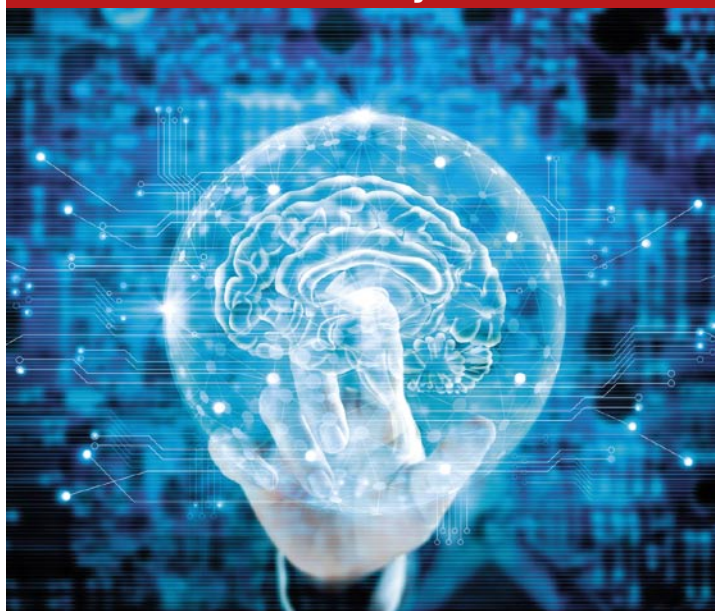


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2018

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Дорсопатии
- Фармакопунктура
- Семейная цервикальная дистония
- Хроническая ишемия мозга
- Ретроградная амнезия

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Первичные лимфомы кожи
- Красный плоский лишай
- Факоматозы
- Антимикробная терапия акне
- Лепра
- Эпидермолитические заболевания кожи
- Папилломавирусная инфекция

Страничка педиатра

- Симптоматическая фокальная эпилепсия у детей с гемипаретической формой ДЦП

Актуальная тема

- Персистирующие инфекции • Прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром
- Бронхиальная астма • Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых • Функциональные гастроинтестинальные расстройства • Комплексная терапия острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**



• **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/>

Реклама

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Лечащий Врач

№5 май 2018

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

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

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

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

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

© 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 — 10.05.2018 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».

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Важная новость, которой хочется поделиться: суд отменил приговор врачу-гематологу Елене Николаевне Мисюриной. Напомню, что врач была осуждена за смерть пациента и получила два года колонии. И вот судебная коллегия вынесла свое решение: «Приговор отменить, дело направить прокурору для устранения недостатков». Также вынесены частные определения в отношении судьи Черемушкинского суда и прокурора, участвовавшего в рассмотрении дела, они связаны с грубыми нарушениями, допущенными при расследовании и рассмотрении дела по существу. Вот что сказал член Комиссии Общественной палаты по охране здоровья граждан и развитию здравоохранения Виталий Грахов: «Приговор вызвал широкий резонанс, поскольку, по мнению общественности, был необъективным. В настоящее время врач действительно является не защищенным в своих действиях. Поэтому в таких случаях необходимо, чтобы авторитетное сообщество медицинских экспертов давало квалифицированные экспертные заключения. Такого рода эксперты работают в Национальной медицинской палате. Однако экспертов можно найти лишь в крупных городах, а подобная трагедия может случиться где-то на периферии и тогда, возможно, окажется менее резонансной. Нужно обратить на это внимание».

Я желаю Вам познавательного чтения, и верьте, что справедливость есть.

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

Лечащий Врач

Май 2018, № 5

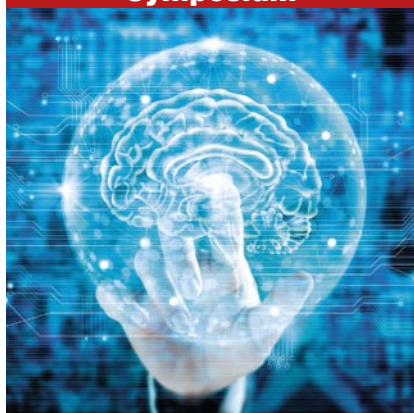
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

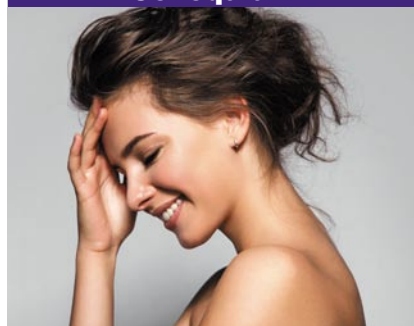
Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дорсопатий/

В. П. Смирнов, Н. А. Литвинова, В. П. Жуков, И. П. Игошин, И. В. Васин,
Е. И. Копилов 7

Intra-cartilage administration of cartilage protector in dorsopathy treatment/

V. P. Smirnov, N. A. Litvinova, V. P. Zhukov, I. P. Igoshin, I. V. Vasin, E. I. Kopilov ... 7

Доказательная база фармакопунктуры, выполняемой биорегуляционным препаратом/ Л. Г. Агасаров, И. В. Кузьмина.12

Evidence base of the pharmacopuncture performed by bioregulatory medicine/
L. G. Agasarov, I. V. Kuzmina12

Семейная цервикальная дистония, описание клинического случая/

В. А. Суворова, К. С. Комшина, Е. А. Антипенко, Д. В. Седышев, А. В. Густов ..16

Family cervical dystonia, clinical case description/ V. A. Suvorova,

K. S. Komshina, E. A. Antipenko, D. V. Sedyshev, A. V. Gustov16

Возможности таргетной терапии хронической ишемии мозга/

Г. Р. Табеева19

Possibilities of target therapy of chronic cerebral ischemia/ G. R. Tabeeva ...19

Случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины с тропикамидовой наркоманией/

С. И. Гончарова, Н. А. Шнайдер, Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт 24

Retrograde amnesia after intentional poisoning with isoniazid in a 31 year old

male with drug addiction: a clinical case/ S. I. Goncharova, N. A. Shnaider,

N. M. Koretskaya, V. F. Elyart 24

Первичные лимфомы кожи/ И. А. Куклин, М. М. Кохан, С. М. Демидов 27

Primary skin lymphomas/ I. A. Kuklin, M. M. Kokhan, S. M. Demidov 27

Клиническая картина, дифференциальная диагностика и терапия

пациентов с красным плоским лишаем/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова,

З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, К. Ф. Хайретдинова, Е. В. Бильдюк,

Д. И. Яппарова 30

Clinical picture, differential diagnosis and therapy of patients with lichen

planus/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova,

E. V. Bilyduk, D. I. Yapparova 30

Факоматозы: диагностика, клиника и особенности течения различных

форм заболевания/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева,

Г. И. Мавлютова. 35

Takamatsu: diagnosis, clinical features and peculiarities of different forms of

the disease/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova ... 35

Возможности повышения эффективности и переносимости

антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения/

С. С. Леденцова, П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко41

Possibilities to enhance efficiency and durability of antimicrobial acne therapy in standard schemes of treatment/ S. S. Ledentsova, P. V. Seliverstov, S. I. Sitkin, V. G. Radchenko	41
Современный взгляд на лепру/ А. А. Кубанов, Т. В. Абрамова, Е. К. Мураховская, В. А. Ласачко	48
Leprosy: actual view/ A. A. Kubanov, T. V. Abramova, E. K. Murakhovskaya, V. A. Lasachko	48
Использование флюидизирующей кровати в комплексной терапии эпидермолитических заболеваний кожи/ И. Л. Агапов, А. А. Зорькин, Е. Н. Ефанова, А. А. Шапилов, К. В. Шапилова.	53
Use of fluidizarea beds in the complex therapy of epidermolytic skin diseases/ I. L. Agarov, A. A. Zorkin, E. N. Efanova, A. A. Shapilov, K. V. Shapilova.	53
Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения/ Е. И. Юнусова, О. В. Данилова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева	56
HPV infection and pregnancy. Features of diagnostics and management tactics/ E. I. Yunusova, O. V. Danilova, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, Z. Sh. Garaeva	56
Под стекло	60
Under the glass	60
Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП/ В. М. Трепилец, Л. Г. Хачатрян, О. В. Быкова.	62
Features of clinical course of symptomatic focal epilepsy in children with hemiparetic cerebral palsy/ V. M. Trepilets, L. G. Khachatryan, O. V. Bykova	62
Динамика активности персистирующих инфекций/ Е. И. Шабельникова, В. С. Сухоруков, Е. А. Ружицкая, А. В. Семенов, М. В. Кушнарева.	68
Dynamics of persistent infection activity in children/ E. I. Shabelnikova, V. S. Sukhorukov, E. A. Ruzhitskaya, A. V. Semenov, M. V. Kushnareva	68
Влияние раннего стационарного реабилитационного этапа на прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром/ Е. А. Никитина, Е. Н. Чичерина, О. С. Елсукова	72
Effect of the early stationary rehabilitation stage on prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus who were exposed to acute coronary syndrome/ E. A. Nikitina, E. N. Chicherina, O. S. Elsukova	72
Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы/ Е. В. Надей, В. И. Совалкин, Г. И. Нечаева, В. В. Гольяпин, Е. Н. Логинова	76
Trigger factors of comorbid allergic bronchial asthma formation/ E. V. Nadey, V. I. Sovalkin, G. I. Nechaeva, V. V. Golyapin, E. N. Loginova	76
Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых/ К. Е. Зоткина, О. М. Лесняк	80
Hypophosphatasia and its role in bone pathology in adults/ K. E. Zotkina, O. M. Lesnyak	80
Функциональные гастроинтестинальные расстройства в определении Римских критериев IV и некоторые лечебные подходы, зависящие от этого/ О. Н. Минушкин, Т. Б. Топчий	84
Functional gastrointestinal disorders In Rome IV definition and some associated therapeutic approaches/ O. N. Minushkin, T. B. Topchy.	84
Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц/ Н. А. Малышев, Н. И. Львов, О. В. Мальцев.	89
Assessment of efficiency and safety of complex therapy of acute adenoviral diseases in young people/ N. A. Malyshev, N. I. Lvov, O. V. Maltsev	89
Последипломное образование	95
Postgraduate education.	95

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

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)

Упрощение порядка установления инвалидности

Упрощение порядка установления инвалидности, а также введение заочной формы медицинского освидетельствования позволят повысить эффективность использования возможностей медико-социальной экспертизы для дальнейшей реабилитации граждан с ограниченными возможностями. Такое мнение высказал эксперт Народного фронта по делам инвалидов, научный руководитель и председатель правления Национального центра проблем инвалидности Александр Лысенко. Он подчеркнул, что перечень заболеваний, при которых уже при первичном освидетельствовании можно будет устанавливать инвалидность бессрочно, был составлен и детально проработан экспертами ОНФ на основе опроса родителей детей-инвалидов.

По словам Лысенко, эксперты Народного фронта неоднократно поднимали вопрос о необходимости пересмотра классификации и критериев установления инвалидности, о необходимости глубокого анализа причин отказов в установлении инвалидности, особенно детям, а также о ликвидации бюрократических барьеров в процессе освидетельствования граждан в учреждениях медико-социальной экспертизы (МСЭ). Ситуация в целом постепенно улучшается, сказал он. Переломным моментом стали поручения Президента России, лидера ОНФ Владимира Путина по итогам встречи с общественными организациями инвалидов. Глава государства поручил определить все случаи, когда инвалидность устанавливается бессрочно при первичном обращении в учреждение МСЭ и найти возможность вносить в индивидуальную программу реабилитации инвалидов изменения без пересмотра группы инвалидности.

Он отметил, что проведенный экспертами ОНФ опрос родителей детей-инвалидов позволил существенно дополнить перечень заболеваний, дающих право установления инвалидности бессрочно или по достижении определенного возраста ребенка. «Список заболеваний был направлен авторам законопроекта, он детально прорабатывался. Этот список будет модернизироваться, изменяться», — отметил эксперт.

Он подчеркнул, что ОНФ постоянно занимается проблемами совершенствования и улучшения качества процедуры освидетельствования граждан в учреждениях медико-социальной экспертизы. «Сегодняшние изменения — это прогрессивный шаг вперед, системные изменения. Это поможет максимально эффективно использовать возможности МСЭ для качественной реабилитации людей с инвалидностью», — резюмировал он.

Напомним, правительство подписало постановление, которое изменяет правила признания лица инвалидом. Значительно расширен перечень заболеваний, где уже при первичном освидетельствовании можно будет установить инвалидность бессрочно и даже заочно.

«Диамобиль» в Нижегородской области: сахарный диабет под контролем

10 апреля 2018 г. в Нижнем Новгороде, в областной клинической больнице им. Н. А. Семашко, состоялся круглый стол, посвященный реализации долгосрочной программы клинко-эпидемиологического мониторинга больных сахарным диабетом (СД) в регионах Российской Федерации с использованием мобильного лечебно-диагностического модуля «Диаметр-центр», инициированной Эндокринологическим научным центром («НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

В рамках круглого стола ведущие российские ученые в области эндокринологии и организаторы здравоохранения Нижегородской области рассмотрели проблемы сахарного диабета. Были обозначены основные векторы оптимизации диабетологической помощи в регионе и отмечена роль своевременного выявления осложнений диабета.

Высокая значимость мобильных медицинских комплексов в здравоохранении была отмечена исполняющим обязанности заместителя губернатора, заместителя председателя правительства Нижегородской области Сергеем Борисовичем Шевченко, который посетил «Диамобиль» и встретился с ведущими специалистами «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В своем приветственном слове, направленном в адрес участников мероприятия, министр здравоохранения Нижегородской области Антон Александрович Шаклунов отметил положительный опыт взаимодействия министерства здравоохранения Нижегородской области и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в том числе и по вопросам клинко-эпидемиологического мониторинга больных сахарным диабетом: «Реализация проекта «Мобильный диабет-центр», начатая в Нижегородской области 14 лет назад, внесла значительный вклад в развитие диабетологической службы региона. Выявленные в результате клинко-эпидемиологического мониторинга региональные особенности распространения данной патологии и ее осложнений позволили разработать основные направления совершенствования организации диабетологической помощи Нижегородской области. Полагаю, что дальнейшая реализация проекта «Мобильный диабет-центр» будет способствовать открытию новых горизонтов для нашей совместной работы».

Перед участниками «круглого стола» выступила директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Марина Владимировна Шестакова, которая напомнила, что первый выезд мобильного диабет-центра в Нижегородскую область состоялся в 2004 г. в рамках реализации федеральной целевой программы «Сахарный диабет», а также обозначила основные направления работы новой экспедиции.

Экспедиция «Диамобиль» с 9 по 20 апреля 2018 г. даст возможность пациентам с сахарным диабетом в Нижегородской области в течение одного дня пройти обследование, позволяющее оценить состояние всех органов-мишеней при СД, возможные риски развития осложнений и их прогрессирования, а также получить высококвалифицированную медицинскую помощь от ведущих специалистов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рекомендации по питанию, самоконтролю и коррекции терапии.

Оставим эпилепсию в прошлом? Выход есть!

Ежегодно в конце марта внимание общества направлено на одно из самых распространенных неврологических заболеваний. Речь идет об эпилепсии — болезни, которая проявляется внезапным возникновением приступов, вызванных чрезмерной активностью нейронов головного мозга. Приступы различаются по степени тяжести — от кратковременных отклонений сознания или мышечных подергиваний до интенсивных продолжительных сокращений мышц, потери мышечного тонуса.

Во всем мире в феврале и марте отмечаются две даты, непосредственно связанные с данным заболеванием. Одна из них — второй понедельник февраля, Международный день борьбы с эпилепсией, внесенный в календарь более чем 120 стран по инициативе Международного бюро по эпилепсии и Международной лиги против эпилепсии. Этот день призван повысить осведомленность населения о столь распространенном в мире хроническом заболевании нервной системы, которым страдают люди независимо от возраста и социального статуса.

«Фиолетовый день», ежегодно отмечаемый 26 марта, был придуман в 2008 г. девятилетней Кессиди Меган из Канады, которой был поставлен диагноз «эпилепсия». Девочка хотела развеять мифы о своей болезни.

Олег Беляев, врач-невролог, эпилептолог, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, проводивший исследование на тему «Оценка осведомленности об эпилепсии среди студентов», констатировал: «Несмотря на общую осведомленность, остаются ошибочные социальные стереотипы по отношению к пациентам с эпилепсией. Зачастую людей, которые с помощью качественного медицинского лечения добились ремиссии, не берут на желаемую работу, им сложно добиться определенных социальных высот. В частности, российское законодательство даже пациентам в стадии ремиссии не разрешает водить машину, заниматься преподавательской и актерской деятельностью, быть врачами. Необходимо с самого раннего возраста, буквально со школы, начинать социальную адаптацию не только пациентов, но и их сверстников, объяснять, что люди с эпилепсией, особенно дети, — равные им по своим

правам и возможностям; при необходимости к ним нужно просто относиться внимательнее, не допускать насмешек, не бояться общения с ними».

В Москве проводится бесплатная вакцинация против ротавируса

Департамент здравоохранения города Москвы сообщает, что в столице в 2018 г. проводится вакцинация против ротавирусной инфекции (РВИ) детей первого года жизни. В рамках Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям данная вакцинация является бесплатной для детей в возрасте до 8 месяцев, проживающих и зарегистрированных в г. Москве. Пройти вакцинацию можно в детских поликлиниках государственной системы здравоохранения города.

РВИ — распространенный тип вируса, который является крайне опасным для детей. Одна из основных проблем РВИ — тяжесть первых случаев заболевания, которым в большей степени подвержены дети младенческого возраста. Практически каждый ребенок по достижении 2 лет переносит как минимум один эпизод РВИ. По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире от РВИ умирает более 500 тыс. детей.

Вакцинация против РВИ проводится в рамках национального календаря профилактических прививок более чем в 90 странах мира. Эффективность такой вакцинации в отношении предотвращения тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов составляет 98%, а безопасность подтверждена в исследованиях с участием более 68 тысяч детей. Более чем 10-летний опыт применения вакцины против РВИ в зарубежных странах показывает снижение заболеваемости РВИ на 79–94%.

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, главный эпидемиолог Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова: «Ротавирусная инфекция находится в центре внимания специалистов здравоохранения во всем мире. Неутешительны данные статистики: сегодня РВИ — это самая частая причина тяжелых гастроэнтеритов у детей младше 5 лет. Диарея — вторая причина смертности детей после пневмонии, а среди случаев диареи, в свою очередь, около половины вызваны ротавирусом. Высокий уровень смертности от РВИ, наиболее характерный для развивающихся стран, достигает почти 82% от всех смертельных случаев от РВИ на планете. В России общая заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) традиционно остается на высоком уровне и устойчиво занимает 3–4 место среди инфекционных заболеваний у детей. В 2017 г. заболеваемость ротавирусной инфекцией составила 80,89 на 100 тыс. населения, при этом в группе детей до года — 1051,15 на 100 тыс. детей, а в возрасте 1–2 года — 1301,41 на 100 тыс. детей, зарегистрировано 4 случая со смертельным исходом».

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одинаковый уровень распространенности ротавируса в странах с высоким и низким уровнем санитарных условий подтверждает высокую контагиозность этого вируса и невозможность бороться с ним только гигиеническими мерами. ВОЗ настоятельно рекомендует включение вакцины против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации всех стран мира.

Участники совещания в Минздраве признали эффективную работу страховщиков в системе ОМС

Участники состоявшегося 5 апреля совещания в Минздраве России под председательством министра здравоохранения Скворцовой Вероники Игоревны признали эффективную работу страховщиков в системе ОМС и деятельность страховых представителей.

Как сообщил по итогам совещания вице-президент Всероссийского союза страховщиков (ВСС) Дмитрий Кузнецов, в ходе обсуждения было признано, что страховые представители — один из центральных элементов в системе пациентоориентированной модели здравоохранения, защищающих интересы и права гражданина при получении им медицинских услуг,

сопровождающих его и решающих его проблемы; связующее звено между застрахованным, медицинским учреждением, территориальным фондом ОМС и органами организации здравоохранения. «Значимость страховых медицинских организаций (СМО) огромна, другой жизни системы, альтернативы этой модели не существует, согласились участники совещания», — отметил Д. Кузнецов.

При запуске проекта по внедрению института страховых представителей министр здравоохранения указала на то, что развитие персонализированной медицины подразумевает активное партнерство врача и пациента, основанное в том числе и на ответственном отношении человека к своему здоровью. Важную роль в формировании такого отношения должны сыграть СМО, которые должны стать реальными защитниками пациентов в процессе преобразований системы ОМС.

На текущий момент в РФ работает более 8 тыс. страховых представителей всех уровней, взаимодействие с которыми возможно практически всеми доступными для застрахованных способами, позволяющими получить совет и консультацию в минимальные сроки, указал Д. Кузнецов.

Научный подход к отказу от курения

Все мы знаем, что курение это — бесспорный вред. Тем не менее, у каждого курильщика есть своя причина, а то и несколько, почему он не может бросить курить. Кто-то верит в то, что так он снимает стресс, кто-то боится набрать вес, а некоторые и вовсе считают, что резкий отказ от курения опасен для здоровья. Но только полный отказ от курения сможет улучшить здоровье — согласно последним исследованиям даже одна сигарета в день повышает риск развития инсульта и ишемической болезни сердца, безопасного уровня курения не существует.

Существует огромное количество способов отказа от курения, некоторые из них более эффективные, другие — менее. Но врачи рекомендуют выбрать именно тот метод, в котором курильщик уверен больше всего и который ему максимально подходит.

1. «Одним махом». Порядка 75% бросающих курить делают это без постоянной помощи — они не прибегают к помощи специалистов, препаратов или каких-либо медицинских изделий. Несмотря на «популярность» метода, его нельзя назвать эффективным — только 4–7% курильщиков могут довести дело до конца.

2. Поведенческая терапия. Данный метод основан на активной работе со специалистом по когнитивной-поведенческой терапии и совместном поиске пути к полному отказу от курения. Вместе со специалистом курильщик ищет так называемые «триггеры» — ситуации, в которых человек испытывает особенно острую жажду никотина, затем составляется план по исключению «триггеров» из жизни курильщика.

3. Заместительная терапия. Все мы слышали о никотиновой жвачке, пластырях, леденцах, спреях и других формах альтернативного употребления никотина, все это — никотин-заместительная терапия (НЗТ). Такой вид терапии поставляет никотин в организм не через табак, а другим способом. НЗТ обычно сочетается с поведенческой терапией и серьезной поддержкой близких. Во многих случаях люди перестают курить и переходят на препараты никотина. Но врачи говорят о том, что при такой терапии никотиновая зависимость может остаться, изменится лишь ее форма. Для окончательного отказа необходимо будет постепенно сократить потребление никотина, вплоть до полного отказа.

4. Инновационные препараты. Существует современная терапия для отказа от курения, которую может назначить врач. Например, инновационные препараты для лечения никотиновой зависимости без содержания никотина, которые блокируют особые рецепторы в мозгу, и постепенно зависимость уходит, при этом не вызывая столь сильного синдрома отмены, который так пугает курящего человека.

5. Комбинированный подход. Использование нескольких методов может значительно повысить шансы на успех. Например, инновационная и поведенческая терапии сработают лучше, чем только посещение психолога. Но каждую комбинацию необходимо индивидуально обсуждать с врачом.

Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дорсопатий

В. П. Смирнов*, ¹

Н. А. Литвинова**

В. П. Жуков***, доктор технических наук, профессор

И. П. Игошин***, кандидат физико-математических наук

И. В. Васин[#]

Е. И. Копилов^{##}

* ОБУЗ КинЦРБ, Кинешма

** ФГБОУ ВПО МГИУ, Кинешма

*** ФГБОУ ВО ИГЭУ им. В. И. Ленина, Иваново

ОБУЗ ИОГВ ДЗИО, Иваново

ОБУЗ ИОКБ, Иваново

Резюме. Исследована возможность улучшения результатов лечения дорсопатий с применением запатентованного пункционного метода диагностики и лечения внутридисковой гипертензии.

Ключевые слова: боль, дорсопатия, остеохондроз, протрузия, грыжа.

Abstract. Possibility to improve results of dorsopathy treatment using patented paracentetic method of diagnostics and treatment of intracartilage hypertension was studied.

Keywords: pain, dorsopathy, osteochondrosis, protrusion, hernia.

Дегенеративно-дистрофическое повреждение межпозвонкового диска (МПД) может проявляться симптомной/асимптомной грыжей диска или типичной ишиалгией. Около трети всех пациентов с грыжей диска нуждаются в госпитализации, а пятая часть в оперативном лечении. Неспецифическая боль в нижней части спины зачастую также связана с повреждением межпозвонкового диска, и медико-социальная значимость данной проблемы остается на высоком уровне [1].

Считается, что дегенеративно-дистрофическому процессу в межпозвонковом диске предшествует повреждение, инициирующее каскад патологических реакций, сначала в концевой пластинке с последующим распространением на пульпозное ядро [2]. Первые изменения матрикса происходят в центре ядра и включают фрагментацию протеогликанов с последующим снижением их концентрации, а также уменьшением количества свя-

занной воды и числа жизнеспособных хондроцитов. Механические последствия дегенерации межпозвонкового диска включают потерю высоты и сегментарную нестабильность, увеличение нагрузки на фасеточные суставы, что в результате приводит к подвывихам и изменениям хряща суставных поверхностей, то есть остеоартрозу [3].

Ведущим симптомом дегенеративно-дистрофических изменений в МПД и в позвоночнике в целом является боль. В нормальном МПД человека нервные окончания можно найти только на периферии внешнего фиброзного кольца. Однако в сильно измененных дисках нервы могут проникать даже в пульпозное ядро — в этом случае дегенерация диска сопровождается болевым синдромом. Патфизиологические механизмы, приводящие к прогрессированию изменений в МПД и межпозвонковых суставах, включают повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и других медиаторов воспаления, разрушающих межклеточную матрицу диска, угнетающих продукцию протеогликанов и стимулирующих патологический ангио- и нейрогенез.

Целью данного исследования было улучшение результатов лечения дорсопатий с применением запатентованного пункционного метода диагностики и лечения внутридисковой гипертензии.

Материалы и методы исследования

С 2014 г. под нашим наблюдением находились 159 больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, осложненным корешковым и дискогенным болевым синдромом. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены протрузии или грыжи с подвязочными фрагментами, подлежащие минимально инвазивному хирургическому лечению без открытой дискэктомии. Всем больным под контролем внутридискового давления (ВДД) (патент № 2527909 «Способ измерения внутридискового давления при заболеваниях и повреждениях позвоночника» от 14.07.2014 г.) проведена пункционная нуклеопластика с последующим введением Алфлутопа (патент № 2576447 «Способ лечения внутридисковой гипертензии при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника» от 05.02.2016 г.), а также 10 боль-

¹ Контактная информация:
vsmir5@mail.ru

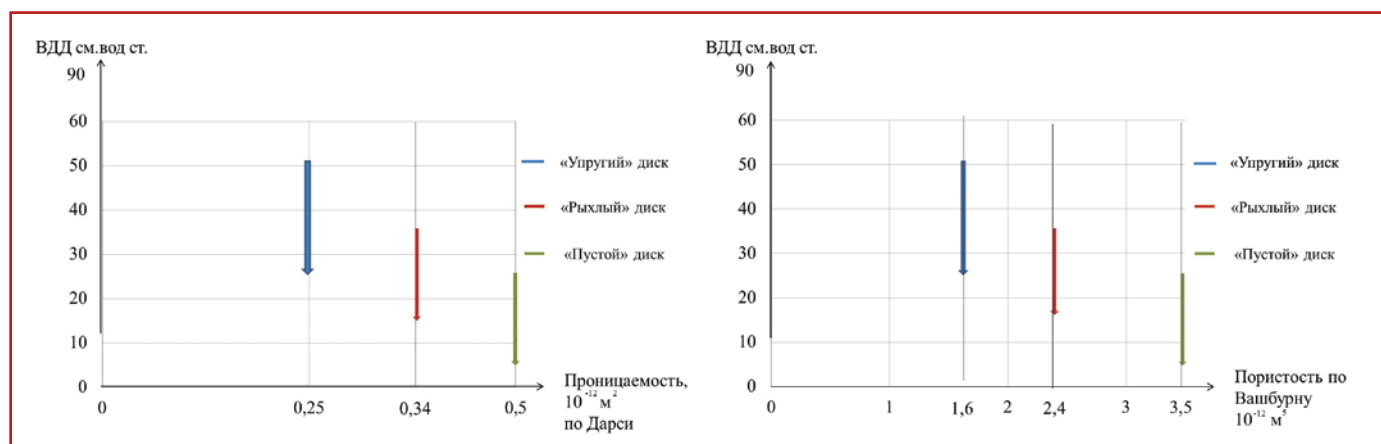


Рис. 1. Гистограмма при коррекции внутридисковой гипертензии (купирование болевого синдрома)

ным с внутридисковым введением Алфлутопа при гидродискэктомии.

Для построения модели пульпозного ядра МПД использовалась трехфазная структура, состоящая из коллагеновых волокон, агрегатов протеогликанов и воды. Нами предполагается, что эта структура организована следующим образом: коллагеновые волокна и агрегаты протеогликанов образуют упругую пористую среду, в которой может содержаться и перемещаться вода. Такая среда характеризуется пористостью и проницаемостью.

Изменение протеогликановых агрегатов приводит к уменьшению упругости пульпозного ядра МПД и сопровождается переходом воды из связанного в свободное состояние. Увеличение количества свободной воды в МПД является причиной внутридисковой гипертензии, которая является индикатором и одной из причин боли при дорсопатиях.

Для стабилизации дегенеративно-дистрофических процессов нами применялся хондропротектор Алфлутоп.

Алфлутоп — оригинальный, не имеющий дженериков инъекционный хондропротектор, представляющий собой экстракт из четырех видов мелкой морской рыбы, содержащий гликозаминогликаны, в том числе глюкоуроновую кислоту, хондроитина-4 и -6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы. Препарат обладает хондропротективным, противовоспалительным и антиоксидантным действием, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Его хондропротективное действие связано с усилением пролиферации хондроцитов, угнетением активности гиалуронидазы на 83%, фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) — независимого фактора деструкции на 56%, агреканазы и дру-

гих ферментов, принимающих участие в разрушении межклеточного матрикса, в результате чего происходит нормализация биосинтеза гиалуроновой кислоты, коллагена II типа и структурных протеогликанов. Алфлутоп тормозит биосинтез провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 на 16% и ИЛ-8 на 35%. Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно увеличивая показатели гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани (по данным МРТ) [4–6].

Введение Алфлутопа непосредственно в очаг дистрофически измененного МПД увеличивает эффективность и надежность действия препарата, пролонгирует выработку полноценных протеогликанов.

Использованные параметры для оценки выраженности дегенеративных процессов в диске: высота МПД, данные бародискометрии (измерение ВДД1 у фиброзного кольца, ВДД2 в центре пульпозного ядра до декомпрессии диска и у фиброзного кольца ВДД3 после декомпрессии диска с целью выявления разницы изменения давления), оценка болевого синдрома по ВАШ, симптом Ласега, данные МРТ: грыжа, протрузия, состояние замыкательных пластинок и тела позвонка (склероз, Модик I, Модик II) [7].

Результаты

Были выделены три группы больных в зависимости от показателей бародискометрии, пористости, проницаемости.

Первую группу больных составили больные с показателями ВДД 50 см вод. ст. Состояние диска было оценено как «упругий», начало формирования капли при 40 см вод. ст., удаляемая часть диска

имела волокнистую структуру, плотную и упругую. ВДД после операции 20 см вод. ст. Этот тип диска сохраняет способность к восстановлению протеогликанов.

Вторую группу больных составили больные с показателями ВДД 35 см вод. ст. Данный диск охарактеризован как «рыхлый», начало формирования капли при 15–20 см вод. ст. Удаляемая часть диска «ослизненная», содержит много жидкости. ВДД после операции 15 см вод. ст. Способность к восстановлению значительно снижена.

Третью группу больных составили больные с ВДД 20–25 см вод. ст. Состояние диска было охарактеризовано как «пустой», удаляемая часть диска «водянистая», после операции ВДД 5–10 см вод. ст., начало формирования капли при 5–10 см вод. ст.

У пациентов всех трех групп болевой синдром купирован на операционном столе. Внутридисковое введение Алфлутопа в завершение гидродискэктомии предотвращало развитие послеоперационного дискогенного гипертензионного синдрома.

Суть метода лечения заключается в том, что через введенную в диск иглу для пункционной нуклеопластики 11G измеряется ВДД, затем для формирования одностороннего искусственного канала вводится сверло, длиннее иглы на 5–7 мм, и для снижения внутридисковой гипертензии (ВДГ) удаляется до двух мл содержимого диска. Для контроля ВДГ повторно измеряем ВДД и в полость диска вводим 0,3 мл Алфлутопа. Болевой синдром был купирован на операционном столе. Высота уровня физраствора h_1 соответствует гидростатическому давлению свободной жидкости, содержащейся в пульпозном ядре МПД.



Рис. 2. МРТ поясничного отдела позвоночника (до операции)

Показания к нуклеопластике с введением Алфлутопа для лечения внутридисковой гипертензии следующие:

1. Неэффективность консервативного лечения более шести недель.
2. Протрузии и пролапс диска менее 1/3 размера спинномозгового канала.
3. Локальный болевой синдром в поясничном отделе позвоночника.
4. Радикулярный болевой синдром.
5. Наличие у больных соматических сопутствующих заболеваний, значительно повышающих риск традиционных «открытых» операций и создающих условия для более вероятных осложнений в послеоперационном периоде.
6. Поражение дегенеративно-дистрофическим процессом двух и более МПД, грыжевые выпячивания которых целесообразно устранить, так как они являются причиной соответствующей клинической симптоматики.
7. Постдискотомический синдром.
8. Наличие разрывов фиброзного кольца и грыжевых секвестров при отсутствии абсолютных показаний к открытому вмешательству на МПД.

Противопоказания, типичные для нуклеопластик:

- системные инфекции;
- кожная инфекция места предполагаемой пункции;
- применение антикоагулянтов (например, клопидогреля);
- беременность;
- коморбидные состояния, исключающие хирургическое вмешательство.

