюдение происходило в течение 7 лет [13].

Лабораторные исследования выявляют снижение уровня кальция, особенно его ионизированной фракции. Проба Сулковича отрицательная. Рентгендиагностика и определение МПК указывает на снижение содержания кальция в костях [14].

Пациенты с гипопаратиреозом требуют ежедневного постоянного потребления кальция и активного витамина D, необходимого для достижения целевого содержания минералов в крови. Для лечения с успехом исполь-

зуют альфакальцидол внутрь в дозах 0,5–3 мкг/сут [12].

Частота выявления ОП у больных сахарным диабетом составляет, по данным разных авторов, от 60% до 70%. Потери костной плотности у больных с сахарным диабетом 2-го типа более выражены, колебание составляет от 10% до 26% и зависит от возраста, длительности и тяжести заболевания, массы тела. Согласно данным института детской эндокринологии у каждого пятого ребенка или подростка с длительностью заболевания более 5 лет выявляется снижение костной массы [15].

Дефицит инсулина, являющегося анаболическим гормоном, приводит к уменьшению выработки остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации. Кроме того, недостаток инсулина вызывает нарушение образования активных метаболитов витамина D, вследствие чего снижается всасывание кальция в кишечнике и усиливается выведение его с мочой [16].

В эксперименте у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом продемонстрировано снижение содержания неминерализованного матрикса и остеокластов [17]. Способствует развитию остеопении и высокая концентрация глюкозы в крови, а также осложнения сахарного диабета: микроангиопатии (нарушение микроциркуляции в кости), ацидоз (кислая среда способствует резорбции кости), гипогликемия и другие осложнения. Все это приводит к гипогонадизму и соматотропной недостаточности. Со стороны костной системы развивается ОП и значительно запаздывает появление ядер окостенения [6].

Основой лечения остеопении при сахарном диабете 1-го типа является хорошая компенсация заболевания. В диету следует включать продукты, богатые кальцием (молочные). Из препаратов широко используются комбинации витамина D с кальцием.

Показано, что у больных сахарным диабетом, принимавших  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  ежедневно, индекс  $\Sigma\text{GS/P}$ , характеризующий содержание минеральных веществ в костной ткани, увеличивается. Такая тенденция более характерна для сахарного диабета 1-го типа [18].

Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста и дифференцировки всех тканей и систем организма. При гипотиреозе в 2–3 раза снижается скорость ремоделирования как

костной резорбции, так и костеобразования. Пролонгированное костеобразование приводит к замедлению минерализации кости и возрастанию риска переломов. Больные резко отстают в росте. Пропорции тела у детей без лечения приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широко расставленные глазницы, широкая запавшая переносица). Запаздывает прорезывание молочных зубов, а позднее и их смена постоянными.

При рентгенографии костей отмечается зернистая структура верхних эпифизов бедренных костей, которые окостеневают с опозданием. Ядра окостенения появляются неравномерно, окостенение эпифизов начинается из разных хаотично разбросанных по площади эпифизарного хряща фокусов. Часто обнаруживается гипоплазия первого поясничного позвонка или перелом его тела с деформацией. При гипотиреозе в более позднем возрасте у детей отмечается ОП, повышенная хрупкость костей, возрастает риск патологических переломов [19].

Патофизиологические основы развития ОП и патологических переломов при тиреотоксикозе прямо противоположны таковым при гипотиреозе. Воздействие избытка тиреоидных гормонов приводит к отрицательному минеральному балансу с потерей кальция, что проявляется усиленной резорбцией костной ткани. Одновременная активация остеосинтеза не компенсирует усиленной резорбции, в связи с этим за один цикл обновления кости теряется до 10% ее массы.

У больных с гипертиреозом обнаруживаются низкие уровни кальцитриола. Клинически это приводит к развитию диффузной остеопении и даже ОП. Возможны боли в костях, патологические переломы, коллапс позвонков, формирование кифоза. Артропатия при гипертиреозе развивается редко, по типу гипертрофической артропатии с утолщением фаланг пальцев и периостальными реакциями. У детей возможно развитие низкорослости и раннее заращение швов черепа [20]. При гипотиреозе отмечается пониженное содержание кальция в сыворотке крови в сочетании с пониженной экскрецией его с мочой, повышается уровень ПТГ и кальцитриола. При гипертиреозе ситуация прямо противоположная.

В детском возрасте СТГ, стимулируя развитие эпифизарного хряща, влияет на рост кости в длину, а также активизирует периостальный рост, т.е. увеличи-

вает ширину и толщину кости. Гормон роста оказывает прямое стимулирующее действие на хондроциты и остеобласты, действуя через ИФР-1. Под влиянием СТГ усиливается рост соединительной ткани, мышц и внутренних органов.

Наряду с половыми стероидами и основными модуляторами фосфорно-кальциевого обмена  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , паратгормоном, кальцитонином, СТГ является одним из важнейших компонентов регуляции метаболизма костной ткани и поддержания ее минеральной плотности.

СТГ активизирует  $1\alpha$ -гидроксилазу почек, увеличивает превращение транспортной формы витамина D в его активный метаболит — кальцитриол, тем самым способствуя абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Также гормон роста увеличивает реабсорбцию фосфора в почках [21].

Дефицит СТГ у детей приводит к снижению костной массы. Одновременно отмечается низкое содержание остеокальцина,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и проколлагена I-го типа. Костный возраст у этих детей значительно отстает от паспортного. Следствием дефицита СТГ является сниженная минеральная плотность длинных трубчатых костей и позвоночника, а также слабость скелетной мускулатуры.

Связи между половыми гормонами и костной тканью сложны и окончательно не изучены. Начиная с пубертатного периода, когда повышается секреция половых стероидов, последние активно принимают участие в моделировании костной ткани. Они важны для формирования и поддержания на достаточном уровне костной массы.

В основе гипогонадизма у девочек лежит недостаточность функции гонад, которые синтезируют половые стероиды. Классической формой гипергонадотропного гипогонадизма у девочек является синдром Шерешевского—Тернера (СШТ), для которого у детей характерна остеопения, а у взрослых больных отмечают более частые переломы костей запястья, позвоночника, шейки бедра. Остеопения, выявленная в пубертатном периоде, сохраняется во взрослом состоянии. ОП костей, вызванный дефицитом половых стероидов при СШТ, может возникать в связи с активностью остеокластов в костях, нарушенным моделированием матрикса и уменьшением отложения кальция и фосфатов.

Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в дозе

1 мкг/сут и комбинации витамина D 880 МЕ/сут с  $\text{Ca}^{2+}$  1000 мг/сут в терапии пациенток белой расы с постменопаузальным ОП и отсутствием дефицита витамина D оценены в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании. Через 12 месяцев от начала лечения в группе пациенток, принимавших 1 мкг/сут альфакальцидола, произошло увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 2,33% (от исходного уровня), а через 18 мес — на 2,87% ( $p < 0,001$ ); в группе, принимавшей витамин D и  $\text{Ca}^{2+}$ , — только на 0,7%. Причем межгрупповые различия были статистически значимы ( $p = 0,018; 0,005$ ) [22].

Наиболее частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма у мальчиков является синдром Кляйнфельтера. Андрогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов и их предшественников и усиливают синтез коллагена. Влияние на кость опосредовано ростовыми факторами. Снижение андрогенов при синдроме Кляйнфельтера приводит к росту конечностей, соотношение верхнего и нижнего сегментов тела уменьшается, формируются евнухоидные пропорции тела. Костный возраст отстает от паспортного. Конечный рост больных выше генетически детерминированного. Проводят рентгенографию черепа, позвоночника, трубчатых костей, выявляют признаки остеопении.

У пациентов с синдромом Кляйнфельтера обнаруживается повышенный риск развития ОП и остеопении: в 25–48% случаев сопровождается снижением костной массы, а в 6–15% случаев ОП. Ежегодная убыль костной массы составляла  $1,18 \pm 0,53\%$  в позвоночнике и  $1,03 \pm 0,43\%$  в шейке бедренной кости [23].

Гиперпролактинемия у взрослых является распространенным нейроэндокринным нарушением. У подростков гиперпролактинемия диагностируется реже и в большинстве случаев обнаруживается случайно. У подростков может отмечаться задержка полового развития. У девочек гиперпролактинемия вызывает нарушения менструальной функции: первичную или вторичную аменорею.

Остеопения, вызванная гиперпролактинемией, затрагивает как трабекулярную, так и кортикальную структуру кости. У девушек с повышенным содержанием пролактина отмечается снижение минеральной плотности кости (на примере позвоночника) на 20–25% по сравнению с возрастной нормой. Ежегодно

уровень минеральной плотности при длительно существующей гиперпролактинемии понижается на 3,8%. Чаше снижение МПК остается на уровне остеопении, остеопороз развивается сравнительно нечасто. Заболевание сопровождается болями в позвоночнике, чаще в поясничном отделе, крупных суставах, однако они быстро проходят после нормализации уровня пролактина при приеме агонистов дофамина, и остеопения обычно требует дополнительной коррекции лишь в случаях значительного снижения минеральной плотности костной массы [24].

Лечение и профилактика ОП при эндокринной патологии в первую очередь должны быть направлены на достижение максимальной компенсации основного заболевания, поскольку начальные проявления остеопении в большей степени обратимы.

Патогенетическая терапия ОП предполагает нормализацию костного метаболизма, уменьшение потери костной массы, купирование болевого синдрома, предотвращение переломов костей, улучшение качества жизни.

Лечение остеопении и ОП включает дозированную физическую нагрузку, диету и препараты, устраняющие дефицит костной ткани. Мышечная активность является обязательным компонентом лечения ОП, так как полный покой увеличивает потерю костной массы. Коррекция только препаратами кальция проводится для профилактики и на начальных стадиях остеопении.

При более выраженных проявлениях ОП показана лекарственная терапия, действующая на костный метаболизм. Среди них базовыми являются препараты кальция и активные метаболиты витамина D.

Среди последних уже в течение многих лет с успехом применяется альфакальцидол. Это синтетический аналог естественных активных метаболитов витамина D. В отличие от нативного витамина D он превращается в D-гормон ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) за одну метаболическую стадию (минуя почки) с помощью печеночного фермента 25-гидроксидазы. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева, Этальфа) — синтетический аналог естественных активных метаболитов витамина D. Часть препарата метаболизируется в костной ткани. В отличие от природного витамина  $\text{D}_3$  биотрансформация препарата не происходит в почках, что позволяет использовать его у пациентов с почечной патологией. Скорость образования кальцитрио-

ла из альфакальцидола намного выше, чем из нативного витамина D, поэтому эффект первого проявляется быстрее. И нативный витамин D<sub>3</sub> и пролекарство D-гормона — альфакальцидол (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) действуют через общий биологически активный метаболит — кальцитриол (1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; D-гормон). Причем в организме альфакальцидол (Альфа Д3 Тева) превращается в кальцитриол в обход эндогенной регуляции и без участия почечного фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы.

Альфакальцидол воздействует на обе части процесса костного ремоделирования (резорбцию и синтез), увеличивает минерализацию костной ткани, повышает ее упругость за счет стимуляции синтеза белков матрикса кости и костных морфогенетических белков. Сравнительное изучение альфакальцидола с витамином D<sub>3</sub> показало достоверное увеличение плотности костной ткани и снижение частоты переломов позвонков [25].

Ключевым элементом патогенеза различных форм ОП является снижение активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и нарушение образования D-гормона из витамина D. В этой связи восстановление уровня кальцитриола является важнейшим направлением в профилактике и лечении ОП, предусматривающее обязательное применение витамина D или его активных форм (кальцитриола, альфакальцидола) [26]. В настоящее время для лечения остеопороза используют широкий арсенал препаратов.

К основным эффектам альфакальцидола относятся: усиление абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта, как следствие, повышение кальциемии; понижение гиперпродукции ПТГ и благодаря этому подавление костной резорбции; стимуляция костного ремоделирования; усиление репарации и синтез костного матрикса дифференцирующимися остеобластами; снижение риска падений в результате повышения мышечной силы [27].

У больных с лекарственным глюкокортикоидным ОП с развившимся отрицательным балансом кальция, повышенным ПТГ, подавленной экспрессией гена VDR, кодирующего рецептор витамина D и мышечной слабостью альфакальцидол оказывал более выраженный эффект на минеральную плотность кости и снижал риск перелома позвонков, чем лечение нативным витамином D. В исследовании J.D.Ringe и соавт. (2004) участвовало 204 больных, которые постоянно полу-

чали ГКС и которым был поставлен диагноз «глюкокортикоидный остеопороз». В течение трех лет пациенты получали альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут и витамин D<sub>3</sub> в дозе 1000 МЕ/сут. В результате более выраженное повышение минеральной плотности кости было в группе альфакальцидола по сравнению с группой витамина D<sub>3</sub>: в шейке бедра — на 1,8%, в позвоночнике — на 3,2%. Кроме того, у больных, получавших альфакальцидол, отмечено более значимое снижение риска всех типов переломов — на 48% [28].

В другом исследовании также было показано снижение риска переломов позвонков при глюкокортикоидном ОП в 1,8 раза при лечении активными метаболитами витамина D по сравнению с плацебо или нативным витамином D [29].

У 201 больного ребенка в возрасте от 4 до 15 лет с системной красной волчанкой, дерматомиозитом, склеродермией была проведена оценка эффективности различных препаратов для лечения стероидного ОП. У всех пациентов при денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костей в разной степени. Самый быстрый эффект в отношении исчезновения боли и увеличения МПК выявлен при лечении кальцитонином, однако через год от начала лечения у больных прекращалось увеличение минеральной плотности, несмотря на продолжение приема препарата. Альфакальцидол вместе с кальцием вызвал увеличение МПК на 1,8% через 12 месяцев приема препарата. Альфакальцидол без карбоната кальция повышал МПК на 1,2%. Также существуют данные длительного использования (до 4 лет) альфакальцидола, при котором эффективность его не снижалась. МПК продолжала увеличиваться в среднем на 0,3% в год у детей, продолжающих получать ГКС [30].

Важная цель лечения ОП при различных эндокринных заболеваниях — снижение риска падений, который значительно повышается на фоне сахарного диабета, хронической почечной недостаточности и при применении больших доз ГКС. В ряде исследований акцентировано внимание на положительном влиянии альфакальцидола на мышечную силу, равновесие и координацию тела [31]. Для пациентов с вторичным гиперпаратиреозом или почечной остеодистрофией альфакальцидол — это препарат выбора. У пациентов с почечной недостаточностью, в том числе терминальной стадией хро-

нической болезни почек на гемодиализе, терапия альфакальцидолом в дозах от 0,5 мкг в сутки повышает уровень сывороточного кальция, снижает уровень паратиреоидного гормона и увеличивает минеральную плотность кости, уменьшая таким образом проявления остеопении и остеомалации [32].

Итак, благодаря активной форме альфакальцидол демонстрирует хорошую клиническую эффективность по сравнению с аналогами естественных метаболитов витамина D, так как он метаболизируется до D-гормона уже в печени. Все это открывает широкие возможности для терапии данным препаратом при ОП в детском и юношеском возрасте. ■

## Литература

1. Cooper C., Dennison E. M., Leufkens H. G., Bishop N., van Staa T. P. Epidemiology of Childhood Fractures in Britain: A Study Using the General Practice Research Database // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19 (12). 1976–1981.
2. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П., Захарова И. И., Туникина Н. В. Остеопороз у детей. Учебное пособие. М., 2002.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремлевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 752 с.
4. Forman J. P., Giovannucci E., Holmes M. D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 1063–1069.
5. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002. 232 с.
6. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / Под ред. О. Лесняк, Л. Беневолентской, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с.
7. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Published online 14 June 2007.
8. Актуальные проблемы остеопороза / Под ред. В. И. Струкова. Типография «Ростра», 2009. С. 342.
9. Scharla S. H., Minne H. W., Lempert U. G. et al. Bone mineral Density and calcium regulang hormones in patients with inflammatory bowel Disease (Crohn's Disease and ulcerative colitis) // Exp Clin Endocrinology. 1994, 102: 44–49.
10. Benson M., Fixsen J., Macnicol M., Parsch K. Children's Orthopaedics and Fractures. Originally published by Churchill Livingstone, 2002, 2009, XVI, 868 p.

11. Маказан Н. В., Орлова Е. М., Карева М. А. Псевдогипопаратиреоз // Проблемы эндокринологии. 2015, № 3. С. 47–56.
12. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
13. Mitchell D. M., Regan S., Kuli M., Lauter K. B., Vrla M. K., Becker S. B. et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97 (12): 4507–4514.
14. Смирнов И. И., Баканов М. И., Кукува В. П. Гипопаратиреоз у детей // Вопросы современной педиатрии. 2002, № 3, с. 63–65.
15. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. И. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. 391 с.
16. Seino Y., Ishida H. Diabetic osteopenia: pathophysiology and clinical aspects // Diabetes and Clinical Reviews. 1995. V. 11, № 1, p. 21–35.
17. Goodman W. G., Hori M. T. Diminished bone formation in experimental Diabetes: relationship to osteoid maturation and mineralization // Diabetes. 1984. V. 33, № 7, p. 825–883.
18. Ishida H., Ikada M. et al. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 1 (njin-insulin Dependent) diabetes // Metabolism. 1985. V. 34. № 6, p. 797–980.
19. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism // Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19: 35–63.
20. Benson J., Fixsen M., Macnicol K. Parsch «Children's Orthopaedics and Fractures», Originally published by Churchill Livingstone, 2002, 2009, XVI, 868 p.
21. Дедов И. И., Тюльпачов А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт, 1998, 312 с.
22. Larsen E. R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevnts osteoporotic fractures in elderly community Dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study // J. Bone Miner Res. 2004; 19: 270–278.
23. Breuil V., Euller-Ziegler L. Gonadal Dysgenesis and bone metabolism // Joint Bone Spine. 2001, 68: 26–33.
24. Смирнов В. В., Морозкина А. И., Утев М. Д. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение // Лечащий врач. 2014, 12, 58–60.
25. Haussler M. R., Whitfield G. K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action // Calcif Tissue Int. 2013; 92 (2): 77–98.
26. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитриол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // Остеопороз и остеопатия. 1998. № 3. С. 2–7.
27. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову // EULAR. Switzerland, 1996.
28. Ringe J. D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int. 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
29. De Nijs R. N., Jacobs J. W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D<sub>3</sub> analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
30. Никитинская О. А., Беневоленская Л. И., Демин А. С. и др. Влияние альфакальцитриола на показатели минеральной плотности костной ткани и переломы у больных с остеопорозом. Тезисы конгресса ревматологов России. 2003. С. 193.
31. Dukas L., Schacht E., Bischoff H. A. Better functional mobility in community Dwelling elderly is related to D-hormone and a minimal calcium intake of more than 512 mg/day // Osteoporos. Int. 2003. Vol. 14. P. S34.
32. Rapoport J., Mostoslavski M., Ben-David A. et al. Successful treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients with oral pulse 1-alpha-hydroxy-cholecalciferol therapy // Nephron. 1996. Vol. 72. № 2. P. 150–154.

# Альфа Д<sub>3</sub> Тева®

## ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ\*<sup>1</sup> КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения:

**Торговое название:** Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®<sup>А,Б</sup>. **Международное непатентованное название:** альфакальцитриол<sup>А,Б</sup>. **Лекарственная форма:** капсулы<sup>А,Б</sup>. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин — кальциево-фосфорного обмена регулятор<sup>А,Б</sup>. **Показания к применению:** заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub><sup>Б</sup>. Остеопороз (в т. ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный)<sup>А,Б</sup>; остеодистрофия при хронической почечной недостаточности<sup>А,Б</sup>; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз<sup>А,Б</sup>; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания<sup>А,Б</sup>; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция<sup>А,Б</sup>; псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция<sup>А,Б</sup>; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипогенитальной дистрофией)<sup>А,Б</sup>; почечный ацидоз<sup>А,Б</sup>. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцитриолу и другим компонентам препарата<sup>А,Б</sup>, в том числе к арахису<sup>А,Б</sup>; гиперкальциемия<sup>А,Б</sup>; гиперфосфатемия<sup>А,Б</sup> (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе<sup>Б</sup>); гипермагниемия<sup>А,Б</sup>; гипервитаминоз D<sup>А,Б</sup>; детский возраст до 3 лет<sup>А,Б</sup>; детский возраст до 12 лет<sup>Б</sup>; беременность и период грудного вскармливания<sup>А,Б</sup>; длительная иммобилизация<sup>А,Б</sup>; туберкулез легких (активная форма)<sup>Б</sup>. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. инструкцию по применению):** Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема, терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально<sup>А,Б</sup>. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки; длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии<sup>А,Б</sup>. **Побочное действие:** анорексия<sup>А,Б</sup>, рвота<sup>А,Б</sup>, изжога<sup>А,Б</sup>, боль в животе<sup>А,Б</sup>, тошнота<sup>А,Б</sup>, сухость во рту<sup>А,Б</sup>, ощущение дискомфорта в области эпигастрия<sup>А,Б</sup>, запор<sup>А,Б</sup>, диарея<sup>А,Б</sup>, общая слабость<sup>А,Б</sup>, утомляемость<sup>А,Б</sup>, головная боль<sup>А,Б</sup>, головокружение<sup>А,Б</sup>, сонливость<sup>А,Б</sup>, тахикардия<sup>А,Б</sup>, кожная сыпь<sup>А,Б</sup>, кожный зуд<sup>А,Б</sup>, умеренные боли в мышцах<sup>А,Б</sup>, костях<sup>А,Б</sup>, суставах<sup>А,Б</sup>, гиперкальциемия<sup>А,Б</sup>, гиперкальциурия<sup>А,Б</sup>, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови<sup>А,Б</sup>, витамин-D-зависимая токсичность<sup>А,Б</sup>, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности<sup>А,Б</sup>, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии<sup>Б</sup>. **Срок годности:** 3 года<sup>А,Б</sup>. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту<sup>А,Б</sup>. **Регистрационный номер:** ЛСР-007813/10<sup>А</sup>, П № 012070/01<sup>Б</sup>. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.** **Срок годности:** 3 года<sup>А,Б</sup>. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту<sup>А,Б</sup>. **Регистрационный номер:** ЛСР-007813/10<sup>А</sup>, П № 012070/01<sup>Б</sup>. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ИНФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ ПАЦИЕНТАМ.

\*Под омоложением костей и мышц понимается увеличение минерализации костной ткани и повышение ее упругости, а также стимуляция регенерации мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус<sup>1</sup>. Schacht E., Ringe J. D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int., 2012; 32: 207–215.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®.

Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35, тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36  
ALPD-RU-00121-DOK-PHARM

teva

# Гидроцефалия у детей: только факты

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

ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», Москва

**Резюме.** В лекции рассматриваются определение, варианты классификаций, этиология, патогенез, клиническая синдромология гидроцефалии (врожденной и приобретенной) у детей, а также современные подходы к диагностике, методы лечения (фармакологического и нейрохирургического) и профилактики этого вида патологии центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** гидроцефалия, вентрикуломегалия, внутричерепное давление, лечение, дети.