В ближайшем послеоперационном периоде больным выполнялись 5 паравerteбральных блокад с Алфлутопом с интервалом через 2 дня. При выписке из стационара незначительный нервно-мышечный синдром сохранялся у 12 больных. После снижения

ВДД у больных всех групп болевой синдром купирован: симптом Ласега отрицательный, движение в поясничном отделе позвоночника 80–100%. В дальнейшем больным применялась медикаментозная терапия, ЛФК, массаж, физиопроцедуры, лечебные медикаментозные блокады.

Катамнез через 12 месяцев: хорошие результаты достигнуты у 92% больных, удовлетворительные у 8%.

Для иллюстрации представляем одно из клинических наблюдений.

Больная С., 50 лет, история болезни № 217, поступила с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу, не купируемые медикаментозно.

Безуспешное лечение болевого синдрома в течение трех месяцев. Неврологический статус: гипотрофия четырехглавой мышцы правого бедра, снижен коленный рефлекс справа, гипестезия L3-L4 справа, симптом Ласега 30° справа, сколиоз вправо, движение в поясничном отделе позвоночника 10% от нормы.

МРТ поясничного отдела позвоночника № 67902 ЛДЦ МИБС г. Иваново — дегенеративно-дистрофические изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Секвестрированная грыжа диска L3-L4 (рис. 2).

Диагноз: остеохондроз поясничного отдела позвоночника, фораминальная грыжа диска L3-L4 с болевым корешковым синдромом справа (второй тип диска).

Операция — пункционная декомпрессионная нуклеопластика диска L3-L4 справа под контролем ВДД, с внутридисковым введением Алфлутопа.

Под ЭОП-контролем и местной анестезией Sol. Lidocaini 0,5% — 10,0

в положении «на животе» сделана пункция диска L3-L4 справа иглой 11G. Измерено ВДД — 40 см вод. ст. Через иглу сверлом и костной ложечкой удалено около 2 мл тканей диска, проведена вакуумаспирация. Повторно измерено ВДД, оно снизилось до 25 см вод. ст. Внутрь диска введено 0,3 мл Алфлутопа.

Болевой синдром купирован на операционном столе. Игла извлечена. Осложнений нет. Асептическая наклейка.

Неврологический статус при выписке: симптом Ласега отрицательный, движение в поясничном отделе позвоночника в полном объеме, сохраняется гипестезия L3-L4 справа.

Обследование через 6 месяцев и 2 года.

На контрольной МРТ поясничного отдела позвоночника № 78387 ЛДЦ МИБС г. Иваново: дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Протрузии дисков L2-L3, L3-L4 (рис. 3).

Клинически: статус прежний, как и при выписке.

Эффект от внутридискового введения Алфлутопа подтвержден клинически купированием комбинированного типа боли во время операции и МРТ, а именно ликвидацией протрузии и подвязочной грыжи диска через четыре месяца.

Заключение: протрузии межпозвоночных дисков L2-L3, L4-L5. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника.

Неврологический статус через 2 года: симптом Ласега отрицательный, движение в поясничном отделе позвоночника в полном объеме, сохраняется гипестезия L3-L4 справа (рис. 4). Жалоб нет, ведет активный образ жизни.

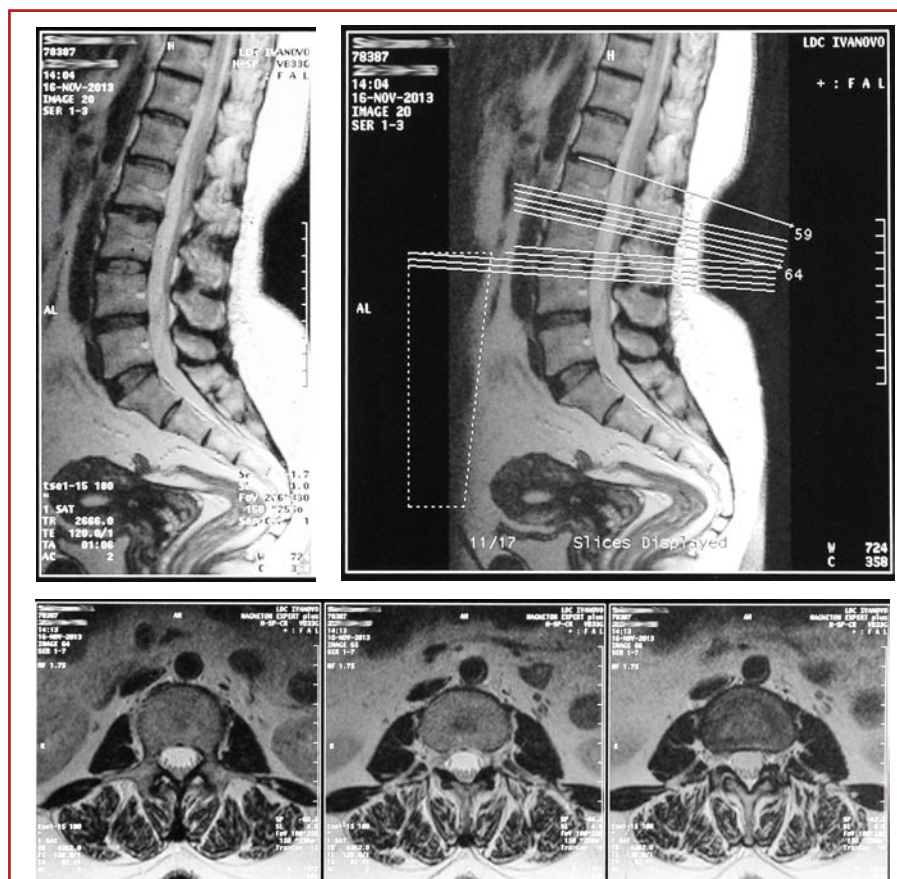


Рис. 3. МРТ поясничного отдела позвоночника (через четыре месяца после операции)

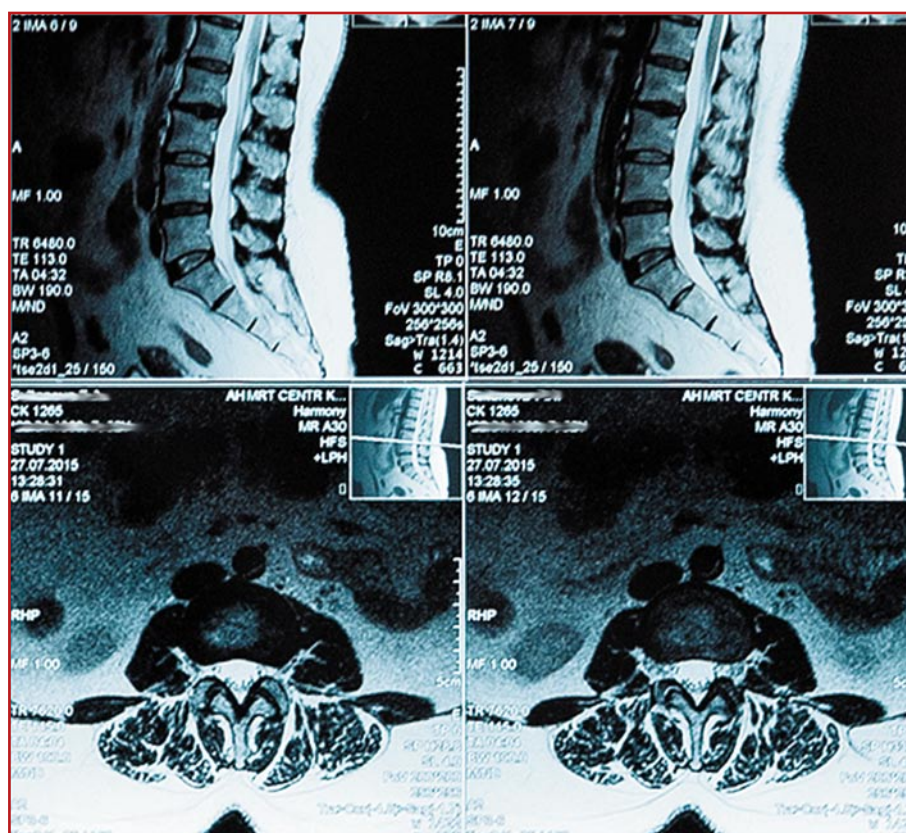


Рис. 4. МРТ больной С. поясничного отдела позвоночника через 2 года после операции

Выводы

- Разработанный нами малоинвазивный способ лечения внутривдисковой гипертензии может проводиться при всех степенях изменений в диске, позволяет прогнозировать послеоперационное течение.
- Дополнительное введение в полость диска Алфлутопа патогенетически обосновано его стимулирующим действием на регенераторные процессы при любом типе межпозвонковых дисков, восстановлением гомеостаза хондроцитов, формированием полноценных агрегатов матрикса, восстановлением гидратированности пульпозного ядра, противовоспалительным действием.
- У больных после гидродискэктомии введение Алфлутопа предотвращало развитие послеоперационной внутривдисковой гипертензии.
- Внутривдисковое введение Алфлутопа безопасно, не вызывает осложнений.
- Применение трехфазной модели может быть использовано как для моделей естественной дегенерации, так и для диагностики и лечения хронического болевого синдрома при дорсопатиях и прогнозирования исходов лечения. ■

Литература

1. Кремер Ю. Заболевания межпозвонковых дисков / Пер. с англ. под ред. В. А. Широкова. М.: МедПресс-Информ, 2015.
2. Adams M. A., Freeman B. J. C., Morrison H. P., Nelson I. W., Dolan P. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration // Spine. 2000; 25: 1625–1636.
3. Buckwalter J. A. Aging and degeneration of the human intervertebral disc // Spine. 1995; 20: 1307–1314.
4. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Pyatigorskaya N. V., Pavlov A. Изменение in vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата «Алфлутоп» // Romanian Biotechnological Letters. 2017, vol. 6, 1, p. 82–99.
5. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Pyatigorskaya N. V., Pavlov A. Хондровосстанавливающее действие препарата «Алфлутоп» in vitro, подтвержденное с использованием линии хондроцитов // Romanian Biotechnological Letters. 2016, vol. 22, № 6.
6. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. Влияние препарата Алфлутоп на некоторые провоспалительные сигнальные факторы in vitro при костно-суставной воспалительной патологии // Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences. 2015, vol. 4, № 2, p. 7–18.
7. Sato K., Kikuchi S., Yonezawa T. In vivo intradiscal pressure measurement in healthy individuals and in patients with ongoing back problems // Spine (Phila Pa 1976). 1999, Dec 1; 24 (23): 2468–2474.

РУССКИЙ ДОКТОР — ЛИДЕРСТВО ОЧЕВИДНО!

Подпишитесь на журнал «Лечащий врач»
и выиграйте подарочный сертификат*!



+7 (495)-212-07-07
Бесплатно по России
8 (800) 333-62-64

www.russiandoc.ru



Предъявите этот листок в магазине «Русский доктор»
и получите скидку 10%. Скидка действительна до 30 июля.

* Количество призов ограничено. Среди подписчиков июня будут разыграны 5 подарочных сертификатов в магазин Русский Доктор номиналом 1000 руб. Оформить подписку на печатную версию журнала можно оплатив квитанцию, оформив подписку на почте или на сайте www.lvrach.ru/subscribe/. Оформить подписку на PDF-версию журнала можно на сайте www.lvrach.ru/subscribe/

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 06 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 2376 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 2018 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 2376 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 2018 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты. Подписка производится с любого месяца текущего полугодия. Цены действительны до 31 декабря 2018 г.



Реклама

Доказательная база фармакопунктуры, выполняемой биорегуляционным препаратом

Л. Г. Агасаров¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Кузьмина, кандидат медицинских наук

ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

Резюме. Работа направлена на усиление научной доказательности использования фармакопунктуры — метода, объединившего возможности рефлексотерапии и биорегуляционной медицины. Наблюдаемое в процессе фармакопунктуры препаратом сложение рефлекторного и медикаментозного компонентов обеспечило результативность и долговременность воздействия. Клинические данные хорошо согласовывались с результатами объективного обследования.

Ключевые слова: рефлексотерапия, фармакопунктура, комплексные биорегуляционные препараты, дорсопатии, термография, реовазография, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Abstract. The work is aimed at strengthening scientific evidence of the use of pharmacopuncture — a method which combines the possibilities of reflexology and bioregulatory medicine. The combination of the reflex and medicament components observed during the pharmacopuncture by the drug ensured the effectiveness and long-term impact. Clinical data were in good agreement with the results of the objective examination.

Keywords: reflexotherapy, pharmacopuncture, complex bioregulation remedies, dorsopathies, thermography, rheovasography, somatosensory evoked potentials.

Отдельные направления традиционной или, иначе, комплементарной медицины нередко вызывают нарекания в части научной обоснованности наблюдаемых эффектов. Иначе говоря, речь идет о низком уровне доказательности использования данной системы, причем посыл в первую очередь касается гомеопатии. В меньшей степени это положение распространяется и на рефлексотерапию, являющуюся медицинской специальностью. С целью ответа на ряд подобных вопросов мы сосредоточили внимание на оригинальном способе рефлексотерапии — фармакопунктуре, как раз объединяющей возможности рефлексотерапии и гомеопатии.

Под фармакопунктурой (синоним — биопунктура) подразумевается метод, базирующийся на введении медикаментов, преимущественно содержащих низкие дозы активных компонентов, в область точек рефлексотерапии [1]. Данный способ, предложенный в 50-х годах прошлого столетия, сегодня официально включен в реестр знаний и умений рефлексотерапевта. При этом

принципиально важно, что по результативности фармакопунктура выходит за рамки простой суммы физического и медикаментозного звеньев [2]. Однако механизмы метода раскрыты далеко не полностью: в частности, наблюдаемое потенцирование эффектов пытаются связать с взаимодействием точки и гомеопатического препарата [4], что, в свою очередь, открывает простор для научных спекуляций.

В рамках уточнения этого и ряда других вопросов была выполнена серия работ, раскрывающих возможности фармакопунктуры с применением комплексных гомеопатических средств. Объектом исследования явились пациенты с дорсопатией на пояснично-крестцовом уровне, а в качестве агентов были выбраны препараты Дискус композитум [6], Плацента композитум [3], Цель Т [5]. В ходе этих работ была подтверждена эффективность технологии, однако вопрос контакта препарата и точки, по принципу «ключ к замку», остался не решенным. Кроме того, авторы избегали имитации фармакопунктуры в виде плацебо (как недостаточно результативного), что вызывало естественные нарекания в отсутствие должной доказательности.

В противовес этому настоящее исследование, с использованием той же «моде-

ли» дорсопатий, направлено на подтверждение необходимости использования плацебо-контролируемых исследований в области рефлексотерапии и, в частности, фармакопунктуры.

Материал, методы обследования и лечения

Под наблюдением находился 121 пациент (54 женщины и 67 мужчин) в возрасте от 26 до 52 лет с дорсопатией на пояснично-крестцовом уровне в фазе затянувшегося обострения.

Методы исследования

Неврологическое обследование пациентов было дополнено оценкой уровня боли, с использованием Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Параллельно выполняли психологическое тестирование, применяя метод «Многостороннего исследования личности» (МИЛ). Температурный рисунок пояснично-крестцовой области и нижних конечностей определяли с помощью прибора «AGA-782» фирмы AGEMA. Пульсовое кровенаполнение голеней и стоп оценивали посредством тетраполярной реовазографии (аппарат «Биосет-6001»). Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) регистрировали на аппарате «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» фирмы «Нейрософт».

¹ Контактная информация:
lev.agasarov@mail.ru

Сравнительная результативность примененных вариантов коррекции

Таблица 1

Лечебные группы	Состояние							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я (30)	5	16,6	11	36,7	13	43,4	1	3,3
2-я (31)	4	12,9	12	38,7	15	48,4	—	—
3-я (30)	10	33,3	11	36,7	8	26,7	1	3,3
4-я (30)	10	33,3	10	33,3	10	33,4	—	—
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2} = 0,82$ ($p > 0,05$); $\chi^2_{1,3} = 12,9$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{1,4} = 12,2$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{2,3} = 13,5$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{2,4} = 10,3$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{3,4} = 2,84$ ($p > 0,05$)							
Примечание. В скобках — количество наблюдений.								

Методы лечения

Пациенты, путем рандомизации, были разделены на четыре группы, в которых на фоне стандартной терапии применяли различным образом многокомпонентный препарат Цель Т и физиологический раствор. (В качестве справки, хондропротектор Цель Т в случае непродолжительного применения обеспечивает анальгетическое, трофостимулирующее и умеренное сосудистое влияние.)

В двух первых группах выполняли внутримышечные инъекции: в 1-й группе (30 пациентов) вводили препарат Цель Т в объеме 2,2 мл, во 2-й (30 лиц) — ту же дозу физиологического раствора в качестве плацебо. В 3-й группе (30 человек) препарат Цель Т инъецировали в область 6–8 точек рефлексотерапии, расположенных в зоне поясницы и нижних конечностей, по 0,3 мл вещества на локус. В 4-й группе (31 наблюдение) использовали ту же технику, но с применением физиологического раствора. Последнюю технику, отличающуюся изолированным рефлекторным влиянием, рассматривали как усложненное плацебо. Лечебный курс во всех группах состоял из 10 процедур, выполняемых через день.

При оценке эффективности лечебных методик выделяли позиции «значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение». Катамнестический анализ, с оценкой устойчивости достигнутых результатов, проводили по истечении полугодия.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов исследования в рамках программы Statistica for Windows v. 7.

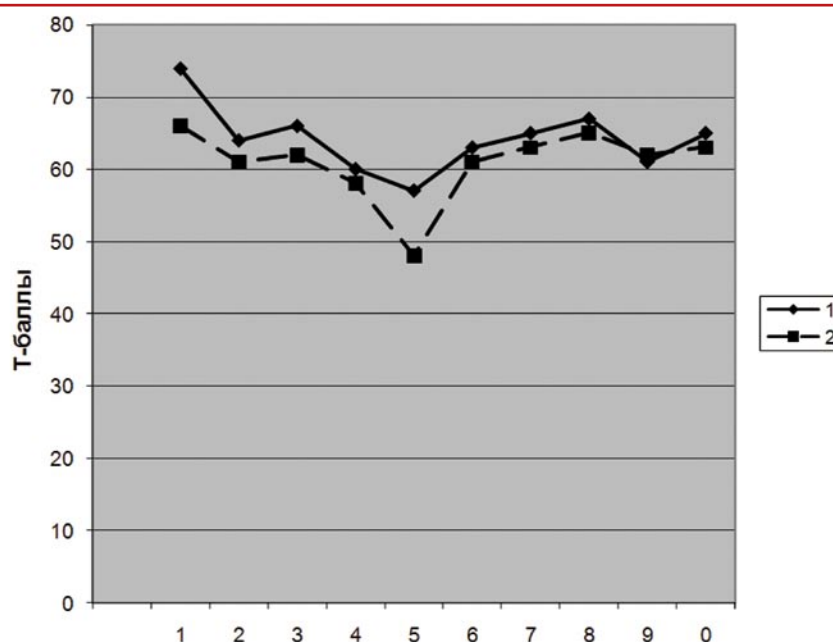
Результаты исследования

В ходе осмотра рефлекторные проявления дорсопатии были установлены в 63, а радикулярные — в 58 наблюдениях. Клинический диагноз был подтвержден данными рентгенографии и в ряде случаев — томографии. В клинической картине, помимо характерного вертебрального синдрома, у двух третей пациентов пре-

Регресс интенсивности болевых ощущений согласно показателям ВАШ (М ± m)

Таблица 2

Группы	Уровень болевых ощущений (в см)	
	До лечения	После лечения
1-я группа	6,22 ± 0,54	3,88 ± 0,33*
2-я группа	6,19 ± 0,69	3,79 ± 0,30*
3-я группа	6,20 ± 0,59	1,33 ± 0,31*#
4-я группа	6,22 ± 0,61	1,41 ± 0,28*#
Примечание. * Достоверность изменений в процессе лечения; # достоверность различий между введением препарата и физиологического раствора.		



Обозначения: 1, 2 — уровень показателей; 1 — исходный, 2 — после лечения. По оси абсцисс — шкалы МИЛ; по оси ординат — их выраженность в Т-баллах.

Рис. Динамика усредненных показателей МИЛ пациентов с улучшением состояния

валировал сосудистый компонент. При этом средняя интенсивность боли, одной из ведущих жалоб пациентов, составила $6,5 \pm 0,3$ балла по шкале ВАШ.

По результатам психологического обследования у 72% больных наблюдались устойчивые изменения, с преобладанием астеноневротического расстройства. Эти сдвиги нашли отражение в усредненном профиле МИЛ: пик по 1-й шкале, достигающий 75 Т-баллов (достоверно по отношению к контролю), и уме-

ренный подъем по 6–8 позициям фиксировали сосредоточенность на соматических жалобах.

Согласно данным термографии, у 62% больных было выявлено снижение локальной температуры в области нижних конечностей, преимущественно с «пораженной» стороны. Нарастание при этом изменений в дистальном направлении — до Δt $1,3 \pm 0,04$ градуса Цельсия ($p < 0,05$) подтверждало сосудистое спастическое реагирование. Эти сведения согласовыва-

Таблица 3

Сопоставимые изменения термоасимметрии голеней больных с нейрососудистыми нарушениями ($M \pm m$)

Попарно объединенные группы	Выраженность асимметрии ($\Delta t^{\circ}C$)	
	Исходно	После лечения
Внутримышечные инъекции	$1,35 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,12$
Фармакопунктура	$1,38 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,09^*$

Примечание. * Достоверность изменений в процессе лечения.

Таблица 4

Наличие рецидивов заболевания в группах больных

Группы	Число наблюдений	Количество обострений	
		Абс.	%
1-я группа	22	5*	23
2-я группа	26	11	42
3-я группа	25	5*	20
4-я группа	22	10	45

Примечание. * Достоверность ($p < 0,05$) различий между группами 1 и 2, 3 и 4.

лись с результатами реовазографии в виде ограничения пульсового кровенаполнения голеней и стоп «пораженной» стороны ($p < 0,05$ по отношению к контролю) на фоне спастического состояния артерий среднего и мелкого регистра. Анализ ССВП пациентов с радикулопатиями отразил разницу ($p < 0,05$) в характеристиках «здоровой» и «пораженной» сторон, свидетельствуя о нарушении проводимости по дистальному отрезку (смещение пика P19), а также замедленности спинального (N21) и церебрального ответов (P40).

Учет проявлений вертеброгенного процесса позволил перейти к анализу лечебной фазы, по завершении которой установлено преимущество обеих групп фармакопунктуры. Выявленные здесь положительные сдвиги достоверно превосходили изменения показателей в группах, где искомые вещества вводили внутримышечно (табл. 1).

При этом в группах фармакопунктуры среднее число процедур, необходимых для достижения устойчивого эффекта, составило 4,5 в случае рефлекторных и 6,4 — корешковых проявлений. Для достижения сходного результата в группах внутримышечных инъекций потребовалось 7,5 процедур при рефлекторных и 9,1 — при радикулярных синдромах. Фармакопунктура препаратом или физиологическим раствором также достоверно ($p < 0,05$) превосходила анальгетические возможности внутримышечного использования обоих агентов (табл. 2).

Клинические характеристики были дополнены результатами объективного анализа. Так, подтверждена зависимость регресса психопатологических проявлений от достигаемого неврологического эффекта. 59% больных в группах фармакопунктуры (против 34% пациен-

тов групп внутримышечных инъекций) отметили редукцию признаков астении. При этом усредненный профиль МИЛ пациентов с улучшением состояния характеризовался снижением пика по 1-й шкале (с 75 до 62 Т-баллов, $p < 0,05$) и оптимизацией соотношения позиций правой части теста, что нашло отражение в расположенном ниже рисунке.

Изменения электрофизиологических показателей также соответствовали динамике клинических показателей. В частности, в группах внутримышечных инъекций отмечены незначительные сдвиги гипотермии, тогда как в случае фармакопунктуры положительные изменения носили достоверный характер (табл. 3).

Реографические показатели также подтвердили приоритет обоих вариантов фармакопунктуры в нормализации регионального сосудистого фона. Данные ССВП оказались, к сожалению, менее информативными в виде отсутствия статистической закономерности сдвигов.

В целом представленные данные указывают на терапевтическое преимущество фармакопунктуры обоими агентами, объясняемое противоболевым, трофостимулирующим и сосудистым механизмами технологии. При этом сопоставимость эффектов в выделенных группах свидетельствует о превалировании на данном этапе неспецифических рефлекторных влияний.

Однако выполненный по истечении полугодия катamnестический анализ отразил разнонаправленную динамику достигнутых результатов. Так, в 1-й и 3-й группах (внутримышечные инъекции и фармакопунктура препаратом) обострения дорсопатии фиксированы в 23% и 20% наблюдений соответственно. Напротив, в группах плацебо рецидивы были отмечены у достоверно большего количества пациентов (табл. 4).

Соответственно, в группах использования препарата, особенно путем фармакопунктуры, нарастание основной неврологической симптоматики было нерезким, тогда как в других группах отмечено нарастание клинических проявлений.

Уровень психического статуса пациентов в этом периоде соответствовал степени неврологического благополучия — компенсированное течение дорсопатии, характерное для групп применения препарата, обеспечивало устойчивость благоприятных прогнозов развития болезни. Относительная стабильность термографических и реографических показателей в случае фармакопунктуры препаратом также свидетельствовала в пользу преимуществ данного подхода.

Обсуждение

Подтверждено, что фармакопунктура препаратом обеспечивает достижение быстро наступающего и долговременного эффекта. Этот факт свидетельствует в пользу потенцирования рефлекторного и медикаментозного звеньев технологии, с учетом разных точек их приложения. С другой стороны, кратковременность положительных реакций в ответ на подобное использование физиологического раствора объясняется его исключительно рефлекторным влиянием.

Полученные данные свидетельствуют и об отставленном действии внутримышечного применения препарата, что, до известной степени, подтверждается малым числом обострений в отдаленном периоде. И основное — в работе решена задача необходимости использования плацебо в исследованиях, посвященных вопросам рефлексотерапии и, в частности, фармакопунктуры. ■

Литература

1. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
2. Агасаров Л. Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.
3. Болдин А. В. Эффективность использования фармакопунктуры препаратом Плацента композитум при вертеброгенных нейрососудистых синдромах // Биологическая медицина. 2006, № 1. С. 54—58.
4. Керсиот Я. Клиническое руководство по биопунктуре / Пер. с англ. 2013. 224 с.
5. Журавлев В. А., Агасаров Л. Г. Технологии лечения больных с поясничными дорсопатиями // Мир здоровья. М., 2009. С. 9—10.
6. Путилина Н. Е. Фармакопунктура как метод оптимального применения комплексного гомеопатического препарата Дискус композитум в восстановительной коррекции нейровертеброгенных синдромов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.

Zeel[®] T

Цель[®] T

Эффективная комплексная терапия артрозов различной этиологии на основе природных компонентов

Многокомпонентный препарат Цель Т, включающий 14 компонентов природного происхождения, показан для терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточного периаартрита¹. Препарат обеспечивает комплексное противовоспалительное действие, питает, ремоделирует и регенерирует суставной хрящ, препятствуя его васкуляризации².

- Доказанное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации¹⁻³
- Эффективность препарата и хороший профиль безопасности (в т.ч. в сравнении с НПВП) доказаны в многочисленных клинических исследованиях¹⁻³
- По эффективности не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности²
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также возможна монотерапия в качестве альтернативы традиционным средствам^{1,3}
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным потребностям пациента

1. Wodick RE, Steininger K, Zenner S. The biological treatment of articular affections – results of a study conducted with 498 patients. *Biologische Medizin*. 1993;3:127-135
2. Jäggi R, Würzler LJ, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004 Apr;53(4): 150 -7
3. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biológica* 2000;13(4):2 109-113



ЦЕЛЬ Т Регистрационный номер П N011685/01 : таблетки для рассасывания гомеопатические. Регистрационный номер П N011685/02, мазь для наружного применения гомеопатическая. Регистрационный номер П N011685/03: раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Показания к применению: Мазь и таблетки - артрозы, в том числе гонартрозы, спондилоартроз, плечелопаточный периаартрит. Раствор для инъекций - в комплексной терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточных периаартритов. Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, возраст до 12 лет (мазь) и до 18 лет (таблетки и раствор для в/м введения) в связи с недостаточностью клинических данных. Мазь: заболевания кожи, нарушения целостности кожных покровов в местах нанесения мази, повышенная чувствительность к эмульгирующему цетилстеариловому спирту. Таблетки - недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Применение при беременности и лактации: применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача. Способ применения и дозы: Раствор для в/м введения: Если не назначено иначе, вводить внутримышечно по 2,2 мл (содержимое 1 ампулы) 2 раза в неделю. Доза, кратность приема и длительность курса лечения назначается врачом. Средний курс лечения составляет 4-5 недель. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом. Мазь: Если не прописано иначе, взрослым и детям старше 12 лет нанести 4-5 см мази на кожу в области болезненных суставов и втирать легкими движениями 2-3 раза в день. Возможно наложение марлевой повязки. Курс лечения при артрозах - 5-10 недель, при спондилоартрозе и плечелопаточном периаартрите - около 4 недель. Таблетки: По 1 таблетке 3 раза в день, таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения: при артрозах и гонартрозах - 5-10 недель, при спондилоартрозе и плечелопаточном периаартрите - около 4 недель.



Биологише Хайльмитель
Хеель ГмБХ, Германия
www.heel-russia.ru
www.heel.com

Хеель РУС
115035, Москва,
Комодамианская наб. 52 стр.3

-Heel
Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Семейная цервикальная дистония, описание клинического случая

В. А. Суворова*, ¹

К. С. Комшина*

Е. А. Антипенко*, доктор медицинских наук, профессор

Д. В. Седышев**, кандидат медицинских наук

А. В. Густов*, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО НижГМА МЗ РФ, Нижний Новгород

** ГБУЗ НОКБ им. Семашко, Нижний Новгород

Резюме. Представлено клиническое описание семьи, в которой на протяжении трех поколений прослеживается клиника цервикальной дистонии. Особенностью случая является высокая чувствительность к экзогенным провоцирующим факторам и наличие дистонического тремора.

Ключевые слова: цервикальная дистония, генетика цервикальных дистоний, роль экзогенных факторов в развитии цервикальной дистонии.

Abstract. The article presents clinical description of the family in which, in three generations, clinical picture of cervical dystonia was observed. The peculiarity of this case is high sensitivity to exogenous triggering factors and dystonic tremor.

Keywords: cervical dystonia, genetics of cervical dystonias, role of exogenous factors in cervical dystonia.

Дистония — двигательное расстройство, характеризующееся своеобразными изменениями мышечного тонуса, гиперкинезами и патологическими позами в той или иной части тела [1–4].

Цервикальная дистония — самый частый вариант фокальной дистонии с началом во взрослом возрасте [5], проявляющийся патологическим положением головы и насильственными движениями в мышцах шеи.

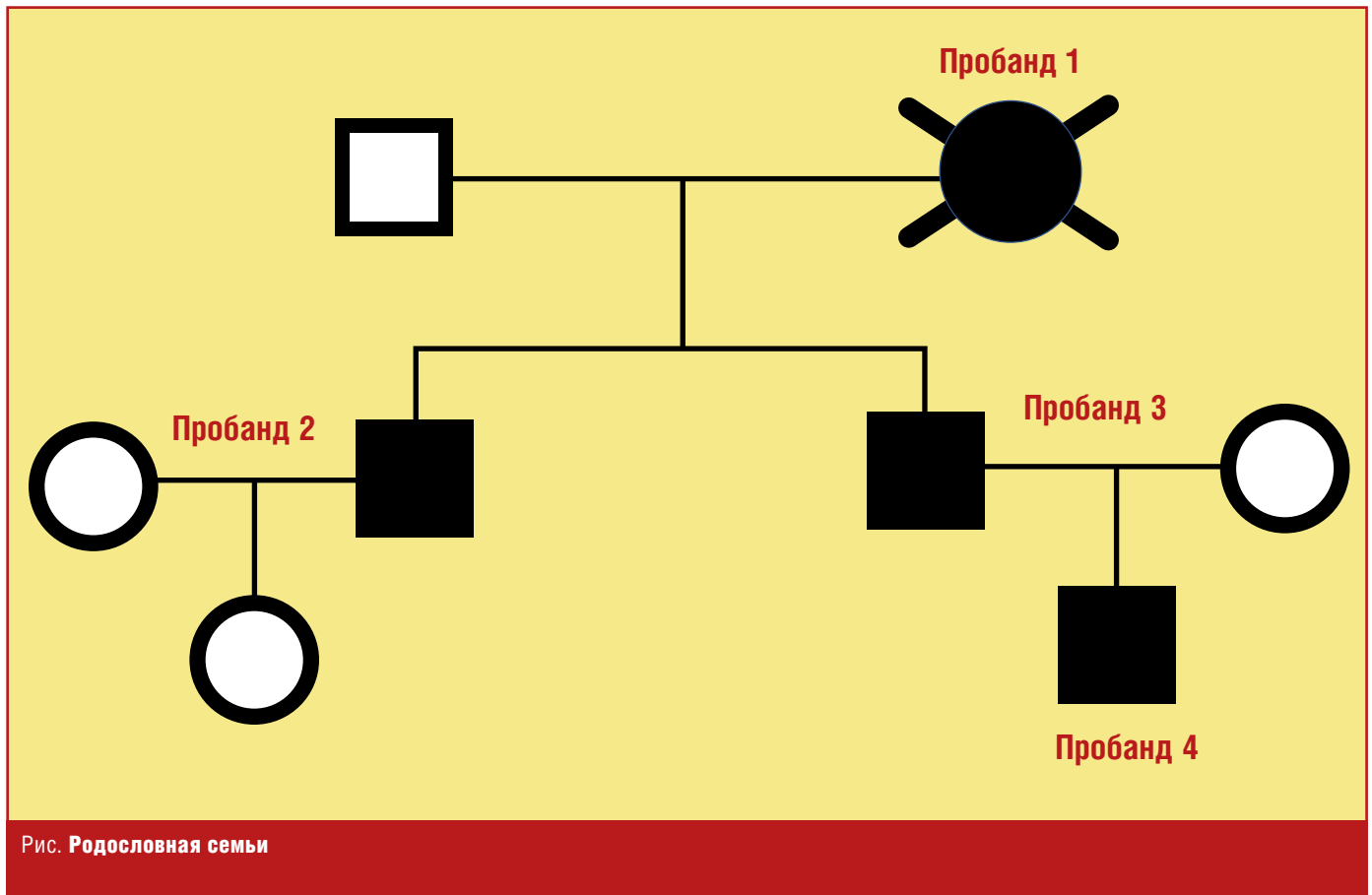
Распространенность цервикальной дистонии составляет 1,2–5,7 на 1000000 в зависимости от методологических особенностей исследования мутаций и когорты больных [1, 4, 5]. При этом заболеваемость первичной цервикальной дистонией составляет 8–12 на 1000000 человек в год [6]. Отмечается увеличение заболеваемости цервикальной дистонией с возрастом до 50 лет и уменьшение ее после 70 лет [7].