**Abstract.** Definition, classification variants, etiology, pathogenesis and clinical syndromology of hydrocephalus (congenital and acquired) in pediatric patients are considered, as well as contemporary approaches to diagnostics, methods of management (pharmacological and neurosurgical) and prevention for this type of central nervous system pathology.

**Keywords:** hydrocephalus, ventriculomegaly, intracranial pressure, management, infants, children.

Гидроцефалия — болезнь, возникающая вследствие избыточной выработки и чрезмерного накопления ликвора в подболоочечных пространствах и/или желудочках головного мозга (в субарахноидальном или субдуральном пространстве), приводящих к истончению (атрофии) мозгового вещества и расхождению костей черепа [1–4].

В МКБ-10 предусмотрены следующие коды для различных видов гидроцефалии: G91 (G91.0 — сообщающаяся гидроцефалия, G91.1 — обструктивная гидроцефалия, G91.2 — гидроцефалия нормального давления, G91.3 — посттравматическая гидроцефалия неуточненная, G91.8 — другие виды гидроцефалии, G91.9 — гидроцефалия неуточненная).

## Классификация гидроцефалии

Существуют несколько вариантов классификации гидроцефалии. Прежде всего, различают врожденную и приобретенную гидроцефалию.

Врожденная гидроцефалия имеется к моменту рождения ребенка и является результатом воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), пороков развития мозга, а также внутричерепной (родовой) травмы, кровоизлияний в головной мозг.

Приобретенная гидроцефалия развивается после рождения вследствие этиологически и патогенетически разнообразной патологии (нейроинфекции, опухолевые процессы, сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы и т. д.).

Болезнь бывает активной и пассивной. В первом случае имеется повышение внутричерепного давления при наличии

дилатации желудочков и субарахноидальных пространств. При пассивной гидроцефалии предполагается, что описываемые изменения отмечаются в отсутствие внутричерепной гипертензии.

Выделяют открытую и закрытую формы гидроцефалии. Открытая (сообщающаяся) гидроцефалия диагностируется при отсутствии нарушений связи желудочковой системы мозга с субарахноидальным пространством, а закрытая (окклюзионная или несообщающаяся) — когда это сообщение нарушено.

Наружная и внутренняя формы гидроцефалии определяются локализацией аккумуляции спинномозговой жидкости (СМЖ); наружная гидроцефалия — скопление СМЖ в подболоочечных пространствах головного мозга, внутренняя гидроцефалия — скопление СМЖ в желудочках головного мозга.

Патогенетическая классификация гидроцефалии: 1) гиперсекреторные формы (избыточное образование СМЖ); 2) резорбтивные формы (нарушение процессов всасывания СМЖ); 3) окклюзионные формы (наличие препятствия на пути движения СМЖ от источника ее образования к областям ее резорбции).

В зависимости от имеющегося уровня окклюзии ликворных путей рассматривают пять вариантов гидроцефалии: 1) окклюзия одного или обоих отверстий Монро; 2) блокада полости III желудочка; 3) стеноз или окклюзия силвиева водопровода; 4) окклюзия или нераскрытие отверстий IV желудочка; 5) нарушения проходимости субарахноидальных пространств.

В зависимости от достигнутого уровня контроля над внутричерепной гипертензией принято различать компенсированную, субкомпенсированную или декомпенсированную гидроцефалию.

Отдельный вариант болезни — гидроцефалия нормального давления («сим-

птоматическая»). При ней изначально отмечается повышение внутричерепного давления (следствие избыточного скопления СМЖ в желудочках мозга) — с вентрикуломегалией или без таковой, которое постепенно снижается, но остается умеренно повышенным (150–200 мм водн. ст.). Существуют две разновидности гидроцефалии нормального давления — идиопатическая (причина неизвестна) и вторичная (следствие субарахноидального кровоизлияния, травмы, опухоли и/или инфекции ЦНС, осложнение нейрохирургического вмешательства и т. д.) [1–4].

S. Oi (2010) предложил «мультикатегориальную классификацию гидроцефалии», отражающую современные представления об этой болезни (табл.) [5, 6].

## Этиология и патогенез гидроцефалии

Важнейший этиологический фактор гидроцефалии — интра- и перинатальная патология ЦНС. В качестве этиологических причин врожденной гидроцефалии рассматриваются патология беременности, кислородное голодание церебральной ткани; интранатальные факторы, приводящие к гипоксически-ишемическим и/или травматическим повреждениям головного мозга; гестационная незрелость мозговых структур, наиболее подверженных описываемым повреждениям.

К развитию гидроцефалии приводят воспалительные заболевания мозга и его оболочек, а также внутриутробные и нейроинфекции, врожденные пороки развития ЦНС, патология сосудов, опухоли головного и спинного мозга, травматические повреждения (включая внутричерепные родовые травмы), генетические факторы и др.

Описаны случаи гидроцефалии, ассоциированные с дисгенезиями головного мозга, бруцеллезом, паротитной и дру-

гими инфекциями, диффузной гиперплазией ворсинок хориоидального сплетения, сосудистыми аномалиями, внутричерепными кровоизлияниями и т. д.

Гидроцефалия посттравматическая (прогрессирующее избыточное накопление СМЖ в ликворных пространствах и веществе головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы) обусловлена нарушениями циркуляции и резорбции СМЖ [1–4, 7].

По данным С. Schrandt-Stumple и J. P. Fryns (1998) наследственная X-сцепленная (врожденная) гидроцефалия встречается в 4% всех зарегистрированных случаев болезни (по другим данным в 5–15% наблюдений), до 40% случаев гидроцефалии этиогенетически обусловлены [8]. Гидроцефалия встречается при синдроме Дэнди–Уокера, синдроме Арнольда–Киари и др. Описано не менее 43 мутаций/локусов, связанных с герединными формами гидроцефалии (у человека и лабораторных животных); в экспериментальных условиях обнаружены 9 генов, ассоциированных с этой церебральной патологией, а у людей всего один [1–4].

Прогрессирование гидроцефалии сопровождается структурно-морфологическими изменениями головного мозга различной выраженности: 1) истончение коры и белого вещества (вплоть до полной его ликвидации); 2) атрофия сосудистых сплетений; 3) атрофия/субатрофия базальных ганглиев, ствола, мозжечка; 4) выраженные расстройства капиллярного кровотока; 5) утолщение и/или сращение мозговых оболочек; 6) избыточный рост (гипертрофия) глиозной ткани. В тяжелых случаях возможно формирование гидроанэнцефалии, когда имеются только эпендима и тонкий слой мягкой мозговой оболочки.

Наиболее интенсивно функционирующая и высокоvascularизованная перивентрикулярная область максимально страдает от гипоксии. Следствием атрофии перивентрикулярного белого вещества мозга является пассивное расширение желудочковой системы с формированием вентрикуломегалии.

При посттравматической гидроцефалии патологические процессы в головном мозге морфологически характеризуются расширением желудочковой системы, перивентрикулярным отеком и облитерацией субарахноидальных щелей. Облитерация путей ликвотока определяется следующими патогенетическими факторами: субарахноидальное кровоизлияние, внутричерепные гематомы, очаговые и/или диффузные повреждения мозга, рубцово-спаечные и атрофические процессы (в том числе

после обширных краниотомии и резекционных трепанаций), менингоэнцефалиты и вентрикулиты. Сроки развития посттравматической гидроцефалии (нормотензивной, гипертензивной или окклюзионной) обычно варьируют от 1 месяца до 1 года [1–4, 7].

### Клиническая синдромология гидроцефалии

Основная симптоматика при гидроцефалии (врожденной и приобретенной) определяется двумя группами факторов: 1) причинами возникновения болезни; 2) непосредственно гидроцефальным синдромом.

К первой группе преимущественно относятся очаговые проявления (чаще в виде спастических парезов восходящего типа в нижних и/или верхних конечностях). Выраженность симптомов группы 2 зависит от формы, стадии и степени прогрессирования гидроцефалии. При врожденной форме болезни признаки гидроцефалии могут присутствовать как при рождении ребенка, так и проявляться позже — к возрасту 3–6 мес.

Чаще первым признаком болезни служит непропорционально быстрый прирост окружности головы. Для ее оценки у детей пользуются специальными таблицами (центильными).

У детей первого года жизни может возникать преобладание «мозговых» отделов черепа над «лицевым» (как следствие — вынужденное положение с запрокидыванием головы назад), усиление венозного рисунка и полнокровие подкожных вен головы, напряжение большого и других родничков, расхождение костей черепа, симптом Грефе. Эти симптомы сопровождаются отставанием в психомоторном развитии (различной выраженности), реже — в физическом. Атрофия сосков зрительных нервов — тяжелое осложнение не леченной или не поддающейся терапии прогрессирующей гидроцефалии.

Цефалгический синдром в большей степени свойственен приобретенной гидроцефалии у детей старше 1 года (когда роднички и черепные швы уже закрыты).

Клинические проявления посттравматической гидроцефалии характеризуются неврологическими и психическими нарушениями, вызванными первичной травмой головного мозга. Частично они являются отражением не столько самой гидроцефалии, сколько следствием перенесенной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или преморбидной патологии.

А. П. Коновалов и соавт. (1999) выделяют три варианта посттравматической

гидроцефалии: 1) на фоне разрешившейся или негрубой остаточной симптоматики тяжелой ЧМТ, с доминированием в клинике какого-либо определенного симптомокомплекса; 2) на фоне медленно разрешающейся грубой симптоматики тяжелой ЧМТ с присоединением к ней интеллектуально-мнестических и атактических синдромов; 3) на фоне вегетативного состояния (что препятствует выходу из него). Для гипертензивной и окклюзионной посттравматической гидроцефалии (исключая нормотензивную) характерны головная боль, рвота, головокружение. У всех пациентов выявляется психопатологическая симптоматика (интеллектуально-мнестические расстройства, эйфория или заторможенность, аспонтанность, акинетический мутизм и др.); а также нарушения походки и атаксия (с характерным «прилипанием стоп к полу»), нарушения функций тазовых органов.

При гидроцефалии нормального давления обычно не отмечается классических симптомов, свойственных врожденной или приобретенной гидроцефалии, но, поскольку вентрикуломегалия оказывает негативный эффект на смежные участки корковой ткани, болезнь имеет свои особенности (классическая триада: нарушения походки, недержание мочи, снижение интеллекта различной степени выраженности) [1–4].

### Диагностика и методы обследования

Установление диагноза гидроцефалии (помимо физикальных данных) основывается на данных нейровизуализации (нейросонография — при открытом большом родничке, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга — КТ и МРТ), которые рассматриваются в совокупности с описанными выше симптомами болезни. Указанные методы нейровизуализации вытеснили используемую ранее рентгенографию черепа. К ней прибегают лишь в редких случаях; обзорная рентгенография черепа позволяет косвенно судить о вторичных изменениях костей черепа (при отсутствии КТ и МРТ).

Особенно важно наблюдение за адекватным функционированием шунтов, установленных в ходе нейрохирургического вмешательства. При малейшем подозрении на несостоятельность шунтов пациент должен быть направлен к нейрохирургу.

Изотопная цистернография с введением радиоактивного изотопа (в ходе люмбальной пункции) и последующим наблюдением за выведением СМЖ из мозга позволяет установить диагноз нормотензивной гидроцефалии.

Таблица

## Мультикатегориальная классификация гидроцефалии по S. Oi (2010)

| Субъект категоризации | Категории (признаки)                                                                                                                 | Подтипы гидроцефалии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациент               | <i>I. Дебют (пре- или постнатальный)</i><br>Возраст                                                                                  | 1. Врожденная<br>2. Приобретенная<br>1. Фетальная<br>2. Неонатальная<br>3. Инфантильная<br>4. Детская<br>5. Взрослая                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                       | <i>II. Причина</i>                                                                                                                   | 1. Первичная<br>2. Вторичная<br>3. Идиопатическая                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                       | <i>III. Имеющееся повреждение</i>                                                                                                    | 1. Дисгенезия (дисгенетические синдромы)<br>2. Постгеморрагическая<br>3. Постменингеальная<br>4. Посттравматическая<br>5. С опухолью, кистами или массивными поражениями<br>6. Другие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | <i>IV. Симптоматология</i><br>Голова<br><br>Симптомы<br><br>Сознание/интеллект<br><br>Синдромы                                       | 1. Макроцефалическая<br>2. Нормоцефалическая<br>3. Микроцефалическая<br>1. Окультная (асимптоматическая)<br>2. Симптоматическая<br>3. Явная (манифестная)<br>1. Коматозное состояние<br>2. Ступорозное состояние<br>3. Деменция<br>4. Ретардация<br>5. Другое<br>1. Гидроцефалия/комплекс паркинсонизма                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| СМЖ                   | <i>V. Патофизиология</i><br>Циркуляция СМЖ (окклюзия)<br><br>Аккумуляция<br><br>Изолированные отделы                                 | 1. Сообщающаяся<br>2. Несообщающаяся<br>3. Необструктивная<br>4. Обструктивная<br>1. Наружная<br>2. Внутренняя<br>3. Интерстициальная<br>4. Локализованная<br>5. «Малого пути» («minor pathway»)<br>1. IUN — изолированная односторонняя гидроцефалия (ГДЦ)<br>2. IFV — изолированный IV желудочек<br>3. IRV — изолированный желудочек ромбовидного мозга<br>4. ICCD — изолированная дилатация центрального канала<br>5. DCH — ГДЦ дорсального мешка (голопроэнцефалия)<br>6. DLFV — непропорционально большой IV желудочек<br>7. NMN — изолированная вентрикуломегалия IV желудочка)<br>8. Другие |
|                       | <i>VI. Патофизиология</i><br>(динамика ВЧД)                                                                                          | 1. Высокое давление<br>2. Нормальное давление                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                       | <i>VII. Хронология</i><br>Фаза<br><br>Прогрессирование                                                                               | 1. Острая<br>2. Хроническая<br>3. Продолжительная<br>1. Прогрессирующая<br>2. Спонтанно остановившаяся                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                       | <i>VIII. После шунтирования</i><br><br><i>IX. После нейроэндоскопической вентрикулостомии (NEV)</i><br><i>X. Другие виды лечения</i> | 1. Шунт-зависимая<br>2. Шунт-независимая<br>1. Синдром щелевидного желудочка<br>2. Постоперационная субдуральная гематома (NEV-зависимая, NEV-независимая)<br>Другие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

От диафаноскопии (трансиллюминация черепа) в настоящее время практически отказались. Люмбальная пункция — традиционный метод исследования, позво-

ляющий оценить давление и провести анализ СМЖ. Усиление эхо-пульсации до 70–80% при проведении ультразвукового исследования мозга не является

диагностическим признаком гидроцефалии.

Исследование слуховых вызванных потенциалов нередко обнаруживает их нарушения, что указывает на особую чувствительность ствола головного мозга к внутричерепной гипертензии.

Офтальмологический осмотр глазного дна позволяет выявить изменения, характерные для гидроцефалии (застойные явления на глазном дне, атрофические процессы, признаки воспаления, а также кровоизлияния, изменения тонуса и калибра сосудов и пр.), что дает возможность оценить течение патологического процесса.

При подозрении на наличие врожденной инфекции (внутриутробного инфицирования) оправдано проведение серологических и вирусологических исследований.

За рубежом используется метод неинвазивного мониторингирования внутричерепного давления через большой родничок у детей первого года жизни, основанный на принципе аппланации. Измерение производится при помощи специального прибора (фонтанометр), а само исследование получило название «фонтанограммы» или «фонтанометрии» [1–4, 7].

### Дифференциальная диагностика

Гидроцефалию дифференцируют от следующих основных патологических состояний: субдуральные внутричерепные кровоизлияния, мегалэнцефалия (первичная), гидроанэнцефалия, менингит, опухоли головного мозга, семейная (конституциональная) макроцефалия, витамин D-дефицитный рахит, рахит недоношенных детей и др.

Реже встречаются другие виды патологии, от которых необходимо дифференцировать гидроцефалию: ахондроплазия, синдром Сото (церебральный гигантизм), многочисленные так называемые «нейрокожные» синдромы, группа лейкодистрофий (болезнь Александера, Канавана, глободная и метохроматическая формы лейкодистрофий), ганглиозидозы, мукополисахаридоз (болезни Тея–Сакса и Сандхоффа), болезнь мочи с запахом кленового сиропа и др. [1–4, 7].

### Лечение

Лечебные мероприятия при прогрессирующей гидроцефалии подразделяются на оперативные и терапевтические (медикаментозные и немедикаментозные).

При наличии признаков текущего воспалительного процесса в ЦНС детям показана соответствующая терапия (антибактериальными средствами, специфическими препаратами, а также

глюкокортикостероидами и человеческими внутривенными иммуноглобулинами — по показаниям).

Прогрессирующие формы гидроцефалии (окклюзионные), как более серьезный вариант патологии, требуют своевременного нейрохирургического вмешательства (проведение шунтирующей операции). Целью оперативного вмешательства является создание адекватного оттока СМЖ при помощи специальных шунтов (дренирующих систем из синтетических материалов). Различают шунты, отводящие СМЖ из желудочков мозга в различные локусы организма (вентрикулоперитонеальные, люмбоперитонеальные, вентрикулоатриальные). Так, одни шунты транспортируют избыточное скопление ликвора в перитонеальную полость, другие — в правый желудочек сердца. Вентрикулоперитонеальное шунтирование — основной метод нейрохирургического лечения гидроцефалии в РФ и за рубежом.

Существует метод хирургического лечения, получивший название «эндоскопической третьей вентрикулостомии» (перфорация нижней части III желудочка головного мозга для устранения блокирования потока СМЖ и увеличения ее оттока); другое название метода «эндоскопическая вентрикулоцистерностомия дна III желудочка». Целью описываемой операции является создание путей оттока СМЖ из III желудочка в цистерны головного мозга, через пути которых происходит резорбция ликвора.

Другими разновидностями эндоскопического лечения гидроцефалии в различных клинических ситуациях являются акведуктопластика, вентрикулоцистерностомия, септостомия, эндоскопическое удаление внутрижелудочковой опухоли, а также эндоскопическая установка шунтирующей системы.

Из нейрохирургических манипуляций у детей грудного возраста может применяться вентрикулярная пункция (выведение СМЖ из желудочков головного мозга через большой родничок). Эта наружная дренирующая манипуляция используется крайне редко, так как может сопровождаться большим числом осложнений (инфицирование и т. д.).

Имеются отдельные сообщения о применении интратуральной спинальной эндоскопии при лечении гидроцефалии и ассоциированных с ней состояний у детей.

При остром возникновении внутричерепной гипертензии используют препараты, обладающие мочегонным действием. К ним относятся: фуросемид (внутримышечно) — иногда в сочетании с раствором сульфата магния, глице-

рол (per os), маннитол (внутривенно капельно).

При необходимости в длительном лечении гидроцефалии в первую очередь назначается ацетазоламид (Диакарб) — диуретик из группы ингибиторов карбоангидразы (фермент, катализирующий обратимую реакцию гидратации диоксида углерода и последующую диссоциацию угольной кислоты). Действие ацетазоламида связано с супрессией карбоангидразы в сплетениях желудочков головного мозга и со снижением продукции СМЖ (гиполикворное действие). Побочные эффекты ацетазоламида (ацидоз и одышка) систематически корректируют назначением бикарбоната натрия (0,5 г 3 раза в день).

Пациентам с гидроцефалией в возрасте до 3 лет необходимо назначение препаратов витамина D и кальция. Помимо кальция, из минеральных веществ на фоне терапии ацетазоламидом абсолютно необходима дотация препаратов калия и магния (Аспаркам, Панангин).

Симптоматическое лечение при гидроцефалии определяется индивидуальными показаниями и обычно включает: массаж, лечебную физкультуру, различные виды физиотерапии, метод биологической обратной связи, а также стимулирующую терапию (ноотропные, метаболические, сосудистые препараты и пр.) и т. д. Противосудорожные средства детям с гидроцефалией назначают при наличии соответствующих показаний (симптоматическая эпилепсия и пр.).

Нейродететологические мероприятия должны быть направлены на поддержание состояния питания, адекватное потребление жидкости, дотацию витаминов и минеральных веществ, при необходимости — питательная поддержка (клиническое питание: энтеральное и/или парентеральное) [2–4].

### Профилактика

Поскольку в значительном числе случаев гидроцефалия может быть установлена еще в периоде внутриутробного развития, рекомендуется сонографическое исследование плодов (начиная с 17-й недели гестации). В ряде случаев показано МРТ-исследование, хотя Р. Peruzzi и соавт. (2010) указывают, что оно не имеет выраженных диагностических преимуществ по сравнению с ультразвуковыми методами [9].

В целях профилактики гидроцефалии у детей необходимо своевременное выявление и лечение внутриутробных инфекций у их матерей. Необходимо осуществление в полной мере профилактики

детского травматизма и нейроинфекций. Для предотвращения миелиноменингеоцеле показан превентивный прием препаратов фолиевой кислоты [1–4, 7].

### Прогноз

Гидроцефалия — церебральная патология, сопряженная со значительным неврологическим дефицитом, потенциальной инвалидизацией и снижением качества жизни. Существует риск формирования необратимых изменений в нервной системе и снижения интеллекта (вплоть до умственной отсталости).

При врожденной и приобретенной гидроцефалии прогноз определяется ранним началом и адекватностью лечения (фармакологического или нейрохирургического).

Серьезным осложнением гидроцефалии может явиться эпилепсия, индуцированная как самой гидроцефалией (структурно-морфологическими изменениями структур мозга), так и установкой дренирующего шунта [1–4, 7].

По данным М. Mataro и соавт. (2001), средние значения IQ у пациентов с гидроцефалией снижены по ряду вербальных и невербальных функций. Среди получавших адекватную терапию пациентов в 40–65% случаев отмечаются нормальные показатели интеллектуальных функций [10]. ■

### Литература

- Kliegman R. M., Stanton B. F., St Geme III J. W. et al., eds. Nelson textbook of pediatrics. 20 th ed. Philadelphia. Elsevier. 2016. 3474.
- Шамансуров III. Ш., Студеникин В. М. Гидроцефалия врожденная и приобретенная. Гл. 11. В кн.: Неврология раннего детства. Ташкент: O'qituvchi, 2010. 156–164.
- Студеникин В. М., Шамансуров III. Ш. Гидроцефалия врожденная. Гл. 9. В кн.: Неонатальная неврология. М.: Медфорум, 2014. 120–135.
- Студеникин В. М., Шелковский В. И., Кузенкова Л. М. Гидроцефалия и гидроцефальный синдром у детей // Доктор.ру. 2006; 5: 2–5.
- Oi S. A proposal on «Multi-categorical Hydrocephalus Classification»: McHc. Critical review in 72,576 patterns of hydrocephalus // J. Hydrocephalus. 2010; 2 (2): 1–21.
- Oi S. Hydrocephalus research update: controversies in definition and classification of hydrocephalus // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2010; 50: 859–869.
- Kandasamy J., Jenkinson M. D., Mallucci C. L. Contemporary management and recent advances in paediatric hydrocephalus // BMJ. 2011; 343: d4191.
- Schrander-Stumple C., Fryns J. P. Congenital hydrocephalus. Nosology and guidelines for clinical approach and genetic counseling // Eur. J. Pediatr. 1998; 157 (5): 355–362.
- Peruzzi P., Corbitt R. J., Raffel C. Magnetic resonance imaging versus ultrasonography for the in utero evaluation of central nervous system anomalies // J. Neurosurg. Pediatr. 2010; 6 (4): 340–345.
- Mataro M., Junque C., Poca M. A. et al. Neuropsychological findings in congenital and acquired childhood hydrocephalus // Neuropsychol. Rev. 2001; 11 (4): 169–178.

# Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго

М. М. Тлиш\*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Б. Поповская\*\*

Т. Г. Кузнецова\*, кандидат медицинских наук

Н. Л. Сычева\*, кандидат медицинских наук

Ж. Ю. Наатыж\*, кандидат медицинских наук

\* ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

\*\* ГБУЗ Волгоградский ОКВД, Волжский

**Резюме.** В статье витилиго представляется как хроническое мультифакториальное заболевание кожи неясной этиологии из группы дисхромий с совершенно разными механизмами его патогенеза и уровнями нарушения образования меланина в коже. Приведены собственные клинические наблюдения пациентов с витилиго в сочетании с псориазом, atopическим дерматитом, розацеа.

**Ключевые слова:** полиморбидность, синтропия, витилиго, вульгарный псориаз, atopический дерматит, розацеа.

**Abstract.** In the article, vitiligo appears as a chronic multifactorial disease of the skin of unclear etiology from the group of dyschromias with completely different mechanisms of its pathogenesis and levels of malignant melanin formation in the skin. The authors provide their own clinical observations of patients with vitiligo in combination with psoriasis, atop dermatitis, rosacea.

**Keywords:** polymorbidity; entropia, vitiligo, psoriasis vulgaris, atop dermatitis, rosacea.

**В**итилиго — это хроническое мультифакториальное заболевание кожи неясной этиологии из группы дисхромий, с совершенно разными механизмами его патогенеза и уровнями нарушения образования меланина в коже, характеризующееся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту, слиянию вследствие деструкции меланоцитов [1].

Распространенность витилиго в общей популяции составляет от 0,1% до 4%. Заболевание может возникать в любом возрасте, поражает как мужчин, так и женщин, чаще проявляется в возрастной группе 10–30 лет [2].

Учитывая уровень заболеваемости витилиго среди всех этнических групп и во всех регионах мира, возрастающие эстетические требования общества к внешнему виду его членов, интерес к витилиго растет как среди врачей, так и среди пациентов всего мира [1].

Витилиго относится к заболеваниям с достаточно характерной клинической картиной и, как правило,

не представляет трудности для постановки диагноза. В свою очередь, различные иммунологические, ферментативные и другие биохимические нарушения у пациентов с данной патологией указывают на вовлечение в патологический процесс висцеральных органов и систем и, как следствие, взаимосвязь дерматологических проявлений с нарушениями их функционирования.

Несмотря на то, что этиология заболевания до настоящего времени точно не выяснена, выделяют несколько гипотез патогенеза витилиго — генетическая, аутоиммунная, нейрогуморальная, окислительного стресса, меланоциторрагии, аутоцитотоксическая, конвергентная. Необходимо учесть, что между всеми предполагаемыми механизмами развития витилиго существуют прямые или косвенные причинно-следственные связи. Так, в условиях оксидативного стресса, к которому приводит дисбаланс между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой кожи, развивается воспалительный процесс в эпидермисе и увеличивается вероятность повреждения и дегенерации меланоцитов при витилиго. Одним из актуальных вопросов возникновения пато-

логии является его взаимосвязь с другими аутоиммунными заболеваниями и рядом врожденных синдромов [2, 3]. По некоторым данным витилиго рассматривают как аутоиммунную патологию с вовлечением в его патогенез дефектов клеточного и гуморального иммунитета. Встречаются случаи сочетания у одного больного витилиго с аутоиммунными заболеваниями — системной красной волчанкой, псориазом, очаговой алопецией, склеродермией [4]. Около 20% пациентов с витилиго имеют как минимум одно аутоиммунное заболевание, а в 2,8% случаев оно сочетается с двумя и более патологиями [5]. Такие довольно часто встречающиеся состояния расцениваются как полиморбидность. Они обусловлены множеством патологических процессов в виде синдромов, симптомов или клинко-диагностических признаков [6–8]. Эти заболевания могут встречаться в форме синтропии или «взаимного притяжения», когда болезни как бы «тянутся» друг к другу, стремятся соединиться или готовят условия одна для другой. При этом удается выявить общность этиологических факторов или патогенетических механизмов заболеваний [9]. Возможны случаи дистропии («взаим-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
tayal504@mail.ru



Рис. 1. Больная М. Клинические проявления, выявленные при первичной консультации: а, б — витилиго; в, г — вульгарного псориаза

ное отталкивание»), заключающиеся в невозможности сочетания болезней, и нейтропии («нейтральное состояние», хронологическая коморбидность) как случайное сочетание болезней. Факторы, влияющие на развитие полиморбидности, разнообразны: генетические, системные метаболические изменения (нарушение липидного обмена, обмена глюкозы, минерального обмена гормонального статуса), анатомо-физиологическая взаимозависимость, хронические инфекции, инволютивные, ятрогенные, социальные или экологические изменения [10, 11].

Данные состояния влияют на клиническую картину кожного патологического процесса, его течение, возможные осложнения, что в свою очередь приводит к трудности диагностики и качества лечения [12, 13].

Представляем клинические случаи полиморбидности у пациентов с витилиго.

#### Клинический случай 1

**Пациентка М., 54 лет,** обратилась с жалобами на множественные высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностей. При сборе анамнеза выяснилось, что впервые высыпания в виде белых пятен появились 14 лет назад. Обратилась к дерматологу в поликлинику по месту жительства, где был выставлен диагноз «витилиго». Высыпания оставались длительное время стабильными. После лечения препаратами, которые пациентка затруднилась назвать, отмечалось незначительное улучшение состояния кожных покровов. В июне 2017 г. появились папулезные высыпания

на коже локтевых и коленных суставов.

На момент осмотра кожный патологический процесс имел распространенный симметричный характер. На коже лица, шеи, груди, тыльной поверхности кистей наблюдались множественные депигментированные пятна молочно-белого и бледно-розового цвета, разной формы и величины от 1 до 15 см в диаметре, имеющие четкие границы. В очагах депигментации визуализировались участки пигментации (рис. 1а, б). На коже верхних и нижних конечностей, на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов по периферии очагов депигментации наблюдались лентикулярные и нумулярные папулы розово-красного цвета, покрытые серебристо-белыми чешуйками (рис. 1в, г). Субъективно пациентку беспокоил периодический зуд.

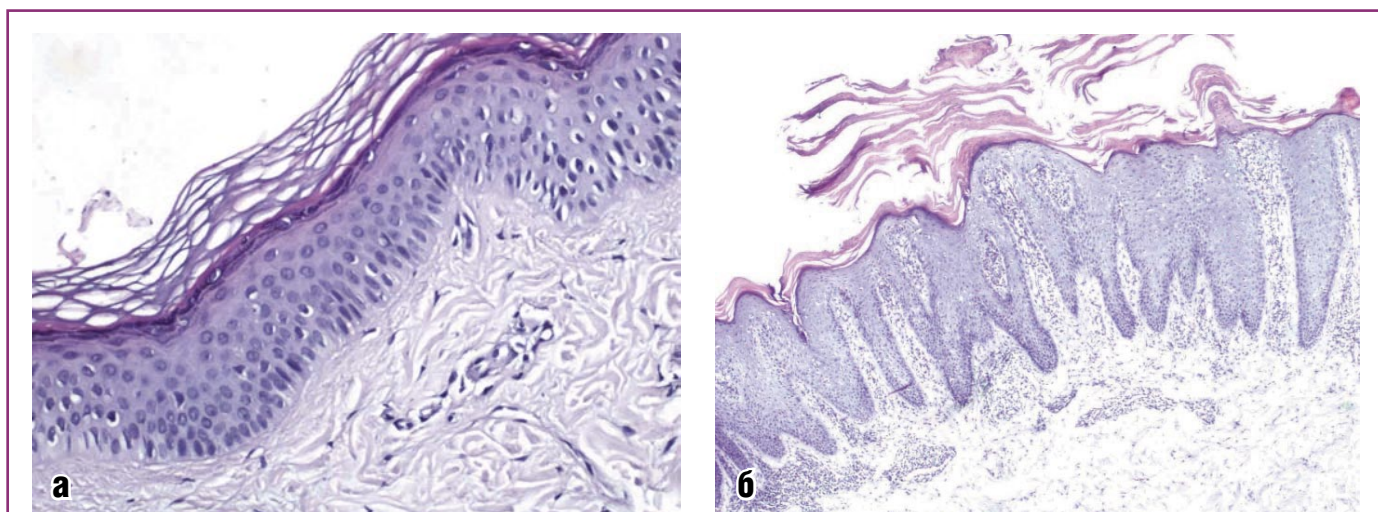
**Лабораторные исследования:** общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови — в пределах нормы.

С предварительными диагнозами: «Витилиго? Поствоспалительная депигментация? Псориаз обыкновенный?» пациентка была направлена на биопсийное исследование кожи.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже с тыльной поверхности левой кисти (рис. 2а):** «Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис со склонностью к атрофии. Участки вакуольной дистрофии клеток шиповатого слоя. В базальном слое эпидермиса снижено количество меланоцитов и содержание меланина. Стенки сосудов несколько утолщены. Скучные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В средней трети дермы коллагеновые волокна местами отекающие».

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует витилиго.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже правого локтя (рис. 2б):** «Гиперкератоз с участками паракератоза. Единичные микроабсцессы Мунро в роговом слое. Папилломатоз. Выраженный акантоз с псориазоформным типом гиперплазии эпидермиса и истончением супрапапиллярных отделов. Участки вакуольной дистрофии клеток мальпигиева слоя. Экзоцитоз. Сосочки дермы отекающие, капилляры извиты и расширены.



а — витилиго. Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис со склонностью к атрофии. В базальном слое эпидермиса резко снижено количество меланоцитов и содержание меланина. Скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Увеличение  $\times 100$ .  
б — вульгарный псориаз. Гиперкератоз с участками паракератоза. Папилломатоз. Выраженный псориазиформный акантоз. В верхних отделах дермы периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты. Увеличение  $\times 40$ .

Рис. 2. Больная М. Морфологические проявления дерматозов. Окраска гематоксилином и эозином



Рис. 3. Больная Г. Клинические проявления, выявленные при первичной консультации: а, б, в — витилиго на фоне атопического дерматита

В верхних отделах дермы периваскулярные умеренно выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами.

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует псориазу.

На основании клинической картины, данных гистологического исследования выставлен окончательный диагноз «витилиго, вульгарный псориаз».

## Клинический случай 2

**Больная Г., 20 лет,** в октябре 2017 г. обратилась с жалобами на высыпания в области кожи локтевых и коленных сгибов.

Первые элементы на коже сгибательных поверхностей локтей и коленей,

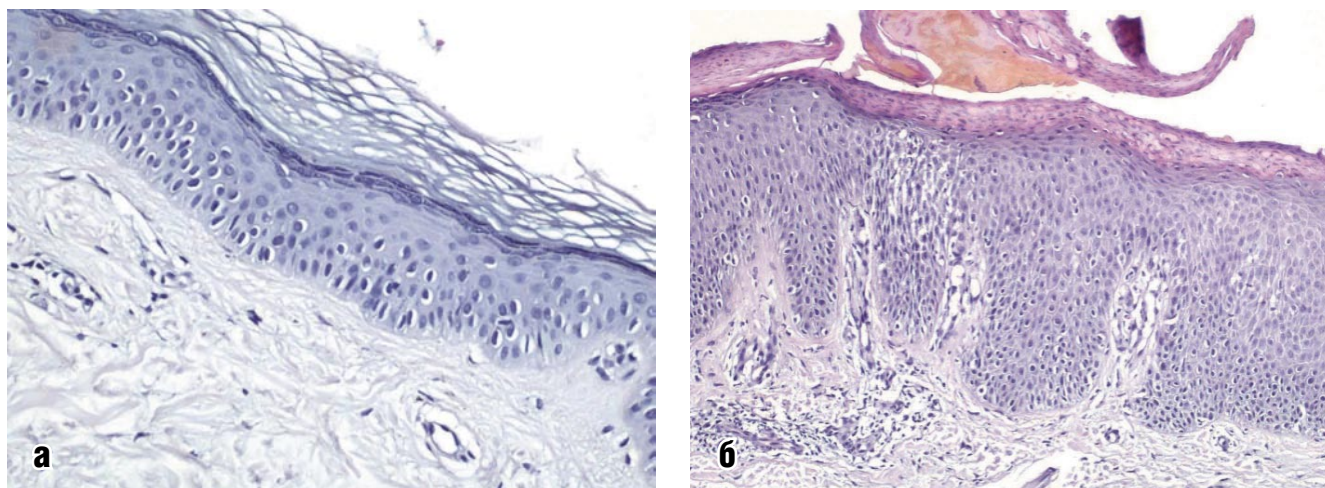
сопровождающиеся легким периодическим зудом, появились в детстве. Тогда же дерматологом по месту жительства пациентке был выставлен диагноз «атопический дерматит». В возрасте 18 лет на фоне незначительных травм появились очаги депигментации.

На момент осмотра кожный патологический процесс имел ограниченный, симметричный характер. На коже сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей визуализировались слабо выраженные эритематозные пятна, участки лихенификации, множественные эксориации. В очагах поражения также наблюдались участки депигментации (рис. 3а, б, в).

**Лабораторные исследования:** общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови — в пределах нормы.

С предварительными диагнозами: «Витилиго? Поствоспалительная депигментация? Атопический дерматит?» пациентка была направлена на биопсийное исследование кожи.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже левой голени (рис. 4а):** «Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис нормальной толщины, местами с тенденцией к атрофии. В базальном слое эпидермиса резко снижено количество меланоцитов и содержание меланина. Стенки сосудов утолщены. Скудные периваскуляр-



а — витилиго. Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис с тенденцией к атрофии. В базальном слое эпидермиса резко снижено количество меланоцитов и содержание меланина. Скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Увеличение  $\times 100$ .  
б — атопический дерматит. Гиперкератоз. Участки паракератоза. Умеренно выраженный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя. Экзоцитоз. В верхних отделах дермы умеренно выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Увеличение  $\times 100$ .

Рис. 4. Больная Г. Морфологические проявления дерматозов. Окраска гематоксилином и эозином

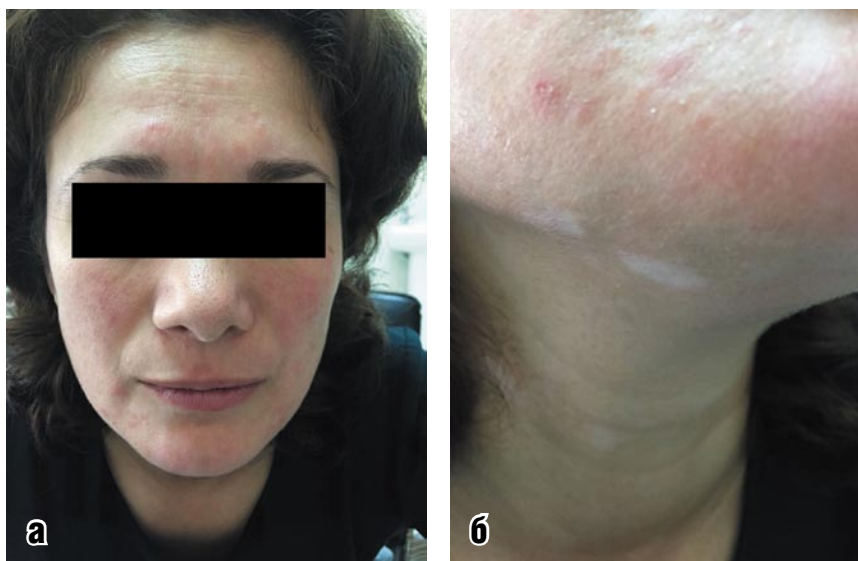


Рис. 5. Больная Б. Клинические проявления, выявленные при первичной консультации: а — розацеа; б — витилиго

ные лимфогистиоцитарные инфильтраты».

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует витилиго.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже левой подколенной ямки (рис. 4б):** «Гиперкератоз. Фолликулярный гиперкератоз. Участки паракератоза. Умеренно выраженный акантоз. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя, вплоть до образования пузырь-

ков в верхних отделах эпидермиса. Экзоцитоз. Сосуды расширены, стенки утолщены, эндотелий пролиферирует. В верхних отделах дермы умеренно выраженные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и эозинофилов».

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует атопическому дерматиту, экзематидам.

На основании клинических и патоморфологических данных пациентке были выставлены диагнозы «атопический дерматит, витилиго».

### Клинический случай 3

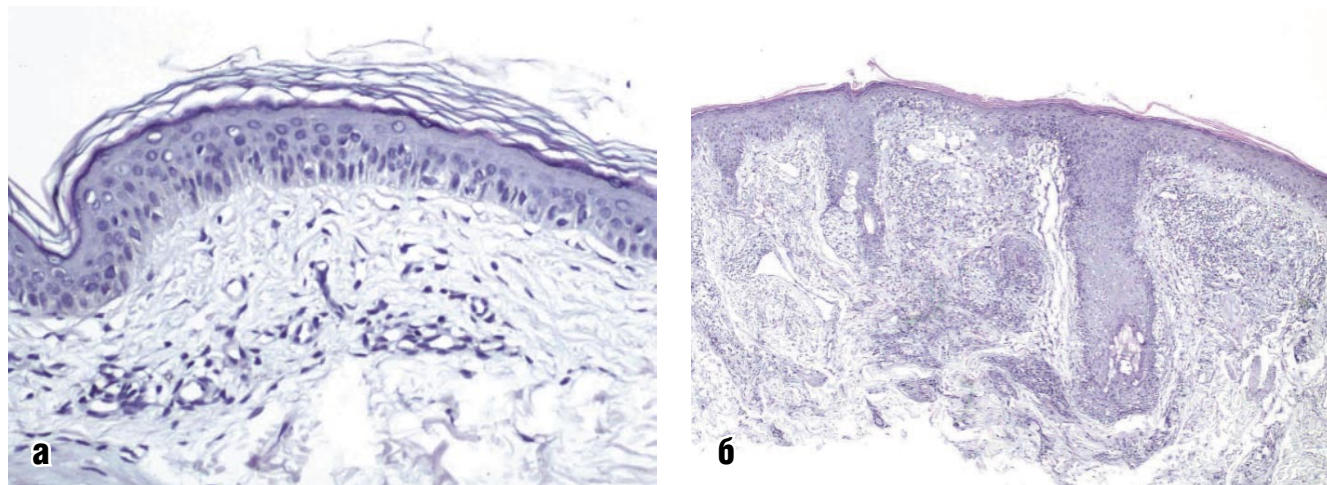
**Больная Б., 48 лет,** обратилась с жалобами на ощущения жжения и покраснения кожи лица, которые усиливались при воздействии низких и высоких температур, психоэмоционального напряжения. При осмотре на коже лица в области лба, щек наблюдается легкая эритема, незначительный отек, папулезные высыпания, расширенные устья волосяных фолликулов. На коже подбородка и шеи имеются очаги депигментации молочно-белого цвета с четкими границами (рис. 5а, б).

С предварительными диагнозами: «Витилиго? Розацеа?» пациентка была направлена на биопсийное исследование кожи.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже шеи справа (рис. 6а):** «Поверхность кожи волнистая. Эпидермис со склонностью к атрофии. В базальном слое эпидермиса снижено количество меланоцитов и уменьшено содержание меланина. Стенки сосудов несколько утолщены. Скудные и умеренные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью единичных меланофагов. В средней трети дермы коллагеновые волокна местами отечные».

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных может соответствовать витилиго.

**Результаты гистологического исследования биоптата из патологического очага, располагающегося на коже лба (рис. 6б):**



**а** — витилиго. Эпидермис со склонностью к атрофии. В базальном слое эпидермиса резко снижено количество меланоцитов и уменьшено содержание меланина. Скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью единичных меланофагов. Увеличение  $\times 100$ .  
**б** — розацеа. Эпидермис нормальной толщины. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя. Просветы сосудов расширены. В дерме перифолликулярные и периваскулярные воспалительные инфильтраты. Увеличение  $\times 40$ .

**Рис. 6. Больная Б. Морфологические проявления дерматозов. Окраска гематоксилином и эозином**

«Фолликулярный гиперкератоз с элементами клеща в волосяных фолликулах. Эпидермис нормальной толщины. Участки вакуольной дистрофии и спонгиоза клеток мальпигиева слоя. Экзоцитоз нейтрофилов. Просветы сосудов лакунарно расширены, эндотелий пролиферирует. В верхних отделах дермы располагаются перифолликулярные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с нейтрофилами, плазмócитами и фибробластами. В дерме умеренные склеротические изменения».

**Заключение.** Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует розацеа в сочетании с демодекозом.

На основании клинических и патоморфологических данных пациентке были выставлены диагнозы «розацеа, демодекоз, витилиго».

Приведенные собственные клинические наблюдения представляют интерес для практикующего врача-дерматовенеролога, ведь данные нозологии являются достаточно часто встречающимися. У первой пациентки было выявлено сочетание витилиго с псориазом, у второй — с атопическим дерматитом, у третьей — с розацеа. Описанные нозологии являются генетически детерминированными и мультифакторными, имеют схожие иммунологические механизмы, проявляющиеся в дефектах клеточного и гуморального иммунитета, харак-

теризуются участием в образовании кожных высыпаний окислительно-восстановительных реакций, протекающих в организме пациентов.

Клинические случаи демонстрируют возможность сочетания у пациентов с витилиго заболеваний кожи, объединенных общими этиологическими и патогенетическими механизмами. ■

#### Литература

1. Панкратов В. Г., Евсеев И. А. Современные подходы к лечению витилиго: обзор // Здравоохранение (Минск). 1999. № 4. С. 33–36.
2. Iacovelli P., Sinagra J. L., Vidolin A. P., Marenda S., Capitanio B., Leone G., Picardo M. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo // *Dermatology*. 2005. 210. № 1: 26–30.
3. Schallreuter K. W., Lemke R., Brandt O., Schwartz R., Westhofen M., Montz R., Berger J. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients // *Dermatology*. 1994; 188. № 4: 269–275.
4. Баттенова Г. Р., Аймолдина А. А., Котлярова Т. В., Таркина Т. В., Садыкова Г. З., Казиева А. С. Значение оксидативного стресса и иммунологических расстройств при витилиго // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2014. № 4. С. 10–14.
5. Gill L., Zarbo A., Isedeh P., Jacobsen G. et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. 74. № 2. С. 295–302.

6. Тлиш М. М., Сычева Н. Л., Поповская Е. Б., Шевченко А. Г. Случай сочетанной патологии в дерматологической практике // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014. № 1. С. 37–40.
7. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. Справочник. М.: МИА, 2008. С. 13–30.
8. Патологическая анатомия. Курс лекций. Учебное пособие / Под ред. Серова В. В., Пальцева М. А. М.: Медицина, 1998.
9. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний // *Клиническая медицина*. 2000. № 1. С. 56–63.
10. Тлиш М. М., Катханова О. А., Наатыж Ж. Ю., Поповская Е. Б., Сычева Н. Л. Псориаз у больного ихтиозом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015. № 2. С. 34–39.
11. Тлиш М. М., Поповская Е. Б., Сычева Н. Л., Сорокина Н. В., Псавок Ф. А. Сочетанная патология: клинические наблюдения // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 4. С. 66–73.
12. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
13. Тлиш М. М. Клинико-статистическое подтверждение терапевтической прогрессивности авторских приемов немедикаментозной коррекции показателей биохимического и иммунологического статуса больных зудящими дерматозами // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 1. С. 166–171.

# Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин

**С. В. Рищук<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

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

**В. Е. Мирский**, доктор медицинских наук, профессор

**М. С. Гогуга**, кандидат медицинских наук

**Д. С. Россолько**, кандидат медицинских наук

**Л. Ю. Нилова**, кандидат медицинских наук

**Т. А. Дудниченко**, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** Дана характеристика вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) и основных клинических форм инфекции у мужчин. Представлен патогенез формирования репродуктивных нарушений у мужчин с участием ВПГ. Рассмотрены механизмы противовирусного иммунитета и значимость системы интерферона в формировании иммунных реакций. Предложен комплексный подход с применением химиопрепаратов, индукторов интерферона и препаратов заместительной интерферонотерапии для лечения мужчин с рецидивирующей вирусной герпетической инфекцией и бесплодием.

**Ключевые слова:** вирусы простого герпеса, бесплодие у мужчин, противовирусный иммунитет, комплексная терапия.

**Abstract.** The characteristic of viruses of herpes simplex 1 and 2 types (HSV-1 and HSV-2) and the main clinical forms of infection in men was given. The pathogenesis of reproductive disorders in men with the participation of HSV is presented. The mechanisms of antiviral immunity and the significance of interferon system in the formation of immune reactions are considered. A comprehensive approach with the use of chemotherapy drugs, interferon inducers and drugs of substitution interferon therapy for the treatment of men with recurrent viral herpes infection and infertility is proposed.

**Keywords:** herpes simplex viruses, infertility in men, antiviral immunity, complex therapy.

**В** ходе неуклонной естественной убыли населения, длившейся более 20 лет, Россия потеряла более 5 млн человек [1]. Одна из ключевых причин — низкий уровень рождаемости, во многом обусловленный ухудшением репродуктивного потенциала молодых пар, вступающих в семейную жизнь. По данным Отдела народонаселения ООН к 2030 г. число жителей нашей страны составит всего 136,4 млн человек [2]. Демографический кризис, переживаемый Россией, отражается на социальных условиях россиян, экономическом и военном потенциале страны, а также на роли РФ на международной арене [3, 4].

Большое значение в снижении уровня рождаемости принадлежит учащению бесплодия семейных пар. За последние 5 лет количество бес-

плодных браков в России увеличилось на 43%, в некоторых регионах превысило критический уровень и составило от 8% до 19,6%. Считается, что при увеличении их количества до 15% от общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию уже можно рассматривать как серьезную проблему для здравоохранения, общества и государства [3, 4].

При этом имеют место нарушения в репродуктивной системе у одного или одновременно у обоих супругов: женский фактор доказан у 40% случаев, мужской — в 45%, сочетанный — в 15% [5, 6]. В сообщениях последних лет «вклад» мужского фактора в бесплодие пары (отдельно или в сочетании с женским фактором) неуклонно растет и уже достиг 60% [7]. Рассчитывая число бесплодных пар на количество жителей в России традиционным способом, уровень бесплодия в 15% уже дает нам более 2,5 млн бесплодных семейных пар репродуктивного возраста, или более 5 млн человек, что

составляет порядка 3,5% от общего населения России [8].

ВОЗ выделяет 22 фактора риска, ассоциированных с бесплодием у мужчин, среди которых инфекционные заболевания органов полового тракта занимают одно из первых мест [5]. В середине прошлого века после открытия и введения в медицинскую практику пенициллина казалось, что инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), будут скоро ликвидированы. Однако на первый план вышли другие, «новые» патогены, устойчивые к антибиотикам, в том числе вирусы, и заболеваемость ИППП не только не снизилась, но напротив — возросла [9].

Основное внимание в качестве потенциальных патогенов в течение последних 20 лет уделяется двум представителям семейства *Herpesviridae* — вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), широко распространенным в популяции и передающимся половым путем.

<sup>1</sup> Контактная информация:  
s.rishchuk@mail.ru

Согласно оценкам ВОЗ, в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2003 г. было зарегистрировано 29 млн случаев инфекции, вызванной ВПГ-2, у мужчин и 12,3 млн — у женщин [10]. На высокую эпидемическую распространенность среди населения земного шара указывает то, что уровень лиц, инфицированных ВПГ, приближается к 95%. О широкой распространенности и бесконтрольном характере герпесвирусной инфекции приводятся данные в отчетах экспертов ВОЗ: инфицировано ВПГ-1 — до 90% населения; наблюдаются клинические симптомы заболевания — только у 20%. Более 70% пациентов заражаются от больных с латентным (без клинических проявлений) течением герпетической инфекции. Среди мужчин, госпитализированных в венерологические клиники, герпесвирусная инфекция имеет место в 11–15% случаев. Среди больных, которые обращаются в венерологические заведения Скандинавских стран, генитальным герпесом страдают 8%. В США ежегодно диагностируют 724 тыс. свежих случаев генитального герпеса. По данным серологических исследований, признаки инфицирования ВПГ обнаружены почти у 30 млн жителей США. ВОЗ провозгласила герпесвирусные инфекции как фактор, определяющий инфекционную и соматическую заболеваемость XXI века [11].

ВПГ-1 и ВПГ-2 относятся к подсемейству альфа-герпес-вирусов (*Alpha-herpesvirinae*) рода *Simplexvirus*, для представителей которого характерен короткий цикл репродукции с выраженным цитопатическим эффектом. Данная группа вирусов поражает кожу, ЛОР-органы, иногда приводит к развитию энцефалитов. Вирус, персистируя в организме человека, поддерживает латентную инфекцию, а при abortивных формах способствует канцерогенезу [11].

Среди всех известных вирусов наиболее распространенным является ВПГ-1 (оралабиальный герпес), который чаще всего вызывает поражения кожи лица и слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ. Кроме того, он может вызывать офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетический энцефалит и пневмониты. Оралабиальный герпес среди населения земного шара широко распространен. Серологические исследования показывают, что примерно 70–90% взрослых

являются сероположительными относительно возбудителя ВПГ-1.

ВПГ-2 (генитальный герпес) близок к ВПГ-1 по морфологическим, антигенным, физико-химическим свойствам — они имеют высокую гомологию по нуклеотидным последовательностям генома (приблизительно 80%), а также по аминокислотным последовательностям кодируемых ими белков.

ВПГ-2 поражает кожу и слизистые нижней части тела (половые органы, ягодицы) и вызывает инфекционные поражения у новорожденных. В последние годы установлена этиологическая и патогенетическая роль этого вируса в возникновении рака шейки матки и онкотрансформации в половых органах мужчин (совместно с вирусом папилломы человека — HPV). ВПГ как ДНК-содержащий вирус может интегрировать генетический аппарат клеток хозяина и вызывать их злокачественную трансформацию [12, 13]. Поражение половой системы вызывается ВПГ-2 (около 80% случаев) и ВПГ-1 (20% случаев). Трансмиссия ВПГ-1 и ВПГ-2 происходит обычно при оральных и орогенитальных контактах. Для каждого из путей передачи вероятность заражения остается неизвестной, однако считают, что риск его существенно возрастает при наличии клинических проявлений инфекции.

Серологические исследования показывают, что 75–90% ВПГ-2-инфицированных лиц не знают о наличии у них генитального герпеса. Считается, что генитальный герпес является фактором риска как трансмиссии, так и инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Высокая частота одновременной инфицированности ВИЧ и ВПГ-2 предопределена, с одной стороны, одинаковым путем передачи этих возбудителей, а с другой — фактором воспаления и повреждения тканей при герпесвирусной инфекции, что приводит к повышению контагиозности к ВИЧ. Кроме того, ВИЧ-инфицированность усиливает бессимптомную экскрецию ВПГ-2 и клинические проявления герпетической инфекции, вследствие чего риск трансмиссии генитального герпеса также возрастает [9].

Вирус простого герпеса имеет диаметр 150–200 нм и относится к ДНК-содержащим вирусам группы *Herpesviridae*. Архитектоника ВПГ характеризуется наличием «сердцевин», содержащей вирусную ДНК, окруженную капсидом в форме икосаэдра.

Последний состоит из 162 капсомеров, каждый из которых образован полипептидом, который является носителем антигенности группы и вида. Капсид снаружи окружен оболочкой, образованной из вирусных белков, и двухслойным липидным покровом. Гликопротеиды, которые имеются на поверхности липидного слоя, играют важную роль в связывании вируса с мембранными рецепторами и способствуют проникновению его вовнутрь клетки. Одиннадцать известных гликопротеидов в значительной мере предопределяют гуморальный иммунный ответ макроорганизма. При первичной инфекции липидная оболочка прикрепляется к наружной мембране эпителиальных клеток слизистой оболочки или эпидермиса, а капсид транспортируется через нуклеарные поры, где геном вируса высвобождается и встраивается в ядро клетки больного. Именно здесь начинается репликация вируса, при которой образуется 70 белков на протяжении раннего периода инфекции. Эти белки являются продуктами последовательной экспрессии трех групп вирусных генов:

- **сверххранние** — контролируют синтез белков, которые необходимы для трансактивации и регуляции других вирусных генов;
- **ранние** — контролируют синтез регуляторных белков и энзимов, необходимых для репликации вирусной ДНК (тимидинкиназы);
- **поздние** — отвечают за синтез структурных белков вируса.

Цикл репродукции вируса является сложным процессом продолжительностью около 10 часов. В зараженных клетках вирусные белки определяются уже через 2 часа и накапливаются в максимальном количестве приблизительно через 8 часов. Вирусная ДНК определяется на час позже, чем вирусные белки. Свободные зрелые вирионы появляются через 10 часов, достигая максимальной концентрации через 15 часов. После прикрепления к наружной стенке клеток хозяина ВПГ постепенно проникает в цитоплазму клетки. В цитоплазме происходит дезинтеграция вируса, высвобождение нуклеиновой кислоты от белковых оболочек. Одновременно с этим угнетается макромолекулярный синтез структур пораженной клетки, что приводит к разрушению ее ДНК. В это время начинают образовываться новые вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые позднее организуются

в единые структуры — нуклеокапсиды, или виرونуклеоны.

Следующим этапом репродукции возбудителя является синтез непосредственно ДНК вируса. ДНК вируса реплицируется полуконсервативно, а для инициации ее синтеза необходимо образование ранних белков. Внутрядерный цикл развития вируса завершается дифференцировкой, что выражается в покрытии нуклеокапсида липидной оболочкой, которая в дальнейшем выполняет также и защитную функцию вируса. В результате пораженная клетка становится гигантской многоядерной, теряя при этом свою жизнеспособность. Выход вируса из клетки происходит между 15 и 18 часами от начала репродукции. Это приводит к дистрофии верхних слоев эпидермиса (шиповатого и зернистого) в пораженном вирусом участке кожного покрова и слизистых, вследствие чего образуются пузырьки разных размеров. Типичным для поражения ВПГ также является наличие в клетках внутрядерных включений — эозинофильных телец или телец Липшютца.

Синтез вирусной ДНК происходит при участии энзимов (тимидинкиназы и ДНК-полимеразы вирусного происхождения), которые являются мишенями для антивирусной химиотерапии, в частности ациклоганозина [14, 15].

Важным звеном патогенеза герпетической инфекции является инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы с пожизненной персистенцией ВПГ в организме. Уже на ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются вначале в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса. При герпесе гениталий это паравертебральные ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника симпатической нервной системы, служащие резервуаром вируса. Процесс распространения ВПГ по нервной системе приводит к нарушению передачи нервных импульсов, блокируя

движение митохондрий в нейронах [16, 17]. Активность органелл определяется, в частности, концентрацией кальция во внутриклеточном матриксе, которая достигает максимума в момент получения сигнала от другого нейрона. Митохондриальный белок Мiго позволяет митохондриям зафиксировать этот момент и переместиться на участок синапса, где наблюдается выброс кальция при попадании вируса герпеса внутрь нервной клетки. Там Мiго инактивирует митохондрии, тем самым блокируя передачу нервных импульсов. Передвижение митохондрий осуществляется вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки, при помощи моторных белков динеина и кинезина I. Поскольку при повышенной концентрации кальция митохондрии лишены способности двигаться, кинезин I оказывается свободным. В результате вирус герпеса использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки, что позволяет ему распространяться по нервным путям [16, 17]. Зараженные вирусом простого герпеса нейроны не погибают. Вирусный геном сохраняется в них в подавленном (латентном) состоянии, совместимом с нормальной жизнедеятельностью клеток. В латентном состоянии происходит транскрипция лишь ограниченного числа вирусных генов.

Под влиянием «пускового фактора» на фоне нарушений биохимического и иммунологического равновесия вирус активируется, перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки и репродуцируется в зоне иннервации инфицированным ганглием. Динамическая теория предполагает, что вирус находится в состоянии не абсолютной латенции, а воспроизводится каждые несколько дней небольшими сериями. Вышедшие из нейронов вирусы проникают в эпителиальные клетки и начинают в них размножаться, в результате чего образуются микрофокусы инфекции, которые либо блокируются, либо нет — в зависимости от состояния иммунитета, и носитель переживает инapparантные, abortивные или клинические рецидивы. Этот процесс называется реактивацией [13, 18].

В отношении процессов перехода ВПГ в латентное состояние и его реактивации ведутся исследования, так как это важное звено патогенеза остается до конца не изученным и представляет интерес в отношении разработки

новых методов борьбы с герпетической инфекцией.

Как правило, поражения, вызванные ВПГ-1, локализуются в области головы, заражение происходит обычно в детстве при тесном контакте с инфицированным человеком. Напротив, высыпания, вызванные ВПГ-2, обычно локализуются в нижней части тела, заражение происходит в более поздние сроки в результате полового контакта. Проявления и особенности течения инфекций, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2, сходны. ВПГ-2 почти всегда ассоциирован с поражением половых органов, а ВПГ-1 — как с орофарингеальными, так и генитальными высыпаниями.

Заражение ВПГ-1 обычно сопровождается высыпаниями в орофарингеальной области, вокруг рта, на губах и подбородке. Изредка встречается поражение глаз. Половая передача ВПГ чаще всего приводит к поражению слизистой оболочки и кожи полового члена и половых губ, а также кожи перигенитальной зоны. Попадание содержащего вирус отделяемого половых органов может привести к инфицированию других областей, например, глаз, ротоглотки и слизистой оболочки прямой кишки [19].

Первичная герпетическая инфекция, то есть первый контакт ВПГ-серонегативного человека с ВПГ-1 или ВПГ-2, как правило, протекает наиболее тяжело. В детском возрасте после инфицирования ВПГ обычно развиваются стоматит и фарингит. Проявления первичной инфекции разрешаются самопроизвольно, однако могут возникать рецидивы заболевания в результате реактивации вируса, находящегося в организме мужчин в латентном состоянии в шейных ганглиях. У мужчин, которые в детстве не инфицировались ВПГ-1, в более позднем возрасте могут возникнуть тяжелые высыпания на половых органах, обусловленные инфицированием ВПГ-2 половым путем. Как и при заражении ВПГ-1, проявления первичной инфекции ВПГ-2 разрешаются самопроизвольно, но возможно возникновение рецидивов в результате реактивации латентной инфекции, локализующейся в крестцовых ганглиях. Если мужчина, в организме которого имеются антитела к ВПГ-1, инфицируется ВПГ-2, поражение половых органов протекает менее тяжело, но также сопровождается рецидивированием. В большинстве случаев (80–90%) заболевание протекает в субклини-

ческой форме, но обострение может возникнуть в любой момент [20]. Инкубационный период при инфицировании как ВПГ-1, так и ВПГ-2, длится в среднем от 2 до 10 дней (может продолжаться до 4 недель). Поэтому первичная инфекция может указывать как на совсем недавнее, так и на отсроченное во времени инфицирование [21].

Рецидивирующая (вторичная) герпетическая инфекция связана с реактивацией вируса. Рецидивы заболевания могут возникать с различной частотой: от одного раза в год до нескольких раз в месяц. Локализации поражений при первичной и рецидивирующей инфекции обычно совпадают.

Рецидивы как экстрагенитального, так и генитального герпеса чередуются с периодами латенции, во время которых вирус сохраняется в ганглиях, но не размножается. При классическом течении заболевания каждый эпизод (рецидив) герпеса характеризуется появлением отечного красного пятна, на фоне которого возникают папулы и везикулы. Пузырьки содержат прозрачную жидкость, в которой находятся тысячи заразных вирусных частиц. Везикулы вскрываются, образуя мелкие эрозии, впоследствии покрывающиеся корками и самопроизвольно эпителизирующиеся, не оставляя после себя рубца. Рецидивы обычно продолжают присоединения вторичной бактериальной инфекции или на фоне иммуносупрессии могут затягиваться. К сожалению, дифференциальная диагностика инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, основанная на различной локализации высыпаний, не является абсолютной, поскольку герпес половых органов часто бывает обусловлен ВПГ-1, являясь результатом орального контакта, и наоборот [22].

Клиническая картина и репродуктивные нарушения у мужчин, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, зависят от поражения вирусами уретры и внутренних половых органов (яичек с придатками, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы) путем формирования воспалительных очагов, а также сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы, ответственной за эрекцию и эякуляторную функцию. При этом основными причинами бесплодия у мужчин при инфекционной патологии являются:

1) количественные и качественные нарушения эякулята (гестиккуляр-

ные и посттестиккулярные нарушения);

2) невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция) [23, 24].

К количественным и качественным изменениям эякулята приводят тестиккулярные и посттестиккулярные нарушения.

Тестиккулярные нарушения формируются за счет орхита и включают:

1) повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:

а) вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счет нарушения аутокринных механизмов и рецепции к фолликулостимулирующему гормону (снижается количество и качество сперматозоидов);

б) вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к лютеинизирующему гормону и снижает выработку тестостерона — формирование гипергонадотропного гипогонадизма (снижается количество и качество сперматозоидов);

2) повреждение сперматозоидов со снижением их качества (терато- и астенозооспермия):

а) факторами патогенности вирусов;

б) за счет возникновения аутоиммунных реакций при непосредственном участии вирусов [9, 25–27].

В качестве подтверждения влияния ВПГ на сперматогенез и качество сперматозоидов проведены цитологическое и молекулярно-цитогенетическое исследования клеток образцов спермы пациентов, у которых с помощью вирусологического и иммуноцитохимического методов выявлено инфицирование сперматозоидов вирусом простого герпеса. Сравнительный количественный анализ незрелых половых клеток эякулята пациентов с герпетическим инфицированием сперматозоидов и мужчин-доноров показал достоверное и значительное (в три раза) увеличение количества сперматоцитов I у инфицированных пациентов на предпахитенных стадиях профазы I мейоза: прелептотены, лептотены и зиготены. В то же время у пациентов с вирусинфицированными сперматозоидами выявлено статистически значимое уменьшение количества сперматоцитов I на стадиях пахитены и диплотены, сперматоцитов II и сперматид, а также двукратное увеличение коли-

чества неидентифицируемых незрелых половых клеток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с герпетическим инфицированием сперматозоидов происходит частичный блок сперматогенеза на начальных этапах профазы I мейоза. Данные настоящей работы открывают возможность дальнейшего изучения клеточных механизмов нарушения сперматогенеза при вирусном инфицировании человека [25, 26].

Установлено, что у мужчин с первичным бесплодием в браке (даже без каких-либо клинических проявлений инфекции в урогенитальном тракте), по сравнению с практически здоровыми мужчинами, ВПГ достоверно чаще встречается как в цельном эякуляте, так и во фракции активно-подвижных сперматозоидов, причем чаще в зимние месяцы года. Показано, что обнаружение ВПГ в эякуляте прямо коррелирует со снижением количества активно-подвижных сперматозоидов и уменьшением доли морфологически нормальных форм половых клеток [9, 26, 28]. Также доказана связь инфицирования ВПГ эякулята со снижением суммарной подвижности и концентрации мужских гамет [29, 30].

При изучении влияния герпес-вирусов на состав популяции незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте, а также на экспериментальные модели было получено снижение количества сперматид у пациентов с вирусной герпетической инфекцией (ВГИ), что предполагает их гибель или замедление развития на этапе спермиогенеза при воздействии вируса — происходит гибель клеток-предшественников сперматозоидов — сперматогониев, сперматоцитов, сперматид. При этом наиболее чувствительными оказываются клетки, находящиеся в мейозе — сперматоциты и образующиеся в результате мейотического деления ранних стадий спермиогенеза — ранние сперматиды.

Нельзя также исключить влияния ВПГ на предшествующие стадии развития половых клеток — у пациентов с высокой вирусной нагрузкой по ВПГ показано снижение числа сперматоцитов I на стадии диплотены [9]. Значительное увеличение количества неидентифицируемых клеток в эякуляте бесплодных мужчин с ВГИ отражает дегенеративные процессы в популяции половых клеток. Полученные результаты согласуются с данными К. Н. Wu с соавт. [31], которые обнаружили в эякуляте, инфицированном ВПГ, и цитомегаловирус (ЦМВ),

увеличение числа НПК с признаками дегенерации — пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза.

Полученные данные позволяют заключить, что ВПГ является одним из факторов формирования мужского бесплодия и может негативно влиять на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, что подтверждается: 1) нарушением ранних стадий эмбрионального развития при экстракорпоральном оплодотворении инфицированными ВПГ сперматозоидами; 2) связью невынашивания беременности с герпесвирусной инфекцией эякулята партнера; 3) корреляцией обнаружения ДНК ВПГ в сперматозоидах со снижением уровня формирования бластоцист и с низкими показателями имплантации эмбрионов [27, 32]. Установленное снижение эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) может быть связано с механизмом передачи ВПГ эмбрионам в результате оплодотворения ооцитов инфицированными сперматозоидами.

Таким образом, в совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия.

Этиологическая расшифровка диагноза открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов.

Посттестикулярные нарушения формируются за счет воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы вирусной этиологии: в придатках яичка, семявыносящих протоках, семенных пузырьках и предстательной железе [9, 33, 34]. При этом: 1) повреждаются семявыносящие протоки за счет рубцового процесса и формируется их непроходимость; при этом могут ухудшаться количественные показатели сперматозоидов;

2) повреждаются непосредственно сперматозоиды факторами патогенности микроорганизмов и за счет аутоиммунных реакций;

3) ухудшаются характеристики семенной плазмы за счет снижения качества экскретов семенных пузырьков и предстательной железы.

Во втором и третьем случаях происходит снижение качества сперматозоидов в виде астено- и/или тератозооспермии.