Известны идиопатические и симптоматические случаи данной патологии. Идиопатическая (первичная) дистония является наиболее распространенной формой дистонии и характеризуется широким клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью. По данным литературы наследственные формы фокальной изолированной дистонии с дебютом во взрослом возрасте составляют от 9,1% до 26,1% по сравнению со спорадическими вариантами [10, 11]. Причинами вторичной дистонии могут быть различные экзогенные факторы, вызывающие повреждение мозговой ткани. Она может развиваться при различных заболеваниях: детский церебральный паралич, энцефалит, рассеянный склероз, опухоль мозга, черепно-мозговая травма, понтинный миелит, первичный антифосфолипидный синдром, нарушения мозгового кровообращения, артериовенозная мальформация, гипоксическая энцефалопатия, интоксикации, метаболические расстройства, гепато-

ленткулярная дегенерация, хорей Гентингтона, спиноцереbellарные дегенерации, болезнь Нимана–Пика, болезнь Леша–Нихана, прогрессирующий надъядерный паралич, ганглиозидозы, болезнь Фара, мультисистемная атрофия, кортико-базальная дегенерация и др.

На сегодняшний день описано более 20 генетических форм дистонии. Генетические локусы наследственных форм дистонии обозначаются аббревиатурой DYT, которой присваивается порядковый номер в соответствии с хронологической последовательностью описания формы заболевания [6]. Дистония — чрезвычайно полиморфный синдром, и в рамках одной семьи нередко может быть генерализованная форма дистонии у одних родственников и фокальные формы — у других. Кроме того, носительство мутантного гена может проявляться только лишь постуральным или постурально-кинестическим тремором или же дистоническими установками шеи: такие формы называются «стертыми» [7]. Подобные клинические

¹ Контактная информация:
svavaryya@mail.ru



вариации существенно затрудняют постановку диагноза.

Описание клинического случая

Приводим описание клинического наблюдения семьи, в которой прослеживается клиническая картина цервикальной дистонии на протяжении трех поколений. Родословная семьи приведена на рис.

Со слов наблюдаемых членов семьи их мать (пробанд 1) имела легкий поворот головы влево, сопровождающийся тремором, однако к врачам по этому поводу она никогда не обращалась и лечения не получала.

Больной А., 53 года (пробанд 2). Считает себя больным с 35 лет, когда впервые стал отмечать поворот головы влево, возникающий при стрессовых событиях и после употребления алкоголя. За медицинской помощью не обращался. Через 2 года насильственный поворот головы приобрел постоянный характер, появился дистонический тремор по типу «да-да». Насильственный поворот головы сопровождался болевым синдромом. Выраженный тремор и болевой синдром значительно дезадаптировали

пациента, что заставило его обратиться за медицинской помощью. Был установлен диагноз «цервикальная мышечная дистония второй степени тяжести с явлениями дистонического тремора» и назначен клоназепам по 1 мг на ночь. Повышение доз клоназепама вызвало выраженное побочное действие в виде заторможенности. Затем пациенту проводились процедуры ботулинотерапии каждые 6 месяцев с хорошим эффектом. Высокий терапевтический эффект ботулинотерапии отмечен не только в отношении собственно дистонического феномена, но и в отношении болевого синдрома и тремора.

При первичном осмотре пациент предъявлял жалобы на насильственный поворот головы влево, тремор головы по типу «да-да», боли в шейном отделе позвоночника. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован в полном объеме, черепные нервы без особенностей. Повышен тонус кивательной мышцы, трапециевидной, мышцы, поднимающей лопатку слева. Сила в конечностях достаточная. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равные, патологических зна-

ков нет. Координация и чувствительность не нарушены. Насильственный поворот головы влево, усиливающийся при ходьбе, клонический компонент при попытке удержать голову прямо. Положителен корригирующий жест в виде прикасания рукой до нижней челюсти. Выраженность цервикальной дистонии по шкале TWISTRs составила 21 балл. По данным электромиографии регистрируется спонтанная активность покоя, при усилении тип кривой 3 (экстрапиримидный). ЭМГ-признаки экстрапиримидных влияний на кивательные, трапециевидные мышцы с двух сторон.

Больной В., 50 лет (пробанд 3, брат больного А.). Считает себя больным с 30 лет, когда стал отмечать тремор головы, также возникающий при стрессовых ситуациях и после употребления алкоголя. С данными жалобами обратился за медицинской помощью к неврологу по месту жительства, был выставлен диагноз «эссенциальный тремор Минора», по этому заболеванию получал лечение. Однако через два года к тремору присоединился насильственный поворот головы

влево. Пациент связывал это со стрессовыми ситуациями на работе и в личной жизни. В этот же период времени имело место злоупотребление алкоголем. В 2016 г. насильственный поворот головы принял постоянный характер. Был установлен диагноз «цервикальная мышечная дистония 2-й степени тяжести, тонико-клоническая форма с выраженным дрожанием головы». При первичном осмотре пациент предъявлял жалобы на насильственный поворот головы влево, тремор головы, снижение памяти и трудности концентрации внимания. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован в полном объеме, черепно-мозговые нервы без особенностей. Мышечный тонус повышен в мышце, поднимающей лопатку, и трапециевидной мышце слева. Сухожильные рефлексы живые, равные. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга устойчив. Выраженность цервикальной дистонии по шкале TWISTRs составила 31 балл. По данным электронейромиографии регистрируется спонтанная активность покоя, при усилении тип кривой 3 (экстрапирамидный). ЭМГ-признаки экстрапирамидных влияний на кивательные мышцы с двух сторон. По данным электронейромиографии регистрируется спонтанная активность покоя, при усилении тип кривой 3 (экстрапирамидный). ЭМГ-признаки экстрапирамидных влияний на кивательные мышцы с двух сторон.

Больной П., 19 лет (пробанд 4, сын больного В.). Считает себя больным с 17 лет, когда на фоне употребления синтетических наркотиков (спайсы, аромамиксы) стал отмечать насильственный поворот головы влево, возникающий преимущественно к концу дня. Кроме того, в то же время имела место бытовая травма, вследствие которой пациент получил удар в шею. На фоне данных событий насильственный поворот головы усилился и сохранялся 90% времени. С данными жалобами пациент обратился к врачу, был установлен диагноз «цервикальная мышечная дистония, 1-й степени тяжести». При первичном осмотре предъявлял жалобы на насильственный поворот головы влево, тремор головы, возникающий

при стрессовых событиях, трудности концентрации внимания, ощущение внутренней тревоги, повышенную потливость. В неврологическом статусе: сознание ясное, инструкции выполняет, черепные нервы без особенностей. Сухожильные рефлексы оживлены, равные. Асимметрия мышечного тонуса в кивательных мышцах. Чувствительных нарушений нет, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Выраженность цервикальной дистонии по шкале TWISTRs составила 3 балла. По данным электронейромиографии регистрируется спонтанная активность покоя, при усилении тип кривой 3 (экстрапирамидный). ЭМГ спонтанной активности нет, при усилении тип кривой 1 (интерференционный). Экстрапирамидных влияний на исследованные мышцы шеи нет.

Особенностью клинической картины у наблюдавшихся членов семьи является манифестация заболевания с выраженного дистонического тремора. Триггерным фактором выступали экзогенные интоксикации и стрессовые ситуации. Отмечается более ранний дебют в последующих поколениях, что, однако, может быть спровоцировано токсическим воздействием.

Заключение

Семейные варианты цервикальной дистонии нередкое явление в клинической практике, о чем свидетельствуют публикации ряда авторов [4, 7]. Разнообразие клинических проявлений данной патологии может затруднять постановку диагноза на ранних этапах. Так, в наблюдаемой нами семье симптоматика дистонического тремора маскировала дистонические феномены, отсрочивая назначение специфической терапии. Это соотносится с данными зарубежных авторов [12]. Повышенная чувствительность к экзогенным факторам риска требует дальнейшего исследования и просветительской работы с пациентами и их семьями. При обследовании семей с дистонией нельзя ограничиваться анамнестическими сведениями и следует стремиться к личному осмотру максимально большего числа родственников из группы риска [7]. ■

Литература

1. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 3. С. 85–89.
2. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дисс. ... д.м.н. М., 2000. 300 с.
3. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хаткова С.Е. Фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Ботулотоксин-А — высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 5. С. 81–89.
4. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Дисс. ... д.м.н. М., 2013.
5. Defazio G., Jankovic J., Giel J., Papapetropoulos S. Descriptive Epidemiology of Cervical Dystonia // Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2013. № 3.
6. Marras C., van den Eeden S., Fross R. et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population // Neurology. 2007. № 69 (7). P. 676–680.
7. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей (Серия руководств «Двигательные расстройства»). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011. С. 100–103.
8. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group None. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries // J Neurol. 2000. № 247. P. 787–792.
9. Matsumoto S., Nishimura M., Shibasaki H., Kaji R. Epidemiology of primary dystonias in Japan: Comparison with Western countries // Mov Disord. 2003. № 18. P. 1196–1198.
10. Pekmezovic T., Ivanovic N., Svetel M. et al. Prevalence of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population // Mov Disord. 2003. № 18. P. 1389–1392.
11. Carmargo C., Carmargos S., Becker N. et al. Cervical dystonia: about familial and sporadic cases in 88 patients // Arq Neuropsiquiatr. 2014. № 72. P. 107–113.
12. Leube B., Kessler K., Auburger G., Benecke R. Frequency of familial inheritance among 488 index patients with idiopathic focal dystonia and clinical variability in a large family // MovDisord. 1997. № 12. P. 1000–1006.

Возможности таргетной терапии хронической ишемии мозга

Г. Р. Табеева, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Представлены подходы к лечению пациентов с хронической формой цереброваскулярных заболеваний. Продemonстрирован ноотропный, сосудистый и антиоксидантный эффект комплексной терапии, позволяющей добиться значимой редукции таких распространенных жалоб, как головные боли, головокружение, астения и вегетативные нарушения.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные расстройства, релиз-активные препараты.

Abstract. Approaches to treatment of patients with chronic form of cerebrovascular diseases were presented. Nootropic, vascular and antioxidant effects of complex therapy were demonstrated, which allow to significantly reduce such wide-spread complaints as headaches, giddiness, asthenia and vegetative disorders.

Keywords: cerebrovascular diseases, cognitive disorders, релиз-active drugs.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущей причиной наиболее инвалидизирующих состояний у лиц пожилого возраста, прежде всего когнитивных нарушений. К настоящему времени накоплено большое число убедительных данных о связи сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивного дефекта. На разных этапах развития проблемы для обозначения этих взаимоотношений использовались различные термины: артериоло-склеротическая деменция, мультиинфарктная деменция, сосудистая деменция, субкортикальная ишемическая сосудистая деменция и сосудистые когнитивные расстройства (СКР) [1]. Представлены результаты исследования препарата Диваза у пациентов с хронической формой ЦВЗ. Продemonстрирован ноотропный, сосудистый и антиоксидантный эффект препарата.

Цереброваскулярные заболевания и механизмы развития когнитивных нарушений

Развитие когнитивных расстройств при ЦВЗ обусловлено различными формами сосудистой патологии, которые приводят к нарушениям перфузии мозга [2]. Клинико-экспериментальные исследования пациентов с хроническими формами ЦВЗ показывают, что наиболее распространенным патоморфологическим типом при СКР является патология мелких внутричерепных сосудов, что нашло отражение в термине «болезнь малых сосудов» (БМС) [3]. Лакунарные инфаркты и множественные микроинфаркты в лентикулярных ядрах, таламусе и белом веществе лобных долей выявляются часто — у 50% больных с ЦВЗ [1]. Тем не менее кортикальные микроинфаркты в большей степени коррелируют с когнитивным дефицитом, они усугубляются при наличии церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) или фокального микрососудистого отложения амилоида. Диффузные изменения в белом веществе, вызы-

вающие преимущественно поражение кортикокортикальных путей, связаны с развитием хронической гипоксии, обусловленной гипоперфузионным состоянием.

Клиническая манифестация когнитивных нарушений при ЦВЗ определяется многими факторами: типом и размером пораженных сосудов, происхождением и характером их окклюзии, а также диффузностью поражения и целостностью отдельных компонентов сосудистой стенки, что в целом и определяет состояние перфузии. Патология мелких сосудов, приводящая к микроинфарктам и диффузным изменениям белого вещества, тесно связана с артериоло-склерозом, липогиалинозом, фибриноидным некрозом, микроатеромами и ЦАА. Хотя инициирующие факторы, вызывающие микроангиопатию, могут быть разными, конечная патология неизменно включает замещение гладкой мышцы сосудов коллагеновым или другим фибриллярным элементом. Мелкие сосуды головного мозга, включая перфорирующие артериолы и внутримозговые конечные артерии, играют ключевую роль в формировании лакунарных инфарктов (лакуны или кистозные поражения размером до 2 см) и микроинфарктов. Реже субкортикальные инфаркты связаны с микроэмболией, тромбозами или микроаневризмами.

Неосложненный гиалиноз, характеризующийся дегенерацией сосудистых гладкомышечных клеток с концентрическим накоплением компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибробласты, нарастает с возрастом при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фокальные артериоло-склеротические изменения в мелких сосудах в глубинном белом веществе и базальных ганглиях, вероятно, приводят к снижению тонуса и эластичности сосудистой стенки в ответ на изменения артериального давления и потери ауторегуляции мозгового кровообращения [4]. Это в свою очередь приводит к увеличению диапазона колебаний кровотока и церебральной перфузии.

Эндотелий сосудов головного мозга и капиллярная сеть отличаются особой уязвимостью при БМС. Гемодинамические процессы и изменение целостности

сосудистой стенки могут вызывать нарушения функционирования гематоэнцефалического барьера. Хроническое пропотевание жидкости и макромолекул в периваскулярное пространство со временем активирует воспалительные реакции с активацией нейтрофилов и лимфоцитов, а также других факторов, нарушающих функционирование гематоэнцефалического барьера, приводящих к микрогеморрагиям с аккумуляцией периваскулярного гемосидерина [5].

Наличие лакун и лакунарных инфарктов между тем не является определяющим фактором для формирования когнитивных нарушений. В большом систематическом обзоре проведен анализ корреляций между морфологическими и клиническими характеристиками [6]. Этот анализ не выявил различий представленности данных изменений между симптоматическими и бессимптомными пациентами. Большинство лакун и микролакун является следствием более мелких инфарктов (до 10 мм), легко обнаруживаемых на стадии образования кист или хронической стадии. Они характеризуются наличием перифокальных зон неполного инфаркта, особенно в белом веществе. Лакуны могут также маскироваться под лакунарные кровоизлияния и расширенные периваскулярные пространства, которые, в свою очередь, также не являются определяющими для когнитивного функционирования, хотя эти изменения часто выявляются у пациентов с сосудистой деменцией [7].

Микроинфаркты являются важнейшим фактором, играющим ключевую роль в формировании когнитивных нарушений при ЦВЗ. Микроинфаркты описываются как очаговые изменения нечеткой формы и разреженной плотности, обнаруживаемые как в кортикальных, так и подкорковых областях с проецированием небольшого сосуда в его ядре, а также изменением его структуры в виде потери нейронов, повреждения аксонов и глиоза [1]. Эти маркеры демонстрируют устойчивую связь с когнитивными нарушениями [8]. Множественные микроинфаркты (диаметром 50–500 мм) более тесно коррелируют с деменцией, чем одиночные. Кроме того, их неокортикальная, а не субкортикальная локализация и, в меньшей степени, перивентрикулярная демиелинизация являются очевидным предиктором прогрессирования когнитивных нарушений [9]. Микроинфаркты в водораздельных и других зонах могут способствовать прогрессированию нейродегенеративного процесса, что выражается в ухудшении состояния пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Это подчеркивает потенциальную роль микроинфарктов как суррогатного маркера наличия микроваскулярного процесса.

ЦАА одна из причин внутримозговых и лобарных кровоизлияний, что весьма характерно для БА. Наряду с этим ЦАА — независимый фактор формирования примерно 10% случаев СКР [10]. ЦАА и формирование микроинфарктов являются сопряженными процессами, которые оказывают потенцирующее влияние на когнитивный дефект. При этом неокортикальные микроинфаркты, ассоциированные с ЦАА, являются первичным нейропатологическим субстратом наиболее тяжелых случаев ЦВЗ. Отложение бета-амилоида в пределах сосудистой системы может приводить к дегенерации как крупных перфорирующих артерий, так и мозговых капилляров. Изменение целостности стенок сосуда снижает перфузию, приводя к формированию кортикальных микроинфарктов. В свою очередь, гипоперфузия и изменение давления интерстициальной жидкости могут также влиять на эластические свойства артерий, что приводит к уменьшению периваскулярного клиренса ами-

лоида. Изменения в системной гемодинамике, например гипотензия в сочетании с ЦАА, также могут участвовать в происхождении микроинфарктов.

Изменения белого вещества чаще формируются в виде подкорковой лейкоэнцефалопатии и выявляются очень часто при СКР [11, 12]. Эти изменения наиболее заметны в лобной доле. Они сопровождаются вакуолизацией и расширением периваскулярных пространств. Стеноз сосудистой стенки, вызванный коллагенозом, может способствовать развитию хронической ишемии или отека в глубинных отделах белого вещества, что приводит к потере капиллярной сети и более широко распространенным эффектам. Разрежение белого вещества во многом объясняется потерей миелина и изменениями аксонов, вызванными олигемией и хронической гипоксией.

Атрофия гиппокампа, также выявляемая при СКР, связана с уязвимостью этой структуры к гипоксии в условиях нарушения мозгового кровообращения. БМС часто приводит к атрофии гиппокампа и других отделов головного мозга, что выявляется в 50% случаев [13]. При СКР потеря нейронов CA1 в гиппокампе ассоциирована с меньшим его объемом и более грубым мнестическим дефектом, в том числе и у постинсультных больных. Это свидетельствует о наличии сосудистой природы нейродегенерации гиппокампа и соответствует данным нейровизуализации о том, что атрофия медиальных отделов височной доли не является маркером только БА. Перекрытие сосудистой и альцгеймеровской нейропатологии чаще всего наблюдаются у лиц с ЦВЗ, что оказывает негативное влияние на ухудшение темпов когнитивного снижения в пожилом возрасте.

Наследственные формы БМС, такие как CADASIL, являются уникальными моделями, демонстрирующими полиморфизм нейропатологических изменений в структуре белого вещества и субкортикальной сосудистой системы с характерными процессами патологической извитости и дегенерации миелина, что приводит к нарушению дренирования интерстициальной жидкости и периваскулярных пространств [14]. Потеря сосудистых гладкомышечных клеток, приводящая к утолщению стенки и фиброзу в пенетрирующих артериях малого и среднего размера, имеет каузальную связь с развитием подкорковых инфарктов и изменениями гемостаза. Дефект сосудистой стенки артериол и нарушение целостности эндотелия, вероятно, уменьшают кровоток и объем белого вещества лобно-височных отделов и субкортикальных структур серого вещества с эффектами на гемодинамический резерв путем уменьшения вазодилатационных реакций [14]. Обширная демиелинизация и повреждение аксонов в белом веществе способствуют кортикальной атрофии и влияют на формирование когнитивного дефекта при CADASIL.

В целом исследование патоморфологических нарушений при ЦВЗ свидетельствует о множественности подтипов нейропатологических изменений, приводящих к формированию когнитивных нарушений. Идентификация молекулярных субстратов СКР играет важнейшую роль для определения конкретных мишеней для терапевтических интервенций.

Молекулярные механизмы хронической ишемии мозга и возможные мишени терапевтических интервенций

Одним из перспективных направлений в изучении молекулярных механизмов формирования когнитивных нарушений при ЦВЗ является изучение биологических эффектов белка S100B. Связывающий кальций белок S100B

привлекает большое внимание как биомаркер различных заболеваний. S100B в основном экспрессирует в глиальных клетках и функционирует посредством внутриклеточных и внеклеточных сигнальных путей. Уровни S100 в плазме крови могут использоваться для прогнозирования течения многих заболеваний, в том числе ЦВЗ, нейродегенеративных заболеваний, болезни моторного нейрона, черепно-мозговой травмы, шизофрении, депрессии, сахарного диабета, инфаркта миокарда, онкологических и инфекционных заболеваний [15]. Учитывая, что активность S100B связана с патофизиологическими механизмами этих состояний, он также может рассматриваться как терапевтическая мишень для коррекции основных проявлений этих заболеваний.

Белок S100 — семейство кальций-связывающих белков, название которому было дано по способности растворяться в 100% насыщенном растворе сульфата аммония. К настоящему времени известно не менее 25 представителей, из которых белок S100B является наиболее специфичным для клеток головного мозга. Он синтезируется в неактивном («нерабочем») виде глиальными клетками, а затем перемещается в нейроны [16].

Белки S100 имеют специфическую структуру тканевого и клеточного распределения. S100B широко представлены не только в клетках глии центральной и периферической нервной системы (преимущественно в астроцитах и шванновских клетках), но также обнаруживаются в меланоцитах, адипоцитах и хондроцитах за пределами нервной системы. Значительная часть белка S100B связана с клеточными мембранами. S100B участвует во внутриклеточных процессах ингибирования фосфорилирования белков и гомеостазе кальция [16]. Более того, S100B функционально участвует в процессах взаимодействия с элементами цитоплазматического цитоскелета. В условиях ишемии мозга были обнаружены повышенные уровни S100B в сыворотке [17]. Причем эти изменения детектируются в ранние (в пределах 8–10 часов) сроки после появления клинических симптомов, а пиковые уровни S100B выявляются через три-четыре дня, после чего наблюдается снижение его до нормальных значений в течение одной недели.

Было показано, что в астроцитах и элементах микроглии, в которых обнаруживается максимальная экспрессия нейротрофических цитокинов, таких как интерлейкин-1, происходит прогрессирующее формирование бляшек при БА, что привело к гипотезе о важной роли воспалительных механизмов в формировании и накоплении амилоидных бляшек [15]. В последующем была показана корреляция между S100B и тяжестью β -амилоидогенеза в ткани головного мозга пациентов с синдромом Дауна, а у пациентов с БА, болезнью Пика и болезнью Крейцфельда–Якоба были отмечены повышенные уровни S100B в цереброспинальной жидкости [15]. Кроме того, наблюдалась значительная разница в выживаемости пациентов при различных концентрациях S100B.

Исследование биологических эффектов применения S100B позволило выделить несколько ведущих функций S100B, которые могут рассматриваться как потенциальные мишени для терапевтических воздействий [15]: а) структурная функция за счет способности белков S100 встраиваться в мембрану нейрона, обеспечивая стимуляцию нейрогенеза; б) метаболическая и нейротрофическая функции; в) сигнальная функция за счет влияния на скорость изменения заряда мембраны нейрона и повышения чувствительности близко расположенных нейронов, что обеспечивает оптимальный уровень межклеточного взаимодействия.

Основными факторами риска ЦВЗ являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, старение, курение, ожирение и сидячий образ жизни. В патофизиологических механизмах, реализующих влияние этих факторов на формирование когнитивного дефекта при ЦВЗ, одна из ключевых ролей отводится эндотелиальной дисфункции. Сосудистый эндотелий рассматривается как важная терапевтическая мишень для профилактики и лечения сосудистых заболеваний. Каждый сосудистый слой имеет специфическую морфологию, физиологию, биохимию. Кроме того, имеются существенные различия между эндотелиальными клетками, выстилающими крупные магистральные артерии, малые резистивные артерии и микрососудистые элементы внутри одного сосуда, что значительно усложняет понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в процессы влияния сосудистых факторов риска. Универсальным в этих процессах является гомеостаз оксида азота. Эндотелиальный оксид азота (NO) генерируется активной эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), важным ферментом, ответственным за гомеостатические процессы в сердечно-сосудистой системе [18]. Основные сосудистые эффекты эндотелиального NO связывают с сосудорасширяющим действием и с контролем вазомоторной функции и местного кровотока.

Вскоре после открытия биологических эффектов NO и идентификации энзиматической активности eNOS как основного источника NO стало понятно, что подавление эндотелиального NO является ключевым механизмом патофизиологии эндотелиальной дисфункции [18]. Как в церебральных, так и периферических сосудах снижение доступности NO приводит к значительным сосудистым изменениям, включая склонность к вазоконстрикторным реакциям, увеличение артериального давления и развитие атеросклероза [19]. Потеря эндотелиального NO также способствует пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов, активации воспалительных медиаторов, играющих ведущую роль в инициации и прогрессировании сосудистых заболеваний [18]. С другой стороны, применительно к цереброваскулярной патологии eNOS может влиять на механизмы, осуществляющие протективные функции, стимулируя церебральный кровоток, подавляя воспаление, агрегацию тромбоцитов, тромбообразование и апоптоз [19]. Кроме того, eNOS играет ключевую роль в мобилизации прогениторных клеток и неоваскуляризации. Связанные с системой эндотелиального NO процессы служат основой для понимания механизмов, лежащих в основе связи между факторами риска, эндотелиальной дисфункцией и патогенезом ЦВЗ.

Оксидативный стресс, вызванный избыточной продукцией реактивных форм кислорода, прежде всего супероксидного аниона (важным источником которого являются эндотелиальные клетки), рассматривается как важнейший механизм, посредством которого сосудистые факторы риска могут приводить к эндотелиальной дисфункции [18]. В этих процессах важно выделить тот факт, что на регуляцию мозгового кровообращения влияет уровень концентраций бета-амилоидного (Ab) пептида, генерируемого последовательным расщеплением белка предшественника амилоида (APP), что стимулирует продукцию супероксидного аниона [20]. Ab-пептид является важным элементом нейрососудистых аномалий при БА, и его прогреддиентная аккумуляция предшествует когнитивному снижению, что свидетельствует о ключевой роли цереброваскулярной патологии при нейродегенеративных процессах [21].

Обширные отложения накопленного Ab в гладкомышечном слое, скорее всего, ответственны за нарушение процессов вазодилатации с развитием гиперкапнии, в механизмах которых, возможно, участвует дефект эндотелиального NO. Учитывая тот факт, что мозг не имеет лимфатических сосудов, Ab, продуцируемый нейронами и другими клетками, удаляется из головного мозга путем периваскулярного дренажа. По мере развития связанных с возрастом изменений артериальной эластичности амплитуда сосудистых пульсаций уменьшается, что приводит к нарушению элиминации Ab. Вероятно, потеря эндотелиального NO может в значительной степени способствовать этим процессам, оказывая существенное влияние на клиренс Ab [18].

Существуют данные о том, что эндотелиальный NO и eNOS могут влиять на синаптическую пластичность в гиппокампе и полосатом теле [22]. Другим важным элементом нейробиологии когнитивных нарушений является митохондриальная дисфункция. Стимулирующее действие NO на митохондриальный биогенез опосредуется активацией растворимой гуанилциклазы и увеличением образования ц-ГМФ. Более того, эффект влияния ограничения потребляемых калорий на увеличение продолжительности жизни заключается в стимуляции биогенеза митохондрий за счет индукции экспрессии eNOS [23]. В экспериментальных условиях дефицита eNOS выявляются такие эффекты, как резистентность к инсулину, дислипидемия и артериальная гипертензия, которые являются типичными чертами метаболического синдрома. Поэтому предполагается, что поддержание оптимальной продукции эндотелиального NO является важным способом регуляции тканевого обмена.

Таким образом, дисфункция эндотелия и изменение биодоступности NO является важной мишенью как для терапевтических интервенций, так и для профилактики ЦВЗ.

Диваза — комбинированный препарат, созданный на основе антител в релиз-активной форме к белку S100 (P-A AT S100) и антител в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе (P-A AT eNOS). P-A AT к белку S100 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность синаптической передачи различных нейротрансмиттерных систем (ГАМК-ергической, серотонинергической, глутаматергической), что клинически выражается в ноотропном, противогипоксическом, антиоксидантном и нейропротекторном эффектах. Кроме того, P-A AT к белку S100 способны опосредованно через sigma-1-рецепторы модулировать широкий спектр нейрональных эффектов, в том числе влияние на процессы обучения и памяти.

Механизмы действия Дивазы, обусловленные входящими в ее состав P-A AT к эндотелиальной NO-синтазе, связаны с модулирующим влиянием на ее экспрессию и продукцию внутриклеточного ц-ГМФ. Способность P-A AT eNOS стимулирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы обеспечивает вазоактивное и эндотелий-протективное действие препарата. За счет повышения образования eNOS осуществляется подавление выработки продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов, с чем связано антигипоксическое действие препарата. P-A AT eNOS обладают способностью улучшать микроциркуляцию в условиях ишемии, стимулировать неоангиогенез [24–26].

Широкий спектр механизмов действия Дивазы проявляется в множественности клинических эффектов. Клинические исследования подтвердили положительное терапевтическое действие препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими формами ЦВЗ, а также влияние

на самые частые жалобы пациентов: на головную боль, шум в ушах, головокружение и вегетативные нарушения [27–29]. Так, в клиническом исследовании 160 пациентов с хроническим ЦВЗ проведен анализ клинических эффектов Дивазы (в суточной дозе 6 табл./сут), которая назначалась в дополнение к базовому комплексу терапии, в сравнении с препаратами базовой терапии [28]. На фоне применения Дивазы отмечалось значимое снижение выраженности астении, головокружения. Проводимое в процессе терапии MMSE-тестирование показало улучшение когнитивных функций, в том числе памяти.

В исследуемых группах отмечалась высокая представленность жалоб на головные боли. Цефалгический синдром у пациентов характеризовался полиморфностью и непостоянством, наличием связи с астеническими и тревожными расстройствами. В группе пациентов, принимавших Дивазу, отмечалось выраженное снижение интенсивности головной боли. Так, в основной группе получено снижение среднего балла ВАШ с уровня $5,9 \pm 2,6$ до $3,4 \pm 2,2$ балла через 12 недель по сравнению с динамикой этого показателя в группе сравнения ($5,9 \pm 2,0$ до $4,5 \pm 2,8$ балла) [28].

Таким образом, мультимодальные эффекты комбинированного препарата на основе P-A AT S100 и P-A AT eNOS позволяют получить значительные преимущества в лечении больных с хроническими ЦВЗ. Учитывая полиморфность клинической симптоматики, сопровождающей эти расстройства, использование Дивазы в комплексной терапии позволяет добиться значимой редукции таких распространенных жалоб, как головные боли, головокружение, астения и вегетативные нарушения. Следует отметить мягкий прокогнитивный эффект препарата, который развивается параллельно устранению основных клинических проявлений заболевания. Отсутствие значимых побочных эффектов также обосновывает целесообразность его применения у пациентов с хроническими формами ЦВЗ. ■

Литература

1. Kalaria R. N. Cerebrovascular Disease and Mechanisms of Cognitive Impairment Evidence From Clinicopathological Studies in Humans // *Stroke*. 2012; 43: 2526–2534.
2. O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. 2003; 2: 89–98.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *Lancet Neurol*. 2010; 9: 689–701.
4. Lammie G. A. Pathology of small vessel stroke // *Br Med Bull*. 2000; 56: 296–306.
5. Kalaria R. N., Kenny R. A., Ballard C. G., Perry R., Ince P., Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia // *J Neurol Sci*. 2004; 226: 75–80.
6. Bailey E. L., Smith C., Sudlow C. L., Wardlaw J. M. Pathology of lacunar ischaemic stroke in humans — a systematic review // *Brain Pathol*. Published online ahead of print February 13, 2012. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2012.00575.x.
7. Jellinger K. A. Morphologic diagnosis of 'vascular dementia' — a critical update // *J Neurol Sci*. 2008; 270: 1–12.
8. White L., Petrovitch H., Hardman J., Nelson J., Davis D. G., Ross G. W. et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants // *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 977: 9–23.
9. Kovari E., Gold G., Herrmann F. R., Canuto A., Hof P. R., Michel J. P. et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging // *Stroke*. 2004; 35: 410–414.
10. Grinberg L. T., Thal D. R. Vascular pathology in the aged human brain // *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 277–290.

11. Ihara M., Polykouski T. M., Hall R., Slade J. Y., Perry R. H., Oakley A. E. et al. Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies // *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 579–589.
12. Парфенов В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА Пресс, 2017. 125 с.
13. Matthews F. E., Brayne C., Lowe J., McKeith I., Wharton S. B., Ince P. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study // *PLoS Med.* 2009; 6: e1000180.
14. Chabriet H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M. G. CADASIL // *Lancet Neurol.* 2009; 8: 643–653.
15. Chong Z. Z., Changyaleket B., Xu H., Dull R. O., Schwartz D. E. Identifying S100B as a Biomarker and a Therapeutic Target For Brain Injury and Multiple Diseases // *Curr Med Chem.* 2016; 23 (15): 1571–1596.
16. Moore B. W. A soluble protein characteristic of nervous system // *Biochem Biophys Res Commun.* 1965, Jun 9; 19 (6): 739–744.
17. Foerch C., Singer O. C., Neumann-Haefelin T., du Mesnil D. R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of serum S100 B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction // *Arch Neurol.* 2005; 62: 1130–1134.
18. Katusic Z. S., Austin S. A. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind // *European Heart Journal.* 2014, 35, 888–894. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs544.
19. Atochin D. N., Huang P. L. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction // *Pflugers Arch.* 2010; 460: 965–974.
20. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension // *Stroke.* 2009; 40: S40–S44.
21. Iadecola C., Zhang F., Niew K., Eckman C., Turner S. K., Fischer E., Younkin S., Borchelt D. R., Hsiao K. K., Carlson G. A. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein // *Nat Neurosci.* 1999; 2: 157–161.
22. Jaynes B., Provias J. Significant negative correlations between capillary expressed eNOS and Alzheimer lesion burden // *Neurosci Lett.* 2009; 463: 244–248.
23. Nisoli E., Tonello C., Cardile A., Cozzi V., Bracale R., Tedesco L., Falcone S., Valerio A., Cantoni O., Clementi E., Moncada S., Carruba M. O. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS // *Science.* 2005; 310: 314–317.
24. Денисова Т. Д., Саликова Л. Р., Лебедева С. А., Текучева Т. В., Бугаева Л. И., Петров В. И., Гурьянова Н. Н., Дугина Ю. Л. Влияние Тенотена и Дивазы на длительность гексеналового сна крыс-самцов в хроническом эксперименте / Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014.
25. Жавберт Е. С., Гурьянова Н. Н., Суркова Е. И., Дугина Ю. Л., Качаева Е. В., Эпштейн О. И., Мышкин В. А., Гурто Р. В. Исследование влияния Дивазы на процессы перекисного окисления липидов / Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2014.
26. Хейфец И. А., Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Дугина Ю. Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза / Материалы VIII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, 2012.
27. Воробьева О. В., Фатеева В. В. Диваза в терапии цереброваскулярной болезни: механизм действия и показания к назначению препарата // *Психиатрия.* 2015; № 2: 48–54.
28. Воробьева О. В., Камчатнов П. Р., Рачин А. П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга // *Эффективная фармакотерапия.* 2014; № 31: 62–66.
29. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014; № 4: 52–57.

ДИВАЗА

**современный ноотропный
вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами
для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения**



схема приема:
2 таблетки
3 раза в день
в течение
3–6 месяцев

- ▲ **улучшает память, внимание**
- ▲ **устраняет проявления астении**
- ▲ **улучшает мозговой кровоток**
- ▲ **предотвращает действие свободных радикалов**



РУ ЛСП-006646/10-090710
www.materiamedica.ru
на правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Случай ретроградной амнезии

после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины с тропикамидовой наркоманией

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

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

Н. М. Корецкая*, доктор медицинских наук, профессор

В. Ф. Элярт*

* ФКУЗ МСЧ-24 ФСИН России, Красноярск

** ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

Резюме. В данной статье описывается случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины, страдающего тропикамидовой наркоманией.

Ключевые слова: изониазид, острая интоксикация, тропикамидовая наркомания, гипергликемия, ацидоз, ретроградная амнезия.

Abstract. This article describes a case of retrograde amnesia after intentional poisoning with Isoniazid in a 31 year old male patient suffering from Tropicamide drug addiction.

Keywords: isoniazid, acute intoxication, Tropicamide drug addiction, hyperglycemia, acidosis, retrograde amnesia.

Причинение осужденными умышленного вреда своему здоровью является актуальной проблемой отечественной и мировой пенитенциарной медицины. Нередко пациенты с преднамеренными отравлениями поступают в лечебные учреждения в состоянии, когда определение причин заболевания представляет трудности.

Особое место среди преднамеренных отравлений занимают противотуберкулезные препараты ввиду их широкого использования в клинической практике для лечения и профилактики туберкулеза. Прием токсических доз изониазида вызывает судороги, метаболический ацидоз, гипергликемию и кому. Токсические эффекты изониазида могут потенциально увеличиваться у лиц, страдающих наркоманией и/или хроническим гепатитом. Так, при систематическом употреблении тропикамида (в качестве галлюциногена) возникают необратимые изменения печени и головного мозга, что, в свою очередь, усугубляет токсические эффекты изониазида.

В данной статье описывается случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины, страдающего тропикамидовой наркоманией.

Изониазид является противотуберкулезным препаратом, используемым для лечения и профилактики туберкулеза. Острые токсические эффекты изониазида обусловлены его быстрым всасыванием, конкурирующим действием с пиридоксаль-5-фосфатом (биологически активной формой витамина B₆). Изониазид снижает содержание фосфат-зависимой пиридоксаль-декарбоксилазы глутаминовой кислоты, в результате чего в головном мозге уменьшается содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выступающей в качестве основного тормозного медиатора центральной нервной системы (ЦНС). В результате приема токсических доз изониазида развивается ряд характерных нежелательных лекарственных реакций (НЛР): судороги, гипергликемия, метаболический ацидоз и кома [1]. Характерно, что судороги не купируются стандартной противоэпилептической терапией, а их выраженность и частота пропорциональны тяжести метаболического

ацидоза. Токсические эффекты изониазида могут усугубляться при наличии гепатита, у лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, лиц пожилого возраста. Даже разовая доза изониазида менее 30 мг/кг может вызвать летальный исход [2].

В настоящее время использование доступных фармакологических средств в качестве галлюциногенов и их влияние на ЦНС недостаточно изучено. Предполагается, что использование тропикамида с целью получения психотических эффектов способно усиливать токсическое действие опиоидов, что значительно уменьшает потребность в последних и является экономически выгодным с этой точки зрения у лиц с наркотической зависимостью.

Эндогенное и внутривенное употребление тропикамида приводит к развитию тяжелой труднокурабельной зависимости, возникающей уже после нескольких эпизодов, а также к холинолитическому синдрому, который проявляется в психомоторном возбуждении, ярких галлюцинациях и эйфории.

Механизм действия тропикамида обусловлен конкурентным антагонизмом относительно ацетилхолина. Ацетилхолин, являющийся важнейшим нейротрансмиттером в ЦНС, преимущественно в нейронах гипоталамуса, ретикулярной формации моста и мотонейронах ствола и спинного мозга, участвует в процессах формирования памяти, обучения, эмоций, сознания, смены сна и бодрствования. В отечественной и зарубежной литературе описаны случаи, когда уже после двух недель употребления тропикамида возникают необратимые ухудшения когнитивных функций в виде снижения памяти на текущие и предшествующие события, внимания, интеллекта, эпилептические припадки, которые без соответствующего лечения (даже при отказе от употребления тропикамида) сохраняются более года [3, 4]. Описаны случаи возникновения хронического параноидального психоза у лиц с тропикамидовой наркоманией [4]. В связи с вышеизложенным в ряде европейских стран тропикамид включен в список наркотических препаратов [3, 4].

Клинический случай

Мужчина, 31 год, доставлен в отделение анестезиологии и реанимации филиала Туберкулезной больницы № 1 МСЧ-24 ФСИН

¹ Контактная информация: tonus2006@yandex.ru

России в бессознательном состоянии с серийными судорожными приступами (эпилептическим кластером). По данным медицинской карты и со слов свидетелей установлено, что накануне госпитализации пострадавший принял внутрь неизвестное количество таблеток (предположительно, изониазид) по неустановленной причине. Ранее больной получал изониазид в качестве профилактического лечения, так как наблюдался по контакту с больным туберкулезом. При поступлении время экспозиции изониазида составило 4 часа.

В анамнезе у данного пациента установлена зависимость от тропикамида, который мужчина употреблял в качестве наркотического вещества более 4 лет. Ремиссия при наркозависимости в условиях, исключающих употребление, на момент поступления в стационар составила 4 месяца. Ранее пациент на учете у психиатра не состоял.

Диагностика причин острого отравления в условиях отсутствия токсикологической лаборатории проводилась на основании имеющихся данных анамнеза и доступных клиничко-диагностических методов.

Статус при поступлении. Больной без сознания. Оценка по шкале Глазго — 4 балла. Регистрируются серийные генерализованные тонико-клонические приступы. Засохшие рвотные массы вокруг рта с примесью желчи. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности. На волосистой части головы в области затылка имеется ссадина диаметром около 3 см. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 81 в мин. Артериальное давление (АД) 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, печень не пальпируется. Мочеиспускание непроизвольное во время судорог.

Неврологический статус. На звуковые, болевые, тактильные раздражители не реагирует. Поза декортикации. Симптом «кукольных глаз» отрицательный. Черепные нервы: зрачки округлые, двухсторонний симметричный миоз, фотореакции вялые без асимметрии сторон, расходящееся косоглазие справа. Калорическая проба отрицательная с двух сторон. Вызывается рвотный рефлекс. Тонус мышц нижних конечностей повышен по спастическому типу, без асимметрии сторон. Физиологические рефлексы: бицепитальные — умеренные, без асимметрии сторон; норма, карпорадиальные — умеренные, без асимметрии сторон; коленные рефлексы высокие, преимущественно справа; ахилловы рефлексы не вызываются с обеих сторон. Патологических стопных рефлексов не определяется. Ригидность мышц затылка 5 см, положительный верхний симптом Брудзинского. Симптом Кернига — 140° с обеих сторон. Дермографизм кожи груди и конечностей — белый.

Установлен мочевого катетер. В экстренном порядке проведено промывание желудка. Промывные воды буро-коричневого цвета. В течение 20 минут после поступления в стационар у больного развилась остановка дыхания, в связи с чем пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Клинический анализ крови (12.10.2015): гемоглобин — 134 г/л, скорость оседания эритроцитов — 10 мм/ч, лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,79 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 216×10^9 /л, лейкоцитарная формула без особенностей. Анализ мочи — без патологии.

Биохимический анализ крови (13.10.2015): сахар — 14,2 ммоль/л, pO_2 — 62 мм рт. ст., pH — 7,2; остальные биохимические показатели показатели в норме. Антитела к вирусному гепатиту С (скрининг-тест анти-HCV — Anti-HCV IgG) положительны. ЭКГ (13.10.2015): синусовая тахикардия с ЧСС 90 в мин, вертикальное расположение электрической оси сердца. Рентгенография черепа (13.10.2015): без патологии.

Анализ ликвора (12.10.2015): сахар — 4,27 ммоль/л, цитоз и содержание белка в ликворе в норме, осадочные реакции — отрицательные. ДНК вируса простого герпеса 1-го типа в ликворе не выявлена. ДНК цитомегаловируса в ликворе не выявлена. Анализ ликвора на клещевой боррелиоз — отрицательно. Бактериологический посев ликвора роста не дал. Полимеразная цепная реакция ликвора на микобактерии туберкулеза — отрицательно.

Консультация окулиста: нисходящая атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Проводимое лечение: плазмаферез 2 сеанса по 600 мл через сутки; промывание желудка, противоэпилептическая терапия (2-кратно с интервалом 40 мин введено 4 мл 0,5% раствора диазепама внутривенно), пиридоксин внутривенно капельно из расчета 1 мг V_6 на 1 мг принятого изониазида, детоксикационная терапия.

Однако в течение двух часов у больного в стационаре зарегистрирован повторный эпилептический кластер в виде трех серийных генерализованных тонико-клонических приступов длительностью 5–7 мин каждый. Экстренно начата инфузионная терапия пиридоксином. В связи с тем, что доза принятого изониазида была неизвестна, пациенту вводилась максимально допустимая дозировка пиридоксина — 6000 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида один раз в сутки в течение трех дней. После первой инфузии пиридоксина эпилептический кластер купирован. Всего проведено 2 сеанса плазмафереза через день, объем плазмозамещающей жидкости составил 600 мл за сеанс.

На вторые сутки пациент экстубирован, но в течение последующих суток сохранялось расстройство сознания, оценка 7 баллов по Шкале комы Глазго.

На четвертые сутки больной пришел в сознание. В неврологическом статусе: больной доступен продуктивному речевому контакту, дезориентирован в месте и времени. Ориентация в собственной личности сохранена. Память на события, предшествующие отравлению, отсутствует. При детальном расспросе пациент отрицал наличие у него каких-либо черепно-мозговых травм в анамнезе. Черепные нервы: глазные щели без асимметрии сторон; зрачки округлые, обычных размеров, без асимметрии сторон; фотореакции живые; движения глазных яблок в полном объеме; лицо симметрично; язык расположен по средней линии, глотание, фонация не нарушены. Тонус скелетных мышц не изменен. Физиологические рефлексы оживлены с верхних и нижних конечностей, без асимметрии сторон; патологических рефлексов не определяется. Мышечная сила — 5 баллов во всех группах мышц. Ригидность мышц затылка отсутствует. Симптом Кернига — 170° с обеих сторон. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга — пошатывание. Коленно-пяточную и пальценосовую пробы выполняет уверенно. Чувствительных нарушений не определяется. Функции тазовых органов контролирует.

В связи с положительной динамикой больной переведен в психиатрическое отделение под наблюдение невролога.

С целью дообследования больному проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе лобных, теменных, височных и левой затылочной долей, субкортикально и паравентрикулярно, в мозолистом теле, ножках мозжечка, в области базальных структур справа размером от 0,3 до 1,0 см без четких контуров, некоторые из них с явлениями перифокального отека (рис. (а, б, в)).

С учетом отрицательного анамнеза в части неврологических расстройств, отсутствия каких-либо жалоб, кроме отсутствия памяти на события, предшествующие отравлению, изменения в неврологическом статусе, соответствующие критериям МакДональда, вероят-

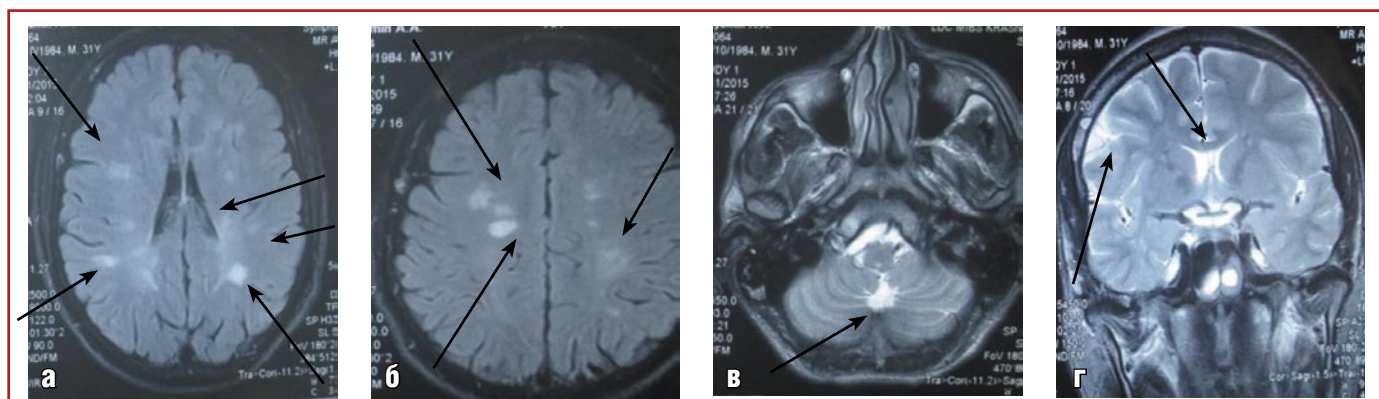


Рис. Очаги демиелинизации головного мозга у больного Г., 31 года, страдающего хронической интоксикацией тропикамидом

ность наличия у пациента рассеянного склероза была исключена. Кроме того, пациент отрицал наличие в прошлом каких-либо вирусных инфекций, как-то клещевой энцефалит и боррелиоз, паразитарные инвазии, наличие туберкулеза.

После дообследования и курса ноотропной, антиагрегантной и вазоактивной терапии пациент переведен под наблюдение психиатра-нарколога с рекомендациями сделать МРТ головного мозга в динамике через год. В дальнейшем у пациента отмечалась стойкая ретроградная амнезия, которая сохранялась в течение года.

Обсуждение

Ведущее место в терапии отравления изониазидом занимает внутривенное введение пиридоксина в дозе, эквивалентной принятому внутрь изониазиду (принцип «грамм на грамм»). Если доза принятого изониазида неизвестна, рекомендуется ввести внутривенно минимум 5 г пиридоксина в разведении на физиологическом растворе натрия хлорида, инъекции можно повторять каждые 20 мин до прекращения судорог [5, 6]. Плазмаферез в данном случае играет роль вспомогательной терапии и необходим, если не удалось полностью предотвратить всасывание изониазида с помощью промывания желудка и терапии сорбентами в течение первого часа от приема изониазида внутрь или случаев, когда метаболизм изониазида замедлен по ряду причин [7].

В то же время наличие у пациента снижения естественного метаболизма изониазида при сопутствующих заболеваниях печени, хроническом алкоголизме, пожилом возрасте может существенно увеличить риск и тяжесть НЛР рассматриваемого противотуберкулезного препарата вплоть до летального исхода.

В литературе описаны случаи диффузного повреждения белого вещества у пациентов с дезоморфиновой наркоманией, приводящей к тяжелым расстройствам когнитивных функций, астазией-абазией, экстрапирамидным нарушениям. В данном случае множественное повреждение структур головного мозга в виде рассеянных очагов демиелинизации белого вещества лобных, теменных, височных и затылочной долей, расположенных субкортикально и паравентрикулярно, очагов демиелинизации в мозолистом теле, ножках мозжечка, в области базальных структур, протекающих без какой-либо очаговой пирамидной и экстрапирамидной симптоматики и чувствительных нарушений, возможно, обусловлены систематическим токсическим действием тропикамида, хотя в литературе описаны случаи очаговой демиелинизации вследствие сосудистых, опухолевых и инфекционных поражений [8]. В связи с вышеизложенным для окончательного установления причины морфологических изменений головного мозга в данном случае целесообразно проведение прижизненной биопсии головного мозга, от которой пациент отка-

зался. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, рекомендованная пациенту через 6 месяцев, проведена не была в связи с развитием у пациента в указанные сроки острого психоза и госпитализацией его в психиатрическое отделение.

Заключение

В настоящее время в литературе нет данных о возможном росте отравлений изониазидом в популяции, равно как и прогнозирования частоты встречаемости данного состояния. Тем не менее в каждом случае возникновения судорожного синдрома неизвестной этиологии, трудно купирующегося стандартной противосудорожной терапией, наличия метаболического ацидоза и гипергликемии следует предполагать возможность отравления изониазидом после исключения других возможных причин (эпилепсии, опухоли головного мозга, инсульта, инфекционных заболеваний). Наличие передозировки изониазида можно заподозрить в регионе, эндемичном по туберкулезу, а также если больной содержится в пеницициарном учреждении, где вероятность заболеваемости туберкулезом относительно высока.

Тяжесть и прогноз ретроградной амнезии напрямую зависят от длительности комы и исходного состояния ЦНС, усугубляющихся у лиц с наркотической зависимостью. В последнее время тропикамидовая зависимость приобретает все большую популярность у лиц, употребляющих наркотические вещества, однако в отечественной и зарубежной литературе описания клинических случаев при тропикамидовой зависимости единичны. Данная проблема представляет интерес не только для врачей-наркологов и психиатров, но и для практикующих неврологов, что требует дальнейшего всестороннего углубленного исследования. ■

Литература

1. *Uzman S., Uludag Yanaral T., Toptas M. et al. Acute isoniazid intoxication: an uncommon cause of convulsion, coma and acodosis // Tuberk Toraks. 2013. Vol. 61 (1). P. 50–53.*
2. *Breaking News: New Treatment for Isoniazid Poisoning/Emergency Medicine News. 2015. Vol. 37. Issue 12. P. 1, 36–36. Shaw, China.*
3. *Zeynep Turkmen, Selda Mercan, Siki Bagdadi, Salih Cengiz. Denermination of Tropicamid abuse in hair with avalidated GC-MS method // Nobel Medicus. 2015. Vol. 33, Iss. 3. P. 50–54.*
4. *Наркелонас Е. М. Опыт терапии хронического параноидального психоза у лица с зависимостью от тропикамида // Тюменский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 11–14.*
5. *Cakmak A., Atas A., Soran M. et al. Acute Isoniazid Poisoning Presenting With Convulsions And Coma // Herran Universiti Tip Fakultesi Dergisi. 2009. Vol. 6 (1). P. 47–48.*
6. *Jennifer A., Romero D. O., Frank J., Kuczer J. R. Isoniazid Overdose: Recognition and Management // Am Fam Physician. 1998. Feb. 15; 57 (4). P. 749–752.*
7. *Delibas A., Arslankoylu A. E., Kursel O. et al. Acute isoniazid poisoning in a child treated with hemodialysis // Pak Med Sci. 2011. Vol. 27, № 3. P. 702–704.*
8. *Garg, R. K., Sinha, M. K. Multiple ring-enhancing lesions of the brain // Journal of postgraduate Medicine. 2010. Vol. 56, Iss. 4. P. 307–316.*

Первичные лимфомы кожи

И. А. Куклин*, ¹, кандидат медицинских наук

М. М. Кохан*, доктор медицинских наук, профессор

С. М. Демидов**, доктор медицинских наук, профессор

* ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

** ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Проанализированы случаи госпитализированной заболеваемости первичными лимфомами кожи, в частности грибовидным микозом, за 5-летний период по полу, возрасту, клиническим вариантам и стадиям заболевания, длительности диагностического периода, а также по продолжительности жизни больных и причинам смерти. Рассчитана 1-летняя и 3-летняя общая наблюдаемая и болезнь-ассоциированная выживаемость больных грибовидным микозом.

Ключевые слова: первичные лимфомы кожи, грибовидный микоз, заболеваемость, диагностика, общая наблюдаемая и болезнь-ассоциированная выживаемость.

Abstract. Cases of hospitalized incidence of primary skin lymphomas, and in particular mycosis fungoides over a 5-year period by sex, age, clinical manifestations and stages of the disease, the duration of the diagnostic period, as well as the longevity of patients and causes of death are analyzed. The 1-year and 3-year overall survival and disease-specific survival of patients with mycosis fungoides are calculated.

Keywords: primary skin lymphomas, mycosis fungoides, morbidity, diagnostics, overall survival and disease-specific survival.

Первичные лимфомы кожи (ПЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией и накоплением клонов Т-лимфоцитов, NK-клеток или В-лимфоцитов в коже без обнаружения внекожных локализаций на момент постановки диагноза [1–3].

Изучение заболеваемости населения ПЛК по стандартизованным данным затруднено из-за неполноценности существующей системы статистического учета, поскольку эта группа заболеваний в качестве самостоятельной нозологической единицы в отчетных формах не учитывается, а подлежит учету в общем разделе злокачественных новообразований (C00–C97 по МКБ 10-го пересмотра), в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кровеносной ткани (C81–96), где регистрируется вместе с другими периферическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ПЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани. В связи с этим сведения, касающиеся распространенности ПЛК в Российской Федерации, базируются на данных госпитализируе-

мой заболеваемости и учета диспансерных больных в кожно-венерологических учреждениях различного уровня и специализированных дерматологических и гематологических клиниках [1, 4, 5].

Актуальность рассмотрения проблемы диагностики ПЛК в учреждениях кожно-венерологического профиля определяется еще и тем, что врач-дерматовенеролог, как правило, является специалистом «первого контакта» при обращении больного с кожными проявлениями, поскольку ПЛК на ранних стадиях заболевания могут имитировать различные хронические воспалительные дерматозы [2, 4–6].

В настоящее время в ГБУ СО УрНИИДВиИ накоплен многолетний опыт клинической диагностики ПЛК. Клиника института располагает высокотехнологичной материально-технической базой и возможностями комплексной диагностики ПЛК, в том числе с проведением патоморфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов кожи, компьютерной морфометрией результатов иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной сканирующей микроскопией кожи *in vivo*.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ за период с 2011 по 2015 г. было проведено 299 биопсий кожи с последующими патоморфологическими и иммуногистохимическими исследованиями с целью установления диагноза при подозрении на лимфопролиферативные заболевания кожи. В результате оценки клинических

проявлений, данных патоморфологических и иммуногистохимических исследований биоптатов кожи у 226 (75,6%) обследованных больных были установлены диагнозы хронических дерматозов, у 54 (18,0%) больных впервые был подтвержден диагноз лимфомы кожи, и только у 19 (6,4%) больных диагноз не был уточнен, и эти пациенты были взяты на диспансерный учет с целью осуществления клинического мониторинга и повторных гистологических исследований.

Из числа больных лимфомами кожи у 49 (90,7%) больных были диагностированы Т- и NK-клеточные лимфомы кожи и в 5 (9,3%) случаях — В-клеточные лимфомы кожи. Соотношение Т- и NK-клеточных и В-клеточных лимфом кожи составило 9,7:1.

В структуре Т- и NK-клеточных лимфом кожи подавляющее число составили больные грибовидным микозом (ГМ) — 43 случая (87,7%), кроме этого были диагностированы 3 случая CD30+ первичной анапластической крупноклеточной лимфомы, 2 случая лимфоматоидного папулеза и 1 случай первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы из клеток малого и среднего размера.

Под нашим долгосрочным наблюдением находились 43 больных ГМ (24 мужчины и 19 женщин) в возрасте от 23 до 83 лет, средний возраст которых в целом по группе составил $57,7 \pm 10,6$ года (среди мужчин — $58,6 \pm 11,9$ года, среди женщин — $56,5 \pm 8,6$ года). Возрастная структура

¹ Контактная информация:
kuklin71@mail.ru



Рис. Спектр первоначальных диагнозов у больных ГМ

Общая наблюдаемая и болезнь-ассоциированная выживаемость больных ГМ в зависимости от стадии заболевания

	Общая наблюдаемая выживаемость, %		Болезнь-ассоциированная выживаемость, %	
	1-летняя	3-летняя	1-летняя	3-летняя
Ранние стадии ГМ (I–IIA)	100,0 (n = 26)	95,2 (n = 21)	100,0 (n = 26)	100,0 (n = 21)
Поздние стадии ГМ (IIB–III)	91,7 (n = 12)	44,4 (n = 9)	91,7 (n = 12)	33,3 (n = 9)
Все больные ГМ (I–III)	97,4 (n = 38)	76,6 (n = 30)	97,4 (n = 38)	86,6 (n = 30)

заболеваемости ГМ выглядела следующим образом: в возрасте 18–30 лет было 2 больных, 31–40 лет — 3, 41–50 лет — 5, 51–60 лет — 11, старше 61 года — 22 больных. Таким образом, у наблюдаемых нами больных ГМ заболевание регистрировалось преимущественно в зрелом и пожилом возрасте, редко — в молодом возрасте, а случаев заболевания среди детей не было. Анализ гендерных признаков больных ГМ не подтвердил положение о преимущественном развитии данной патологии у лиц мужского пола, соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании составило 1,2:1.

Распределение больных по месту их проживания показало, что среди 43 больных ГМ, наблюдавшихся в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ, преобладали жители Свердловской области — 29 (67,4%) больных, а 14 (32,6%) больных обратились за медицинской помощью из других регионов (Челябинская, Тюменская и Иркутская области, Ханты-Мансийский автономный округ). Большинство больных ГМ являлись городскими жителями (36 больных — 83,7%), остальные проживали в сельской местности — 7 (16,3%).

Согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи (International society for cutaneous

lymphomas, ISCL) и Европейской организации по изучению и лечению рака (European organization for research and treatment of cancer, EORTC) всем больным ГМ после проведения комплексного обследования были диагностированы IA–IIA стадии заболевания, причем ранние стадии заболевания (IA–IIA) были установлены у 30 пациентов, а поздние (IIB–IIIA) стадии — у 13 пациентов. У больных ранними стадиями ГМ преобладали пятнистые и инфильтративно-бляшечные элементы, размером до 4 × 5 см, красного цвета, с четкими границами, с умеренной инфильтрацией и зудом. У больных поздними стадиями ГМ имелись множественные инфильтративно-бляшечные элементы и единичные узловые образования до 6 × 8 см в диаметре, с четкими границами, насыщенно-красного цвета, с выраженной инфильтрацией и зудом. Клиническая картина у 7 больных с эритродермической формой ГМ на момент госпитализации была представлена тотальной или частичной эритродермией, кожные покровы имели багрово-красный оттенок, сопровождалась выраженной инфильтрацией и интенсивным зудом, формирующим множественные эксфолиации с геморрагическими корками.

Наблюдение за больными на ранних этапах развития заболевания осуществ-

лялось в дерматологических учреждениях различного квалификационного уровня. Изучение анамнестических данных у наблюдаемых больных показало, что средний возраст дебюта заболевания среди всех больных ГМ составил $53,04 \pm 10,6$ года, при этом среди первоначальных диагнозов был отмечен широкий спектр нозологических форм дерматозов, обусловленный отсутствием специфической клинической картины заболевания. Как следует из рис., при появлении первых признаков заболевания у подавляющего большинства больных диагноз был установлен неправильно, при этом в амбулаторных картах больных отсутствовали указания на возникновение сомнений у лечащего врача в правильности диагностики. Среди ошибочно установленных диагнозов наибольший удельный вес занимали экзема (32,0%), паранпсориаз (21,0%), крапивница и аллергический дерматит (19,0%), в то время как возможность ГМ была заподозрена лишь у 2 пациентов (5,0% случаев).

Наличие онкологической патологии у близких родственников было отмечено у 17 (39,5%) больных ГМ, причем во всех случаях у родителей пациентов были диагностированы онкологические заболевания только внутренних органов (рак легких, молочной железы, желудка) и отсутствовали указания на онкологические заболевания кожи. Наследственная отягощенность по кожным заболеваниям была выявлена у 8 (18,6%) больных, которые указывали на наличие у близких родственников экземы и аллергического дерматита (4 пациента), псориаза (2 пациента) и атопического дерматита (2 пациента).

Почти четверть больных (25,6%) ГМ в анамнезе указывали на избыточную УФ-инсоляцию в течение жизни (3 и более эпизода солнечного ожога) и длительный контакт с вредными профессиональными производственными факторами, среди которых профессиональные воздействия были в основном связаны с химическими веществами и неблагоприятным микроклиматом, повышенной запыленностью и контактом с горюче-смазочными материалами, представленными в отраслях химической, металлургической и горнодобывающей промышленности.

У всех больных диагноз ГМ был подтвержден данными клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований, проводимых в патоморфологической лаборатории ГБУ СО УрНИИДВиИ. Проанализирована длительность заболевания у больных

ГМ на момент морфологической верификации диагноза, которая варьировала от 6 месяцев до 13 лет (в среднем $48,8 \pm 28,6$ месяца). При проведении первого гистологического исследования биоптата кожи морфологическая верификация диагноза ГМ была достигнута лишь у 14 (32,5%) больных, среди которых 6 больных уже имели поздние стадии развития заболевания (IIВ–IIА). У остальных 29 (67,5%) больных гистологические исследования не носили информативного характера, что затрудняло постановку диагноза и диктовало необходимость проведения повторных 2-, 3- и 5-кратных биопсий кожи.

После патоморфологической верификации диагноза лечение больных с ранними (I–IIА) стадиями ГМ осуществлялось в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ и предусматривало наружную терапию топическими глюкокортикостероидами, применение ультрафиолетового облучения спектра В (311 нм) и ПУВА-терапии, тогда как больные с поздними (IIВ–III) стадиями ГМ для оказания специализированной медицинской помощи направлялись в учреждения гематологического профиля.

В ходе изучения катамнеза была проведена оценка общей наблюдаемой выживаемости у 38 больных ГМ, так как из нашего исследования были исключены 5 пациентов, с которыми была утрачена связь и не было возможности узнать их дальнейшую судьбу. Оценка выживаемости вычислялась с помощью прямого метода, основанного на соотношении числа больных, переживших контрольный срок, и числа всех больных, взятых под наблюдение с момента патоморфологической верификации диагноза [7]. При этом абсолютное количество больных за определенные временные периоды анализируемой выживаемости было различным, так как из группы с показателями 3-летней выживаемости были исключены больные, которые были взяты под наблюдение менее 3 лет назад (табл.).

Общая наблюдаемая 1-летняя выживаемость среди всех больных ГМ составила 97,4%, 3-летняя выживаемость — 76,6%. Однако данные показатели наблюдаемой выживаемости рассчитывались вне зависимости от причины смерти и поэтому отражают лишь динамику общей смертности в исследуемых группах больных ГМ. В то же время важно было получить представление о смертности больных, которая была обусловлена именно прогрессированием ГМ, а не заболеваниями у лиц пожилого возраста, и тем самым уточнить истинную картину выживаемости. За ана-

лизируемый 3-летний период наблюдения из 30 больных ГМ умерли 7 больных. Ретроспективный анализ причин смерти этих больных позволил установить, что 3 больных скончались от интеркуррентных заболеваний (болезни органов кровообращения, хронические неспецифические заболевания легких), а причиной смерти 4 больных явилось прогрессирование основного заболевания. Таким образом, 3-летняя болезнь-ассоциированная выживаемость среди всех больных ГМ составила 86,6%, при этом была отмечена четкая зависимость выживаемости больных от стадии заболевания. Так, анализ выживаемости, проведенный в подгруппах больных ГМ, позволил выявить значительное снижение болезнь-ассоциированной выживаемости больных в поздних стадиях по сравнению с ранними стадиями, 1-летняя выживаемость снизилась со 100,0% до 91,7%, а 3-летняя выживаемость — с 100,0% до 33,3%. Полученные данные болезнь-ассоциированной заболеваемости больных ГМ согласуются с результатами исследований зарубежных авторов, подчеркивают неизбежность прогрессирования и неблагоприятный прогноз заболевания у больных в поздних стадиях, даже несмотря на проводимую адекватную терапию [8, 9].

Выводы

1. ПЛК являются нередким поводом для дифференциальной диагностики хронических дерматозов и лимфопролиферативных заболеваний кожи.
2. Длительный диагностический период (до 13 лет) свидетельствует о сложности диагностики ранних стадий ПЛК и о недостаточной профессиональной настороженности врачей-дерматовенерологов амбулаторного звена в отношении данного заболевания.
3. Своевременная диагностика ПЛК может быть успешно реализована только в региональных дерматологических и онкогематологических центрах, располагающих в своем арсенале высокотехнологичной материально-технической базой для проведения патоморфологических и иммуногистохимических исследований биоптатов кожи.
4. Больные ранними стадиями ГМ имеют 100% 3-летнюю болезнь-ассоциированную выживаемость при условии своевременной диагностики и проведения адекватной терапии заболевания.
5. Поздние стадии ГМ имеют неблагоприятный прогноз, 3-летняя болезнь-

ассоциированная выживаемость больных составляет всего лишь 33,3%, что подчеркивает необходимость совершенствования ранней диагностики заболевания и проведения терапии, предусмотренной отечественными Клиническими рекомендациями по профилю «гематология» и «дерматовенерология». ■

Литература

1. Кунгуров Н. В., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Игликов В. А. и соавт. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. 232 с.
2. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В., Ку克林 И. А. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
4. Сафонова Г. Д., Кохан М. М., Зильберберг Н. В., Римар О. Г., Ку克林 И. А. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 12 (2): 264–268.
5. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Ку克林 И. А., Римар О. Г. О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи больным злокачественными лимфомами кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 3: 4–11.
6. Олисова О. Ю., Смирнов К. В., Грекова Е. В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном А у больных грибовидным микозом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20 (3): 132–139.
7. Петрова Г. В., Грецова О. П., Старинский В. В., Харченко Н. В., Мерабишвили В. М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. 39 с.
8. Sokolowska-Wojdylo M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzinska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment // Postep Derm Alergol. 2015; 32 (5): 368–383.
9. Scarisbrick J. J., Prince H. M., Vermeer M. H., Quaglino P., Horwitz S., Porcu P. et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model // J Clin Oncol 2015; 10 (33): 3766–3773.