В формировании воспалительных очагов, кроме ВПГ-1 и ВПГ-2, нередко принимают участие другие патогены — представители экзогенной и эндогенной инфекции. Из экзогенных патогенов — это *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*. Но наиболее многочисленной является эндогенная бактериальная условно-патогенная микрофлора. В данном случае дисбиоз, как начальный этап инфекционного процесса у мужчин, можно представить как уменьшение количества *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., коагулазоотрицательных стафилококков и увеличение других условно-патогенных бактерий [35].

Поэтому нередко возникновение и характер воспалительных очагов в мочеполовой системе у мужчин будет зависеть от разновидности экзопатогена, который (наряду с другими триггерными факторами) активирует вирусную инфекцию и запускает дисбиотический процесс (вариант экзоэндогенной микст-инфекции) [24].

Особенно важным для понимания патогенеза и установления лечебной тактики является рассмотрение противовирусной иммунной защиты при ВПГ-инфекции у мужчин, а также значимость системы интерферона (ИФН) в формировании иммунных реакций.

При рассмотрении механизмов противовирусного иммунитета (в том числе при ВПГ-инфекции) можно выделить несколько ключевых моментов [36]:

1. Механизмы врожденного иммунитета с участием ИФН, NK-клеток (Natural Killer — естественный или натуральный киллер) и макрофагов способны сдерживать развитие инфекции и препятствовать ее распространению: а) интерфероны проявляют свою активность посредством разных механизмов; б) NK-клетки — это цитотоксические клетки для вирус-инфицированных клеток; в) макрофаги действуют на трех уровнях, чтобы деструктурировать вирус и пораженные вирусом клетки; г) дендритные клетки (ДК)

продуцируют ИФН-α с дальнейшим его участием в иммунном ответе.

2. Вирусная инфекция влияет на развитие адаптивного иммунитета: а) антитела и комплемент могут ограничить распространение вируса и предупредить реинфекцию; б) Т-клетки опосредуют клеточный иммунитет разными путями: CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты поражают инфицированные клетки; CD4+ Т-клетки (Th1 и Th2) выступают при иммунном ответе как клетки-эффекторы: под влиянием ИФН-γ NK-клеток и ИЛ-12 макрофагов Th1 способны продуцировать ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН-γ, ФНО-α, ФНО-β; под влиянием ИЛ-4 базофилов и других иммунных клеток Th2 способны продуцировать ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13.

Иммунный ответ Th1-типа направлен на внутриклеточные патогены; при этом активируется клеточный иммунитет, стимулируются макрофаги и запускается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

Иммунный ответ Th2-типа направлен на внеклеточные патогены; при этом активируется гуморальный иммунитет, стимулируются В-лимфоциты, их пролиферация, переключение классов иммуноглобулинов и созревание в плазматические клетки.

3. Вирусы (в том числе ВПГ) обладают рядом стратегий для противостояния иммунному ответу: наиболее эффективные механизмы — латенция вируса и антигенная вариабельность. Многие вирусы «уклоняются» от иммунного ответа путем продукции аналогов цитокинов и цитокиновых рецепторов. Многие ДНК-содержащие вирусы используют стратегию контроля за экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС — Major Histocompatibility Complex).

4. Ответ на вирусные антигены может вызвать повреждение ткани в связи с образованием иммунных комплексов, развитием иммуносупрессии, иммунодефицита или аутоиммунных нарушений.

В упрощенной форме противовирусный иммунитет (в т. ч. при ВПГ) можно представить следующим образом (рис. 1) [36, 37].

Основой противовирусного иммунитета является клеточный иммунитет. Антигенпрезентирующие клетки (АПК), поглотившие вирусы, активируют CD4+ Th1-хелперы. Клетки-мишени,

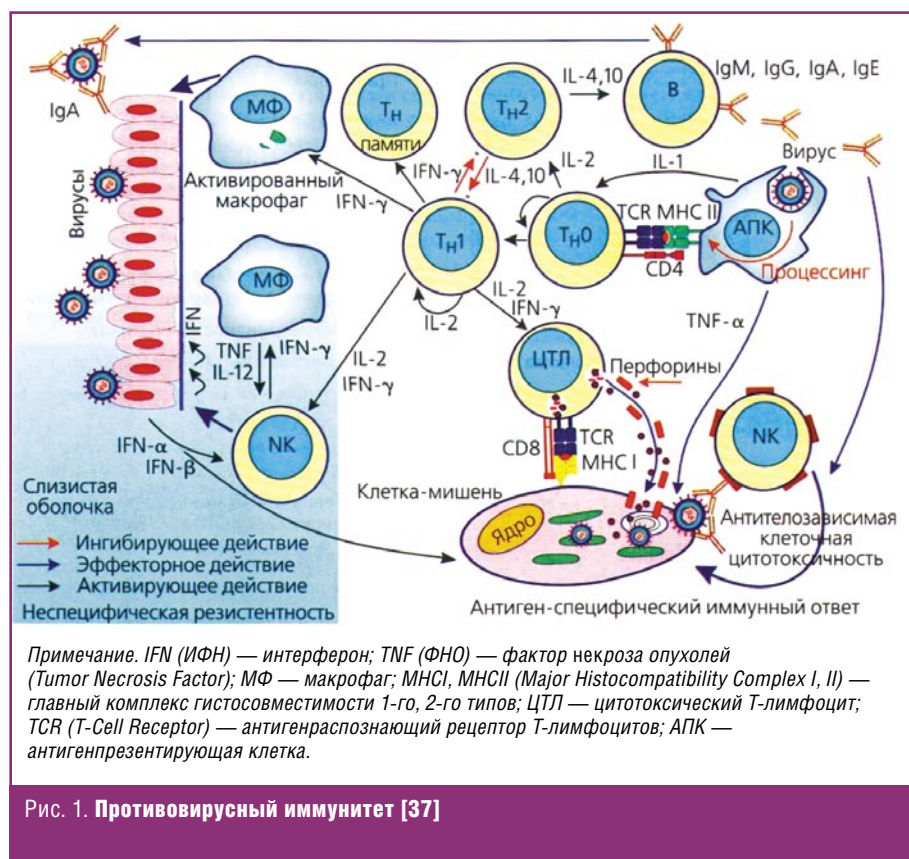


Рис. 1. Противовирусный иммунитет [37]

инфицированные вирусом, уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также NK-клетками и фагоцитами, взаимодействующими с Fc-фрагментами антител, прикрепленных к вируспецифическим белкам инфицированной клетки. Слизистые оболочки защищены от вирусов секреторными IgA- и IgM-антителами, которые, окружая вирионы, препятствуют их адсорбции на эпителиоцитах. Противовирусные антитела, как и факторы врожденного иммунитета — сывороточные противовирусные ингибиторы, способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы. Такие вирусы, окруженные и блокированные белками организма, поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. (так называемый «выделительный иммунитет»).

Интерфероны усиливают противовирусную резистентность, индуцируя в клетках синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов. Кроме того, интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливают в клетках экспрессию антигенов МНС.

Особенно важными в противоинфекционной защите являются ранние стадии инфекции — это часто «соревнование на скорость» между вирусом и системой защиты макроорганизма [36, 38]. Первая линия защиты про-

тив вирусной инвазии — это целостность кожного покрова. Как только барьер преодолен, факторы врожденного иммунитета, такие как интерферон, NK-клетки и макрофаги, становятся активированными.

Семейство интерферонов представлено тремя типами — I, II и III.

- I тип включает: ИФН-α (лейкоцитарный), ИФН-β (фибробластный), ИФН-ω, ИФН-τ и ИФН-ε (трофобластный), ИФН-δ, ИФН-κ.
- II тип, или ИФН-γ, кодируется I геном на хромосоме 12 и продуцируется только после антигенной или митогенной стимуляции Т- и NK-клеток.
- III тип включает интерфероподобные цитокины ИФН-λ1 (ИЛ-29), ИФН-λ2 (ИЛ-28А) и ИФН-λ3 (ИЛ-28В).

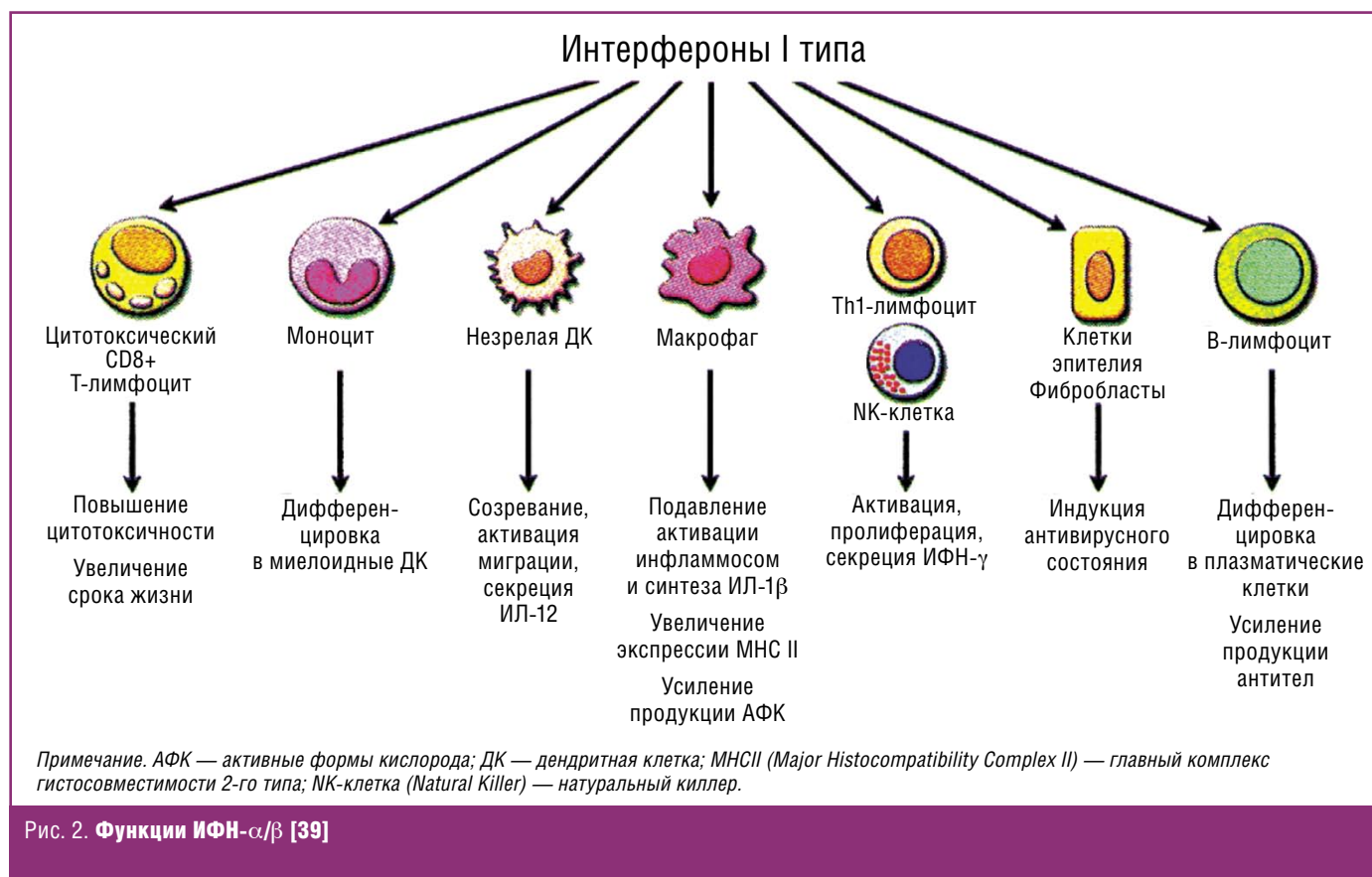
Главная роль в защите организма от инфекции принадлежит ИФН-α (включает 13 членов) и ИФН-β (представлен одним членом). ИФН-α (синтезируется эпителиальными клетками и клетками лейкоцитарного ряда) и ИФН-β (синтезируется фибробластами) активируются на ранних этапах инфекции и поэтому относятся к первой линии защиты организма. Среди известных в настоящее время вариантов ИФН-α (A1-A8, A10, A13, A14, A16, A17, A21 и A22) наиболее выраженная противовирусная актив-

ность продемонстрирована у ИФН-A2, преимущественно продуцируемого макрофагами. Стимуляция синтеза ИФН I типа происходит под действием вирусной ДНК, при этом различные штаммы ВПГ обладают индивидуальной интерфероногенной активностью. Некоторые цитокины, например ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО и ростовые факторы оказывают дополнительный стимулирующий эффект на синтез ИФН I типа, а последние, в свою очередь, регулируют продукцию цитокинов. Так, при низком уровне ИФН I типа активируется транскрипция ИЛ-12 p35 и усиливается продукция ИФН-γ CD4+ и CD8+ Т-клетками; при высокой концентрации, напротив, ингибируется синтез цепи ИЛ-12 p35 дендритными клетками и моноцитами, ИФН-γ — NK-клетками. Весьма важен баланс между ИФН-α/ИФН-β и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), так как выраженная локальная воспалительная реакция способствует диссеминации вирусной инфекции [18, 39].

Таким образом, основные функции интерферонов типа I (ИФН-α/β) следующие (полный перечень представлен на рис. 2):

- 1) мобилизация антимикробной защиты и подавление репликации вирусов как в инфицированной, так и в окружающих клетках с целью ограничения распространения инфекции;
- 2) балансировка иммуномодулирующего действия на клетки врожденного иммунитета. Они активируют цитотоксические NK-клетки и АПК. В последних происходит повышение антигенпрезентирующих свойств, а также стимуляция секреции некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-15) и хемокинов. Но в то же время ИФН типа I подавляют воспаление за счет секреции АПК противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) и ИЛ-1RA;
- 3) активация клеток приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) [38, 39].

По влиянию ИФН-α/β на ДК и В-лимфоциты известно, что они стимулируют превращение незрелых ДК в зрелые. Это приводит к усилению ими синтеза цитокинов, хемокинов, экспрессии молекул МНС, особенно I класса, костимуляторных молекул, экспрессии и секреции главных факторов выживания и активации



В2-клеток — фактора, активирующего В-клетки, из семейства ФНО (B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family — BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (A Proliferation-Inducing Ligand — APRIL). Эти лиганды, взаимодействуя с рецепторами В-клеток BAFFR и трансмембранного активатора, модулятора кальция и активатора лиганда циклофилина (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and cytophilin ligand Interactor — TACI) соответственно, при участии цитокинов ИЛ-10, ТФР- $\beta$  (ТФР- $\beta$  —  $\beta$  Transforming Growth Factor) и ИЛ-15, синтезируемых активированными ДК, вызывают в наивных В-клетках переключение иммуноглобулиновых генов С $\mu$ -С $\gamma$  и С $\mu$ -С $\alpha$  и их созревание в IgG- и IgA-плазмобласты. ИФН- $\alpha/\beta$  являются необходимыми цитокинами для созревания и пролиферации В1-клеток — главных продуцентов естественных аутоантител в организме.

По влиянию ИФН- $\alpha/\beta$  на Т-клетки известно, что они стимулируют дифференцировку ИФН- $\gamma$ -продуцирующих Th1-лимфоцитов хелперов в кооперации с такими цитокинами, как ИЛ-18 и ИЛ-21. Вместе с тем ИФН- $\alpha/\beta$  оказывают мощное антипролиферативное и проапоптотическое действие, усиливая экс-

прессию проапоптотических молекул. Интерфероны I типа способны подавлять дифференцировку Th2-лимфоцитов хелперов, а также провоспалительных клеток Th17 и в то же время стимулировать дифференцировку иммуносупрессорных Treg. Наличие одновременно про- и противовоспалительных свойств позволяет мобилизовать эффективный ответ против патогена, одновременно регулируя его силу с целью предотвращения избыточного повреждения собственных клеток и тканей.

Однако результаты исследований, проведенных у больных с тяжелой формой ВГИ, свидетельствовали о глубокой депрессии фагоцитарной системы (снижение показателей хемотаксиса макрофагальных клеток) в сочетании с нарушениями в Т-клеточном звене иммунитета, в системе интерферонов и интерлейкиновом статусе.

Эти изменения характеризовались в основном тенденцией к снижению субпопуляции Т-хелперов и повышению Т-супрессоров и активированных киллеров. В то же время отмечалось значительное снижение продукции ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  и регистрировалась отчетливая тенденция к активации спонтанной продукции интерлейкинов. Наблюдалась тенденция к снижению уровня NK-клеток и повышению их

активности. Отмечались выраженные изменения в функционировании цитокиновой сети, проявляющиеся в подавлении продукции ИФН- $\alpha$  и  $\gamma$  в 4,5 и 11,7 раза соответственно и гиперпродукции исследуемых интерлейкинов.

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

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

Таблица

Современные интерфероны и индукторы интерферонов [39]

| Группа                 | Название препарата                                      | Состав                                                                                                              |
|------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Интерфероны            | Интерферон                                              | Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека                                                                |
|                        | Реальдирон (интерферон- $\alpha$ -2b)                   | Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b                                                                                    |
|                        | Интрон А (интерферон- $\alpha$ -2b)                     | Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b                                                                                    |
|                        | Реаферон (интерферон- $\alpha$ -2a)                     | Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2a                                                                                    |
|                        | Роферон-А (интерферон- $\alpha$ -2a)                    | Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2a                                                                                    |
|                        | Бетаферон (интерферон- $\beta$ -1b)                     | Рекомбинантный ИФН- $\beta$ -1b                                                                                     |
|                        | Виферон (интерферон- $\alpha$ -2b)                      | Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ -2b, витамин Е, аскорбиновая кислота                                                   |
| Индукторы интерферонов | Амиксин (Тилорон)                                       | 2,7-бис(этиламино)этокси-флуорена-9-дигидрохлорид                                                                   |
|                        | Арбидол                                                 | Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламино-метил-2-фенил-метилендоль-3 карбоновой кислоты гидрохлорид |
|                        | Циклоферон (меглюмина акридонатацетат)                  | Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина                                                                     |
|                        | Неовир (оксодигидроакридинил-ацетат натрия), криданамод | 2-(9-оксо, 10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия                                                                   |
|                        | Курантил (дипиридамола)                                 | Дипиридамола                                                                                                        |
|                        | Полифенолы растительного происхождения                  | Гозалидон, Мегосин, Кагоцел, Саврац, Рагосин                                                                        |

В связи с тем, что нарушения функционального состояния иммунной системы при рецидивирующей герпетической инфекции носят комплексный характер, затрагивая все звенья иммунного ответа, очевидно, что и методы коррекции должны быть направлены, с одной стороны, на подавление реакций иммунного воспаления, а с другой стороны, на восстановление реакций иммунологического реагирования [40].

Лечение мужчин с рецидивирующей ГВИ уrogenитального тракта и бесплодием представляет довольно сложную задачу для практического врача и требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация сопутствующих бактериальных инфекций. Использование комбинаций противовирусных препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может привести к усилению противовирусного эффекта. Сочетание противовирусных средств с препаратами другого механизма действия (интерфероном, индукторами интерферонов, иммуномодуляторами, антиоксидантами) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.

Базовая терапия должна включать противогерпетические препара-

ты (внутривенно, перорально, местно) с обязательным увеличением дозы химиопрепарата (примерно в 2 раза), по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой и продолжительности курса лечения и профилактики рецидивов у лиц с иммунодефицитными состояниями [41]. Для проведения базовой терапии можно использовать ацикловир (Зовиракс) в дозе 0,2 г 5 раз в сутки или 0,4 г 3 раза или 0,8 г 2 раза в сутки 5 дней; или валацикловир (Валтрекс) по 500 мг 2 раза в день 5–7 дней или 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня; или фамцикловир (Фамвир) по 250 мг 3 раза в сутки 7 дней; или рибавирин (Виразол, Рибамидил) по 200 мг 3–4 раза в сутки 7–10 дней; или ганцикловир (Цимевен) — при тяжелых формах, вызванных ацикловиростойчивыми штаммами, внутривенно 1–5 мг/кг каждые 12 часов 2–3 недели; или фоскарнет (Фоскавир) — при тяжелых формах, вызванных ацикловиростойчивыми штаммами, внутривенно 40–60 мг/кг каждые 8 часов с последующим переходом на поддерживающую дозу 90 мг/кг/сут в течение 2–3 недель [41, 42].

Противовирусные химиопрепараты необходимо применять в сочетании с интерферонами и индукторами интерферона (табл.) [39].

Из интерферонов (независимо от выбранного нуклеозида и его схемы) предпочтение необходимо, на наш взгляд, отдать препарату Виферон® — рекомбинантному ИФН- $\alpha$ -2b в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е).

Рекомендуемая минимальная эффективная доза при рецидивирующей форме ВГИ — по одному ректальному суппозиторию, содержащему 500 000 МЕ, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней [42]. Виферон® наиболее эффективен в период обострения ВГИ благодаря способности быстро купировать клинические проявления. Быстрота действия свечей определяется способом введения препарата. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных сосудов, через которую лекарственное вещество незамедлительно всасывается в кровь.

Включение в состав препарата аскорбиновой кислоты позволяет реализовать очень важные ее свойства. Аскорбиновая кислота (витамин С):

- 1) выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов;
- 2) обладает выраженными антиоксидантными свойствами;
- 3) участвует в процессах регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов и др.;
- 4) усиливает детоксикационную и белковообразовательную функцию в печени за счет активации дыхательных ферментов;
- 5) участвует в регуляции иммунологических реакций (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, ИФН);
- 6) повышает фагоцитарную активность и сопротивляемость организма инфекциям.

Аскорбиновая кислота обладает противовоспалительным и, что осо-

бенно ценно, противоаллергическим действием, оказывает высокий профилактический и лечебный эффект в высоких и терапевтических дозах при вирусных инфекциях.

Витамин Е относится к группе жирорастворимых веществ. Его основная функция — нейтрализация свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток и тканей человека. Свойства витамина Е, имеющие важное значение при терапии герпетической и других вирусных инфекций: 1) витамин является структурным элементом клеточных мембран; 2) обладает антиоксидантными свойствами; 3) регулирует синтез и распад фосфолипидов как при нормальной работе клеток, так и в условиях клеточной активации или при возникновении каких-либо патологических состояний, в том числе при инфекционно-воспалительных заболеваниях; 4) регулирует синтез простагландинов, участвует в работе иммунной системы; 5) косвенно способствует транспорту кислорода к тканям. Кроме того, при участии витамина Е происходит восстановление мембран клеток при воспалительных процессах, что предупреждает разрушение как эндогенного, так и экзогенного ИФН клеточными протеазами. Входящие в состав препарата Виферон® антиоксиданты — токоферола ацетат и аскорбиновая кислота — повышают противовирусную активность рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha$ -2b в 10–14 раз, что позволяет получить терапевтический эффект при минимальной дозе (у мужчин с рецидивами ВГИ — 1 000 000 МЕ в сутки 10 дней) и тем самым минимизировать побочные эффекты [42–45]. Однако в зависимости от выраженности клинических проявлений и длительности инфекционного процесса не исключается применение более высоких доз ИФН- $\alpha$ -2b (Виферон®) — по 2 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ в сутки ректально в течение 10 дней и более при отсутствии каких-либо побочных эффектов и доказанной высокой эффективности [40, 46].

Результаты иммунологического обследования больных на фоне применения препарата Виферон® показали, что после окончания курса терапии наблюдались положительные лабораторные сдвиги, характеризующиеся улучшением показателей функционального состояния макрофагов, нарастанием общего уровня Т-клеток с тенденцией к повышению уровней Т-хелперов и понижению Т-супрессоров и, следова-

тельно, выравниванию их соотношений, а также регистрировалась тенденция к положительной динамике показателей цитокинового профиля. Все это свидетельствует о способности препарата Виферон® к стабилизации всех звеньев иммунной системы, в том числе к стимуляции выработки эндогенного интерферона [40, 45].

Целесообразно проводить также терапию в фазе ремиссии, после стихания основных клинических проявлений герпетической инфекции. Основная цель в этом периоде — достижение клинко-иммунологической ремиссии, подготовка больного к вакцинотерапии. Показано соблюдение режима труда и отдыха, диета должна быть разнообразной, богатой витаминами и микроэлементами. Учитывая нарушения различных звеньев иммунитета, которые сохраняются у пациентов с ВГИ и в фазе ремиссии, показано применение иммуномодуляторов (возможно тех же, что и в периоде рецидива) или адаптогенов растительного происхождения, например из семейства аралиевых, препаратов золотого корня, лимонника, аира, витамедина-М и др.

При выраженной иммуносупрессии показано назначение препаратов тимуса коротким курсом. Продолжить применение средств с иммуномодулирующим эффектом (интерферонов и его индукторов), коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики). Проводится симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение, санация очагов инфекции, терапия хронических воспалительных заболеваний [9, 41].

Специфическую профилактику рецидивов ГВИ необходимо проводить с использованием герпетических инактивированных, рекомбинантных вакцин Герповакс и Витагерпавак через 2–3 месяца после окончания рецидива. Цель вакцинации — активация клеточного иммунитета, его коррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап начинают после достижения стойкой клинко-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным). Хороший эффект получен при использовании инактивированной вакцины в сочетании с индукторами интерферона или интерферонами (оптимально Виферон®) [9].

Критерием эффективности терапии ВГИ у мужчин является ликвидация

воспалительных очагов в репродуктивной системе и восстановление фертильности (нормализация спермограммы).

Таким образом, вирусная герпетическая инфекция (ВПГ-1 и ВПГ-2) в последнее время занимает одну из ведущих позиций в формировании репродуктивных нарушений у мужчин и, как правило, сопровождается супрессией всех звеньев противовирусного иммунитета, в том числе системы интерферона.

В связи с этим для эффективного решения данной клинической проблемы требуется применение лечебного комплексного подхода, включающего базовую противовирусную терапию с обязательным применением препаратов интерферона и его индукторов. Среди интерферонов предпочтительно необходимо отдать рекомбинантному альфа-2b в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е). ■

## Литература

1. Андреев Е. М., Вишневский А. Г. Демографические перспективы России до 2050 г. В кн.: Население России 2006: Четырнадцатый ежегодный демографический доклад / Отв. ред. А. Г. Вишневский. М.: Изд. дом ГУ ВШЭ, 2008. С. 265–288.
2. Киселева Н. И. Вызовы и возможные решения демографического развития России / Новые ориентиры демографической политики Российской Федерации в условиях экономического кризиса: Материалы II Международной научно-практической конференции. М.: Изд-во «Экон-Информ», 2016. С. 25–30.
3. Рицук С. В., Мирский В. Е. Ухудшение состояния здоровья молодого населения России — опасная тенденция, основные причины и пути выхода из кризиса // Национальная безопасность и стратегическое планирование. 2013; 4 (4): 100–112.
4. Рицук С. В. Репродуктивная медицина сегодня — как угроза национальной безопасности России / Труды X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2015; 10 (1): 27–42.
5. Тер-Аванесов Г. В. Современные аспекты диагностики и лечения мужского бесплодия. В кн.: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 324–411.
6. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1088 с.
7. Колесникова Л. И., Колесников С. И., Курашова Н. А., Баирова Т. А. Причины и факторы риска мужской infertility // Вестник

- РАМН. 2015; 70 (5): 579–584.
8. Лебедев С. В. Статистика бесплодия в России: заблуждения и факты (часть 1). 2012. [Электронный ресурс] (URL: Режим доступа: <http://lebedev.livejournal.com/10738.html>).
9. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В. А. Исакова. СПб: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.
10. Looker K. J., Garnett P. G., Schmid G. P. Лп estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // Bull WHO. 2008; 86: 805–812.
11. Дюдюн А. Д., Полион Н. Н., Нагорный А. Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015; 3–4; 119–142.
12. Мурадова Е. О., Ткаченко К. В. Микробиология. М.: Эксмо, 2009. 336 с.
13. Коколева А. С., Ахматов Э. А. Цитологические изменения при поражениях вирусом простого герпеса // Успехи современного естествознания. 2011; 8: 108–109.
14. Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H. Molecular Virology. Springer, 2013. 1013 p.
15. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. академика РАН Д. К. Львова. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. 1200 с.
16. Kramer T., Enquist L. W. Alphaherpesvirus infection disrupts mitochondrial transport in neurons // Cell Host Microbe. 2012; 11 (5): 505–514.
17. Kramer T., Enquist L. W. Directional spread of alphaherpesviruses in the nervous system // Viruses. 2013; 5 (2): 678–707.
18. Злотникова М. В., Новикова И. А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа // Проблемы здоровья и экологии. 2014; 1 (39): 7–14.
19. Corey L., Spear P. G. Infections with herpes simplex viruses (1) // N. Engl. J. Med. 1986; 314 (11): 686–691.
20. Langenberg A. G., Corey L., Ashley R. L., Leong W. P., Straus S. E. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron. HSV Vaccine. Study. Group // N. Engl. J. Med. 1999; 341 (19): 1432–1438.
21. Wald A., Zeh J., Selke S., Warren T., Ryncarz A. J., Ashley R., Krieger J. N., Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // N. Engl. J. Med. 2000; 342 (12): 844–850.
22. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Под ред. Домейка М., Савичева А. М., Соколовский Е., Баллард Р., Унемо М. СПб: Изд-во Н-Л, 2012. 288 с.
23. Ришук С. В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар // TERRA MEDICA. 2013; 3: 5–11.
24. Ришук С. В., Кахиани Е. И., Мирский В. Е., Душенкова Т. А. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016; 2: 59 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).
25. Бочарова Е. Н., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В., Брагина Е. Е., Юров Ю. Б., Климова Р. Р., Куш А. А. Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса // Онтогенез. 2008; 39 (1): 47–57.
26. Наumenko В. А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции in vitro и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности: автореф. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
27. Куш А. А., Наumenko В. А., Климова Р. Р., Тюленев Ю. А., Малоліна Е. А. Герпесвирусная инфекция мужских гамет и бесплодие: от экспериментальных моделей к разработке клинических рекомендаций // Вопр. вирусол. 2013; S1: 132–144.
28. Климова Р. Р., Чичев Е. В., Наumenko В. А., Гаджиева З. С., Цибизов А. С., Адиева А. А., Львов Д. К., Курило Л. Ф., Шилейко Л. В., Остроумова Т. В., Соколина Т. М., Гаврилов Ю. А., Левчук Т. Н., Яковенко С. А., Васильева С. Г., Вознесенская Ю. В., Симоненко Е. Ю., Куш А. А., Сухих Г. Т. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы // Вопросы вирусологии. 2010; 55 (1): 27–31.
29. Bezold G., Politch J. A., Kiviat N. B. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia // Fertil. Steril. 2007; 87: 1087–1097.
30. Kotronias D., Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique // In Vivo. 1998; 12: 391–394.
31. Wu K. H., Zhou Q. K., Huang J. H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007; 13: 1075–1079.
32. Цибизов А. С., Абдулмеджидова А. Г., Краснополянская К. В., Гаджиева З. С., Куш А. А. Обнаружение вируса простого герпеса в сперматозоидах человека коррелирует со снижением частоты формирования бластоцисты и частоты имплантации эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении // Онтогенез. 2011; 42 (6): 447–452.
33. Тиктинский О. Л., Калинина С. Н. Заболевания предстательной железы. СПб: Питер, 2006. 464 с.
34. Простой герпес у взрослых: клинические рекомендации национального научного общества инфекционистов. М., 2014. 129 с.
35. Ivanov I. B., Kuzmin M. D., Gritsenko V. A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome // Int J Androl. 2009. 32 (5): 462–467.
36. Мейл Д., Бростофф Дж., Потт Д. Б., Поитт А. Иммунология / Пер. с англ. М.: Логосфера, 2007. 568 с.
37. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. М.: Практическая медицина, 2006. 288 с.
38. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
39. Хаитов Р. М. Иммунология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.
40. Халдин А. А., Полеско И. В., Малиновская В. В. Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2 б с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса // Лечащий Врач. 2015; 11: 12–15.
41. Исаков В. А., Исаков Д. В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) // Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (1): 68–74.
42. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция: методические рекомендации № 9 Правительства Москвы и Департамента здравоохранения Москвы. М., 2016. 16 с.
43. Баграмова Г. Э., Гуреева М. А., Хлебникова А. Н., Молочков А. В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции // Клиническая дерматология и венерология. 2011; 6: 47–50.
44. Лусс Л. В., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н. Интерфероны в комплексной терапии и профилактики гриппа и респираторных инфекций // Эффективная фармакотерапия. 2014; 5: 14–19.
45. Ибишев Х. С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. 2015; 26: 28–31.
46. Гизингер О. А., Шеметова М. А., Зиганшин О. Р. Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике // Лечащий Врач. 2016; 5: 1–5.

МЕДИЦИНА БЕЗ ГРАНИЦ. КНИГИ О ТЕХ, КТО СПАСАЕТ ЖИЗНИ

# РОЗЫГРЫШ

НОВИНКА

5 КОМПЛЕКТОВ\*



 МЕДИЦИНА  
БЕЗ ГРАНИЦ

#медицинабезграниц  
#чтово\_3м

**БОМБОРА**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО



Среди врачей нет героев, есть просто профессионалы, ежедневно бросающие вызов самим себе, спасая жизни.

\* Количество призов ограничено. Среди подписчиков мая будут разыграны 5 комплектов книг от издательства «Бомбора».

Оформить подписку на печатную версию журнала можно оплатив квитанцию, оформив подписку на почте или на сайте [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/).

Оформить подписку на PDF-версию журнала можно на сайте [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа) |
| Кассир    | _____<br>2018 г.<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>Подпись плательщика _____                   |
| Квитанция | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа) |
| Кассир    | _____<br>2018 г.<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>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 2018 г.



16+

Реклама

# Антихеликобактерная терапия больных с хронической гастродуоденальной патологией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Ю. Л. Федорченко\*, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
М. В. Мартынюк\*\*

\*ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ, Хабаровск

\*\* КГБУЗ ГП № 16, Хабаровск

**Резюме.** В статье представлен анализ эффективности тройной и оптимизированной последовательной схем антихеликобактерной терапии больных с хроническими гастродуоденальными заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Установлено, что оптимизированная последовательная схема лечения привела к эрадикации *H. pylori* у больных СД в 85,7% случаев, что достоверно больше, чем при тройной схеме — 65,3%.

**Ключевые слова:** гастродуоденальные заболевания, сахарный диабет 2 типа, хеликобактерная инфекция, последовательная схема терапии, синдром избыточного роста бактерий в кишечнике.

**Abstract.** The paper presents the analysis of effectiveness of the triple and optimized consecutive schemes of anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) treatment in type 2 diabetic patients with gastro-duodenal disorders. The use of optimized consecutive scheme resulted in *H. pylori* eradication in 90% of diabetic patients comparing with 85,7% in patients on the triple therapy.

**Keywords:** gastroduodenal diseases, type 2 diabetes mellitus, *Helicobacter pylori* infection, optimized consecutive schemes, small intestinal bacterial overgrowth syndrome.

Основным постулатом лечения патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), является принцип эрадикации возбудителя. В соответствии с международным консенсусом Маастрихт V (2015), Киотским консенсусом (2015), рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых (2013), регламентированы стандарты антихеликобактерной терапии [1, 2]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем первой и второй линии эрадикации упала [3]. Это связано с рядом проблем, главные из которых: рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину; побоч-

ные действия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и антибактериальных препаратов [4].

Одной из новых схем эрадикационной терапии является последовательная схема (5 дней ИПП + амоксициллин, далее 5 дней ИПП + кларитромицин + тинидазол/метронидазол). Эта схема в настоящее время — одна из самых изучаемых схем эрадикации во всем мире, что продиктовано высокими цифрами эффективности такой терапии [5]. В рамках консенсуса Маастрихт V данный протокол эрадикации регламентирован в качестве альтернативы схемы первой линии [2]. Данный консенсус рекомендует также для оптимизации лечения и увеличения эффективности эрадикации пролонгировать лечение схемами первой линии до 14 дней.

Для больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (ГДЗ) также стоит актуальным вопрос об эрадикации *H. pylori*, так

как доказана высокая степень инфицирования этих пациентов, от 70% до 90% [4]. Однако исследований, в которых изучались схемы эрадикации *H. pylori* у больных СД с ГДЗ, в нашей стране и за рубежом — единицы [7, 8]. В частности, в доступной литературе нами не найдены работы по использованию последовательной схемы у данных пациентов.

Актуальной является проблема переносимости больными эрадикационной терапии, ее влияние, положительное или отрицательное, на качество жизни пациентов, на состояние микробиоты кишечника. Это особенно важно с учетом модификации схем эрадикации, увеличения длительности лечения и числа антибактериальных препаратов в этих схемах.

Исходя из изложенного, цель исследования состояла в изучении эффективности и последствий тройной и оптимизированной последовательной схем антихеликобактерной терапии больных СД в сочетании с ГДЗ.

<sup>1</sup> Контактная информация:  
ulfedmed@mail.ru

Таблица 1

Исходная характеристика больных СД и контрольных групп, получавших тройную и последовательную антихеликобактерную терапию

| Признак                                                      | Тройная терапия                                 |                                                  | Последовательная терапия                        |                                                 | Р 1–2                            | Р 3–4                            | Р 1–3                            | Р 2–4                            |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                              | 1-я группа, контроль, n = 34                    | 2-я группа, СД 2-го типа, n = 26                 | 3-я группа, контроль, n = 30                    | 4-я группа, СД 2-го типа, n = 28                |                                  |                                  |                                  |                                  |
| Возраст (лет)                                                | 52,4 ± 6,3                                      | 54,6 ± 4,2                                       | 47,3 ± 5,2                                      | 52,3 ± 4,1                                      | 0,458                            | 0,438                            | 0,265                            | 0,722                            |
| Пол (абс., %):<br>мужчины<br>женщины                         | 14 (41,2)<br>20 (58,8)                          | 10 (38,5)<br>16 (61,5)                           | 8 (26,7)<br>22 (73,3)                           | 11 (39,3)<br>17 (60,7)                          | 0,376<br>0,621                   | 0,321<br>0,458                   | 0,244<br>0,332                   | 0,558<br>0,416                   |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                                     | 27,5 ± 3,2                                      | 29,5 ± 2,8                                       | 26,4 ± 2,1                                      | 30,2 ± 3,1                                      | 0,578                            | 0,345                            | 0,389                            | 0,421                            |
| Болезни (абс., %):<br>НЭр. гастрит<br>Эр. гастрит<br>ЯБ      | 11 (32,4)<br>16 (47,1)<br>7 (20,6)              | 8 (30,8)<br>12 (46,1)<br>6 (23,1)                | 13 (43,3)<br>13 (43,3)<br>4 (13,4)              | 9 (32,1)<br>13 (46,4)<br>6 (21,4)               | 0,434<br>0,786<br>0,146          | 0,465<br>0,278<br>0,277          | 0,433<br>0,465<br>0,132          | 0,211<br>0,390<br>0,178          |
| Средний стаж болезни (лет)                                   | 16,4 ± 4,2                                      | 14,2 ± 3,6                                       | 14,2 ± 3,6                                      | 15,8 ± 4,2                                      | 0,389                            | 0,567                            | 0,234                            | 0,543                            |
| Сопутствующие болезни (абс., %):<br>ГЭРБ<br>ПБЗ<br>ИБС<br>ГБ | 14 (41,2)<br>16 (47,1)<br>8 (23,5)<br>15 (44,1) | 13 (59,1)<br>12 (54,5)<br>10 (45,5)<br>20 (90,9) | 11 (36,7)<br>11 (36,7)<br>5 (16,7)<br>10 (33,3) | 10 (55,5)<br>8 (44,4)<br>12 (66,7)<br>23 (82,1) | 0,089<br>0,768<br>0,034<br>0,007 | 0,078<br>0,422<br>0,021<br>0,012 | 0,099<br>0,322<br>0,235<br>0,562 | 0,121<br>0,237<br>0,267<br>0,711 |
| Исходная оценка Нр (абс., %):<br>Уреазный тест<br>ИФА в кале | 27 (79,4)<br>7 (20,6)                           | 18 (69,2)<br>8 (30,8)                            | 23 (76,7)<br>7 (23,3)                           | 18 (64,3)<br>10 (35,7)                          | 0,534<br>0,711                   | 0,347<br>0,544                   | 0,356<br>0,566                   | 0,558<br>0,497                   |

Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НЭр. — неэрозивный; Эр. — эрозивный; ЯБ — язвенная болезнь; ПБЗ — панкреатобилиарные заболевания.

## Материал и методы исследования

В открытое, сравнительное, контролируемое исследование, по принципу случайной выборки, были включены 118 пациентов, страдающих различными ГДЗ и инфицированные *H. pylori*, из них у 54 — имел место достоверно установленный СД 2 типа в стадии компенсации. Все пациенты наблюдались у гастроэнтеролога городской поликлиники, ГДЗ были диагностированы согласно имеющимся стандартам обследования с привлечением специальных методов: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), взятие биопсии слизистой желудка и 12-перстной кишки с гистологическим исследованием. Инфицированность *H. pylori* определяли уреазным тестом (в биоптатах минимум из двух мест — тела и антрума желудка) и методом ИФА с моноклональными антителами для выявления антигенов возбудителя в кале. Причем последний метод был обязателен для контроля за эрадикацией, который осуществляли через 1 месяц после окончания лечения. Перед исходным исследованием больные в течение 2 недель не принимали ИПП и минимум 6 месяцев — антибиотиков.

Из обследования были исключены лица, страдающие тяжелыми декомпенсированными заболеваниями сердца,

легких, печени, поджелудочной железы, кишечника. От всех пациентов было получено письменное согласие на обследование и лечение, согласно Приказу Минздрава РФ № 173/1 от 25 июля 2012 г. «Об информированном добровольном согласии на медицинскую помощь».

Все пациенты были разделены на четыре группы: в 1-ю группу вошли больные без СД, которые получали стандартную тройную схему эрадикации *H. pylori* (омепразол 40 мг/сут + кларитромицин 1 г/сут + амоксициллин 2 г/сут) 10 дней. Во 2-ю группу — больные с СД, получавшие также тройную терапию. В 3-ю группу вошли больные без СД и в 4-ю — с СД, которым была назначена оптимизированная последовательная схема эрадикации. Ее формула представлена выше, дозировки препаратов такие же, как в тройной схеме + метронидазол — 1 г/сут. Оптимизация данной схемы состояла в увеличении продолжительности лечения: ИПП + амоксициллин 7 дней, далее ИПП + кларитромицин + метронидазол еще 7 дней. Кроме того, вместо омепразола в данной схеме использовался рабепразол, так как, согласно положению 10 рабочей группы 3 Маастрихта V, этот ИПП признан как наименее подверженный влиянию генотипа CYP2C19 и метаболизирующийся преимущественно в результате неферментативного процесса [2]. 1-я

и 3-я группы расценивались как контрольные по отношению к больным СД. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика всех четырех групп.

Как видно из табл. 1, пациенты четырех групп достоверно не различались между собой по таким показателям, как возраст, распределение по полу, по индексу массы тела, стажу заболевания, распределению по частоте ГДЗ, по методам оценки *H. pylori*. Единственное различие было между группами контроля и группами СД по частоте кардиальной патологии, которая встречалась чаще у больных СД. Но это не могло повлиять на дальнейший ход исследования.

В задачи работы входило определение клинико-эндоскопической и лабораторной эффективности эрадикационных схем. Для оценки клинической эффективности использовали методику оценки гастроэнтерологических жалоб по системе GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанную I. Wiklund [9]. Русскоязычная версия опросника GSRS была создана исследователями Межнародного центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург) [10]. Суть методики состоит из опроса больных по пяти шкалам: DS — диарейный синдром, IS — диспептический, CS — констипационный, AP — абдоминальных болей, RS — реф-

| Результаты лечения тройной антихеликобактерной схемой больных СД и контрольной группы |                             |               |                               |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| Признак                                                                               | Контроль (группа 1), n = 34 |               | Больные СД (группа 2), n = 26 |               |
|                                                                                       | Исходно                     | После лечения | Исходно                       | После лечения |
| Абс. и % больных с НР                                                                 | 34 (100)                    | 11 (32,4)*    | 26 (100)                      | 9 (34,6)*     |
| Абс. и % больных с ремиссией по данным ЭГДС                                           | —                           | 24 (70,6)     | —                             | 16 (61,5)     |
| Общий GSPS (баллы)                                                                    | 56,7 ± 4,3                  | 38,1 ± 2,3*   | 79,6 ± 4,1**                  | 54,6 ± 3,2*   |
| Синдромы GSPS (баллы):                                                                |                             |               |                               |               |
| DS (диарейный)                                                                        | 14,4 ± 2,4                  | 10,4 ± 1,1    | 7,9 ± 1,2**                   | 14,3 ± 1,1*   |
| IS (диспепсический)                                                                   | 17,6 ± 2,1                  | 10,7 ± 1,3*   | 26,6 ± 2,1**                  | 11,6 ± 2,1*   |
| CS (констипационный)                                                                  | 8,2 ± 1,8                   | 14,8 ± 1,8*   | 13,1 ± 1,3                    | 12,2 ± 2,4    |
| AP (абдоминальных болей)                                                              | 6,8 ± 1,1                   | 3,1 ± 0,4*    | 13,2 ± 1,6**                  | 4,2 ± 1,1*    |
| RS (рефлюксный)                                                                       | 14,2 ± 1,3                  | 4,1 ± 1,1*    | 20,8 ± 1,6**                  | 8,3 ± 1,4*    |
| СИБР (абс., %)                                                                        | 15 (44,1)                   | 10 (29,4)     | 18 (69,2)**                   | 13 (50)       |

Примечание. \* Достоверность различий с исходными показателями в каждой группе,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различий в исходных показателях между группами,  $p < 0,05$ .

| Результаты лечения оптимизированной последовательной антихеликобактерной схемой больных СД и контрольной группы |                             |               |                               |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| Признак                                                                                                         | Контроль (группа 3), n = 30 |               | Больные СД (группа 4), n = 28 |               |
|                                                                                                                 | Исходно                     | После лечения | Исходно                       | После лечения |
| Абс. и % больных с НР                                                                                           | 30 (100)                    | 3 (10)*       | 18 (100)                      | 4 (14,2)*     |
| Абс. и % больных с ремиссией по данным ЭГДС                                                                     | —                           | 28 (93,3)     | —                             | 23 (82,1)     |
| Общий GSPS (баллы)                                                                                              | 57,2 ± 3,8                  | 30,2 ± 2,4*   | 76,4 ± 2,5**                  | 38,6 ± 2,4*   |
| Синдромы GSPS (баллы):                                                                                          |                             |               |                               |               |
| DS (диарейный)                                                                                                  | 13,6 ± 1,4                  | 4,4 ± 1,1*    | 9,4 ± 1,2**                   | 3,1 ± 1,1*    |
| IS (диспепсический)                                                                                             | 18,2 ± 1,2                  | 7,8 ± 1,4*    | 25,2 ± 2,6**                  | 11,1 ± 1,3*   |
| CS (констипационный)                                                                                            | 7,8 ± 1,3                   | 6,3 ± 1,2     | 10,8 ± 2,2                    | 7,9 ± 2,1     |
| AP (абдоминальных болей)                                                                                        | 7,2 ± 1,4                   | 3,1 ± 0,6*    | 12,8 ± 1,3**                  | 5,2 ± 1,3*    |
| RS (рефлюксный)                                                                                                 | 9,8 ± 1,2                   | 3,6 ± 1,2*    | 18,2 ± 1,8**                  | 8,4 ± 1,4*    |
| СИБР (абс., %)                                                                                                  | 14 (46,7)                   | 6 (20)*       | 22 (78,5)**                   | 6 (21,4)*     |

Примечание. \* Достоверность различий с исходными показателями в каждой группе,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различий в исходных показателях между группами,  $p < 0,05$ .