Клиническая картина, дифференциальная диагностика и терапия пациентов с красным плоским лишаем

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

Е. И. Юнусова*, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева*, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова*, кандидат медицинских наук

К. Ф. Хайретдинова*

Е. В. Бильдюк**

Д. И. Яппарова*

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ РККВД, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о красном плоском лишае, хроническом заболевании кожи слизистых оболочек, волосистой части головы, ногтевых пластин. Приводятся этиологические и патогенетические механизмы, приводящие к развитию красного плоского лишая, описывается клиническая картина и дифференциальная диагностика заболевания, раскрываются сведения о методах терапии и профилактики.

Ключевые слова: красный плоский лишай, патогенез, дифференциальная диагностика, профилактика, лечение.

Abstract. The article presents data on the red flat lichen, chronic skin disease of mucous membranes, scalp, nail plates. Etiological and pathogenetic mechanisms leading to the development of lichen planus, the clinical picture and differential diagnosis of the disease are given, information about the methods of therapy and prevention is presented.

Keywords: red flat lichen, pathogenesis, differential diagnostics, prevention, treatment.

Красный плоский лишай — это хроническое заболевание, особенностью которого является папулы, располагающиеся преимущественно на сгибательных поверхностях верхних конечностей, передней поверхности голеней, чаще на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, сопровождающиеся зудом различной тяжести [1]. Гебра впервые ввел термин *lichen ruben* в 1860 г., а впервые описал дерматоз Вильсон в 1869 г. Первое отечественное описание красного плоского лишая принадлежит В. М. Бехтереву. Красный плоский лишай относится к сравнительно редким заболеваниям. По мировым данным красный плоский лишай составляет 0,5% всех кожных заболеваний, встречается в 6 раз реже, чем псориаз, чаще в возрасте от 35 до 55 лет. Дети и люди пожилого возраста, как правило, болеют редко, хотя описаны случаи заболевания у 6-месячного ребенка и в возрастной группе 80 и 90 лет. В последние годы отмечается тенденция увеличения заболеваемости красным плоским лишаем, нет отчетливого преобладания одного пола над другим [2].

Исследования многих авторов указывают, что красный плоский лишай является реакцией гиперчувствительности замедленного типа на различные химические агенты, включая краски, химикаты для проявления фотопленок, золото. Среди лекарственных препаратов, вызывающих красный плоский лишай, могут быть такие препараты, как стрептомицин, тетрациклин, препараты золота, препараты ртути и йода, хлорохин, хинин, препараты сурьмы, ПАСК, аммоний [2]. Теории неврогенного про-

исхождения поддерживали А. Г. Полотебнов, П. В. Никольский, А. И. Пospelov, J. Darier, H. Kobner. Провоцирующими факторами являются эмоциональное возбуждение, нервные перегрузки. Больные красным плоским лишаем — лица возбудимые, страдающие бессонницей, неразговорчивые, подчас плаксивые. Одним из доказательств неврогенной теории являются случаи высыпаний по ходу нервов — чаще седалищного нерва.

Инфекционная теория не подкреплена убедительными данными. Высказывались предположения о бактериальной или вирусной инфекции под влиянием провоцирующих факторов. Развитие заболевания базируется также на клинических наблюдениях. Описано развитие красного плоского лишая у ассистента, производившего биопсию очага у больного. Через месяц возникли высыпания на правой руке, а затем и на других участках кожи [3]. Сторонники инфекционной природы данного заболевания в доказательство приводят клинические наблюдения о возникновении красного плоского лишая после различных травм, указывая, что травма создает входные ворота для внедрения предполагаемого возбудителя [2].

В патогенезе красного плоского лишая большое значение имеют иммунные изменения, которые характеризуются снижением общего количества Т-лимфоцитов, функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличением иммунорегуляторного индекса Т-хелперов/Т-супрессоров за счет повышения уровня Т-хелперов или снижения уровня Т-супрессоров. В первой фазе Т-лимфоциты взаимодействуют с макрофагами и клетками Лангерганса, что сопровождается увеличением числа последних. Во второй фазе повышается количество лимфоцитов: в свежих очагах содержание Т-лимфоцитов в дермоэпидермальном

¹ Контактная информация: skinderma@rambler.ru

соединении и в том числе Т-супрессоров. В длительно существующих очагах, в инфильтрате вокруг сосудов, Т-хелперов, что расценивается как проявление цитотоксического иммунного процесса, направленного против кератиноцитов базального слоя эпидермиса. Методом прямой иммунофлюоресценции в биоптатах очагов поражения обнаруживается отложение IgG и IgM в дермоэпидермальной зоне, гранулы IgG, IgM, IgA и компонента — в тельцах Сиватта; линейные отложения фибрина и фибриногена — в зоне базальной мембраны; при непрямой иммунофлюоресценции антитела не обнаруживаются. Сообщается об ассоциации заболевания с антигенами HLA-A3, HLA-A5, HLA-Drl, а также о связи его с антигеном HLA-B7 [4].

При красном плоском лишае прослеживаются три стадии заболевания [5]:

1. **Прогрессирующая стадия.** В это время на коже на месте травматизации, расчесов и царапин в течение нескольких дней появляются свежие морфологические элементы (реакция Кебнера), выражен зуд.
2. **Стационарная стадия.** Отмечают побледнение, уплощение эфлоресценции и значительное уменьшение зуда.
3. **Регрессирующая стадия.** В стадии регресса элементы уплощаются, приобретают бурый или коричневый цвет, блеск исчезает, регресс папул приводит к формированию коричневых пятен, участков атрофии, дисхромии и постепенному исчезновению зуда.

Типичная форма красного плоского лишая характеризуется мономорфной сыпью в виде красновато-сиреневых мелких (диаметром 2–5 мм), плоских, блестящих, особенно при боковом освещении, многоугольных папул с пупковидным вдавлением в центре элемента. Папулы могут группироваться в бляшки, приобретать форму колец, гирлянд, линий. При смазывании поверхности папул растительным маслом видны опаловидные белые или сероватые точки и полосы, просвечивающие через роговой слой (симптом Уикхема), что обусловлено неравномерным утолщением зернистого слоя эпидермиса. Положительный симптом Кебнера отмечается в прогрессирующей стадии заболевания (появление новых высыпаний в зоне травматизации кожи).

Элементы высыпания располагаются симметрично, с излюбленной локализацией на сгибательных поверхностях конечностей, на коже нижней части живота, в области половых органов, на поясице, боковых поверхностях туловища. Сыпь может иметь линейное расположение, чаще на конечностях передней поверхности голей. Иногда высыпания имеют распространенный характер и проявляются в виде эритродермии. Редко поражается волосистая часть головы, ладони и подошвы, описаны изолированные поражения стоп с отхождением ногтей. Красный плоский лишай обычно проявляется зудом, меняет психосоциальный портрет пациента: бессонница, раздражительность, дисморфофобия, значительное снижение качества жизни приводят к формированию нозогенной депрессии, зачастую именно зуд заставляет пациента обратиться к врачу [4, 6].

Кольцевидная форма красного плоского лишая характеризуется элементами в форме колец с центральной зоной атрофии и возвышающимися краями. Чаще встречается у мужчин на коже половых органов, внутренней поверхности предплечий, характерен зуд. Представлена в виде папул и бляшек, диаметром от 1 до 3 см, образуют колечки, полукольца, центральная часть которых окрашена в коричневый цвет. Чаще дебют заболевания переходит в типичную форму [7].

Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая встречается нередко, является атипичной и весьма трудной для диагностики. Эрозивно-язвенные поражения обычно располагаются на коже нижних конечностей и на слизистых оболочках

ротовой полости и гениталий. Наблюдается как отдельное, так и сочетанное поражение кожи и слизистых. На слизистой оболочке появляются эрозии и язвы, а вокруг элементов располагаются папулы. Эрозии имеют неправильную форму, после удаления их легко возникает кровотечение. Во время лечения эрозии могут частично или полностью эпителизироваться, но после прекращения лечения могут рецидивировать [6, 8].

Гипертрофическая форма красного плоского лишая регистрируется примерно в 4% случаев. Проявляется в виде бляшек. Поверхность бляшки неровная, бородавчатые высыпания с множественными углублениями каменной плотности с фиолетовым оттенком, значительно выступающая над окружающей кожей. Отличительные особенности этой разновидности — мучительный зуд, очень длительное, без изменений существование бляшки, необычайное упорство к терапии [2, 9].

При фолликулярной форме красного плоского лишая наряду с эритематозно-сквамозными очагами образуются узелки, расположенные вокруг фолликулов, очень маленькие, немного выступающие над уровнем кожи. Характерно наличие на вершине узелка точечной, плотно сидящей чешуйки. Эти элементы имеют заостренный вид, при проведении рукой дают ощущение терки. Число их может быть различным, но, даже будучи весьма многочисленными, они никогда не сливаются и не образуют бляшек. Разновидностью этой формы является синдром Little—Lassuer — остроконечные узелки появляются на коже и одновременно на волосистой части головы, обычно группами, не сливаясь. В данном случае процесс заканчивается атрофией и исчезновением волос (псевдопеллада Брока) [2].

Атрофическая форма красного плоского лишая характеризуется несколькими возвышающимися над уровнем здоровой кожи узелками, оставляющими атрофические рубцы полигональной формы. Цвет участков атрофии кожи серовато-желтый, с коричневой каймой. На слизистых окраска белесоватого оттенка. Локализация — в крупных складках, на коже и слизистых оболочках половых органов. Больные обычно испытывают умеренный зуд [3].

При пигментной форме красного плоского лишая один из самых важных симптомов — пигментация, характерной для дерматоза конфигурации, локализации и окраски, и отсутствие зуда. В дальнейшем на пигментных пятнах появляются узелковые высыпания, вначале не типичные для красного плоского лишая, но затем переходящие в типичные элементы. Обычно пигментные пятна являются остаточным явлением. Принадлежность этой формы к красному плоскому лишаю доказана гистологически [2].

Пузырная форма красного плоского лишая характеризуется образованием пузырей на бляшках и папулах красного плоского лишая или на неповрежденной коже. Это форма нередко протекает тяжело. У одних больных на папулах и бляшках возникают различной величины пузыри, а у других — остро выступают пузыри, а при их инволюции появляются характерные для красного плоского лишая папулы. Наряду с этим на коже выступают крупные эритематозные пятна с неровной поверхностью и с пузырями на них. Преимущественная локализация — ладони и подошвы. Характерен выраженный зуд [2, 10].

Поражение слизистых оболочек при красном плоском лишае наиболее часто наблюдается в полости рта — на внутренней поверхности щек, языка. Характерна локализация на слизистой оболочке щек по линии смыкания коренных зубов, языка, губ, реже — на деснах, небе, дне полости рта. Узелки мелкие (с булавочную головку), плоские, многоугольные, плотные, серовато-белого цвета с блеском. Встречаются следующие разновидности поражений слизистой оболочки полости рта

и красной каймы губ при красном плоском лишае: буллезная; атипичная; эрозивно-язвенная; экссудативно-гиперемическая; типичная; гиперкератическая [11].

Типичная форма поражения слизистых оболочек красного плоского лишая характеризуется папулезными высыпаниями, мелкими, диаметром до 2 мм, беловато-перламутрового или серовато-белого цвета, которые образуют линии, сетку, дуги или имеют вид «листьев папоротника». На языке папулы чаще имеют вид бляшек диаметром до 1 см. На красной кайме губ (чаще нижней) слившиеся папулы иногда принимают звездчатую форму, а при слиянии выглядят как сплошная шелушащаяся полоса.

Характерна локализация на слизистой оболочке щек по линии смыкания коренных зубов, языка, губ, реже — на деснах, небе, дне полости рта.

Атипичная форма поражения слизистых оболочек красного плоского лишая отличается застойной гиперемией слизистой оболочки верхней губы, на фоне которой видны множественные мелкие участки мацерации и неяркие белесоватые папулы. Десневой край передних резцов интенсивно-красного цвета, пастозен, кровоточит при прикосновении шпателя. Указанные формы могут трансформироваться одна в другую.

Эрозивно-язвенная форма поражения слизистых оболочек красного плоского лишая сопровождается выраженным воспалением. На слизистой оболочке рта или губах образуются эрозии, реже — язвы, вокруг которых на гиперемизованном и отечном основании располагаются типичные папулы. Эрозии неправильных очертаний, покрыты фиброзным налетом, после удаления которого возникает кровотечение. Эрозии плохо эпителизируются и склонны к рецидивам.

Экссудативно-гиперемическая форма поражения слизистых оболочек красного плоского лишая визуализируется в виде типичных папул, расположенных на гиперемизованной и отечной слизистой оболочке. У этих больных наблюдаются выраженные болевые ощущения при приеме горячей, острой и грубой пищи.

При буллезной форме поражения слизистых оболочек красного плоского лишая вместе с типичными узелковыми высыпаниями появляются пузырьки или пузыри размером от булавочной головки до фасоли, с плотной покрывкой, диаметром от 0,2 до 10 мм, мутным или геморрагическим содержанием. Сохраняются от нескольких часов до 2 суток. Эпителизируются быстро.

При гиперкератической форме поражения слизистых оболочек красного плоского лишая на слизистой оболочке полости рта можно увидеть участки гиперкератоза различной формы, с четкими границами на фоне типичных папулезных элементов [12].

Поражение ногтей при красном плоском лишае отмечается в 10–15% случаев, обычно предшествует другим симптомам болезни и редко бывает изолированным. Чаще поражаются ногти кистей, чем стоп. Клинически наблюдаются истончение ногтевой пластинки; продольные борозды (гребешки); подногтевой гиперкератоз; продольное расщепление ногтевой пластинки (онихорексис); слюдообразное расслоение ногтя (онихошизис); точечные участки помутнения ногтевой пластинки; уменьшение ногтевых пластинок в проксимально-дистальном направлении вплоть до лизиса (анонихия); отторжение ногтевой пластинки от ногтевого ложа.

Срединная каналиформная дистрофия Геллера характеризуется появлением на ногтях или пальцах кистей или стоп широкого продольного канала со свободного или проксимального края ногтевой пластинки, которые располагаются ближе к латеральным краям ногтевой пластинки.

В качестве моносимптома изолированно от других проявлений красного плоского лишая может наблюдаться дистрофия

всех 20 ногтевых пластинок (трахионихия) — это наиболее тяжелая форма ониходистрофии, которую не следует путать с идиопатической трахионихией при псориазе, очаговой и диффузной алопеции, ихтиозе и недержании пигмента. Трахионихия, обусловленная красным плоским лишаем, чаще поражает детей, клинически характеризуется шероховатостью и матовым оттенком ногтевых пластинок из-за избыточной продольной исчерченности, но не приводит к рубцовой анонихии.

Своеобразная форма ониходистрофии при красном плоском лишае — птеригиум ногтя, проявляющийся кожным лоскутом крыловидной формы (образованным прочным срастанием эпонихиума с истонченной ногтевой пластинкой), растущим вместе с ногтевой пластинкой. Возможны также паронихии, при которых вначале появляются гиперемия и инфильтрация заднего ногтевого валика, постепенно распространяющиеся на боковые валики и захватывающие всю ногтевую фалангу пальца. В области воспалительного валика могут возникать мелкие папулы, везикулы, трещины, шелушение. Иногда из-под ногтевого валика появляется сероножовое отделяемое [13].

Гистопатологически типичный элемент красного плоского лишая представляет собою эпидермодермальную папулу. Эпидермис и собственно кожа в равной степени принимают участие в формировании зрелого элемента. Эпителий утолщен за счет рогового, зернистого и шиповидного слоев. Роговой слой имеет вид компактного толстого слоя, состоящего из вполне ороговевших клеток. Своеобразный блеск папулы объясняется наличием толстого рогового слоя, что изменяет отражение, преломление и поглощение лучей света. Изменение зернистого слоя характеризуется резко выраженным разрастанием клеток в одних местах и почти полным отсутствием в других. Сетка Уикхема обусловлена неравномерным распределением зернышек кератогиалина. Шиповидный слой значительно утолщен. Под давлением утолщенного рогового слоя в центре элемента шиповидный слой истончается, что макроскопически проявляется характерным пупковидным вдавлением в центре папулы. Зародышевый слой отсутствует, граница между эпидермисом и собственно кожей резко изменена, нет нормальной волнообразной линии, исчезают сосочки и межсосочковые выросты. По краям элемента наблюдается акантоз.

В сосочковом слое дермы обнаруживается весьма плотный, горизонтально расположенный инфильтрат, который состоит из лимфоцитов и соединительнотканых клеток. В области инфильтрата коллагеновые волокна исчезают, эластические — не изменены [2].

Диагноз красного плоского лишая ставится на основании данных клинической картины. Для уточнения диагноза проводят стандартные гистологические исследования биоптатов кожи с характерных очагов поражения.

Красный плоский лишай гистологически характеризуется лимфоцитарным инфильтратом в зоне дермоэпидермального соединения, гидропической дегенерацией эпидермиса, дискератозом с наличием дискератических кератиноцитов — телец Сиватта, проникающих в сосочковый слой дермы, субэпидермальными расщелинами, нерегулярным акантозом в виде «зубьев пилы» и гиперортокератозом, а также гипергранулезом, с которым связано возникновение сетки Уикхема. В то же время обнаружение в гистологическом препарате гиперпаракератоза должно вызывать подозрение на наличие лихеноидной лекарственной реакции [13].

Также реакция прямой иммунофлюоресценции может быть необходима больным с буллезной и эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая. При исследовании выявляют скопление фибрина, в тельцах Сиватта — IgM, реже IgG и IgA и компонент комплемента C3.

Перед назначением системной медикаментозной терапии или при решении вопроса о дальнейшей тактике лечения необходимо проведение лабораторных исследований: клинического анализа крови; биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, триглицериды, холестерин, общий белок); клинического анализа мочи.

По показаниям назначаются консультации других специалистов:

- перед назначением ПУВА-терапии, узкополосной средневолновой фототерапии — консультации окулиста, эндокринолога, терапевта, гинеколога для исключения противопоказаний;
- перед назначением антималярийных препаратов для исключения противопоказаний, а также в процессе терапии антималярийными препаратами рекомендуется проводить консультации офтальмолога 1 раз в 1,5–3 месяца для контроля функции органа зрения;
- для определения характера изолированного поражения слизистой оболочки полости рта может быть рекомендована консультация стоматолога [10].

Перед постановкой диагноза красного плоского лишая следует исключить вакцинацию, иммунизацию, воздействие вирусов и стоматологических материалов, а также обратить внимание на прием лекарственных препаратов, для исключения лекарственных реакций, сходных по клинической и гистологической картине с красным плоским лишаем. Особое внимание нужно обратить на прием пенициллина, β -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных и синтетических антималярийных препаратов.

При дифференциальной диагностике обычных форм красного плоского лишая следует иметь в виду папулезный сифилис. Папулы при сифилисе круглой или овальной формы, при лишае — многоугольной. При сифилисе папулы более выпуклые, отличаются красно-коричневым цветом, поверхность их блестит, не имеет пупковидного центрального вдавления, окружена отслоенным эпидермисом — воротничком Бiettта. Сифилитические папулы не сопровождаются зудом, не существуют без изменений так долго, как при красном плоском лишае, не оставляют столь темную пигментацию.

Сыпь при сифилисе полиморфна, а при красном плоском лишае — мономорфна. При сифилисе поражаются участки кожи, на которых редко встречается красный плоский лишай: лицо, ладони, подошвы, волосистая часть головы. При сифилисе на половых органах и в заднем проходе могут быть мокнущие папулы, чего никогда не бывает при красном плоском лишае. В отделяемом из папул при сифилисе находят белые трепонемы, серологические реакции положительные.

Необходимо дифференцировать красный плоский лишай с атопическим дерматитом. При красном плоском лишае не отмечается лихенификация — характерный симптом атопического дерматита. Папулы при атопическом дерматите хотя и отличаются некоторым блеском, имеют округлую форму, никогда не ограничены столь резко, как при красном плоском лишае. Цвет узелков при атопическом дерматите совершенно иной — грязный, серо-коричневый, на поверхности нет вдавления, нередко в центральной части узелка имеется кровянистая корочка. Узелки при атопическом дерматите почти всегда связаны с лихеноидным очагом, располагаются вокруг него [2, 14].

Также проводят дифференциальную диагностику между красным плоским лишаем и псориазом. При псориазе первичным морфологическим элементом является папула розово-красного цвета, покрытая серебристо-белыми чешуйками, при поскабливании обнаруживается положительная псориатическая триада [15–17].

Дискоидная красная волчанка отличается от гипертрофического красного плоского лишая по клинической картине —

наличием дисковидной бляшки с мелкими чешуйками и шипиком, погруженным в устье волосяного фолликула (симптом дамского каблучка), в результате чего чешуйки удаляются с большим трудом, что сопровождается болезненностью (положительный симптом Бенъе—Мещерского), локализацией на открытых участках кожи, а также течением с ухудшением в летнее время, что связано с фотосенсибилизацией.

Первичный амилоидный лишай от гипертрофической формы красного плоского лишая отличается наличием округлых, уплощенных, блестящих папул застойно-розового или коричневого цвета с желтоватым оттенком, имеющих тенденцию к слиянию с образованием плотных ограниченных бляшек, интенсивным мучительным зудом, отсутствием высыпания на других участках кожного покрова и слизистых оболочках. Различию обоих процессов помогает окрашивание гистологического препарата конгоротом, позволяющее выявить амилоид. При вторичном амилоиде, возникающем в очагах поражения красного плоского лишая, появляется плотность в области очагов поражения и могут формироваться шагреноподобные очаги, сопровождаемые интенсивным зудом. Постановке правильного диагноза способствует выявление типичных элементов красного плоского лишая на слизистых оболочках [13].

Кольцевидный красный плоский лишай может быть иногда ошибочно принят за кольцевидную гранулему, при которой высыпанные элементы большей величины и не имеют характерных для красного плоского лишая признаков: центрального пупковидного вдавления, блеска и полигональных очертаний. Кроме того, отсутствует зуд и совершенно другая излюбленная локализация: тыл кистей, тыл стоп, лицо.

Блестящий лишай Пинкуса проявляется узелками, весьма похожими на элементы при красном плоском лишае. Эти узелки имеют округлую или полигональную форму, резко очерчены, очень маленьких размеров, цвета кожи, едва возвышаются, гладкие и блестящие, с точечным вдавлением в центре. При диаскопии обнаруживается цвет яблочного желе, как при волчанке. Несмотря на столь большое сходство, это заболевание даже клинически легко дифференцируется от красного плоского лишая. Оно отличается очень малой величиной элементов, папулы никогда не сливаются, заболевание не сопровождается зудом, исчезает самопроизвольно, не оставляя ни рубцов, ни пигментации. Характерная локализация — кожа полового члена и его головка, живот, сгибательные поверхности рук. Гистологически при блестящем лишае обнаруживается гранулематозное строение.

Пемфигоидную разновидность красного плоского лишая необходимо дифференцировать с герпетическим дерматитом Дюринга, которому свойственны полиморфизм, герпетическое расположение, эозинофилия пузырей, положительная проба Яддасона (проба на йодистый калий), обычно более острое течение.

Атрофический красный плоский лишай надо отличать от белого или склерозирующего лишая, который проявляется совершенно мономорфным высыпанием — склерозирующими белыми пятнами без зуда.

Бородавчатую разновидность красного плоского лишая отличает от бородавчатого туберкулеза кожи отсутствие центрального рубцевания, наличие зуда, совершенно другая гистологическая картина.

Коралловидный красный плоский лишай Капоши легко перепутать с коралловидной лихеноидной болезнью, описанный в 1936 г. Визе и Райном. Это заболевание клинически имеет ряд общих черт с красным плоским лишаем, но гистологически строение красного плоского лишая не обнаруживается, поэтому его нельзя считать разновидностью этого дерматоза. При болезни Визе—Райна узелки меньшей величины, чрезвычайно плотны, напоминают

келоиды, нет типичных высыпаний красного плоского лишая, в том числе и на слизистой, которая при этом заболевании вообще интактна. Зуд очень незначителен [2, 18–20].

Терапия больных красным плоским лишаем недостаточна эффективна и поэтому должна проводиться комплексно. Выбор метода лечения зависит от формы, стадии заболевания, распространенности высыпаний, их локализации, глубины поражения кожи и слизистых оболочек, вовлечения в патологический процесс придатков кожи — волос и ногтей, вторичных изменений (рубцовая алопеция, атрофия кожи), выраженности субъективных ощущений, соматического состояния и возраста пациента [13].

Больным рекомендуется устранение этиологического фактора. При необходимости дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, антигистаминные средства. При наличии зуда и нарушений сна в течение 1–4 недель седативные средства. При эрозивно-язвенной, буллезной формах, при поражении слизистых оболочек назначают преднизолон 20–30 мг в сутки до улучшения клинических проявлений, затем суточную дозу уменьшают до полной отмены [2].

При неэффективности проводимой терапии больным красным плоским лишаем могут быть назначены ацитретин или циклоспорин. При наличии ограниченных высыпаний лечение начинают с назначения топических глюкокортикостероидных препаратов с возможным их чередованием [10].

При распространенном кожном процессе применяется фотохимиотерапия в виде фотоактивирования принятого внутрь фотосенсибилизатора под действием длинноволнового ультрафиолетового излучения (ПУВА). В качестве фотосенсибилизатора применяют препарат Пувален из расчета 0,6 мг на 1 кг массы тела больного. Прием таблеток производится за 2 часа до сеанса облучения, так как именно через 2 часа после приема отмечается максимальное накопление препарата в крови и коже. До лечения определяют биодозу, облучение производят с постепенным увеличением дозы.

При гипертрофической форме: лазеродеструкция с использованием углекислотного, инфракрасного лазеров или аппаратная криодеструкция отдельных очагов (процедуры проводят один раз в неделю, на курс 4–6 сеансов) [2].

В период обострения пациентам рекомендуется щадящий режим с ограничением физических и психоэмоциональных нагрузок. Диета с ограничением соленых, копченых, жареных продуктов. С поражением слизистой оболочки полости рта необходимо исключить раздражающую и грубую пищу.

С целью предупреждения возможной малигнизации длительно существующих гипертрофических и эрозивно-язвенных очагов поражения больные должны находиться под диспансерным наблюдением [21, 22].

Профилактикой дальнейшего распространения заболевания служат обращение к врачу в более ранние сроки его возникновения, своевременная диагностика и правильно выбранное лечение, хотя даже оно не гарантирует от развития рецидива заболевания. Именно в борьбе с рецидивами заключается главная задача профилактики красного плоского лишая. В связи с этим большое значение имеют санации очагов фокальной инфекции, своевременное лечение сопутствующих заболеваний, предотвращение приема некоторых лекарственных препаратов, способных спровоцировать развитие заболевания (препараты золота, ртути и др.), проведение оздоровительных мероприятий, предупреждение нервного перенапряжения, санаторно-курортное лечение [21, 23].

Диспансерному наблюдению подлежат пациенты с частыми рецидивами красного плоского лишая, а также больные с длительно существующими гипертрофической, атрофической и эрозивно-язвенной формами заболевания, особенно с лока-

лизацией в области языка, десен, слизистой оболочки щек. С учетом повышенного риска озлокачествления очагов красного плоского лишая в полости рта такие больные должны подвергаться регулярному обследованию от 2 до 4 раз в год. Они также должны сообщать врачу обо всех изменениях или о возникновении каких-либо других симптомов заболевания [13, 24].

Таким образом, прогноз в целом для жизни больного благоприятный, однако ладонно-подошвенный красный плоский лишай отличается длительным, рецидивирующим течением, красный плоский лишай слизистых оболочек со временем может трансформироваться в рак, что требует индивидуального подхода при выборе методов диагностики и терапии этих пациентов. ■

Литература

1. Бишарова А. С. Красный плоский лишай // Лечащий Врач. 2012. № 5. С. 44–47.
2. Рокинская В. Н., Сафина С. Ф. Красный плоский лишай. Учебное пособие для врачей. 2012. С. 4–24.
3. Довжиский С. И., Слесаренко Н. А. Красный плоский лишай. Саратов, 1990. С. 16–44.
4. Бутков Ю. С., Потеев Н. Н. Дерматовенерология. Рук-во для врачей. 2017. С. 224.
5. Чеботарев В. В., Тамразова О. Б., Чеботарева Н. В., Одинец А. В. Дерматовенерология. Учебник для студентов высших учебных заведений. 2013. С. 237–246.
6. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 315–316.
7. Юсупова Л. А., Ильцова Э. И. Красный плоский лишай. Современные патогенетические аспекты и методы терапии // Практическая медицина. 2013. С. 13–17.
8. Патрушева М. С., Родькина В. В., Бекеева Л. Ю., Филук Е. А. Комплексное лечение больных с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2014. С. 50–52.
9. Летаева О. В., Филимонова Н. Н., Римар О. Г. Клинико-морфологические особенности гипертрофической формы красного плоского лишая // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. С. 40–43.
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
11. Чуйкин С. В., Акмалова Г. М. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клинические формы и лечение // Казанский медицинский журнал. 2014. № 5. С. 680.
12. Чеботарев В. В. Дерматовенерология. Учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060201.65 «Стоматология» по дисциплине «Дерматовенерология». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 272 с.
13. Молокова Ю. В. Красный плоский лишай и лихеноидные дерматозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 135 с.
14. Юсупова Л. А. Диагностика и комплексная терапия атопического дерматита у больных с психическими расстройствами // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 2. С. 11–14.
15. Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И. и др. Красный плоский лишай. Современные аспекты дифференциальной диагностики. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2014. С. 17–23.
16. Юсупова Л. А. Распространенность хронических дерматозов у больных с психическими расстройствами // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 3–4. С. 46–48.
17. Eisen D. The clinical feature malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients // J Am Acad Dermatol. 2002. 46. P. 207.
18. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы ангиитов кожи // Лечащий Врач. 2013. № 5. С. 38–43.
19. Бутков Ю. С., Скрипкин Ю. К., Иванов О. Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 463–476.
20. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему розacea // Журнал международной медицины. 2014. № 2 (7). С. 66–73.
21. Gillian Weston. Update on the red planar lichen and its clinical variants // International Journal of Women's Dermatology. 2015. 1 (3). P. 140–149.
22. Юсупова Л. А., Хайретдинова К. Ф. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая // Лечащий Врач. 2015. № 7. С. 61–65.
23. Zakrzewska J. M. A system: review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments use oral lichen planus // Br J Dermatol. 2005. P. 336.
24. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем. М., 2013. 23 с.

Факоматозы:

диагностика, клиника и особенности течения различных форм заболевания

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гареева, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье освещены данные об этиологии и патогенезе факоматозов, приведены классификация, клиника и особенности течения различных форм заболевания. Подробно рассматриваются генерализованный нейрофиброматоз Реклингхаузена. В статье описаны такие ангиоматозные факоматозы, как синдром Штурге–Вебера–Краббе, синдром Хиппеля–Линдау, пятый факоматоз, варианты дифференциальной диагностики этих заболеваний и возможные методы лечения.

Ключевые слова: факоматозы, нейрофиброматоз Реклингхаузена, синдром Штурге–Вебера–Краббе, синдром Хиппеля–Линдау, пятый факоматоз.

Abstract. The article describes the data on the etiology and pathogenesis of phakomatosis, provides a classification, clinic and features of the course of various forms of the disease. Generalized Recklinghausen neurofibromatosis is considered in details. The article describes such angiomatic phakomatoses as Sturge–Weber–Krabbe syndrome, Hippel–Lindau syndrome, the fifth phakomatosis, variants of differential diagnosis of these diseases and possible methods of treatment.

Keywords: phakomatosis, neurofibromatosis of Recklinghausen, Sturge–Weber–Krabbe syndrome, Hippel–Lindau syndrome, fifth phakomatosis.

Факоматозы — это гетерогенная группа наследственных нейрокожных заболеваний, отличительной чертой которых является поражение производных эктодермы — кожи и ее дериватов, нервной системы, сетчатки, висцеральных органов. К нейрокожным синдромам относят более тридцати заболеваний. Из них наиболее известны и хорошо изучены нейрофиброматоз Реклингхаузена, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз Штурге–Вебера, ретиноцеребеллярный ангиоматоз Гиппеля–Линдау. К более редким относятся гипомеланоз Ито, атаксия–телеангиэктазия, болезнь базально-клеточного невуса, синдром недержания пигмента, прогрессирующая лицевая гемиатрофия (синдром Пари–Ромберга) и др. [1]. Термин

«факоматозы» предложил в 1921 г. голландский офтальмолог van der Hoeve, описавший опухолевидные образования на сетчатке при туберозном склерозе Бурневилля. Термин происходит от греческого слова «факон», т. е. невус. Факоматозы стали рассматривать как системные дисплазии, характеризующиеся комбинированными опухолевидными пороками развития кожи, глаз и нервной системы. Предлагались и другие названия этой группы аномалий: опухолевые эктодермозы, неоектодермозы, врожденные нейроэктодермальные дисплазии, генонейродерматозы, генонейроспланхнодерматозы, гамартобластозы. В группу факоматозов были включены болезнь Прингла–Бурневилля, болезнь Реклингхаузена, синдром Штурге–Вебера–Краббе и болезнь Хиппеля–Линдау. Сюда же отнесли множественный базоцеллюлярный невус, названный пятым факоматозом (Grosfeld–Valk–Hermans, 1959). Позднее некоторые авторы пытались расширить эту группу аномалий,

включая в нее другие пороки развития и нейрокутанные генодерматозы [2].