люксный. За каждый синдром можно получить максимум от 14 до 28 баллов в зависимости от частоты симптомов. Для общей оценки жалоб баллы разных шкал суммируются.

Для определения эндоскопической эффективности лечения, по его окончании, проводили ЭГДС с оценкой состояния слизистой желудка и 12-перстной кишки. Следует отметить, что больные помимо эрадикационной терапии получали антацидную и антисекреторную терапию (только тем ИПП, который был назначен первоначально) до 1 месяца.

Лабораторной эффективностью эрадикационных схем считались отрицательные результаты ИФА на антигены *H. pylori* в кале через 1 месяц после окончания лечения.

В задачу нашего исследования входило и изучение влияния эрадикационных схем на микробиоту тонкого

кишечника, на синдром избыточного роста бактерий (СИБР) в кишечнике. Последний встречается довольно часто у больных СД [7]. Для выявления СИБР использовали результаты водородного теста с лактулозой, который проводили исходно и через 1 месяц после окончания лечения. Водородный тест признан наиболее информативным для оценки наличия СИБР в кишечнике. В качестве прибора для проведения водородного теста применяли «Гастралайзер» (Великобритания), а сама методика не отличалась от стандартной [11].

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistic 10, Excel 2014. Абсолютные величины сравнивали с расчетом средних значений, ошибки средних, с использованием критерия Стьюдента. Для относительных величин применяли точный критерий Фишера. Различия считались статисти-

чески значимыми при достигнутом уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты тройной схемы антихеликобактерной терапии больных СД в сравнении с контрольной 1-й группой представлены в табл. 2.

Следует отметить, что исходно у больных СД был достоверно выше общий балл GSPS, чем у пациентов без СД, а значит, более выраженная клиническая картина ГДЗ. У больных СД клинически достоверно чаще встречался диспептический, рефлюксный синдромы, синдром абдоминальных болей, чем в контрольной группе. В свою очередь, диарейный синдром достоверно чаще наблюдался в группе контроля. Запоры наблюдались примерно с одинаковой частотой в обеих группах.

Через 1 месяц лечения, в том числе антихеликобактерного, в группе без СД достоверно с исходным уменьшились проявления диспептического, рефлюксного синдромов, синдрома абдоминальных болей, но чаще стал наблюдаться констипационный синдром. По синдрому диареи существенных изменений не произошло. В целом общий средний балл GSPS стал достоверно меньше. В группе СД на фоне терапии также произошло значимое уменьшение проявлений диспептического, рефлюксного и болевого синдромов, но чаще стала наблюдаться у больных диарея. Общий балл гастроэнтерологических жалоб все же достоверно снизился с 79,6 до 54,6 ( $p < 0,05$ ).

При проведении ЭГДС после завершения лечения оказалось, что в группе 1 в 70,6%, а в группе 2 — в 61,5% случаев имела место положительная динамика в виде заживления язв и эрозий, улучшения гистологической картины со стороны слизистой желудка и 12-перстной кишки. Эффективность эрадикации *H. pylori* при тройной антихеликобактерной терапии установлена следующая: в группе 1, у больных без СД, — 67,6%, а в группе 2, у пациентов с СД, — 65,3% ( $p > 0,05$ ).

Исследование на СИБР в кишечнике показало, что исходно СИБР достоверно чаще встречался во 2-й группе с СД по сравнению с контрольной группой 1. При этом схема тройной терапии привела к уменьшению числа больных с СИБР в обеих группах, но снижение это не было достоверно значимым.

В табл. 3 представлены результаты лечения пациентов с ГДЗ оптимизиро-

ванной последовательной схемой антихеликобактерной терапии.

Как видно из табл. 3, исходная клиническая картина, по общему среднему баллу GSRS, была достоверно более выражена в группе 4 с СД, по сравнению с контрольной группой 3. У больных СД достоверно чаще наблюдался диспептический, болевой, рефлюксный синдромы, и реже диарейный. На фоне лечения с использованием последовательной схемы в группе 3 достоверно уменьшились проявления диарейного, диспептического, болевого и рефлюксного синдромов. Такие же положительные изменения произошли в группе 4 больных с СД, также с достоверной значимостью.

В ходе лечения эндоскопическая ремиссия была достигнута у 93,3% больных 3-й группы и у 82,1% пациентов 4-й группы. Эффективная эрадикации *H. pylori* на фоне оптимизированной последовательной схемы имела место у 90% пациентов из 3-й группы и у 85,7% больных 4-й группы.

Исходно СИБР в кишечнике, как и в случае с тройной схемой лечения, достоверно чаще наблюдали в группе 4 с СД по сравнению с группой контроля 3. Но в отличие от результатов лечения тройной терапией, при данной схеме, как в группе 3, так и в группе 4, имело место достоверное снижение числа больных с СИБР по окончании терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность тройной и оптимизированной последовательной схем антихеликобактерной терапии больных с ГДЗ при наличии СД и без него. Следует отметить, что согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача лечения заключается в более 80% эрадикации возбудителя, оптимальным считается от 85% до 90% [1]. Однако, как свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования, за последнее десятилетие эффективность классических схем первой и второй линии упала и редко превышает необходимый процент [3]. Как показали наши исследования в группе тройной терапии как у больных СД, так и без диабета, процент эрадикации *H. pylori* не достигал и 70%. Для больных с СД он был ниже (65,3%), чем в контрольной группе (67,6%), хотя и не достоверно. В группе пациентов, получающих оптимизированную последовательную терапию, получен больший эффект эрадикации

*H. pylori*: у пациентов без СД — 90%, а с СД — 85,7%. Различия с тройной схемой лечения были достоверны: для больных без СД —  $p = 0,035$ , для больных с СД —  $p = 0,044$ .

Обе схемы лечения во всех группах привели к уменьшению клинической картины ГДЗ, но в большей степени это наблюдалось в группах оптимизированной последовательной терапии. Для больных СД  $\Delta$  GSRS (уменьшение общей суммы баллов) при тройной терапии  $25,1 \pm 3,2$  балла ( $p < 0,05$ ),  $\Delta$  GSRS при последовательной терапии —  $38,4 \pm 2,5$  балла ( $p < 0,05$ ).

Эндоскопическая ремиссия также была в большем проценте случаев получена во всех группах последовательной терапии по отношению к тройной терапии.

Интерес представляют данные по влиянию эрадикационной терапии на СИБР в кишечнике, который исходно имел место у 44–46% больных ГДЗ без СД (в зависимости от группы) и у 69–78% больных с СД. Только оптимизированная последовательная схема терапии позволила достоверно уменьшить число больных с СИБР в обеих группах.

Исходя из анализа полученных результатов исследования можно заключить, что использование оптимизированной последовательной схемы лечения больных с хеликобактерозом и ГДЗ имеет существенные преимущества перед классической тройной терапией. Это касается как пациентов без сопутствующего СД, так и с СД. Для последней группы данные результаты особо значимы, так как ранее таких исследований не проводили. В рамках консенсуса Маастрихт V протокол последовательной схемы регламентируется как терапия первой линии, особенно в регионах с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину [2]. Но так как в Хабаровском крае исследований по изучению данной резистентности не проводилось, последовательная схема приобретает особую актуальность.

## Выводы

1. Применение у больных СД 2 типа в сочетании с ГДЗ в качестве антихеликобактерной терапии оптимизированной последовательной схемы позволило повысить эффективность эрадикации *H. pylori*, по сравнению с тройной схемой терапии, с 65,3% до 85,7%.
2. Использование оптимизированной последовательной схемы эрадикации

у больных СД с ГДЗ имеет преимущества перед тройной схемой по степени уменьшения клинической картины и получения эндоскопической ремиссии у больных.

3. Назначение оптимизированной последовательной схемы терапии больным СД с ГДЗ, в отличие от тройной схемы терапии, позволяет достоверно уменьшить число больных с сопутствующим СИБР в кишечнике. ■

## Литература

1. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медия, 2016. 256 с.
2. Malfertheiner P., Megraud F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017; 66: 6–30.
3. Rimbara E., Fischbach L. A. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infection // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 8 (2): 79–88.
4. Симаненков С. В., Захарова Н. И., Савилова И. В. Сравнительное исследование препаратов Денол и Новобисмол в схемах эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 1. С. 66–71.
5. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // World J. Gastroin. Pharmacol. Ther. 2012; 3 (4): 68–73.
6. Мкртумян А. М., Казюлин А. Н., Баурова К. И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 77–79.
7. Лейтес Ю. Г., Галстян Г. Р., Марченко Е. В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium-Medicum. 2007. № 2. С. 45–52.
8. Mehmet S. Oya Uygur-Bayramicli Haluk S. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* // World. J. Gastroenterol. 2003; 9 (5): 1126–1128.
9. Wiklund I., Bardhan K. D., Muller-Lissner S. et al. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital. J. Gastroenterology Hepatol. 1998; 30 (1): 19–27.
10. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб: Издательский Дом «Нева»; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 320 с.
11. Ильченко А. А., Мечетина Т. А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 3. С. 99–105.

# Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения

И. Я. Извекова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Михайленко

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

**Резюме.** В статье проанализированы опубликованные данные по вопросам адекватной диагностики антенатальной и постнатальной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), а также лечению острых ЦМВИ у беременной, плода и новорожденного. Представлены отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденной ЦМВИ, разработанные Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2016 г.; первые неофициальные международные рекомендации по вопросам диагностики и лечения врожденной ЦМВИ.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, дети, диагностика, лечение.

**Abstract.** The article gives analysis of the data on the issues of relevance of diagnostics of antenatal and postnatal cytomegaloviral infection (CMVI), as well as treatment of acute CMVI in the pregnant, fetus and newborns. National clinical guidelines on diagnostics and treatment of congenital CMVI developed by the Russian Association of antenatal medicine in 2016, were presented; as well as the first unofficial international guidelines on the issues of diagnostics and treatment of congenital CMVI.

**Keywords:** cytomegaloviral infection, children, diagnostics, treatment.

Цитомегаловирус (ЦМВ) — чрезвычайно распространенный вирус, поражающий людей всех возрастов и формирующий пожизненную персистенцию в организме инфицированного человека. Считается, что в большинстве случаев персистенция начинается в ранние годы жизни и протекает латентно, не оказывая выраженного патологического влияния на состояние здоровья инфицированного. С другой стороны, доказано, что персистенция вируса может сопровождаться хроническим воспалением, формировать разнообразные многочисленные иммунные дисфункции и определять развитие вторичных иммунных, аутоиммунных и дегенеративных нарушений. Различного рода иммунокомпрометации могут приводить к рецидивам размножения вируса и многообразным клиническим проявлениям с поражением любых органов и систем в любом возрасте.

Особое значение имеют врожденные инфекции детей, которые отличаются

высоким риском развития тяжелых генерализованных форм и инвалидирующих исходов заболевания, таких как потеря слуха, зрения, умственная отсталость, микроцефалия, судорожный синдром и пр. Такие пожизненные проблемы со здоровьем развиваются примерно у каждого пятого ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), что определяет потребность в своевременном пренатальном выявлении беременных и плодов с высоким риском развития врожденной ЦМВИ и ранней диагностике и лечении инфекции у новорожденных.

Теоретические дискуссии по вопросам адекватной диагностики антенатальной и постнатальной ЦМВИ, а также лечению острых ЦМВИ у беременной, плода и новорожденного продолжаются с 1990-х гг., но отсутствие единых руководящих принципов затрудняет практическую работу врачей. Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2016 г. разработаны отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденной ЦМВИ. Созданная в рамках 5-й Международной конференции по ЦМВИ (Брисбен, Австралия, 19 апреля 2015) международная группа

экспертов на основе консенсусных дискуссий и обзора литературы выработала первые неофициальные международные рекомендации по вопросам диагностики и лечения врожденной ЦМВИ, которые опубликованы в *Lancet Infect Dis* в марте 2017. Все эти рекомендации будут нуждаться в постоянном обновлении по мере поступления дополнительных данных.

## История

Исходя из теории ко-эволюции вирусов с их хозяевами, считается, что герпетические вирусы появились в кембрийский период. В человеческой популяции герпетические вирусы распространены на протяжении тысячелетий. 24 ноября 1974 г. американским антропологом Д. Джохансоном в Великой рифтовой долине был обнаружен скелет афарского австралопитека Люси — предполагается, что это ветвь прародителей *Homo sapiens* [1]. Возраст Люси определен как 3,2–3,5 млн лет. В «слоне» Люси найдены три герпетических вируса — ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ 1-го типа). «Современные» люди, мигрировавшие из Африки от 60 до 100 тысяч

<sup>1</sup> Контактная информация:  
izvekova@inbox.ru

лет назад, были уже носителями ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа. Человек со времен афарского австралопитека инфицировался вирусами в раннем детстве в семьях с большим количеством детей; вирусы передавались контактным путем со слюной, в грудном молоке и пр. Под воздействием, в том числе, и герпетических вирусов как компонентов комменсальной микробиоты, передаваемой от матери, эволюционировала иммунная система человека [2].

### Характеристика возбудителя

ЦМВ — двухцепочечный ДНК-вирус, член семейства герпес-вирусов ( $\beta$ -герпесвирус человека). Синтез вирусного генома ДНК происходит в ядре клетки-хозяина. Исследования последних лет подтверждают гипотезу о том, что штаммы ЦМВ могут варьировать в их вирулентности, тропизме и патогенном потенциале, который, в свою очередь, вероятно, связан с генетической изменчивостью ключевых для патогенеза генов. Внешняя оболочка вируса содержит множественные гликопротеины, кодируемые вирусом. Гликопротеин В и гликопротеин Н, по-видимому, являются основными факторами для формирования гуморального иммунитета — антитела к ним способны нейтрализовать вирус. Эти гликопротеины используют сегодня при разработке анти-ЦМВ-вакцин [3].

### Патогенез

Вирус распространяется различными способами: через продукты крови (переливание, трансплантация органов), грудное вскармливание, пролиферацию в местах контактов (кожа, любые слизистые оболочки), перинатально и половым путем. ЦМВИ может протекать в виде первичной инфекции ранее неинфицированных (серонегативных) пациентов, реинфекции или реактивации у инфицированных (серопозитивных) людей; может вызывать острое, латентное и хроническое течение врожденных или приобретенных форм болезни [4].

При острой ЦМВ-инфекции могут поражаться практически все типы клеток человеческого организма — эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты, нейронные клетки, гепатоциты, трофобласты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и пр. Все типы клеток поражаются и в мозге: нейроны, астроциты, клетки эпендимы, выстила-

ющие желудочки, макроглия, эндотелий капилляров, оболочек, микроглия, сплетения сосудистой оболочки, дендриты и аксоны — т.е. вирус в мозге не имеет избирательной клеточной цели, что объясняет многообразие клинических форм поражения нервной системы у больных [5].

Считается, что ЦМВ реплицируется в эндотелиальных клетках с низкой скоростью, вызывая преимущественно подострые инфекции, однако истинная скорость репликации вируса в клетках определяется эффективностью цитотоксического Т-клеточного иммунитета и степенью иммуносупрессии хозяина. Так, например, на моделях ЦМВИ у животных продемонстрировано, что отсутствие CD4 Т-клеток сопровождалось более тяжелым и стремительным заболеванием ЦМВИ. Известно также, что ВИЧ-инфицированные новорожденные имеют очень высокую частоту врожденной ЦМВИ с высоким риском смерти, неврологических дефектов и прогрессии ВИЧ-инфекции [6–7].

Особое свойство ЦМВИ — способность вызывать депрессию практически всех звеньев иммунитета, резко угнетать продукцию интерферонов (ИНФ), в первую очередь ИНФ- $\alpha$ . Внедрение ЦМВ приводит к иммунной перестройке в виде снижения реакции лимфоцитов на вирусы в связи с угнетением экспрессии антигена макрофагами, подавлением пролиферативной активности лимфоцитов (что коррелирует с тяжестью болезни), угнетением фагоцитарной активности и завершении фагоцитоза [7].

Доказано, что и первичные и латентные ЦМВИ сами могут индуцировать хронические воспалительные системные реакции с устойчивой иммунной активацией, запускать и поддерживать аутоиммунные процессы, усиливать аллореактивность Т-клеток после трансплантации и, возможно, участвовать в комплексе повышения частоты нейродегенеративных состояний с возрастом человека (Jones R. P. The debility cascade in neurological degenerative disease). Установлено также, что ЦМВ-индуцированные иммунные изменения в пожилом возрасте могут отвечать, например, за замедленную элиминацию вируса гриппа из легких, сниженный поствакцинальный иммунитет на гриппозные вакцины, измененную реакцию организма на терапию интерферонами [8].

Многие годы риск развития врожденных инфекций плода ассоцииро-

вали преимущественно с первичной инфекцией матери, однако к настоящему моменту не вызывает сомнения, что большая доля врожденных ЦМВИ (до 75%) встречается в условиях рецидивирующей во время беременности материнской инфекции. Допускаются также и экзогенные реинфекции с новыми штаммами ЦМВ — доказательства основываются на молекулярных данных, подтверждающих получение нового штамма вируса.

Вместе с тем степень риска вертикального инфицирования плода в условиях первичной инфекции матери рассматривают по-прежнему как чрезвычайно высокую — в 30–50% случаев острой первичной инфекции беременной развивается врожденная инфекция ребенка. Показано, что ранее существовавший материнский иммунитет хоть и не гарантирует полной защиты, тем не менее обеспечивает снижение риска врожденной ЦМВИ при следующих беременностях на 69% [9].

Недавними исследованиями установлено, что ЦМВ может поражать амниотическую мембрану, ухудшая цитотрофобласт-индуцированный лимфангиогенез и ремоделирование сосудов в плаценте и задерживая правильное развитие клеток — предшественников трофобласта, одновременно вызывает врожденную провоспалительную иммунную реакцию. Это приводит к гипоксии плода, задержке внутриутробного развития и возможным последующим гипоксическим повреждениям головного мозга. Степень поражения плода определяется сроками антенатального инфицирования и вирусной нагрузкой в размножающихся клетках — чем меньше гестационный возраст, тем более выражена альтерация (разрушение) тканей с формированием пороков развития [10]. Особенно быстро ЦМВ достигает максимума в астроцитарных и глиальных клетках, при этом максимальная экспрессия вируса найдена в глиальных клетках развивающегося мозга мышат (что объясняет микрогерию, микроцефалию и другие пороки ЦМВ-инфицированного мозга детей). По мере увеличения срока гестации в клинической картине инфекционного заболевания плода преобладают симптомы системного воспаления с выраженной пролиферацией и экссудацией. У 1/3 умерших от ЦМВИ новорожденных (из них 60% — недоношенные) при морфологическом исследовании выявляют различные пороки развития. У 43% — признаки генерализованной

внутриутробной инфекции с геморрагическими и ишемическими инфарктами (в том числе в головном и спинном мозге) [11].

### Клиника ЦМВИ

Способность вируса реплицироваться в любых клетках человеческого организма определяет многообразие клинических форм болезни; ЦМВ может вызывать как генерализованные инфекции, так и поражения отдельных органов: печени, головного мозга, сердца, легких, мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта и др.

У беременных острая первичная ЦМВИ протекает чаще бессимптомно (25–50%) или малосимптомно — с неспецифическими проявлениями (обычно лихорадка, астения и головная боль).

Как первичная, так и рецидивирующая ЦМВИ матери может стать причиной антенатальных ультразвуковых признаков поражения плода в результате трансплацентарной инфекции. Самые частые УЗИ-признаки: задержка роста плода, вентрикуломегалия, микроцефалия, перивентрикулярная гиперэхогенность, кальцификаты в мозге, плевральный выпот или асцит, гепатоспленомегалия, гиперэхогенный кишечник и меконияльный илеус и др. Эти УЗИ-аномалии эмбриона прогнозируют тяжелую генерализованную манифестную врожденную ЦМВИ новорожденного с высоким риском формирования инвалидизирующих исходов болезни и смерти. Поэтому первичная острая ЦМВИ во время беременности может являться показанием к ее искусственному прерыванию. Установлено, что около 4% детей с антенатальной ЦМВИ умрут в утробе матери или вскоре после рождения, среди остальных около 60% будут иметь когнитивные дефекты, нейросенсорную потерю слуха и другие неврологические и прочие проблемы [11–12].

Сегодня установлено также, что нейросенсорная тугоухость является прогрессирующим заболеванием и может формироваться в течение 5–6 лет жизни даже у детей, родившихся с бессимптомной ЦМВИ (это связывают с многолетней репликацией ЦМВ в перилимфе), что требует соответствующей длительности наблюдения ребенка.

У новорожденного антенатальная ЦМВИ проявляется симптомами «тяжелой инфекции» с полисистемным поражением: задержкой внутриутробного развития, часто — недоношенно-

стью, гепатоспленомегалией, затяжной неконъюгационной и конъюгационной желтухой, тромбоцитопенической пурпурой, анемией, ДВС-синдромом с кровоизлиянием во внутренние органы, прежде всего в мозг, пневмонией, микроцефалией, хориоретинитом, увеитом, кардитом, различными вариантами поражения центральной нервной системы, в том числе продуктивным вентрикулоэнцефалитом с прогрессирующей гидроцефалией, а также — кортикальными или мозжечковыми пороками развития [13]. В дальнейшем этим детям присущи недостаточная прибавка веса, задержки психического и моторного развития, мышечная слабость, часто — длительная субфебрильная температура, стойкая анемия и тромбоцитопения, длительный гепатит с холестатическим синдромом и высоким риском фиброза и цирроза печени, мальабсорбция.

При инфицировании в поздние сроки гестации ЦМВИ у новорожденного может проявляться и как генерализованная инфекция, и как поражение отдельных органов с нетяжелыми транзиторными симптомами болезни, например, умеренной гепатомегалией, изолированным снижением количества тромбоцитов или повышенным уровнем аланинаминотрансферазы. Возможна и клинически бессимптомная ЦМВИ с изолированной нейросенсорной тугоухостью.

У 10% всех новорожденных в течение первого месяца жизни возникают инфекционные заболевания в результате в основном семейных контактов, в том числе грудного вскармливания. Экскреция ЦМВ с грудным молоком в течение первых недель после родов бывает низкой, достигает максимума к 4–8 неделям, завершается к 9–12 неделям. Считается, что риск трансмиссии вируса коррелирует с вирусной нагрузкой в молоке, передача максимальна при высокой экскреции. У доношенных детей в результате инфицирования ЦМВ через молоко матери формируется, как правило, субклиническое течение инфекции без остаточных явлений; в клинической картине более вероятно развитие энтероколита и транзиторного холестатического гепатита с минимальным цитолизом. Недоношенные дети (вес < 1000 г, срок гестации — < 30 недель) имеют более высокий риск инфицирования с риском развития острой ЦМВИ с полисистемным поражением (сепсис-подобные формы) и формированием распространенного эрозивно-язвенного поражения

кишечника. Интересно, что отдаленные исходы ЦМВИ, приобретенных с грудным молоком матери, как правило, благоприятные — без когнитивных нарушений и нейросенсорной тугоухости.

Приобретенная ЦМВИ даже в раннем возрасте протекает чаще в виде субклинической (малосимптомной) формы или в виде бессимптомной сероконверсии. Считается, что только 10–15% детей развивают манифестные формы заболевания в виде локального или генерализованного лимфопролиферативного синдрома в сочетании с длительным катаральным синдромом и различными органными поражениями: гепатит, энтероколит, энцефалит, множественные мононейропатии, пневмония, кардит, ретинит и пр.

Независимо от возраста, в котором развивается приобретенная ЦМВИ в клинической картине, возможны длительная преимущественно субфебрильная лихорадка, стойкий астенический синдром, лимфаденопатия (чаще цервикальная), гепато- и спленомегалия, гепатит с минимальной степенью активности цитолитического синдрома, дерматиты, васкулиты, интерстициальный пневмонический процесс, тромбоцитоз или тромбоцитопения, лимфоцитоз,

У пожилых пациентов ЦМВ может вызывать тяжелые инфекции с развитием стойкой лихорадки, экзантемы, гепатита, поражения желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, органов дыхания, почек. В иностранной литературе принят диагноз «синдром лихорадящей бабушки» (*Feverish granny syndrome*) — ЦМВИ женщин старшего возраста, заражающихся от собственных внуков [14].

### Диагностика ЦМВИ

Скрининг всех беременных для выявления ЦМВ серонегативных пациенток не является обязательным ни в одной стране мира, это связано с различными экономическими, практическими и юридическими причинами. Однако выборочные обследования отдельных беременных проводятся во всех странах. В случае наличия у беременной исходных данных серологического исследования до наступления беременности идеально провести сравнение данных иммуноферментным анализом (ИФА). Диагностика первичной инфекции у беременных женщин выполняется прежде всего с целью

своевременного выявления и прогноза ЦМВИ плода. «Золотым стандартом» является определение анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью в крови матери и обнаружение с количественной оценкой вируса в амниотической жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [15].

В последнее время много дискуссий вызывают рекомендации по определению анти-ЦМВ IgM в крови матери и новорожденного, исследование ПЦР в материнской крови, моче и амниотической жидкости, а также сама инвазивная процедура амниоцентеза, которая может привести к разрыву мембран, внутриутробному инфицированию или выкидышу. Показано, например, что истинная первичная ЦМВИ диагностируется только у 20–25% беременных женщин с положительными результатами на анти-ЦМВ IgM. Это связано с тем, что анти-ЦМВ IgM могут сохраняться в течение 6–9 месяцев после первичной инфекции, а также могут быть обнаружены при латентной реактивации. На практике редко удается отследить и истинную сероконверсию. С другой стороны, результаты ПЦР и антигенных анализов в материнской крови и моче не коррелируют с риском врожденной инфекции или тяжестью заболевания плода. В 2016 г. японскими учеными предложен неинвазивный подход к прогнозированию врожденной ЦМВИ плода. Проанализировав данные лабораторного и инструментального обследования 300 анти-ЦМВ IgM позитивных беременных женщин, они установили, что наиболее результативным является выявление УЗИ признаков аномалий внутриутробного развития плода в сочетании с положительными результатами ПЦР секрета шейки матки беременной. В этом случае, по мнению исследователей, врачи имеют возможность начать раннее противовирусное лечение новорожденного и таким образом улучшить неврологический прогноз врожденной ЦМВИ.

Однако не вызывает сомнения факт, что одновременное использование анти-ЦМВ IgM вместе с анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью улучшает раннюю диагностику первичной инфекции матери еще до появления УЗИ-признаков и при положительном результате указывает на более высокий риск развития врожденной ЦМВИ — это важно особенно в срок до 12–16 недель гестации [15–18].

Согласно Консенсусу 2017, обследование на анти-ЦМВ IgG, IgM и IgA

должно быть предложено беременной женщине при наличии гриппоподобных симптомов (как правило, лихорадка, астения и головная боль), не связанных с какой-то конкретной инфекцией, или когда результаты визуализации (УЗИ или МРТ) подозрительны на врожденную инфекцию плода (уровень доказательности 3). Для ЦМВ-серонегативных беременных женщин диагностика первичной ЦМВИ должна включать обнаружение анти-ЦМВ IgG в сыворотке (уровень доказательности 2b). Когда иммунный статус до беременности неизвестен, диагноз первичной ЦМВИ матери должен основываться на обнаружении анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью (уровень доказательности 2b) [19].

Диагностика подтвержденной ЦМВИ плода, согласно Консенсусу 2017, может быть выполнена после 20–21 недели гестации или, по крайней мере, через 6 недель с момента диагностики материнской инфекции, путем тестирования амниотической жидкости на ДНК ЦМВ с помощью ПЦР в реальном времени (уровень доказательности 2b) [19].

Диагностика ЦМВИ новорожденного имеет свои особенности: серологические исследования информативны редко и особенно при манифестной клинике, так как врожденная иммунная система ко времени требуемого серологического ответа еще не эффективна, и отсутствие специфических фетальных IgM даже на фоне острой тяжелой ЦМВИ («серологическая ниша») — общая черта этого периода, они начинают продуцироваться только через несколько месяцев. Специфическая детекция инфекции у детей возможна только с помощью культуральных исследований или ПЦР. Диагноз врожденной ЦМВИ требует положительного результата слюны и/или мочи на ПЦР в первые 21 день жизни (пуповинную кровь не исследуют, так как она может быть контаминирована). Рекомендуется забирать материал на исследование так быстро, как возможно, идеально — в первые 24 часа жизни. При наличии признаков инфекции с полисистемным вовлечением этих данных ПЦР бывает достаточно для принятия решения о начале специфической противовирусной терапии. В диагностически сложных ситуациях, а также для мониторинга эффективности терапии ЦМВИ информативно выполнение ПЦР в реальном времени в стерильных средах (ликвор, кровь, биопсийный материал) с оценкой вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в динамике.

В отличие от того, что в настоящее время не рекомендуется обязательный скрининг всех беременных женщин на ЦМВИ, международная группа экспертов считает необходимым проведение скрининга на ЦМВИ у всех новорожденных. И особенно важно проведение такого скрининга у всех детей с глухотой. Согласно Консенсусу 2017, диагноз врожденной ЦМВИ у новорожденных требует проведения ПЦР в реальном времени в слюне и/или моче как можно скорее после рождения, но не позднее первых 3 недель жизни, при этом предпочтительно исследование слюны (уровень доказательности 2b). У детей старше 3-недельного возраста отличить врожденную от постнатальной ЦМВИ с помощью ПЦР и ИФА практически невозможно [19–20].

В случае проведения серологического обследования ребенка требуется одновременное серологическое обследование и матери. Поступательное снижение уровня IgG и его исчезновение к 6–9-месячному возрасту при отрицательной ПЦР свидетельствуют об имевшихся у ребенка материнских трансплацентарных антителах (пассивный специфический транзитный иммунитет) и неинфицированности.

Диагностика острой ЦМВИ в других возрастных группах проводится по общим принципам — выявление острофазовых анти-ЦМВ IgM, низкоавидных анти-ЦМВ IgG с последующей сероконверсией, а также детекция вирусного генома в ПЦР и/или антигенов вируса в ИФА в исследуемых материалах от больного.

### **Применение анти-ЦМВ-иммуноглобулина с целью предотвращения вертикальной передачи ЦМВ от инфицированной матери к плоду**

Специфический анти-ЦМВ-иммуноглобулин неоднократно пытались использовать с целью профилактики ЦМВИ плода, однако результаты этих исследований не однозначные и не окончательные. Несмотря на сообщения о возможной эффективности, в настоящее время не определены ни оптимальные дозы, ни схемы лечения. Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором не найдено никакой значимой пользы от введения иммуноглобулина, но выявлены акушерские осложнения (преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода) у 7 (13%) из 53 женщин в группе, получав-

шей ЦМВ-иммуноглобулин (в сравнении с 1 (2%) из 51 женщины в группе плацебо). Рандомизированные исследования эффективности ЦМВ-иммуноглобулина у беременных в настоящее время в мире продолжаются. Согласно рекомендациям Консенсуса 2017, анти-ЦМВ-иммуноглобулин не следует вводить беременным женщинам с первичной ЦМВИ для профилактики врожденной инфекции плода в связи недостаточностью доказательств (уровень доказательности 2с). Если же такое лечение проводится, результаты следует отслеживать для дальнейшего понимания безопасности этого подхода [19, 21–23].

Преимущества и вред противовирусных препаратов для предотвращения вертикальной передачи у беременных женщин исследованы мало. В настоящее время в одном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании продолжается оценка эффективности валацикловира для предотвращения вертикальной передачи ЦМВ при первичной инфекции матери. Результаты этого исследования могут предоставить доказательства безопасности и эффективности противовирусной терапии во время беременности. Согласно же современным рекомендациям Консенсуса 2017, противовирусная терапия для предотвращения врожденной ЦМВИ плода также не рекомендуется на основе недостаточности текущих данных (уровень доказательности 3) [19].

### Аntenатальное лечение врожденной ЦМВИ плода

Такие препараты, как ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир, доказано эффективны в лечении ЦМВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом. Однако фоскарнет и цидофовир непригодны для лечения во время беременности, так как нефротоксичны и потенциально канцерогенны. Данные же о безопасности и эффективности ганцикловира и валганцикловира при беременности ограничены: опубликованы результаты применения ганцикловира у беременных реципиентов трансплантаций и у пациентки с ВИЧ/СПИДом — в обоих случаях тератогенных эффектов выявлено не было [24, 25]. Тем не менее из-за результатов исследования на животных (риск гонадного дисгенеза и нейтропении у плода) ганцикловир в настоящее время не рекомендуется для использования во время беременности. Результаты двух небольших наблюдательных

исследований с выявленной низкой частотой неблагоприятных эффектов при беременности и слабой анти-ЦМВ-активностью стали основой для применения у беременных ацикловира и валацикловира в качестве профилактики ЦМВИ плода. Предполагается, что лечение валацикловиrom может способствовать снижению вирусной нагрузки ЦМВ в фетальной крови, хотя окончательный результат пока не ясен [26–27]. Согласно консенсусу 2017, противовирусная терапия для предотвращения или лечения врожденной ЦМВИ плода также не рекомендуется в связи с недостаточными доказательствами безопасности и эффективности (уровень доказательности 2с).

### Лечение ЦМВИ новорожденных

Несмотря на токсичность противовирусных анти-ЦМВ препаратов при развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной генерализованной ЦМВИ применение ганцикловира и валганцикловира показано и необходимо после обязательного предварительного анализа риска и пользы. Ганцикловир впервые применен в лечении новорожденных в конце 1980-х гг.; в последующем было многократно показано, что в целом он безопасен, хорошо переносится детьми и эффективен особенно при ЦМВ-поражении центральной нервной системы и глаз. Препарат назначается в дозе 5–6 мг/кг два раза в день в среднем в течение 6 недель. Ограничения применения ганцикловира на практике связаны не столько с токсичностью, сколько с необходимостью постоянных катетеров для его инфузии. Альтернативой к инвазивному использованию ганцикловира стало введение валганцикловира, рандомизированное исследование эффективности которого завершено в 2015 г. [28]. Согласно Консенсусу 2017, лечение валганцикловиrom (моновалиловый эфир — пролекарство ганцикловира с высокой пероральной биодоступностью) показано детям со среднетяжелой врожденной ЦМВИ — 16 мг/кг 2 раза в сутки, до (но не более) 6 месяцев [19, 28]. Во время лечения обязателен контроль нейтрофилов (ежедневно до 6 недель, затем на 8-й неделе, затем ежемесячно) и трансаминаз (ежемесячно). Аудиологическое обследование необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев — до 3 лет, затем — в подростковом возрасте (10–12 лет). Противовирусная терапия не рекомендована новорожденным с бессим-

птомной и легкой врожденной ЦМВИ, а также с изолированной сенсоневральной глухотой [29].

### Отношение к грудному вскармливанию

ЦМВ был впервые выделен из грудного молока матери в 1967 г., длительное время трансмиссия вируса в молоке рассматривалась как естественная иммунизация без развития клинически значимых форм ЦМВИ. С течением времени выяснилось, что проблеме может составлять грудное вскармливание младенцев с экстремально низким весом при рождении (менее 1500 г). Сегодня при выборе вскармливания рекомендовано учитывать, что потенциальные преимущества материнского молока превышают риск развития острой ЦМВИ. Замораживание и пастеризация грудного молока могут снизить риск передачи вируса; при этом кратковременная пастеризация (5 с, 62 °C) оказалась более эффективной, чем замораживание [30].

### Профилактика ЦМВИ матери и ребенка

Вакцинация: несколько ЦМВ-вакцин находятся сегодня в фазе клинических испытаний, завершение которых ожидается между 2017 и 2019 гг. Эффективность рекомбинантной ЦМВ-вакцины против гликопротеина В была исследована у серонегативных женщин, продемонстрировав 50% эффективность в достижении сероконверсии. Однако долгосрочная эффективность этой вакцины вызывает много вопросов, в связи с поступательным ослаблением приобретенного иммунитета. Близкие результаты получены и у подростков, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 этой вакцины [31].

### Гигиеническая профилактика ЦМВИ у беременных

Фактор высокого риска инфицирования беременных женщин — контакт с инфицированными детьми первых лет жизни, которые могут длительно выделять ЦМВ в слюне и моче. В многочисленных исследованиях показано, что только изменение гигиенических поведенческих навыков с уменьшением контактов беременной женщины с инфицированными жидкостями (моча, слюна, кровь) детей раннего возраста сокращают частоту сероконверсии к ЦМВ, а значит, и риск врожденной ЦМВИ плода. Согласно Консенсусу 2017, все

медицинские работники должны обладать знаниями о ЦМВИ и ее профилактике. Учитывая потенциальный риск врожденной ЦМВИ у беременных, все беременные женщины должны получать информацию о ЦМВИ и ее профилактике [19, 29].

## Закключение

Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности. При наличии у ребенка клиники врожденной инфекции с поражением разных органов и систем в план дифференциально-диагностического поиска необходимо включать обследование на ЦМВИ. При этом большое значение имеют анамнестические данные (мать — плод), результаты клинических и инструментальных методов обследования, патоморфологические исследования плаценты, плодных оболочек, пуповины. Выявление в крови и/или моче ДНК ЦМВ в высокой или средней концентрации методом ПЦР в сочетании с определением специфических IgM (у новорожденных выявляются редко) и низкоавидных IgG методом ИФА. Применение противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью — ганцикловира и валганцикловира показано детям с тяжелой ЦМВИ при угрозе для жизни и при высокой вероятности потери функции органов. ■

## Литература

1. Grose C., Johanson D. C. Transmission of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Virus Infections: From the Lucy Australopithecus Epoch to Modern-Day Netherlands // *The Journal Of Pediatrics*. 2016, vol. 170. www.jpeds.com.
2. Rook G. A. W., Raison C. L., Lowry C. A. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status // *Clinical and Experimental Immunology*. 2014; 177: 1–12.
3. Gandhi M. K., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments // *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 725–738.
4. Gossman W. G., Bhimji S. S. Cytomegalovirus. [Updated 2017 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
5. Jun van den Pol A. N. Cytomegalovirus Cell Tropism, Replication, and Gene Transfer in Brain // *The Journal of Neuroscience*. 1999, 19 (24): 10948–10965.
6. Kallemeijn I. M. J., Boots A. M. H., van der Klift I. M. Y. et al. Ageing and latent CMV infection impact on maturation, differentiation and exhaustion profiles of T-cell receptor gamma-delta T-cells. www.nature.com/scientificreports2017.
7. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // *Здоровье ребенка*. 2015, 4 (64).
8. Jones R. P., Goldeck D. Unexpected and unexplained increase in death due to neurological disorders in 2012 in England and Wales: Is cytomegalovirus implicated? // *Medical Hypotheses*. 2014, 83, 25–31.
9. Schleiss M. R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Improved Understanding of Maternal Immune Responses That Reduce the Risk of Transplacental Transmission // *Clinical Infectious Diseases*. 2017, vol. 65, Issue 10, p. 1666–1669. https://doi.org/10.1093/cid/cix626.
10. Emery V. C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] // *F1000 Research*. 2017, 6 (F1000 Faculty Rev): 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1.
11. Dreher A. M., Arora N., Fowler K. B. et al. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection // *J Pediatr*. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.007.
12. Malinger G., Lev D., Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection // *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29 (2): 117–126.
13. Lazzarotto T., Guerra B., Gabrielli L., Lanari M., Landini M. P. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy // *Clin Microbiol Infect: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011; 17 (9): 1285–1293.
14. McGregor Alastair. Diagnostics in fever of unknown origin — an introduction. Новости с конгресса ECCMID 2017. Сессия «Встреча с экспертом», 23 апреля 2017.
15. Toriyabe K., Morikawa F., Minematsu T. Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study // *Journal of Perinatology*, 2017, 12 October. DOI: 10.1038/jp.2017.133.
16. Tanimura K., Tairaku S. et al. Prediction of congenital cytomegalovirus infection in high-risk pregnant women // *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (2): 159–165. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciw707.
17. Tanimura K., Tairaku S., Morioka I. et al. Universal screening with use of IgG avidity for congenital cytomegalovirus infection // *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (10). https://doi.org/10.1093/cid/cix626.
18. Sonoyama A., Ebina Y., Morioka I. et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection // *J Med Virol*. 2012; 84 (12): 1928–1933.
19. Rawlinson W. D., Boppana S. B., Fowler K. B., Kimberlin D. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect Dis*. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099 (17)30143-3.
20. Nishida K., Morioka I., Nakamachi Y. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment // *Brain Dev*. 2016; 38 (2): 209–216.
21. Nigro G., Capretti I., Manganello A. M., Best A. M., Adler S. P. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1–4.
22. Revello M. G. et al. A randomized, phase 2 trial of prevention of congenital cytomegalovirus // *N Engl J Med*. 2014, Apr 2; 370: 1316. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310214.
23. Blázquez-Gamero D. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017, Oct, p. 1–9. http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890.
24. Puliya D. P., Silverman N. S., Lehman D. et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient // *Transpl Infect Dis*. 2005; 7: 71–74.
25. Brandy R. C., Schleiss M. R., Witte D. P., Siddiqui T. A., Fame P. T. Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease // *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 796–797.
26. Jacquemard F., Yamamoto M., Costa J. M. et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection // *BJOG*. 2007; 114: 1113–1121.
27. Lerez-Ville M., Ghout I., Bussieres L. et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study // *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: 462 e1–462.
28. Kimberlin D. W., Jester P. M., Sanchez P. J. et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease // *N Engl J Med*. 2015; 372: 933–943.
29. Marsico C., Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment // *Italian Journal of Pediatrics*. 2017, 43: 38.
30. Hamprecht K., Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants // *Clinics in Perinatology*. 2016, vol. 44, is. 1, p. 121–130.
31. Schleiss M. R., Permar S. R., Plotkin S. A. Progress Toward Development of a Vaccine Against Congenital Cytomegalovirus Infection // *Clin. Vaccine Immunol*. 2017. DOI: 10.1128/CVI.00268–17.

## Последипломное образование

| Наименование цикла                                 | Место проведения                                                                                            | Контингент слушателей                             | Даты проведения цикла | Продолжительность обучения, мес |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Ревматология                                       | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии ИПО, Москва                                            | Ревматологи                                       | 22.05–19.06           | 1 мес                           |
| Бактериология                                      | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва                              | Бактериологи                                      | 29.03–25.04           | 1 мес                           |
| Эпидемиология                                      | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эпидемиологии ИПО, Москва                                           | Эпидемиологи                                      | 23.04–23.05           | 1 мес                           |
| Акушерство и гинекология                           | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва               | Акушеры-гинекологи                                | 26.03–20.04           | 1 мес                           |
| Пульмонология                                      | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва                       | Пульмонологи                                      | 27.04–29.05           | 1 мес                           |
| Аллергология и иммунология                         | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета, Москва | Аллергологи-иммунологи                            | 24.04–23.05           | 1 мес                           |
| Офтальмология                                      | МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва                                                                | Офтальмологи                                      | 28.05–26.06           | 1 мес                           |
| Избранные вопросы психиатрии                       | МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва                                           | Психиатры                                         | 10.04–24.05           | 1,5 мес                         |
| Психотерапия                                       | МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва                                           | Психотерапевты                                    | 25.04–23.06           | 2 мес                           |
| Вопросы ревматологии                               | МГМСУ, кафедра ревматологии и медико-социальной реабилитации ФДПО, Москва                                   | Ревматологи                                       | 16.04–14.06           | 2 мес                           |
| Гастроэнтерология                                  | РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва                                                                   | Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики | 03.04–30.04           | 1 мес                           |
| Гастроэнтерология                                  | РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии Москва                                                                    | Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики | 10.05–06.06           | 1 мес                           |
| Актуальные вопросы клинической аллергологии        | РМАНПО, кафедра клинической аллергологии, Москва                                                            | Врачи лечебных специальностей                     | 10.05–06.06           | 1 мес                           |
| Реанимация и интенсивная терапия острых отравлений | РМАНПО, кафедра клинической токсикологии, Москва                                                            | Токсикологи, анестезиологи-реаниматологи          | 02.04–28.04           | 1 мес                           |
| Дерматовенерология                                 | РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва                                                   | Дерматовенерологи                                 | 02.04–28.04           | 1 мес                           |



• **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ** • **СТАТЬИ** • **ИССЛЕДОВАНИЯ** • **КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ**

Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

**ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ**



<https://vk.com/public141934954>



<https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/>

**ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ**

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



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

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

реклама



P N000017/01\*

P N001142/02

P N001142/01

для медицинских работников и фармацевтов



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года  
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su