Генерализованный нейрофиброматоз Реклингхаузена (Neurofibromatosis generalisata Recklinghausen) является наследственным заболеванием и характеризуется формированием доброкачественных опухолей из нервной ткани, провоцирующих кожные и костные изменения различного типа. Впоследствии в патологический процесс могут вовлекаться и другие органы. Наследование нейрофиброматоза Реклингхаузена аутосомно-доминантное, пенетрантность полная. Экспрессивность очень вариабельная. Встречаются моносимптомные и неполные формы. Большая часть случаев возникает за счет новых мутаций. Частота этого заболевания в русской популяции составляет 1,28:10 000. Около 80% случаев заболевания спорадические. Считается, что такие случаи являются результатом новых мутаций гена, детерминирующего развитие ней-

¹ Контактная информация:
skinderma@rambler.ru

рофиброматоза, предполагается либо очень высокая мутабельность этого гена, либо возникновение мутаций в нескольких локусах. В основе патологии лежит развитие опухолей из оболочек нервов (нейрофибромы, невриномы), иногда подвергающихся саркоматозному перерождению [2].

Развитие нейрофибром в области кожных нервов приводит к возникновению безболезненных образований лилового-розового или коричневатого цвета, растущих из глубины к поверхности кожи и вызывающих ее истончение и грыжевидные выпячивания с феноменом кнопки звонка. Фиброзные моллюски могут приобретать вид мягких образований на ножке.

Они особенно многочисленны на туловище и конечностях, число их может достигать сотен, величина нескольких сантиметров. Н.Д.Шеклаков (1950) наблюдал больного с 9242 опухолями. По ходу нервных стволов и в подкожной клетчатке могут быть обнаружены, особенно при пальпации, диффузные удлиненные плоские опухоли — плексиформные невромы. Чаще они наблюдаются в области тройничного нерва, верхних шейных нервов, лопаток, рук. Отмечают также появление мелких плотных узелков по ходу периферических нервов. У некоторых больных развиваются диффузные извилистые невриномы, связанные с подкожной клетчаткой и кожей и формирующиеся в дольчатые массивные очаги (нейроматозный элифантиаз), местами мешковидно свисающие вследствие разрушения эластики. Очень типичны для этого заболевания кожные пигментации. Они представлены молочно-кофейными пятнами (печеночными пятнами) — светло-коричневого цвета, овальных очертаний, с резкими границами, длиной 2–5 см, чаще располагающимися на спине, иногда очень обширными диффузными пигментациями, а также мелкими более темными пигментными высыпаниями и эфелидоподобными элементами с характерной локализацией в подмышечных областях (аксиллярная веснушчатость).

Нейрофибромы, развивающиеся в периферических стволах и корешках спинальных и черепно-мозговых нервов, в центральной нервной системе, могут обуславливать расстройство чувствительности, поражение зрительных и слуховых нервов,

иногда нерезко выраженные двигательные расстройства, симптомы, свойственные внутримозговым опухолям, дефекты интеллекта, эпилепсию, апатию, расстройство речи.

Описаны глиомы и атрофия зрительных нервов, нейрофибромы в радужной оболочке, склере, конъюнктиве, вторичная глаукома, буфтальм, нейрофибромы век, остеодистрофия глазницы.

У некоторых больных обнаруживаются опухоли в полости рта, на языке, небе, глотке, внутренней поверхности щек, губ, в желудочно-кишечном тракте, мочевых путях. В ряде случаев наблюдаются разнообразные эндокринные нарушения: акромегалия, преждевременное половое развитие или инфантилизм, гинекомастия, гиперпаратиреозидизм, аддисонова болезнь, феохромоцитома надпочечников. В значительной части случаев (до 29%) отмечены поражения костей с дистрофическими явлениями, кистозными изменениями, переломами, удлинением и искривлением. Отмечают кифоз, кифосколиоз, гемигипертрофию лица, субпериостальный гиперостоз костей голени, остеопороз, узур от давления опухолей, остеомалицию трубчатых костей вследствие врожденного дефекта почечных канальцев. У больных выявляют такие диспластические стигмы, как синдактилия, крипторхизм, spina bifida, поясничный гипертрихоз, а также сочетания с аномалиями зубов, мышц, внутренних органов. Под названием синдрома Кароля—Годфрида—Праккена—Прика известно семейное сочетание с червеобразной атрофодермией, множественными эпителиальными кистами, врожденными пороками сердца, приступами брадикардии, олигофренией и болезнью Дауна. Симптомы заболевания проявляются обычно в раннем детстве и имеют прогрессирующее течение с толчкообразными ухудшениями, особенно выраженными в пубертатном периоде, во время беременности, после травмы, операций, тяжелых болезней. Прогноз неопределенный и зависит от формы заболевания и локализации опухолей. Частота развития саркоматозных изменений до 15%, обычно они возникают в глубоких опухолях и чаще у больных зрелого и пожилого возраста. У ряда больных заболевание протекает в виде кожной формы, причем длительное время может проявляться только молочно-кофейными

пятнами, особенно в грудном и детском возрасте.

Диагностика нетрудна при наличии выраженной клинической картины. В неясных случаях помогает гистологическое исследование: в кожных опухолях обнаруживаются признаки нейрофибромы, в молочно-кофейных пятнах — увеличение меланина в базальном слое эпидермиса. Необходимо направление больных к невропатологу, окулисту, всестороннее обследование для выявления возможных сочетаний с другими конгенитальными дефектами, диспансерное наблюдение. Лечение симптоматическое, по показаниям и в связи с косметическими соображениями — хирургическое удаление опухолей.

Кожные поражения при болезни Реклингхаузеи необходимо дифференцировать со следующими пороками развития.

Гладкие невусы (naevi spili) — это плоские, не возвышающиеся над окружающей кожей пигментированные без гипертрихоза пятна. Их классифицируют как невусы, которые не содержат невусных клеток, так как гистологически в этих очагах обнаруживается лишь увеличение меланина в эпидермисе. Гладкие невусы обнаруживаются с рождения ребенка или в детском возрасте, могут встретиться на любом участке кожного покрова в виде единичных пятен различной величины — от горошины до ладони и различной степени пигментации — от светло-коричневого до черно-коричневого цвета. Светлые гладкие невусы, цвет которых напоминает кофе с молоком, называют пятнами цвета кофе с молоком, кофейными пятнами, печеночными пятнами. Если гладкие невусы обнаруживаются у индивида как единичные пятна при отсутствии других аномалий, то их рассматривают обычно как изолированный локальный порок развития, который имеет лишь косметическое значение. Они встречаются у 10–20% здоровых лиц. Но иногда гладкие невусы появляются в большом числе и при этом нередко приобретают систематизированное расположение, одностороннее по отношению к средней линии тела. Такие множественные гладкие невусы большей частью оказываются одним из симптомов сложного порока развития, в том числе болезни Реклингхаузеи, болезни Олбрайта, синдрома кофейных пятен с темпоральной дизритмией. При постановке диагноза необхо-

дим подробный осмотр и обследование больных и подсчет числа кофейных пятен. Crowe, Schult, Neel (1956) на основании статистического анализа пришли к выводу, что при наличии более чем 6 кофейных пятен размером более 1,5 см правомерен диагноз болезни Реклингхаузена, даже при отсутствии опухолей и анамнестических указаний на заболевание в семье множественным нейрофиброматозом [2].

Гигантские врожденные пигментные невусы (Naevus pigmentosus giganteus) существуют с рождения ребенка в виде пигментированных, несколько возвышающихся диффузных образований с шероховатой, иногда сосочковой поверхностью, которая позднее может становиться складчатой, бородавчатой, узловатой. На этих участках растут грубые, длинные, темные волосы. Поэтому такие невусы сравниваются со шкурой животных — Tierfellnaevus. Они могут занимать большие топографические («невус в виде брони») участки на шее и плечевом поясе («невус в виде пелерины»), верхней части туловища («жилетный невус»), нижней части туловища и ягодицах («невус в виде купальных трусов»). Гистологически обнаруживаются скопления невусных клеток, которые глубоко располагаются и достигают иногда подкожной клетчатки, встречаются также невротидные трубки. В редких случаях может возникать злокачественное перерождение невуса. Иногда они связаны с интракраниальным меланоцитозом, другими гамартомами, такими дисплазиями, как spina bifida, менингоцеле. Иногда распространенные врожденные пигментные невусы обнаруживаются у больных с болезнью Реклингхаузена, наследственным меланизмом. Хотя гигантские врожденные пигментные невусы имеют характерный вид, иногда их путают с нейроматозным эфефантиазом при болезни Реклингхаузена.

Болезнь Олбрайта (Morbus Albright) (костно-кожно-эндокринопатический синдром) проявляется характерной клинической триадой в виде сочетания поражения костей (фиброзная остеодисплазия с искривлениями костей, несимметричностью, спонтанными переломами), эндокринных нарушений (с преждевременным половым созреванием у девочек) и кожных пигментаций. Заболевают главным образом девочки. Кожные пигментации появляются в младенческом и ран-

нем детском возрасте в виде обширных очагов молочно-кофейного цвета. Они располагаются асимметрично, больше на стороне поражения костей или по средней линии, чаще на спине, пояснице, бедрах, реже на лице и шее. В отличие от кофейных пятен при болезни Реклингхаузена с их ровными краями пигментные пятна имеют зазубренные географические очертания и ландкартообразный вид.

Синдром кофейных пятен с темпоральной дизритмией (Coffee spots syndrome with temporal dysrhythmia) — генетически обусловленное заболевание, наследуемое как аутосомно-доминантный дефект и проявляющееся как сочетание пигментных изменений кожи в виде молочно-кофейных пятен и нарушений центральной нервной системы. Больные жалуются на головные боли, обмороки, плохую память, депрессию, интеллектуальные способности снижены. На электроэнцефалограмме у больных обнаруживается темпоральная дизритмия.

Синдром Гарднера (Syndroma Gardner) — генетически обусловленное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, неполной пенетрантностью гена, вариабельной экспрессивностью. Заболевание проявляется опухолями кишечника, кожи и костей, встречаются неполные формы. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Поражения кожи представлены многочисленными сальными или эпидермоидными кистами и атеромами лица, волосистой части головы, конечностей, а также (более редко) фибромами, нейрофибромами, кистозными аденоидными эпителиомами, лейомиомами, липомами. Отмечена склонность к развитию фиброматозных опухолей в области рубцов на животе и других участках. Описаны случаи развития фибросарком. Полипоз толстой и прямой кишки обнаруживается позже (кровотечения и другие симптомы), но у половины больных до 20-летнего возраста. Имеется склонность к раковому перерождению полипов. Мелкие и многочисленные опухоли костей (остеоиды и остеофибромы) образуются в верхней и нижней челюстях и других костях черепа, реже в костях конечностей и ребрах. Лейомиомы, липомы и фибромы могут быть обнаружены во внутренних органах и полостях (в брыжейке, брюшине, забрюшинно в желудке, кишечнике).

Синдром Сильвера (Syndroma Silver) является ненаследственным врожден-

ным пороком развития, характеризующимся гемигипертрофией и низким ростом. Кроме того, у больных отмечаются преждевременное половое созревание, ряд дизэмбриогенетических стигм: синдактилия, укорочение и искривление мизинца, дисплазия лица с треугольной формой его и опущенными углами рта. Обнаруживаются кожные пигментации, чаще всего в виде кофейных пятен [2, 3].

Синдром Штурге–Вебера–Краббе (Syndrome Sturge–Weber–Krabbe) или энцефалотригеминальный ангиоматоз (Angiomatosis encephalotrigeminalis) — врожденный ангиоматоз, редкое врожденное ангиоматозное поражение глаз, кожи и церебральных оболочек. Такое заболевание встречается у одного человека на 100 тысяч. Впервые этот синдром был описан Стерджем в 1879 г., а в 1922 г. Вебер охарактеризовал признаки, выявляемые при проведении рентгена. Краббе в 1934 г. сделал предположение, что наряду с ангиомами кожи пациент страдает и от ангиоматоза церебральных оболочек. Попробуем выяснить, что представляет собой синдром Стерджа–Вебера–Краббе, причины, симптомы этой патологии [3]. Предполагается наличие двух типов наследования синдрома: аутосомно-рецессивного, аутосомно-доминантного. Триада симптомов этого дефекта является результатом порока развития внутричерепных, глазных и кожных сосудов.

Поражение кожи отмечается с рождения ребенка на лице. Сосудистый невус капиллярного типа (винный, портвейновый невус), реже невус с кавернозными изменениями может быть односторонним. Чаще всего сосудистый невус занимает область иннервации первой и второй ветвей тройничного нерва, резко отграничен, у большинства больных не переходит среднюю линию лица. В редких случаях невус распространяется на кожу головы, шеи, туловища, конечностей, может быть двусторонним.

Неврологические симптомы, связанные с ангиоматозом сосудистой мозговой оболочки (иногда атрофией мозга от давления), появляются у многих больных на первом году жизни или позже, в детском и подростковом возрасте. Иногда внутричерепные ангиомы остаются асимптомными. Чаще всего они проявляются эпилептическими приступами джексоновского типа, мигренью, реже гемиплегией на стороне, противоположной невусу,

умственной отсталостью. На рентгенограмме черепа обнаруживаются характерные кальцификаты стенок ангиоматозных сосудов в теменно-затылочной области. Отмечаются изменения на электроэнцефалограмме. В ликворе увеличение белка, единичные эритроциты.

Поражения глаз характеризуются кавернозными ангиомами сосудистой оболочки и врожденной глаукомой [3, 4].

Встречаются комбинации этого синдрома с частичным гемангиэктатическим гигантизмом, а также другими пороками развития. Возможны неполные, частично клинически бессимптомные формы.

Близкими к синдрому Штурге–Вебера–Краббе или его вариантами считаются следующие сочетания: 1) синдром Ширмера — капиллярный невус лица и ранняя глаукома; 2) синдром Мильеса — капиллярный невус лица и гемангиома сосудистой оболочки глаза без глаукомы; 3) синдром Кнуда–Краббе — ангиоматоз без глазных симптомов; 4) нейроангиоматоз энцефалотригеминальный глазокожный — телеангиэктатический невус лица, гемангиома верхней челюсти, черепно-лицевая гемигипертрофия, ангиоматоз конъюнктивы и сосудистой оболочки глаза, отслоение сетчатки; 5) синдром Вебера–Димитри — ангиоматозная гемигипертрофия (Паркса–Вебера), эпилепсия и идиотия.

При синдроме Штурге–Вебера–Краббе необходимо тщательное клиническое и инструментальное обследование больного с применением рентгенографии черепа, церебральной ангиографии, электроэнцефалографии, МРТ или КТ церебральных структур, измерения внутриглазного давления, офтальмоскопии, ультразвуковое исследование глаза, исследования глазного дна, гониоскопии, генеалогического анализа (у родственников могут наблюдаться кожные ангиомы). Лечение симптоматическое, по показаниям — хирургическое удаление, рентгенотерапия на область черепа. Лечение кожных поражений при помощи криодеструкции, дермабразии, радиоизотопов, пластической хирургии [2, 3].

Синдром Штурге–Вебера–Краббе следует дифференцировать с капиллярными телеангиэктатическими невусами (огненные, винные невусы), возникающими в виде изолированных пороков развития, и синдромом

Вибурна–Масона, который характеризуется врожденной артериовенозной аневризмой среднего мозга и сосудов сетчатки глаза и в ряде случаев капиллярным невусом лица, располагающимся в зоне иннервации тройничного нерва. Следует иметь в виду также синдром ван Богерта–Дивра (диффузный кортикоменингеальный ангиоматоз), который имеет рецессивное сцепленное с полом наследование и проявляется эпилептическими приступами, моторными расстройствами, умственной отсталостью, иногда односторонней потерей зрения (гемианопсией), а также метамерно расположенными телеангиэктатическими невусами, напоминающими сетчатое ливедо [2, 4].

Синдром Хиппеля–Линдау (Syndroma Hippel–Lindau) или церебеллоретинальный ангиоматоз (Angiomatosis retinocerebellaris) — факоматоз, при котором гемангиобластомы мозжечка сочетаются с ангиомами спинного мозга, множественными врожденными кистами поджелудочной железы и почек. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, обусловлено мутацией гена-супрессора опухолевого роста (VHL), локализованного на коротком плече 3-й хромосомы (3p25.3) [5]. Распространенность синдрома Хиппеля–Линдау составляет 1 на 36 000 новорожденных. У лиц, имеющих соответствующую мутацию, к возрасту 65 лет заболевание развивается с вероятностью 95% [6]. Возраст на момент установления диагноза варьирует от младенчества до 60–70 лет, со средним возрастом пациента 26 лет. Наследование аутосомно-доминантное. Это заболевание чаще встречается у лиц мужского пола.

С детского возраста симптомы заболевания проявляются в виде нарушения зрения, головокружений, мозжечковых симптомов (атаксия и др.). При обследовании находят ангиоматоз и дегенерацию сетчатки и как вторичные изменения — глаукому, отслойку сетчатки, катаракту, иридоциклит. Неврологические симптомы возникают за счет развития ангиом в мозжечке, спинном мозге, четвертом мозговом желудочке. На рентгенограмме черепа могут быть обнаружены кальцификаты в области ангиом, в ликворе — белково-клеточная диссоциация. У ряда больных наблюдался ангиоматоз и поликистозные изменения внутренних органов, кисты поджелудочной

железы, почек, легких, ангиомы в печени, костном мозге. На коже встречаются ангиоматозные невусы, которые могут располагаться на лице [2, 7].

Обследование синдрома Хиппеля–Линдау включает следующие исследования: ежегодный осмотр с регистрацией полученных данных; офтальмологическое обследование каждые 6–12 месяцев начиная с 6-летнего возраста; по меньшей мере однократное исследование мочи на наличие феохромоцитомы и повторение исследования при повышении или нестабильности кровяного давления; двусторонняя селективная ангиография почек по достижении больным 15–20-летнего возраста, с повторением процедуры каждые 1–5 лет; МРТ задней черепной ямки; компьютерная томография поджелудочной железы и почек по достижении больным 15–20-летнего возраста, с повторением процедуры каждые 1–5 лет или внепланово при появлении соответствующей симптоматики. Целесообразно проведение скрининга детей от пораженных синдромом родителей и/или других близких родственников с высоким риском появления заболевания. Исследование проводят по следующим направлениям: осмотр с регистрацией полученных данных по достижении ребенком 10-летнего возраста; ежегодное офтальмологическое обследование начиная с 6-летнего возраста или при появлении подозрительной симптоматики; по меньшей мере однократное проведение исследования мочи на наличие феохромоцитомы и повторение исследования при повышении или нестабильности кровяного давления; МРТ задней черепной ямки, КТ поджелудочной железы и почек по достижении 20-летнего возраста; эхография поджелудочной железы и почек после 15–20-летнего возраста; при возможности, исследование семейного анамнеза для выяснения, кто из членов семьи является носителем ответственного за возникновение синдрома гена [3, 4].

Пятый факоматоз (Phacomatosis Grosfeld–Valk–Hermans (1959), syndroma naevus basocellularis) — наследственное заболевание, характеризующееся появлением множественных базально-клеточных эпителиом в детском возрасте и связанное с поражением костей, мягких тканей, органов зрения, центральной нервной системы и эндокринных органов [17]. Заболевание было выделено как пятый факоматоз на основании обнаружения у больных

с множественными кожными опухолями типа базально-клеточных невусов неврологических и глазных симптомов (Hermans, Grosfeld, Valk, 1960; Gorlin, 1965) [8].

Предполагается аутосомно-доминантное наследование. Пенетрантность гена высокая, экспрессивность вариабельная, фенотипические эффекты мутантного гена множественны и разнообразны.

Дерматологическая симптоматика этого синдрома включает несколько типов кожных поражений [2].

1. Множественные кожные опухоли, являющиеся базально-клеточными невусами, но по внешнему виду напоминающие меланоцитарные невусы или фибромы при болезни Реклингхаузен. Они появляются в подростковом возрасте, но у некоторых больных могут обнаруживаться с рождения. Это мелкие, округлые, возвышающиеся над уровнем кожи, плотные узелки телесного цвета или пигментированные до коричнево-черного цвета, величиной от булавочной головки до чечевицы, с гладкой поверхностью, на которой могут быть просвечивающие телеангиэктазии. Количество их различно, оно может достигать сотен элементов. Высыпания постепенно увеличиваются в числе и размерах. Большинство из них не подвергается дальнейшим изменениям, но некоторые элементы изъязвляются, что связано со злокачественным перерождением в базально-клеточные карциномы. Располагаются они симметрично на коже век, щек, носа, плеч, живота, спины, бедер, подколенных впадин, подмышечных областей, шеи, волосистой части головы. На коже шеи, подмышечных складок, век они могут приобретать вид образований на ножке.

2. Дискератотические изменения на ладонях и подошвах, связанные с запаздыванием созревания эпителиальных клеток в очагах поражения. Эти изменения обнаруживаются в виде точечных вдавлений глубиной в 1 мм с отвесными краями и розоватым дном. Некоторые вдавления более крупные — до нескольких миллиметров в диаметре. Реже встречаются точечные красные пятнышки и более крупные эритематозные очаги, несколько вдавленные, неправильных очертаний, ветчинного цвета, с разрушенным кожным рисунком.

3. Другие пороки развития кожи: сальные и эпидермальные кисты, милиумы, плоские бородавчатые образования на лице, эфелиды, особенно на веках, липомы.

Еще до появления кожных симптомов у больных могут наблюдаться неврологические расстройства, умственная отсталость. В ряде случаев обнаружены частичная агенезия мозолистого тела, медуллобластомы [2, 3].

Дефекты развития глаз связывают с глиоматозной нейробластической дисгенезией глаз. Наблюдались врожденная слепота, катаракта, дистопия внутреннего угла глаза, врожденные изменения роговицы, атрофия сетчатки.

Очень часто у больных встречаются одонтогенные кератокисты нижних челюстей. Другие изменения костей встречаются реже, менее характерны и рассматриваются как диспластические стигмы.

У больных с этим синдромом наблюдали расщепление ребер, кифоз, сколиоз, *spina bifida*, гипертелоризм, уплощенную широкую спинку носа, выдающиеся лобные бугры, синдактилию, брахиметакарпализм, дефекты в зубных рядах.

В ряде случаев описаны кальцификаты мягких тканей, овариальные кальцифицированные фибромы, лимфатические кисты брыжейки, гипогонадизм у мужчин. У некоторых больных отмечали симптомы, напоминавшие проявления при синдромах Марфана, Клиппеля—Фейля, Тернера. Taylor с соавт. (1968), описавшие семейные случаи синдрома невоидных базально-клеточных карцином, находили у всех больных аномалии мозга, лейомиомы, у 2 больных — аномалии почек и аденормы надпочечников, у женщин — фиброкистозные изменения молочных желез, у одной из них — нодулярную гиперплазию парашитовидной железы.

При пятом фактоте не обязательно детальное обследование больного у невропатолога, окулиста, рентгенографа челюстей, тщательный осмотр, выявление диспластических стигм. При гистологическом исследовании кожных опухолей обнаруживается картина, напоминающая строение базально-клеточной карциномы: небольшие полосы эпителиальных клеток, врастающие в дерму из нижнего слоя эпидермиса, образуют сетчатые структуры или компактные островки, фиброзную строму, местами наличие

пигмента. Целесообразно раннее разрушение опухолей кожи, особенно располагающихся в центральной части лица, где они чаще перерождаются в рак. Для этого рекомендуется криодеструкция или диатермокоагуляция [2].

Кожные поражения при этом синдроме следует дифференцировать с несколькими заболеваниями, характеризующимися множественными доброкачественными невоидными опухолями кожи — сириномой, цилиндромой, трихобазалиомой.

Сиринома (Syringoma) — заболевание не наследственное, возникает главным образом у лиц женского пола в пубертатном периоде. Оно характеризуется развитием множественных доброкачественных опухолей, располагающихся симметрично на груди, шее, веках, животе, редко на щеках, передней поверхности бедер и других участках. Это мелкие (1–5 мм) полушаровидные или плоские дермальные папулы телесного или желтоватого цвета, некоторые полупрозрачны. При повреждении поверхности может выступить капля жидкости. Эти опухоли происходят из неправильно развивающихся смещенных эмбриональных зачатков потовых протоков и желез. Гистологическая картина отличается наличием в верхней половине дермы скоплений расширенных потовых протоков, ограниченных двумя слоями плоских клеток и содержащих коллоидное вещество, а также сопровождающихся шлейфоподобными полосами эпителиальных клеток, напоминающими головастиков.

Цилиндрома (Cyldindroma) или Tumor Spiegler; эпителиоматозно-цилиндроматический невус (Naevus epitheliomato-cylindromatosus). Предполагается аутосомно-доминантное наследование, чаще заболевают женщины. Название цилиндрыма эти опухоли получили в связи с характерной гистологической картиной, отличающейся наличием цилиндрических гиалиновых масс, располагающихся между гнездами эпителиальных клеток. Ряд авторов считают, что цилиндрымы развиваются из апокриновых желез. Цилиндрымы происходят от волоса, цилиндрыму рассматривают как гиалинизированную трихобазалиому. Опухоли начинают появляться у больных молодого возраста обычно на волосистой части головы, располагаются группами, медленно растут, достигая значительных размеров (до апельсина). Их расположение на голове и на лбу может напоминать тюрбан («тюрбанная опухоль»). Цвет их

коричневатый или красноватый. Описано развитие подобных опухолей в наружном слуховом проходе, на слизистых оболочках в придаточных полостях носа, в слезных железах.

Трихоэпителиома (Trichoepithelioma) или Epithelioma adenoides cysticum; Brooke (1892), Trichobasalioma cysticum; Л. Н. Машкиллейсон, Н. С. Смелов (1931). Трихоэпителиома имеет аутосомно-доминантный тип наследования, чаще болеют женщины. Высыпания появляются в пубертатном возрасте. Это множественные мелкие (но крупнее, чем сиригрома) узелки величиной от булавочной головки до горошины, плотные, безболезненные, округлых или овальных очертаний, желтоватого или красноватого цвета или же синюшного оттенка, иногда просвечивающиеся. Некоторые элементы имеют в центре вдавление с черной точкой. На поверхности крупных опухолей видны телеангиэктазии. Опухоли располагаются симметрично, главным образом на коже лица, около носа, в носогубных складках, на подбородке, лбу, в углах глаз, реже на волосистой части головы, верхней части туловища, на верхних конечностях. В редких случаях наблюдается преобразование в рак. Гистологически выявляются полосовидные пролифераты базальных клеток, исходящие от наружного слоя волосных фолликулов и окруженные фиброзной стромой, а также характерные кисты среди палисадообразных скоплений клеток, напоминающих начальную кератинизацию волоса. В кистах обнаруживается кератинизированное содержимое, которое может кальцифицироваться. Многие авторы одновременно обнаруживали у больных трихоэпителиомы, цилиндромы или сиригомы. У некоторых больных были выявлены также дисплазии других органов, в том числе центральная расщелина лица, кисты в челюстях, поражения центральной нервной системы — эпилепсия. В связи с этим состояние, включающее множество невоидные опухоли кожи с одновременным наличием трихоэпителиомы и цилиндромы, а также другие дисплазии, было названо факоматозом Брукка—Шпиглера и, также как пятый факоматоз, включено в группу эпителиоматозных факоматозов (Knoth, Ehlers, 1960; Musger, 1964). Этот дефект имеет большое сходство с пятым факоматозом. Binkly и Jonson (1951) наблюдали трихоэпителиому в комбинации с базально-клеточными невусами,

кистами в мозолистом теле и одонтогенными кистами, которые трансформировались в фибросаркому с метастазами и летальным исходом.

Синдром Хабера или Eruptio rosaceiformis et epithelioma intraepidermale; семейный розацеаподобный дерматоз с изменениями пушковых волос — генетически обусловленное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Характеризуется сочетанием хронического розацеаподобного поражения кожи лица, развивающегося с детства, и кератотических очагов на закрытых участках кожи, которые появляются позднее. Высыпания на лице характеризуются повышенной фоточувствительностью. Вначале на коже щек, подбородка, носа, лба возникает эритема, отечность, затем телеангиэктазии, небольшие слегка шелушащиеся папулы, мелкие атрофические участки с фолликулярной истыканностью. Кератотические очаги располагаются на коже туловища и конечностей, достигая диаметра 1 см и более, в дальнейшем остаются стационарными. При гистологическом исследовании кожи лица обнаруживаются паракератоз, акантоз, воспалительные изменения вокруг сосудов, приводящие к фиброзу. В кератотических элементах отмечаются паракератоз, дискератоз, акантоз в эпидермальных отростках, папилломатоз, митотические фигуры [9–19].

При лечении пятого факоматоза на розацеаподобные поражения лица наружно используют кортикостероидные мази, бородавчатые очаги удаляют методами разрушения [2, 3, 11].

Таким образом, пациенты с факоматозами, характеризующимися изменениями кожных покровов, неврологическими нарушениями и патологией внутренних органов, требуют индивидуального мультидисциплинарного подхода к обследованию, ведению и лечению, что позволит улучшить качество жизни этих больных. ■

Литература

1. Петрухин А. С. Детская неврология. Учебник: в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 2. 560 с.
2. Суворова К. Н., Антоньев А. А. Наследственные дерматозы. М.: Медицина, 1977. 230 с.
3. Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Юсупова Е. И., Мавлютова Г. И. Факоматозы. Учебное пособие. Казань: Издательство МедДок, 2017. 33 с.
4. Тейлор Д., Хойт К. Детская офтальмология / Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2007. 248 с.

5. Wong W. T., Agró Coleman H. R. et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // Archives of ophthalmology. 2007, February. № 125 (2). P. 239–45.
6. Kim J. J. Von Hippel Lindau syndrome // Advances in experimental medicine and biology. 2010. № 685. P. 228–249.
7. Юсупова Л. А. Распространенность хронических дерматозов у больных с психическими расстройствами // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 3–4. С. 46–48.
8. Суворова К. Н., Антоньев А. А., Гребенников В. А. Генетически обусловленная патология кожи. Издательство Ростовского университета, 1990. 158 с.
9. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed: Curatolo P. London, England: Mac Keith Press. 2003. P. 46–77.
10. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы ангиитов кожи // Лечащий Врач. 2013. № 5. С. 38–43.
11. Monica Worked For. To be built three specialized treatment centers fakomatoz. 2003. № 11. 23 P.
12. Warehouse Worker L. B., Ziora C., Bajor G. Współwystępowanie tumors of the endocrine and nervous system during fakomatoz. University Medicae Silesiensis, 2013. P. 52–60.
13. Юсупова Л. А. Современные аспекты диагностики и терапии розацеа // Журнал международной медицины. 2014. № 5 (10). С. 115–121.
14. Spark C., Jaracz J., Raczowski L., Rybakowski J. Neuropsychiatric And neuropsychological Aspects of the team Jadassohna — review of the literature AND OPE case. The neuropsychiatry and Neuropsychology // Neuropsychiatry And neuropsychology is. 2012. Vol. 7. Issue 2. P. 97–106.
15. Bręńska I., Kuls N., Stążewski W., Figlerowicz M. Neurofibromatosis type 1: diagnosis of problems; a description of the case // Polish Neurological Review. 2012. Vol. 8, № 1. P. 43–46.
16. Юсупова Л. А. Диагностика и комплексная терапия атопического дерматита у больных с психическими расстройствами // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 2. С. 11–14.
17. Piotrowskaya C., Przymszała P., Mroziński A., Jończyk-General C. Clinical cases: tuberous sclerosis in neonates — an interdisciplinary unit chorobowa // New Pediatrics. 2016. № 3. P. 121–127.
18. Yusupova L. A. Level sl-selectin in blood serum of patients with schizophrenia comorbidity pyoderma // European journal of natural history. 2013. № 3. С. 19–20.
19. Spatola M., Wider C., Kuntzer T., Croquelois A. Syndrome ptpn11 mutation, manifesting in the form of leopard syndrome associated with hypertrophic plexi and neuropathic pain // BMC Neuroscience. 2015. № 15. P. 55.

Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения

С. С. Леденцова*

П. В. Селиверстов**, ¹, кандидат медицинских наук

С. И. Ситкин**, кандидат медицинских наук

В. Г. Радченко**, доктор медицинских наук, профессор

* СПб ГБУЗ ГП № 76, Санкт-Петербург

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

Резюме. В статье приведены результаты исследования по изучению эффективности и переносимости препарата масляной кислоты и инулина у больных с акне средней степени тяжести в стандартных схемах лечения.

Ключевые слова: акне, дисбиоз, бутират, доксициклин, антибиотикотерапия.

Abstract. The article presents the results of a study on the effectiveness and tolerance of the preparation of butyric acid and inulin in patients with acne of moderate severity in standard treatment regimens.

Keywords: acne, dysbiosis, butyrate, doxycycline, antibiotic therapy.

Акне (acne vulgaris, угревая болезнь) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов, которые преимущественно локализируются на коже лица, верхних конечностей, верхней части груди и спины. Существует мнение, что акне развивается у 100% мальчиков и 90% девочек в пубертатном периоде [17]. Однако, по данным J.Leyden, 85% лиц

в возрасте от 12 до 24 лет страдают акне, которые остаются проблемой и в старшем возрасте: от 25 до 34 лет угревая болезнь встречается у 8% лиц и у 3% в возрасте от 35 до 44 лет, а порой наблюдаются вплоть до 60 лет [22]. Все чаще в практике встречаются взрослые пациенты, при этом угревые высыпания у них, особенно у женщин, в большинстве случаев отличаются персистирующим течением и устойчивостью к терапии. Если раньше в обиходе врачей-дерматологов часто употреблялся термин «физиологические акне», то теперь речь идет об акне как о хроническом дерматозе.

Основанием для подобных утверждений стали изменившиеся харак-

теристики заболевания, такие как: длительность течения; частота рецидивов; немотивированные «вспышки» или медленное, но постоянное появление новых высыпаний; необходимость раннего интенсивного лечения с последующим проведением длительных курсов поддерживающей терапии; психологические и социальные аспекты; качество жизни пациентов [2, 23].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям от 2015 г., лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает как системную, так и наружную терапию [14].

¹ Контактная информация:
seliverstov-pv@yandex.ru

Классификация акне по степени тяжести

Таблица 1

Тип поражения	1-я степень (легкая)	2-я степень (средняя)	3-я степень (тяжелая)	4-я степень (очень тяжелая)
Комедоны (закрытые или открытые)	Мало (менее 10)	Много (10–25)	Много (25–50)	Очень много (более 50)
Папулы/пустулы	Папулы менее 10	Папулы (10–20), единичные пустулы	Папулы, пустулы (21–30)	Очень много (более 30)
Узлы/кисты	Нет	Нет	Менее 5	Более 5
Воспаление	Нет	Выраженное	Сильное	Очень сильное
Рубцы	Нет	Нет	++	+++
Пигментные изменения	+	++	+++	+++
Келоид	Нет	Нет	+	++
Психосоциальные осложнения	+	+	++	+++

Таблица 2

Международные рекомендации по лечению акне (рекомендации Международного союза по лечению угрей) [1, 20, 27]

Показатель	Комедональные акне	Папулопустулезные акне легкой и средней степени тяжести	Папулопустулезные акне тяжелой степени, единичные узлы	Узловато-кистозные акне
Препараты первой линии	–	Адапален + *БПО/БПО + топический клиндамицин	Изотретиноин	Изотретиноин
Препараты второй линии	Топические ретиноиды	Азелоиновая кислота/БПО/топические ретиноиды/системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО	Системные антибиотики + азелоиновая кислота
Препараты третьей линии	Азелоиновая кислота/БПО	Голубой свет/цинк внутрь Топический эритромицин + третиноин/системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + азелоиновая кислота/системные антибиотики + адапален + БПО/системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики + БПО/системные антибиотики + адапален/системные антибиотики + адапален + БПО	
Альтернатива для женщин		-	*КОК с антиандрогенным эффектом + топическая терапия/КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики	КОК с антиандрогенным эффектом + системные антибиотики

Примечание. * БПО — бензоила пероксид; КОК — комбинированный оральный контрацептив.



Рис. 1. Влияние неудовлетворительной переносимости антибактериальной терапии на ее эффективность [7]

Для определения степени тяжести дерматоза учитывают следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов (табл. 1).

При легкой степени акне назначается только наружная терапия, при средней степени — наружное лечение сочетается с системной терапией, при тяжелой степени основными являются системные препараты (табл. 2).

Действие современных наружных препаратов базируется на их влиянии на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение числа *P. acnes* и воспаление.

Согласно Национальным федеральным рекомендациям 2015 г., препаратами первой линии при тяжелой и очень тяжелой форме акне являются системные ретиноиды (изотретиноин 0,5 мг на кг массы тела перорально, кумулятивная доза — в диапазоне от 120 мг до 150 мг на кг массы тела), длительность лечения которыми составляет от 16 до 24 недель, зависит от тяжести процесса и переносимости препарата. Переносимость препаратов этой группы оставляет желать лучшего, поскольку они обладают рядом серьезных побочных эффектов, с которыми достаточно часто приходится сталкиваться пациентам [3, 6].

Зная о возможных рисках возникновения осложнений терапии

системными ретиноидами, зачастую пациенты отказываются от подобного лечения изначально или в процессе лечения. Поэтому, несмотря на то, что появление системных ретиноидов совершило переворот в лечении акне и их высокая эффективность вследствие воздействия на ключевые звенья патогенеза остается бесспорной, в ряде случаев врачи вынуждены использовать препараты второй и третьей линии, обладающие противоречивым действием.

Препаратами второй и третьей линии являются системные антибактериальные препараты (тетрацилин 1,0 г в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель или доксициклин 100–200 мг в сутки перорально с общей длительностью терапии не более 8 недель; применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *P. acnes*) [14, 21].

Зачастую для достижения желаемых клинических результатов пациенты длительное время вынуждены принимать антибактериальные препараты, что приводит к повышению риска развития нежелательных явлений. Важно отметить, что выраженность побочных эффектов антибактериальной терапии значительно ниже, чем при применении системных ретиноидов. Так, среди значимых побочных эффектов рассматривается не только развитие резистентности *P. acnes* к антибиотикам, но и развитие

антибиотико-ассоциированной диареи, кишечной диспепсии, нарушение микробиоценоза кишечника (дисбиоз) и пр.

Существует мнение, что дисбиоз кишечника проявляется лишь пищеварительными расстройствами — диареей, вздутием живота и дискомфортом в кишечнике. Однако это не совсем так. Принято выделять местные или кишечные симптомы и синдромы: расстройства стула (поносы, запоры или их чередование); метеоризм (чувство распираания в животе вследствие повышенного газообразования, урчание); чувство неполного опорожнения кишечника, позывы на дефекацию; хроническая пищевая крапивница (аллергические высыпания на коже, зуд кожи и слизистых); боли в области живота (тупая или схваткообразная); синдром желудочно-кишечной диспепсии (чувство переполнения в желудке, аэрофагия, отрыжка, тошнота, затруднение дефекации, изменение характера кала); симптомы гиповитаминоза (заеды, сухость кожи и слизистых); синдром мальдигестии и системные нарушения, возникающие вследствие транслокации кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма [10].

Подобные проявления снижают приверженность пациентов к лечению, и нередко они отказываются от приема антибиотиков, так и не завершив полный курс терапии угревой болезни. Это в свою очередь является одной из причин развития антибиотикорезистентности и снижает эффективность лечения (рис. 1).

Следует отметить, что в международных и в отечественных рекомендациях по лечению акне отсутствуют средства, защищающие и/или восстанавливающие микробиоту кишечника (пробиотики, пребиотики, синбиотики). Известно, что последние не только повышают эффективность лечения акне, но и способствуют профилактике осложнений антибиотикотерапии [8, 9, 16, 24–26]. Так, например, в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами акне комбинация миноциклина и пробиотика обеспечивала синергический противовоспалительный эффект, уменьшая побочные эффекты, связанные с применением антибиотика (G. W. Jung и соавт., 2013). Данные о применении пре-



Рис. 2. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании функций толстой кишки [11]

биотиков и препаратов на основе бактериальных метаболитов при акне в доступной литературе отсутствуют.

Учитывая вышеизложенное, нами на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и СПб ГБУЗ ГП № 76 было проведено исследование по изучению эффективности и переносимости терапии акне с использованием антибиотика доксициклин в комбинации с препаратом масляной кислоты и инулина Закофальк®.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 60 человек (22 мужчины и 38 женщин), средний возраст которых составил $33,7 \pm 14,9$ года. Критерии включения: больные угревой болезнью средней степени тяжести, с преобладанием пустул на коже; с отказом от приема системных ретиноидов или имеющих негативный опыт их применения в прошлом; возраст старше 18 лет.

Обследование включало: сбор анамнеза, стандартный осмотр с расчетом дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) в динамике, а также бактериологическое исследование содержимого толстой кишки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени до и после терапии. После включения в исследование все больные были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Пациенты основной группы (ОГ), получали доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки и Закофальк по 1 таблетке 3 раза в день в течение 8 недель. Пациенты группы сравнения (ГС) получали доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель.

В состав Закофалька входит масляная кислота 250 мг, естественный

метаболит нормальной микрофлоры кишечника, и инулин 250 мг, природное пищевое волокно, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Благодаря системе пролонгированного высвобождения действующие вещества постепенно распределяются на всем протяжении толстой кишки.

Масляная кислота является естественным метаболитом кишечной микрофлоры, которая образуется в результате расщепления в толстой кишке собственными анаэробными бактериями растительных волокон. Масляная кислота усваивается эпителием толстой кишки, является для них основным источником энергии (обеспечивает 70% потребности в энергии) и играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие клеток кишечника, регулирует обмен воды и электролитов, поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, оказывает противовоспалительное действие, за счет регуляции pH (создает слабокислую среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры (рис. 2).

Снижение концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике наблюдается при многих заболеваниях (синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, диарея на фоне приема антибиотиков, новообразования толстой кишки) и часто сопровождается воспалительными, атрофическими процессами и нарушением целостности

Таблица 3

Динамика клинических проявлений акне в баллах до и после лечения

Показатели	ОГ, n = 30		ГС, n = 30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритема	2,4	0,6	2,5	0,8
Инфильтрация	2,3	0,5	2,5	0,9
Индекс тяжести	2,4	1,0	2,4	1,2

Таблица 4

Динамика клинического течения угревой болезни в баллах на фоне терапии

Группы пациентов	Исходный уровень	Недели лечения			
		2	4	6	8
ОГ	7,35 ± 0,17	6,75 ± 0,13	5,9 ± 0,18	4,45 ± 0,25	2,6 ± 0,25*
ГС	7,59 ± 0,11	6,91 ± 0,13	6,0 ± 0,21	5,0 ± 0,34	3,05 ± 0,37*

Примечание. * $p < 0,05$.

Рис. 3. Эффективность терапии акне в исследуемых группах



Рис. 4. Приверженность пациентов к лечению на фоне проводимой терапии в исследуемых группах

Следует также отметить, что на фоне антибиотикотерапии значительно нарушается метаболическая функция кишечной микрофлоры. При этом в первую очередь наблюдается снижение не бифидо- и лактофлоры, а бутират-продуцирующих анаэробов, вплоть до полной элиминации. Это приводит к уменьшению образования именно бутирата, в то время как концентрация других короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, лактат) увеличивается. Снижение синтеза бутирата приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям эпителия кишечника, повышается проницаемость кишечного барьера по отношению к антигенам, нарушается всасывание воды и электролитов [19]. Эти нарушения усугубляются повреждающим действием антибактериальных препаратов, которые уменьшают толщину защитного мукозного слоя слизистой оболочки толстой кишки [12, 13, 15]. Дополнительное назначение Закофалька при лечении антибиотиками, например, при эрадикации *Helicobacter pylori*, позволяет не только значительно снизить риск развития антибиотик-ассоциированной диареи, но и повысить эффективность собственно эрадикационной терапии за счет более высокой приверженности пациентов к лечению и потенцирования противовоспалительного эффекта антибиотиков [4, 5, 18].

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного наблюдения нами было установлено, что в ОГ

слизистой оболочки, дисрегуляцией водно-электролитного баланса и/или нарушением моторики кишечника и его функций [5].

на фоне комбинированной терапии наблюдалось улучшение показателей ДИКЖ на 7-й день от начала лечения у 23 пациентов (76,7%). Тогда как в ГС к 7-му дню улучшение показателей ДИКЖ отмечалось только у 17 (56,7%) больных. Через 8 недель положительная динамика ДИКЖ продолжала сохраняться во всех группах, однако в ОГ количество пациентов с улучшением показателей ДИКЖ составило 27 (90,0%), в то время как пациенты ГС демонстрировали незначительную динамику улучшения показателей индекса.

Оценка клинической эффективности проводимой терапии акне осуществлялась по следующим общепринятым критериям: выраженность эритемы, инфильтрации по 4-балльной системе (0 — нет; 1 — умеренно выражены; 2 — выражены; 3 — резко выражены); индекс клинического течения (индекс тяжести), оцениваемый по 4-балльной системе от 0 до 3 баллов (0 — количество комедонов, папулопустул до 5; 1 — количество комедонов и папулопустул — от 5 до 10; 2 — количество комедонов и папулопустул — 10–20; 3 — количество комедонов и папулопустул — более 20). Сумму всех баллов выражали в виде общего счета (ОС), максимальное число равно 9. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии (табл. 3).

Также степень выраженности угревой болезни оценивалась по методу С.Н.Соос и соавт. (1979) в модификации В.С.Аллен и J.G.Smith (1982) на основании шкалы от 0–8. Восемь градаций, выделяемых по указанной шкале, позволяют провести количественную и качественную характеристику степени тяжести заболевания, учитывая площадь поражения и количество высыпных элементов.

Как видно из представленных данных, регресс эритемы достигал наименьших значений в обеих группах: в ОГ с 2,4 до 0,6; в ГС с 2,5 до 0,8 к концу 8-й недели лечения. Регресс инфильтрации был более значителен у пациентов ОГ: с 2,3 до 0,5 к 8-й неделе лечения, тогда как в ГС к данному сроку его величина соответствовала 0,9. Число воспалительных акне-элементов значительно уменьшилось к 8-й неделе во всех группах с 2,4 до 1,0 балла — ОГ и с 2,4 до 1,2 балла в ГС. Динамика клинических показателей в процессе лечения в виде общего счета представлена в табл. 4.

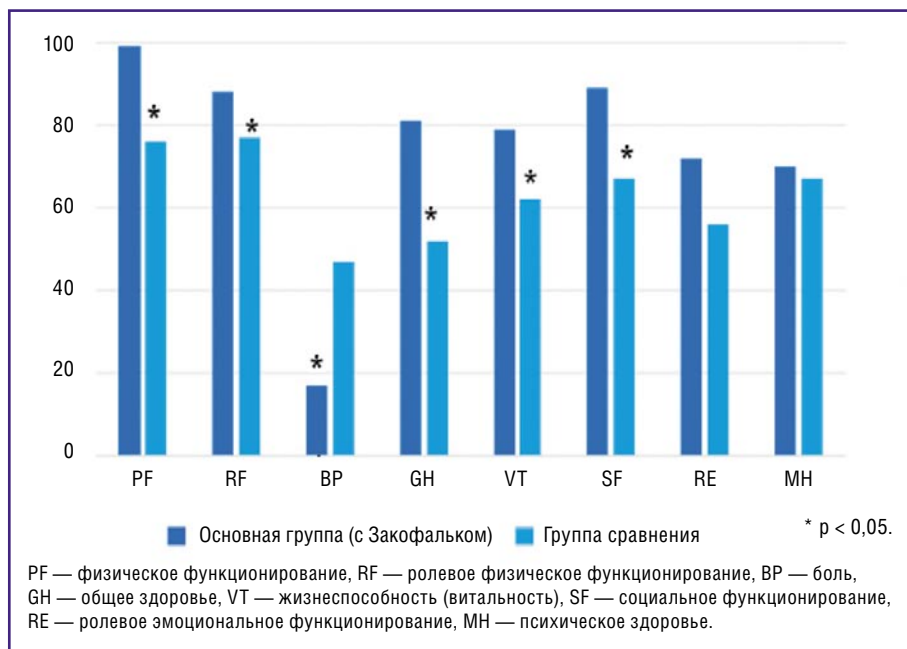


Рис. 5. Качество жизни пациентов на фоне терапии акне в исследуемых группах

Как видно из представленных данных, более лучший терапевтический эффект был отмечен в ОГ на фоне комбинированной терапии с Закофальком. Так, общий счет баллов снизился с 7,35 до 2,6, против такого же показателя ГС — с 7,59 до 3,05.

К окончанию лечения у больных ОГ клиническое выздоровление отмечалось у 66,7% больных, значительное улучшение — у 10%, улучшение — у 16,7%, без эффекта — у 3,3%, и лишь в 3,3% случаев была зарегистрирована неэффективность лечения. В ГС результаты были следующими: клиническое выздоровление отмечалось у 53,4% больных, значительное улучшение — у 13,3%, улучшение — у 10%, без эффекта — у 13,3%, и в 10% случаев была зарегистрирована неэффективность лечения (рис. 3).

Таким образом, включение препарата Закофальк в схему лечения акне позволяет получить более выраженный терапевтический эффект в лечении акне по сравнению с применением только стандартных дерматологических схем лечения.

Через 2 недели после начала терапии 70% пациентов ГС отметили появление таких симптомов, как: вздутие живота — 52,4%, урчание — 28,6%, боли в области живота — 14,3%, жидкий стул до 3 раз в сутки — 42,9%, жидкий стул более 3 раз в день — 23,8%. В связи с чем 5 пациентов (16,7%) самостоятельно отказались от дальнейшего приема антибиоти-

ков в течение первой недели лечения и еще 2 пациента (6,7%) на 4-й неделе. По завершении антибиотикотерапии 13,3% пациентов отмечали дискомфорт в животе, 10% — «неустойчивый» стул, 6,7% — учащение стула до 3 раз в сутки. Важно отметить, что в ОГ, на фоне приема Закофалька, выраженных подобных нежелательных явлений зафиксировано не было. Лишь 6,7% отмечали дискомфорт в области живота на первой неделе терапии в течение 2–3 дней. Все пациенты ОГ успешно прошли полный курс лечения акне, получив выраженный клинический эффект в виде уменьшения папулопустулезных элементов на коже. Тогда как в ГС 23,3% пациентов отказались на разных временных этапах от системного лечения антибиотиками, не получив значимого клинического улучшения кожного воспалительного процесса (рис. 4).

При количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом полимеразной цепной реакции большинство пациентов ГС имели микробный дисбаланс (дисбиоз толстой кишки), выражающийся в угнетении микробного роста представителей нормальной кишечной микрофлоры, в первую очередь в существенном снижении доли бифидобактерий. Подобные изменения еще раз наглядно демонстрируют отрицательное влияние стандартной антибактериальной терапии акне на микробный состав кишечника. Таким обра-

зом, включение препарата Закофальк в схему системной антибактериальной терапии позволило нивелировать возможные осложнения, вызываемые антибиотиками, и повысить приверженность пациентов к лечению, которая составила 100%.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенной терапии у пациентов ОГ выявлялось достоверное улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома, за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья. В ГС также наблюдалась положительная динамика, но значимых подобных изменений отмечено не было (рис. 5).

Выводы

На основании проведенного исследования можно заключить, что:

- антибактериальная системная терапия акне зачастую приводит к снижению переносимости лечения, к досрочному ее прекращению у 23% пациентов и снижению эффективности лечения акне;
- назначение препарата Закофальк способствует профилактике развития нежелательных явлений антибактериальной системной терапии и повышает ее переносимость;
- включение препарата Закофальк в стандартную схему позволяет существенно повысить приверженность пациентов с акне к системной антибактериальной терапии, что способствует достижению более значимого клинического эффекта без ухудшения качества жизни пациентов как во время лечения, так и после него. ■

Литература

1. Альбанова В. И., Забненкова О. В. Угри: учебное пособие для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
2. Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы. Рук-во для врачей. М.: ОАО

«Издательство «Медицина», 2010. 280 с.

3. Аннотация к препарату Акнекутан. <http://lechenie-simptomy.ru/tabletki-ot-pyishhey-aknekutan>.
4. Буторова Л. И., Плавник Т. А., Кадникова Н. Г., Рекель С. Р. Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии // Лечащий Врач. 2013. № 3. С. 92–96.
5. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клин. перспективы гастроэнт. и гепатологии. 2011. № 3. С. 20–29.
6. Денби, Ф. Уильям. Акне/Пер. с англ. под ред. В. И. Альбановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 456 с.: ил.
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Ланина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Абдулхаков Р. А., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Клярская И. Л., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Рос. журн. гастроэнт. гепатол. колопрокт. 2017; 27 (4): 4–21.
8. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. 2000. № 13, 14.
9. Корниенко Е. А., Дроздова С. Н., Серебряная Н. Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2005. Т. 13, № 3. С. 38–39.
10. ОСТ по дисбиозу — 9 июня 2003 года утвержден отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003) — Приказ Министерства здравоохранения Российской ФЕДЕРАЦИИ № 231).
11. Hamer H. M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment Pharmacol Ther. 2008, 27, 104–119.
12. Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora // Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000; 7: 548–550.
13. Ардатская М. Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. М., 2014.
14. Смаль Т. А., Тищенко Е. М., Сурмач М. Ю., Хворик Д. Ф. Акне у подростков как фактор качества жизни, связанного со здоровьем // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2009, № 1 (58): 85–88.
15. Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia // Antibiotics. 2014, 3, 353–374.
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
17. Хеппер Петер Г. Детская дерматология / Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 648: ил. С. 232.
18. Щербakov П. Л., Кашиников В. С., Корниенко Е. А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий Врач. 2010; 7: 6–11.
19. Antharam V. C., Li E. C., Ishmael A., Sharma A., Mai V., Rand K. H., Wang G. P. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea // J Clin Microbiol. 2013, Sep; 51 (9): 2884–2892.
20. Gollnick H, Abanmi A. A. et al. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Volume 31, Supplement 7, November 2017. P. 3–5.
21. Jung G. W., Tse J. E., Guiha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne // J Cutan Med Surg. 2013, Mar-Apr; 17 (2): 114–122.
22. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 200–210.
23. Pawin H. et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale suitable for France and Europe // ARC Journal of Dermatology. 2009, Jun 15; 61.
24. Roy Fuller & Gabriela Perdigon. Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health. Blackwell Publishing, 2003.
25. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 692–698.
26. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment Pharmacol.
27. Work Group: Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., Alikhan A., et al./Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2016, Feb 15. pii: S0190–9622 (15)02614–6. DOI: 10/1016/j.jaad.2015.12.037. [Epub ahead of print].

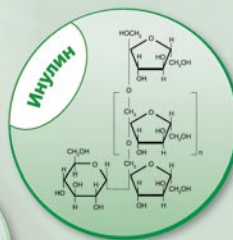
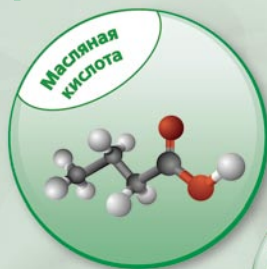
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Современный взгляд на лепру

А. А. Кубанов*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Т. В. Абрамова**, кандидат медицинских наук

Е. К. Мураховская*¹, кандидат медицинских наук

В. А. Ласачко*

* *ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва*

** *ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ, Москва*

Резюме. В статье отражены современные представления о лепре, представлены современные данные литературы, посвященные вопросам эпидемиологии заболевания, особенностям клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения дерматоза.

Ключевые слова: лепра, болезнь Хансена, проказа, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, лепроматозный.

Abstract. The article summarizes information about the disease leprosy. Data of the literature on epidemiology of the disease, the features of the clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of the dermatosis are presented.

Keywords: leprosy, Hansen's disease, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, lepromatous.

Лепра (проказа, болезнь Хансена) — хроническое инфекционное заболевание из группы микобактериозов, характеризующееся продолжительным инкубационным периодом и рецидивирующим течением. Заболевание носит системный характер и поражает производные эктодермы — кожные покровы, слизистые оболочки и периферическую нервную систему. В настоящее время, несмотря на применение эффективной схемы антибиотикотерапии и устранение угрозы эпидемии лепры, по всему миру продолжают ежегодно выявляться новые случаи заболевания, поэтому перспектива полной ликвидации болезни ставится под сомнение [1–3].

Распространенность лепры в мире стабильно снижается из года в год. Согласно данным ВОЗ, количество новых случаев, каждый год выявляемых во всем мире, уменьшилось с 763 000 в 2001 г. до 249 000 в 2008 г. [1]. В 2013 г. было выявлено 215 656 новых случаев заболевания, в 2014 г. — 213 899, в 2015 г. — 211 973 [2, 3].

Глобальная статистика свидетельствует о том, что 96% (203 600 человек) новых случаев заражения лепрой были

выявлены в 22 государствах (таких как Индия, Бразилия, Ангола, Конго, Судан, Эфиопия и др.). На долю других стран приходится оставшиеся 4% [3].

Одной из шести стран мира с наиболее высокой распространенностью лепры является Бразилия, где ежегодно диагностируется более 30 000 новых случаев заболевания. В 2014 г. распространенность лепры в Бразилии составила 1,27 случая на 10 000 жителей. Уровень распространенности дерматоза по стране неравномерен: помимо эндемичных по лепре регионов существуют и такие, в которых отмечается низкий уровень распространенности лепры [4].

Значимую роль в распространении заболевания играет миграция населения. В Европе большинство случаев лепры регистрируются у беженцев из других государств. Так, из 168 случаев заболевания лепрой, зарегистрированных в 2013 г. в Испании, 40 (24,6%) больных выявлены среди коренных жителей Испании, 128 (76,2%) — среди проживающих в стране мигрантов, главным образом из Бразилии, Парагвая и Боливии [5]. В Италии количество больных лепрой среди коренного населения в период с 1990 по 2009 г. составило 12 человек, среди мигрантов — 159 больных [6]. Во Франции в 2009 и 2010 гг. выявлено

39 новых случаев болезни, из них 7 (18%) наблюдались у пациентов французского происхождения [7]. В Дании в период с 1980 по 2010 г. выявлено 15 случаев болезни, из них 87% являлись мигрантами из Южной и Юго-Восточной Азии [8].

В России эндемичным регионом по лепре является Астраханская область. За последние десятилетия больные лепрой были выявлены и в других субъектах Российской Федерации: в Сибири, на Северном Кавказе и Дальнем Востоке [9, 10]. Однако стоит отметить, что, благодаря внедрению в практику целого комплекса противолепрозных мероприятий, заболеваемость лепрой в России носит устойчивый спорадический характер. В 2015 г. на учете состояло 240 больных, из них в Астраханской области — 135 [10].

Возбудителями лепры являются *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) и *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*). *M. leprae* была впервые открыта норвежским врачом Герхардом Хансеном в 1873 г. [11]. Данный микроорганизм относится к семейству *Mycobacteriaceae* и является кислото- и спиртоустойчивой бактерией, которая представляет из себя грамположительную прямую или изогнутую палочку длиной 1–7 мкм и диаметром 0,2–0,5 мкм [12]. *M. leprae* может длительное время

¹ Контактная информация:
murakhovskayaek@mail.ru

сохранять жизнеспособность при низких температурах и высушивании. Данному микроорганизму свойственен крайне медленный рост, который зачастую не характерен для бактерий (одно деление продолжается приблизительно 12 суток) [12]. Возбудитель заболевания является облигатным внутриклеточным паразитом. *M. leprae* способна продолжительно персистировать в макрофагах человека, что обеспечивается взаимодействием различных механизмов (антигенная изменчивость и пр.). Именно поэтому пациенты, выписанные из лепрозориев на амбулаторное лечение с персистирующими формами лепры, могут быть источником заражения [9].

В 2008 г. был открыт второй возбудитель лепры — *M. lepromatosis*, который, в отличие от *M. leprae*, является не кислотоустойчивой бактерией и вызывает преимущественно тяжелый диффузный лепроматозный тип лепры [13, 14].

От других инфекционных заболеваний лепру отличает длительный инкубационный период, который варьирует от 2–3 месяцев до 50 лет (в среднем составляя 4–6 лет) [11].

Общепризнан воздушно-капельный путь передачи инфекционных агентов, однако не исключаются другие пути заражения — через укусы кровососущих насекомых и поврежденные кожные покровы. Лепра является малоконтагиозным заболеванием. Заражение микобактериями лепры происходит в результате длительного тесного общения с больным, не получающим лечения, вследствие сенсibilизации, нарастающей при повторяющихся контактах, снижения сопротивляемости организма (в результате неполноценного питания, тяжелых физических нагрузок, частых простудных заболеваний, алкоголизма и других интоксикаций) и иммуногенетической восприимчивости [11].

На восприимчивость к лепре оказывают влияние различные наборы генов, в том числе системы антигена лейкоцитов человека (HLA). В настоящее время изучаются изменения в генах-кандидатах, участвующих в ответной реакции организма хозяина на инфекционный агент. Исследования геномного сканирования выявили связывающие пики для лепры в областях хромосом 6p21, 17q22, 20p13 и 10p13 [15, 17].

Устойчивость к заражению *M. leprae* обеспечивается, с одной стороны, низкой вирулентностью *M. leprae*, с другой — индивидуальными особенностями врожденного иммунитета. Важную роль в поддержании врожденного иммунитета играет целостность эпителия, секрет желез и поверхностный иммуноглобулин А (IgA). Кроме того, уничтожать микобактерии, независимо от активации адаптивного иммунитета, могут NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и активированные макрофаги. При заражении регулирование воспалительных цитокинов и хемокинов приводит к пролиферации либо Т-хелперов 1-го типа (Th1), либо Т-хелперов 2-го (Th2) типа, что способствует активации клеточного или гуморального звена иммунитета, что определяет клиническую форму заболевания [16, 17].

Клеточный иммунитет неэффективен в отношении предотвращения развития заболевания у лиц с туберкулоидной формой лепры. Гуморальный иммунитет у лиц с лепроматозной формой заболевания, ответственный за продуцирование IgM против PGL-1 (фенольный гликолипид-1), не обеспечивает защиту и не предотвращает диссеминацию бактерий [17].

Исследования *in situ* фенотипа Т-лимфоцитов с использованием иммуногистохимических методов с моноклональными антителами демонстрируют преобладание Т-хелперов (CD4+) при туберкулоидной форме лепры, с соотношением CD4/CD8 2:1 (такое же соотношение обнаружено в крови). Соотношение клетки памяти/интактные Т-клетки — 1:1 в крови и 14:1 в очагах поражений. Это означает, что клетки CD4+ при туберкулоидных поражениях экспрессируют фенотип Т-клеток памяти (CD45RO+). При лепроматозных поражениях преобладает популяция TCD8+ лимфоцитов с отношением CD4/CD8, равным 0,6:1, независимо от соотношения в крови, половина CD4+ клеток принадлежит к подклассу Т-интактных клеток. Большинство CD8+ клеток принадлежат к CD28-фенотипу, что указывает на то, что они являются Т-супрессорными клетками, тогда как Т-цитотоксические клетки (CD28+) преобладают при туберкулоидных поражениях [16, 17]. Было отмечено, что клетки CD4+ (фенотип Т-клеток памяти) связываются с макрофагами

в центре туберкулоидной гранулемы, а клетки CD8+ — это окружающая его манжета. В лепроматозных гранулемах CD8+ клетки (Т-супрессорный фенотип) смешаны с макрофагами и CD4+ клетками. Подклассами CD4+ и CD8+ продуцируются различные виды цитокинов. Клоны клеток CD4+ от пациентов с туберкулоидной формой вырабатывают высокие уровни интерферона гамма (ИФН-γ), интерлейкина-2 (ИЛ-2) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [17]. Данные клоны (TCD4+ клетки, Th1-паттерн) усиливают клеточно-опосредованный иммунитет и снижают пролиферацию *M. leprae*. Клоны клеток CD8+ от больных лепрой продуцируют высокие уровни супрессорных цитокинов макрофагальной активности, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, а также низкие уровни ИФН-γ [17]. Учитывая структуру секреции цитокинов Т-супрессорных клеток, в частности ИЛ-4, эти клеточные клоны были названы TCD8+ клетками, Th2-паттерном. Они способствуют стимуляции В-лимфоцитов, повышающих гуморальный иммунный ответ, и вызывают продуцирование антител, обеспечивающих восприимчивость человека к развитию болезни [16, 17].

Высокий уровень ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с туберкулоидной формой лепры свидетельствует об участии данного цитокина в деструкции *M. leprae* и образовании гранулемы. ФНО-α участвует в иммунной защите посредством активации макрофагов, однако гиперпродукция ФНО-α и его взаимодействие с ИФН-γ способствуют повреждению тканей и формированию узловой лепрозной эритемы (ENL) [17].

При лепроматозной форме лепры наблюдается повышенный уровень трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), отсутствующего при туберкулоидной форме и проявляющегося в небольшом количестве при пограничной форме лепры. ТФР-β подавляет активацию макрофагов, что ингибирует продуцирование ФНО-α и ИФН-γ, способствуя персистенции инфекции [17].

О механизмах трансмиссии лепры известно, что микобактерии проникают в клетки эндотелия и оседают в Шванновских клетках нервов кожи, к которым имеют тропизм, где в дальнейшем происходит длительный период их адаптации и раз-

множения. Остается неизвестным, как колонизация Шванновских клеток микобактериями лепры приводит к распространению инфекции в другие ткани [18]. Нейронный тропизм *M. leprae* обусловлен его связыванием с областью G на мостике молекулы ламинина альфа-2, а альфа-дистрогликан служит рецептором для *M. leprae* на Шванновских клетках [18].

В работе Masaki и соавт. (2013), в исследовании *in vitro* и *in vivo* с использованием мышей, определялось взаимодействие *M. leprae* со Шванновскими клетками. Исследование показало, что *M. leprae* изменяют дифференцировку Шванновских клеток до клеток-предшественников [19]. Клеточная перестройка приводит к снижению регуляции Шванновской клеточной линии Sox10 [19]. Таким образом, *M. leprae* способствуют распространению инфекционного процесса через два механизма: прямая дифференцировка Шванновских клеток в мезенхимальные ткани и образование гранулематозных структур, которые выделяют бактерионесущие макрофаги [19]. Исследование расширяет понимание о пластичности зрелых клеток и демонстрирует свойства *M. leprae*, приводящих к перестройке взрослых клеток в стволовые [18]. Распространение инфекции путем дифференцировки Шванновских клеток возможно при их инфицировании большим количеством *M. leprae*. Методология, используемая на мышах, у которых нет Т-клеток, упрощает воспалительное микроокружение в преимущественно макрофаги [19]. Данная работа описывает перспективную *in vitro* модель для объяснения патогенеза *M. leprae*, но необходимы подробные исследования, прежде чем экстраполировать выводы на течение инфекционного процесса в организме человека [18].

Существует две классификации лепры: мадридская классификация, принятая в 1953 г., а также ее последующая модификация, предложенная Д.С.Ридли и В.Джоплингом в 1973 г. [11].

Согласно мадридской классификации выделяют два полярных типа лепры: туберкулоидный и лепроматозный и два промежуточных типа: недифференцированный и пограничный (диморфный) [11].

В классификации Ридли—Джоплинга выделяют три типа лепры — недиф-

ференцированный (I — Indeterminate), туберкулоидный (Tuberculoid type — TT) и лепроматозный (Lepromatous type — LL). Лепроматозный и туберкулоидный типы являются полярными. Кроме того, различают субполярные и пограничные группы заболевания. Классификация Ридли—Джоплинга не нашла широкого применения ввиду сложности, поэтому в практической деятельности различают лепроматозный и туберкулоидный тип лепры, а также пограничный тип, который в дальнейшем может трансформироваться в одну из первых двух форм [20].

Клинические проявления заболевания определяются типом лепрозного процесса. Туберкулоидная форма лепры протекает более доброкачественно по сравнению с лепроматозной формой. При туберкулоидном типе поражаются преимущественно кожа и периферическая нервная система; внутренние органы поражаются реже. Поражение кожных покровов характеризуется резко очерченными депигментированными пятнами, напоминающими проявления витилиго, либо асимметричными яркими красновато-синюшными пятнами с бледным центром и плоскими полигональными фиолетовыми узелками по периферии. Узелки зачастую сливаются с формированием несколько возвышающегося валика шириной около 2–3 см («бордюрные элементы»). По мере увеличения бляшек центральная часть ее становится депигментированной и атрофичной. Размеры бляшек могут варьировать от одного до десятков сантиметров в диаметре. В некоторых случаях при туберкулоидной форме на коже образуются саркоидоподобные бугорки до одного сантиметра в диаметре, красновато-бурого цвета, с тенденцией к группировке. Поражение придатков кожи характеризуется выпадением волос и нарушением потоотделения в области пораженных участков [11]. Для туберкулоидного типа лепры характерно раннее поражение периферической нервной системы с формированием расстройств чувствительности (болевой, температурной и тактильной). Полиневриты при туберкулоидной форме характеризуются более благоприятным течением, чем полиневриты при лепроматозной форме [11].

Описаны случаи редкой формы туберкулоидной лепры с изменениями

периферических нервов по типу «теннисной ракетки», клинически проявляющейся в виде утолщения ветви нерва, выходящего из туберкулоидной гранулемы. Оно возникает в результате повреждения кожных нервов, вызванного образованием гранулем, и приводит к локальной болезненности или нарушению чувствительности [21, 22].

Лепроматозный тип лепры является более тяжелой формой заболевания, при которой наблюдается поражение кожных покровов, нервной системы, слизистых оболочек и внутренних органов. Характерным признаком поражения кожи является появление многочисленных симметрично расположенных мелких красноватых пятен с фиолетовым оттенком [11]. С течением времени их цвет меняется на буроватый или медный. Локальная чувствительность в области высыпаний на ранних стадиях болезни не нарушается [23]. Постепенно на разгибательной поверхности конечностей и лице формируются массивная инфильтрация. Инфильтраты, локализующиеся на лице в области лба, надбровных дуг, носа и щек, приводят к нарушению мимики и обезображиванию черт лица (формируется так называемая «морда льва», *facies leonina*). Очаги поражения могут сопровождаться выпадением волос, гипо- или ангидрозом [8]. В процесс вовлекается также подкожная жировая клетчатка с образованием узлов — лепром, представляющих буроватого цвета бугорки размерами от 2 мм до 2 см, плотной консистенции, с лоснящейся поверхностью. Бугорки имеют тенденцию к изъязвлению и чаще всего локализуются на лице, в области мочек ушных раковин, на коже конечностей, ягодиц и спины [11].

При лепроматозном типе лепры поражается как периферическая, так и центральная нервная система с развитием невротических расстройств, реже — психозов и поражений по типу невритов и полиневритов. В большинстве случаев поражаются лучевые, малоберцовые и большие ушные нервы: они утолщаются и становятся доступными для пальпации. В последующем развиваются двигательные и трофические расстройства, а также нарушения чувствительности. Больным свойственны невралгии, гиперестезии, парестезии, неадекватное или замедленное реагирование на раздра-

жение, аналгезия. На фоне трофических нарушений развивается процесс мутиляции кистей и стоп. Поражение внутренних органов характеризуется неспецифическими изменениями в печени, легких, селезенке и нарушением функции некоторых желез внутренней секреции [11].

Описана редкая форма лепроматозного типа лепры, проявляющаяся бородавчатым кератозом [23]. На сегодняшний день было зарегистрировано только 25 случаев такой формы болезни [24].

При недифференцированной форме лепры специфические высыпания отсутствуют. Для данной формы характерно появление небольшого количества бледных пятен различной величины с нечеткими границами, а также поражение периферической нервной системы по типу полиневрита. Как правило, выявить возбудителя у этой категории лиц удается крайне редко [11].

При развитии обострений лепрозного процесса форма заболевания может меняться. Несмотря на множество клинических проявлений лепры, окончательная постановка диагноза не всегда является простой задачей, так как отсутствуют патогномоничные клинические признаки заболевания [25].

При диагностике лепры учитывают данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в эндемичном регионе, контакты с больными лепрой), объективного осмотра (обращают внимание на характер и длительность существования высыпаний, наличие признаков нарушений периферической иннервации).

Общепринятым лабораторным методом диагностики лепры считается бактериоскопическое исследование. Соскобы для исследования берут с очагов поражения на коже и слизистой оболочке носа путем легкого поскабливания. Мазок помещают на предметное стекло и окрашивают по Цилю–Нильсену. Также исследуют пунктат из бедренных или паховых лимфатических узлов. Однако бактериоскопическое исследование имеет очень низкую чувствительность, особенно у больных с промежуточной или туберкулоидной формой поражения [26].

Лепроминовая реакция (проба Митсуды) является показателем способности хозяина поддерживать в своем организме клеточный иммунитет к *M. leprae*. Проба Митсуды

не всегда является достоверной, так как у 10% здоровых по лепре людей может наблюдаться отрицательная реакция. Ограничивают применение лепроминового теста и технические трудности, связанные с получением лепромина и его внутрикожным введением [11].

Для серологической диагностики лепры применяют реакцию связывания комплемента и реакцию непрямой гемагглютинации. Однако невозможно однозначно трактовать полученные в ходе серологической диагностики результаты, вследствие наличия антигенной персистенции, и при отсутствии клинических проявлений болезни могут обнаруживаться так называемые «следовые» антитела [9, 27].

Наиболее чувствительным методом диагностики, позволяющим определять *M. leprae*, является полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР на данный момент считается наиболее перспективной из прямых диагностических методик и применяется для диагностики любого типа лепры [10, 18]. Преимуществом ПЦР являются неинвазивность и простота получения клинического материала, что предоставляет возможность проведения скрининга большого количества образцов при обследовании пациентов в высокоэндемичных по этому заболеванию регионах. Применение ПЦР позволяет усовершенствовать диагностику лепры и выявлять заболевание на ранней стадии [26].

Используемые в настоящее время традиционные методы диагностики, такие как лепроминовая проба и бактериоскопическое исследование, не всегда позволяют подтвердить диагноз лепры на ранних стадиях заболевания. При этом эффективность лечебных и профилактических мероприятий определяется возможностью ранней диагностики заболевания. В мире постоянно регистрируются новые случаи лепры, поэтому актуальным вопросом остается разработка и внедрение новых, более точных, методов диагностики, которые стали бы доступными для широкого использования и позволили с высокой степенью достоверности диагностировать лепру на ранних стадиях развития заболевания.

Лечение заболевания стандартизовано ВОЗ в 1981 г. [28]. Комбинированная лекарственная терапия включает в себя использование трех основных препара-

тов: дапсон, рифампицин и клофазимин [28].

Дапсон — бактериостатический препарат, действующий как конкурентный ингибитор ферментов дигидрофолатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы, которые являются ключевыми ферментами путей биосинтеза фолатов в микобактериях лепры [28].

Рифампицин — оказывает в отношении *M. leprae* бактерицидное действие. Является селективным ингибитором ДНК-зависимой РНК-полимеразы и блокирует синтез РНК [29].

Клофазимин — жирорастворимый кристаллический краситель красноватого цвета с бактериостатическими и противовоспалительными свойствами. Механизм антибактериального действия клофазимина изучен недостаточно. Вероятно, он связан с блокировкой матричной функции ДНК, повышением фагоцитарной активности макрофагов и синтеза лизосомальных ферментов [28]. Клофазимин и рифампицин обладают эффективностью в отношении дапсонрезистентных микроорганизмов.

В 1997 г. ВОЗ была установлена продолжительность курса лечения: 6 месяцев для мультибациллярных форм лепры и 12 месяцев для олигобациллярных. Дапсон назначается в дозировке 100 мг для взрослых один раз в день, рифампицин в дозировке 600 мг один раз в месяц, клофазимин в дозировке 300 мг один раз в месяц. Для лечения детей применяются более низкие дозы препаратов [28]. В случае невозможности применения одного или двух препаратов из вышеперечисленных существуют схемы лечения с применением фторхинолонов, которые также показали свою эффективность в отношении *M. leprae* [30].

Выявление источников заражения и выполнение назначенного курса комбинированной лекарственной терапии считаются главными принципами стратегии последующего снижения распространенности лепры [3]. Однако комбинированная лекарственная терапия не исключает возможность развития резистентности к противолепрозным препаратам. Ввиду длительности терапии нередко пациенты не соблюдают схему лечения. Из трех препаратов, входящих в состав схем комбинированной лекарственной терапии, на территории Российской Федерации

зарегистрированы только два — дапсон и рифампицин, что осложняет применение стандартизированных схем терапии [28]. Актуальными представляются разработка отечественных аналогов лекарственных препаратов, совершенствование существующих методов терапии и поиск новых схем лечения, которые позволили бы уменьшить длительность терапии и повысить тем самым приверженность пациентов к лечению, а также снизить резистентность к противолепрозным препаратам.

Своевременная диагностика лепры, профилактика распространения лепры беженцами и вынужденными переселенцами, особенно из высокоэндемичных государств (Бангладеш, Филиппинские острова, Индия, Ангола, Бразилия, Шри-Ланка и др.), являются серьезной и актуальной проблемой для мирового здравоохранения, одной из приоритетных задач при осуществлении контроля над здоровьем иностранных граждан и лиц без гражданства, въезжающих на территорию страны. В Российской Федерации, в соответствии с существующим порядком, установленным на законодательном уровне, для контроля над распространением заболеваний среди населения, нерезидентам Российской Федерации необходимо пройти медицинское освидетельствование в медицинских организациях. Однако данная процедура освидетельствования осложнена отсутствием комплексной методологической платформы.

Таким образом, несмотря на снижение распространенности лепры, представляется актуальным усиление контроля за обязательным обследованием на лепру прибывающих в страну иностранных граждан, разработка отечественных аналогов лекарственных препаратов и поиск новых схем лечения больных лепрой. ■

Литература

1. Лепра. Доклад ВОЗ 22 янв. 2010 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_41-ru.pdf (дата обращения: 23.10.17).
2. World Health Organization et al. Global leprosy update, 2014: need for early case detection // *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2015. Т. 36. С. 461–74.
3. Информационный бюллетень ВОЗ № 101 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/ru/> (дата обращения: 25.10.17).
4. Nazario A. P., Ferreira J., Schuler-Faccini L. et al. Leprosy in Southern Brazil: a twenty-year epidemiological profile // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2017. Vol. 50, № 2. P. 251–255.
5. Ramos J. M., Romero D., Belinchon I. Epidemiology of leprosy in Spain: the role of the international migration // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. Vol. 10, № 3. e0004321.
6. Massone C., Brunasso A. M. G., Noto S. et al. Imported leprosy in Italy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26, № 8. P. 999–10–06.
7. Bret S., Flageul B., Girault P. Y. et al. Epidemiological survey of leprosy conducted in metropolitan France between 2009 and 2010 // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2013. Vol. 140. P. 347–352.
8. Aftab H., Nielsen S. D., Bygbjerg C. Leprosy in Denmark 1980–2010: a review of 15 cases // *BMC Res. Notes.* 2016. Vol. 9, № 1. P. 1–9.
9. Десярев О. В. Новые диагностические алгоритмы активности лепрозного процесса и мониторинг эффективности лечения больных лепрой в амбулаторных условиях. Автореф. дис. ... д.м.н. Астрах. гос. мед. академия, НИИ по изуч. лепры Росздрава. М., 2006. 47 с.
10. Дуйко В. В. Пути развития противолепрозной службы нижнего Поволжья: от приюта до клиники института / Мат. науч.-практ. конф. 6–7 окт. 2016. Астрахань: ФГБУ НИИЛ, 2016. 101 с.
11. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 538 с.
12. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1049 с.
13. Han X. Y., Seo Y.-H., Sizer K. C. et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy // *Am. J. Clin. Pathol.* 2008. Vol. 130, № 6. P. 856–864.
14. Han X. Y., Sizer K. C., Thompson E. J. et al. Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis* // *J. Bacteriol.* 2009. Vol. 191, № 19. P. 6067–6074.
15. Mira M. T., Sindeaux R. H. M., Ramos G. B. et al. Aspectos genéticos da suscetibilidade do hospedeiro à hanseníase // *Salud. cienc.* 2011. Vol. 18. P. 138–141.
16. Mendonça V. A., Costa R. D., Antunes C. M. et al. Immunology of leprosy // *An. Bras. Dermatol.* 2008. Vol. 83. P. 343–350.
17. Lastoria J. C., Abreu M. A. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects — Part I // *An. Bras. Dermatol.* 2014. Vol. 89, № 2. P. 205–218.
18. Polycarpou A., Walker S. L., Lockwood D. N. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 26, № 5. P. 413–419.
19. Masaki T., Qu J., Cholewa-Waclaw J. et al. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection // *Cell.* 2013. Vol. 152. P. 51–67.
20. Chaitanya V. S., Cuello L., Das M. et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy // *Int. J. Mycobacteriol.* 2017. Vol. 6, № 1. P. 1–8.
21. Carneiro A. P. S., Correia M. M. S., Filho M. C. et al. Tuberculoid leprosy presenting as a racket lesion: report of a typical case // *Hansen. Int.* 2008. Vol. 33, № 2. P. 35–40.
22. Sa N., Silva A. K., Averbek E., Guerini M. «Racket» lesion reaction in a dimorphic tuberculoid leprosy patient // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 64, № 2. AB99–AB99.
23. Richard E. B., Williamson E. A., Jackson S. M., Stryjewska B. M. A rare form of Hansen's disease presenting as filiform verrucous papules on the feet // *JAAD Case Rep.* 2016. Vol. 2, № 2. P. 105–107.
24. Medeiros M. Z., Filho G. H., Takita L. C. et al. Verrucous lepromatous leprosy: a rare form of presentation — report on two cases // *An. Bras. Dermatol.* 2014. Vol. 89, № 3. P. 481–484.
25. Ruiz-Fuentes J. L., Diaz A., Entenza A. E. et al. Comparison of four DNA extraction methods for detection of *Mycobacterium leprae* from Ziehl-Neelsen-stained microscopic slides // *Int. J. Mycobacteriol.* 2015. Vol. 4, № 4. P. 284–289.
26. Turankar R. P., Pandey S., Lavana M. et al. Comparative evaluation of PCR amplification of RLEP, 16 S rRNA, rpoT and Sod A gene targets for detection of *M. leprae* DNA from clinical and environmental samples // *Int. J. Mycobacteriol.* 2015. Vol. 4, № 1. P. 54–59.
27. Joshi B., Girdhar B. K., Mohanty K. K. et al. Immunological profile of treated lepromatous leprosy patients // *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2001. Vol. 69, № 3. P. 195–203.
28. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Воронцова А. А., Калинина П. А. Фармакотерапия лепры // *Вестн. Дерм. Вен.* 2016. № 4. С. 12–19.
29. Campbell E. A., Korzhova N., Mustaev A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase // *Cell.* 2011. Vol. 104, № 6. P. 901–912.
30. Kar H. K., Gupta R. Treatment of leprosy // *Clin. Dermatol.* 2015. Vol. 33, № 1. P. 55–65.

Использование флюидизирующей кровати в комплексной терапии эпидермолитических заболеваний кожи

И. Л. Агапов*, кандидат медицинских наук

А. А. Зорькин**, кандидат медицинских наук

Е. Н. Ефанова**, ¹, кандидат медицинских наук

А. А. Шапилов**

К. В. Шапилова**

* БУ ХМАО-Югры Сургутская ГКБ, Сургут

** БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут

Резюме. Рассмотрены два случая синдрома Лайелла (токсического эпидермального некролиза) — тяжелого заболевания дерматовенерологического профиля токсико-аллергической природы с высокой летальностью. Благоприятный исход приведенных клинических наблюдений обусловлен применением в комплексной терапии так называемой флюидизирующей кровати. Разработка и внедрение новых способов лечения подобных заболеваний являются важнейшим направлением в медицинской практике.

Ключевые слова: эпидермолитические заболевания кожи, синдром Лайелла, флюидизирующая кровать, ожоговое отделение, глюкокортикостероиды.

Abstract. Two cases of Lyell's syndrome (toxic epidermal necrolysis) — a severe disease of the dermatovenereological profile of toxic-allergic nature with high lethality are considered. A favorable outcome of these clinical observations is due to the use of the so-called fluid bed in complex therapy. The development and introduction of new ways of treatment of such diseases is a critical direction in medical practice.

Keywords: epidermolitic skin diseases, Lyell syndrome, fluid bed, burns department, glucocorticosteroids.

Проблема эпидермолитических заболеваний кожи на сегодняшний день сохраняет актуальность ввиду высокой летальности, тяжести клинических проявлений и возможной инвалидизации пациентов. Токсический эпидермальный некролиз — острая тяжелая токсико-аллергическая реакция, характеризующаяся обширным поражением кожи и слизистых оболочек, чаще всего индуцированная приемом лекарственных препаратов. Характеризуется некрозом эпидермиса всего кожного покрова с последующим его отслоением [1, 2].

А. Lyell выделил четыре варианта токсического эпидермального некролиза: лекарственный, стафилококковый, смешанный и идиопатический. По современным представлениям, причиной развития токсического эпи-

дермального некролиза в основном являются лекарственные средства [1].

Среди лекарственных препаратов, вызывающих синдром Лайелла, наиболее часто выделяют сульфаниламидные препараты (особенно пролонгированного действия, Бисептол) и антибиотики. Реже заболевание развивается на фоне применения противосудорожных препаратов (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, триметадиян), противотуберкулезных средств (особенно изониазида), аллопуринола, витаминов и др., независимо от дозы. Придается значение наследственному дефекту детоксикации лекарственных метаболитов. Острый эпидермальный некролиз представляет собой своеобразную тяжелую форму токсикодермии, финальный вариант поливалентной сенсibilизации инфекционного и лекарственного характера [1, 2].

Заболеваемость эпидермолитическими лекарственными реакциями (ЭЛР) оценивается как 1–6 случаев на миллион человек. ЭЛР могут возникать в любом возрасте, риск развития

заболеваний возрастает у лиц в возрасте старше 40 лет, у ВИЧ-позитивных пациентов, больных системной красной волчанкой и онкологическими заболеваниями. Чем старше возраст пациента, серьезнее сопутствующее заболевание и обширнее поражение кожи, тем хуже прогноз заболевания. Смертность от ЭЛР составляет 5–12% [1–3].

Клинические проявления синдрома Лайелла начинаются с продромальной симптоматики. Дерматологические проявления характеризуются появлением обильной диссеминированной пятнистой сыпи или диффузной эритемы, формированием крупных пузырей, эрозий, отторжения эпидермиса. Симптом Никольского резко положительный. Общее состояние пациентов крайне тяжелое [1, 2].

Современные подходы к лечению предполагают использование гемосорбции, плазмофереза и глюкокортикостероидов (2–3 мг/кг в перерасчете на преднизолон). Так, Федеральные клинические рекомендации по веде-

¹ Контактная информация:
el.efanova2011@yandex.ru

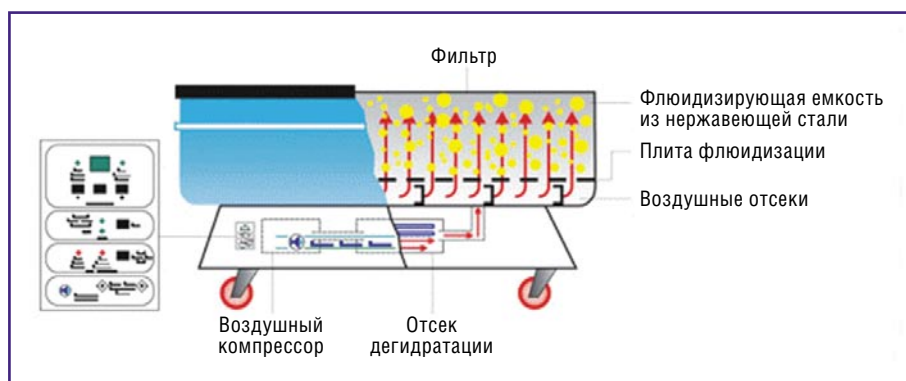


Рис. 1. Схематическое устройство флюидизирующей кровати

нию больных синдромом Стивенса–Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом (Москва, 2015) предполагают использование глюкокортикостероидов как основного компонента лечения — преднизолон 90–150 мг/дексаметазон 12–20 мг/сут внутримышечно или внутривенно. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных токсикодермиями (Москва, 2015) советуют применение глюкокортикостероидов при тяжелых формах токсикодермий; дозы зависят от тяжести клинических проявлений, но не менее 30–35 мг/сут в пересчете на преднизолон [3, 4].

Данные зарубежной литературы указывают на необходимость поддерживающей терапии и сохранения гемодинамического равновесия и профилактики угрожающих жизни осложнений. «Среди ученых нет однозначного мнения о применении системных глюкокортикостероидов. Некоторые работы показывают, что такая терапия, если ее назначать в ранней фазе, способна предупредить дальнейшее распространение заболевания. Другие исследователи приходят к выводу о том, что стероиды не останавливают прогресс заболевания и даже ассоциируются с повышенной смертностью и нежелательными эффектами, в частности сепсисом. Более того, отмечается ряд примеров развития заболевания у пациентов, прежде уже получавших терапию глюкокортикостероидами, что свидетельствует о возможном увеличении риска возникновения эпидермального некролиза при применении глюкокортикостероидов. Таким образом, глюкокортикостероиды нельзя рекомендовать в качестве основной терапии токсического эпидермального некролиза» [5].

В настоящее время эффективность глюкокортикостероидов как главного

компонента базовой терапии синдрома Лайелла ставится под сомнение: высокие дозы глюкокортикостероидов замедляют эпителизацию, способствуют деструктивным изменениям на слизистых; увеличивается процент септических осложнений; начало лечения высокими дозами глюкокортикостероидов не всегда приводит к торможению прогрессирования синдрома Лайелла [6].

Поэтому выдвигается альтернативный метод лечения, который предусматривает ведение пациентов с синдромом Лайелла по протоколу лечения ожоговых больных, без применения глюкокортикостероидов. Как альтернатива, в надежде на их большую эффективность, предлагаются циклоспорин А, методы экстракорпоральной детоксикации [3, 4].

Лечение синдрома Стивенса–Джонсона проводит врач-дерматовенеролог, терапию более тяжелых форм ЭЛР осуществляют другие специалисты; врач-дерматовенеролог привлекается в качестве консультанта [3].

При выявлении эпидермолитической лекарственной реакции врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение [1–4].

В повседневной клинической практике ожоговые и реанимационные отделения обычно оснащены так называемыми флюидизирующими кроватями.

В упомянутое техническое средство встроен уникальный модуль дегидратации, работающий по принципу конденсации. Выделения пациента (раневой экссудат, кровь, урина, пот) скапливаются в виде конденсата в специальном поддоне, в котором

они нагреваются особым способом с целью уничтожения бактерий, а затем испаряются в окружающую среду. Встроенный в модуль дегидратации компрессор обеспечивает превосходное осушение воздуха, используемого для флюидизации, при температуре в помещении до 33 °С и влажности до 85% (рис. 1) [7].

Флюидизирующая кровать первоначально разработана и активно применялась для профилактики и лечения пролежней. Однако скоро в научной литературе стали появляться публикации об успешном применении этого технического средства и в лечении ожогов. В то же время накапливаемый практический опыт позволил констатировать и новые возможности технического средства. Проведенные в дальнейшем исследования W. D. Winters (1990) доказали, что включение в флюидизирующий слой гранул, обладающих бактерицидным действием, создает благоприятные условия для подавления инфекции на поверхности ран. Кроме того, как показали опубликованные материалы Л. О. Шкроб с соавт. (1989), у больных отмечена ранняя нормализация иммунного статуса, увеличение числа «активных» Т-лимфоцитов и теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов (помощников), заметное сокращение числа теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов (супрессоров), снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, а также нормализация содержания иммуноглобулина Е. Положительная динамика изменения состояния иммунной системы позитивно влияла на процессы регенерации и общее состояние пациентов. Ускорялось время эпителизации поверхностных ожогов и подготовки ран к оперативному восстановлению кожного покрова при глубоких ожогах. Существенно снижался риск образования пролежней. Как показали исследования D. W. Ryan (1995), пребывание пациента в постоянном теплом микроклимате благотворно влияло на постепенное расширение кровеносных сосудов в шоке, снижение скорости обмена веществ, изменение катаболизма после операции, снижение боли [7].

В качестве примера использования флюидизирующей кровати у пациентов дерматологического профиля рассмотрим два клинических случая терапии ЭЛР на базе ожогового отделения Сургутской городской клинической больницы.



Рис. 2. Поражение кожи нижних конечностей у пациентки с синдромом Лайелла



Рис. 3. Эпителизация пораженных участков кожи нижних конечностей у пациентки с синдромом Лайелла на фоне терапии

Клинический случай 1

Пациентка Т., 1967 г. р. (30 лет), поступила в ожоговое отделение 17.02.1997 г. через 7 суток после начала заболевания. При поступлении выставлен диагноз: «Синдром Лайелла. Беременность 9 недель». Четкой причинно-следственной связи развития заболевания установить не удалось. На момент поступления состояние пациентки расценивалось как крайне тяжелое, отмечалась тотальная десквамация эпидермиса на всех участках тела и слизистых оболочках, вялые пузыри с серозным содержимым, обширные эрозии (рис. 2). Симптом Никольского положительный.

Ведение пациентки: лечение в условиях палаты интенсивной терапии, на флюидизирующей кровати. Комплексная интенсивная терапия, аналогичная медикаментозной терапии, применявшейся при лечении ожогов с развитием ожогового шока III степени. Наружно обработка пораженных кожных покровов водными растворами антисептиков, аэрозоль гидрокортизон + тетрацилин. От предложенного прерывания беременности пациентка категорически отказалась. Стоит отметить, что в лечении пациентки применение системных глюкокортикостероидов было сведено к минимальным дозам — преднизолон 30 мг в сутки.

Исход: на 14-е сутки после начала лечения наблюдалась полная эпителизация эрозий на пораженных участках кожного покрова (рис. 3). Беременность удалось сохранить, с последующим разрешением физиологическими родами.

Клинический случай 2

Пациент К., 1975 г. р. (40 лет), поступил в ожоговое отделение 25.11.2015 г. переводом из Сургутского клинического противотуберкулезного диспан-

сера. При поступлении выставлен диагноз: «Эпидермолитическое токсико-аллергическое поражение кожных покровов, обусловленное приемом внутрь лекарственных препаратов. Состояние эритродермии. Вторичная пиодермия. Диссеминированный туберкулез легких. ВИЧ-инфекция 4В стадии. Хронический вирусный гепатит С высокой степени активности». ЭЛР развилась на фоне приема противотуберкулезных препаратов. Состояние пациента расценивалось как крайне тяжелое, поражение кожи составляло 100% в виде диффузной яркой эритемы, выраженного крупнопластинчатого шелушения, линейных трещин, обширных эрозий, серозно-гнойных и геморрагических корок.

Ведение пациента: лечение в условиях палаты интенсивной терапии, на флюидизирующей кровати. Комплексная инфузионно-трансфузионная терапия в объеме 2 л/сутки, антибактериальная терапия, наружно повязки с гелем Пронтосан. Учитывая активность инфекционного процесса (наличие туберкулеза легких, ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С), глюкокортикостероиды в лечении пациента не применялись.

Исход: на 10-е сутки после госпитализации отмечено значительное улучшение состояния пациента, эпителизация эрозий на большей части тела, ликвидация гнойного отделяемого. Незначительное шелушение сохранялось в области коленных суставов. Пациент активен в пределах палаты. Динамика по кожным проявлениям положительная. Пациент переведен в СКПТД для дальнейшего лечения основного процесса.

Заключение

Исходя из вышесказанного, считаем целесообразным применение

флюидизирующих кроватей для комплексной терапии пациентов с эпидермолитическими заболеваниями, что в дальнейшем, возможно, может улучшить результаты лечения и значительно сократить сроки госпитализации, позволит сократить дозы и длительность использования системных глюкокортикостероидов, тем самым уменьшив риск их побочных эффектов. Кроме того, не исключено, что использование флюидизирующих кроватей, возможно, будет полезным также в комплексной терапии других дерматологических заболеваний. ■

Литература

1. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2004. 946 с.
2. Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н. Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей. М: Медицина, 1999. Т. 1. С. 800–803.
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса–Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. М., 2015.
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных токсикодермиями. М., 2015.
5. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д. Дж. Фаципатрик в клинической дерматологии. М.: Изд-во Панфилова, БИНОМ, 2012. Т. 1. С. 1154–1155; 1630–1647.
6. Чичерина Е.Н., Малых С.В., Акшенцева М.В. Синдром Лайелла (клиника, диагностика, современные методы лечения) // Вятский медицинский вестник. 2008, № 3–4.
7. Скворцов Ю.Р., Соколов В.А., Титов А.С. Применение аэротерапевтических кроватей в лечении ожогов // Приволжье (Нижний Новгород). 2012, № 2, с. 18–21.

Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения

Е. И. Юнусова¹, кандидат медицинских наук

О. В. Данилова, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье представлены особенности взаимодействия вируса папилломы человека (ВПЧ) с иммунной системой, сделан акцент на особую актуальность ВПЧ-инфекции во время беременности и риск развития папилломавирусной патологии у детей. Приведены данные собственного исследования частоты встречаемости ВПЧ-ассоциированной патологии экстрагенитальной локализации у беременных с диагнозом «аногенитальные бородавки».

Ключевые слова: вирус папилломы человека, аногенитальные бородавки, респираторный папилломатоз, дети, беременные женщины.

Abstract. The article presents the features of interaction of human papilloma virus (HPV) with the immune system, emphasizes the special relevance of HPV infection during pregnancy and the risk of papillomavirus pathology in children. The data of own research of frequency of occurrence of HPV-associated pathology of extragenital localization in pregnant women with the diagnosis of anogenital warts were presented.

Keywords: human papillomavirus, anogenital warts, respiratory papillomatosis, children, pregnant women.

Распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) и соответственно связанная с ней патология на протяжении последних десятилетий во многих странах мира, включая Россию, неуклонно увеличиваются. По данным литературы ежегодно в мире регистрируется до 3 млн новых случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Передача ВПЧ от человека к человеку может осуществляться несколькими путями: контактно-бытовым, вертикальным, при генитальных, оральных, аногенитальных контактах. Высокий

рост инфицированности населения ВПЧ, обусловленный его значительной контагиозностью, многообразие вариантов патологии, ассоциированной с ним, и, главное, способность трансформировать эпителиальные клетки, запуская процесс канцерогенеза, привлекают внимание различных специалистов к поиску вариантов лечения, своевременной диагностике и профилактике заболеваний, ассоциируемых с ВПЧ [2, 3]. При этом особое внимание уделяется ПВИ урогенитального тракта, которая занимает лидирующие позиции по распространенности среди инфекций, передающихся половым путем. Активность развития и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии

во многом определяются состоянием иммунной системы и ее способностью адекватно реагировать на наличие патогена. Вместе с тем ВПЧ, блокируя определенные звенья иммунитета и проявляя устойчивость к ФНО-опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со значительным снижением экспрессии ФНО-рецепторов, способен «уходить» из-под системы иммунологического надзора [4–6]. Установлено, что ВПЧ за счет активации убиквитиноопосредованного протеолиза белка p53, являющегося супрессором канцерогенеза, способен влиять на механизмы регуляции молекулярно-генетического цикла деления клеток и блокировать апоптоз [7–9]. Доказано также, что белок E7 ВПЧ нейтрализует проти-

¹ Контактная информация:
skinderma@rambler.ru

вовирусную и противоопухолевую активность интерферона- $\alpha 2$ за счет его способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном [10]. Такие разнонаправленные механизмы взаимодействия ВПЧ с иммунной системой организма человека способствуют выживаемости, длительной персистенции вируса и высокому риску развития ВПЧ-ассоциированной патологии, особенно при наличии триггерных факторов.

Последовательная и целостная картина эпидемиологии и патогенеза ПВИ, сложившаяся в течение последних двух десятилетий, более четко представляется в отношении женщин, нежели мужчин [11]. ПВИ у них регистрируют в 40%, 70% и более 90% случаев рака вульвы, влагалища и шейки матки соответственно, являющихся второй по значимости причиной смерти женщин во всем мире [11–14]. В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ, среди них наиболее часто выявляются ВПЧ 16-го типа (50%) и ВПЧ 18-го типа (10%) [15]. Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Здесь прежде всего следует выделить сопутствующие инфекционные заболевания аногенитальной области. Неблагоприятна, особенно в плане развития цервикальных дисплазий, сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ 2-го типа, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами. Особое значение, как уже было сказано выше, в возникновении инфекции, тяжести ее течения, исходе, качестве и контроле процесса терапии больных с патологией кожи и урогенитального тракта, обусловленными ВПЧ, имеет характер иммунного ответа [16].

Одной из особенностей ВПЧ-инфекции урогенитального тракта считается ее широкое распространение среди молодых женщин репродуктивного возраста, преимущественно до 25 лет [17], что обусловлено низкой сексуальной культурой населения, частой сменой половых партне-

ров, незащищенным сексом, вредными привычками (курение, токсикомания, алкоголизм). Отмечается рост заболеваемости детей препубертатного возраста и подростков аногенитальными бородавками, что частично можно объяснить увеличением числа детей, рано начинающих половую жизнь. По данным социологических опросов наличие половых контактов в своей жизни отметили около 15% девочек и 22% мальчиков, при этом 50% из них указали, что первый половой контакт был совершен в возрасте до 15 лет, а у 5% девочек и 20% мальчиков — до 12 лет [16]. Вместе с тем отмечено, что у подростков и молодых женщин чаще и быстрее происходит самопроизвольная элиминация ВПЧ (до 80% случаев) и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с женщинами более позднего возраста. По результатам исследований, среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев (CDC, 1999). По наблюдениям С. И. Роговской и В. Н. Прилепской (2006) у каждой второй пациентки в возрасте 18–25 лет этот период увеличивается до 1,5–2 лет.

Особую актуальность ВПЧ-инфекция приобретает во время беременности, при этом частота регистрации всех типов ВПЧ у беременных женщин составляет 30–65%, а типов высокого онкогенного риска — 20–30% [18].

Основная особенность беременности заключается в том, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным (полуаллогенным) организмом, который до положенного срока не отторгается. Аллогенность плода заключается в том, что все клетки содержат помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери, гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворенной яйцеклетки до зрелого плода в наполовину чужеродном организме матери осуществляется за счет супрессорного механизма, который развивается с первых часов после зачатия и действует до развития родовой деятельности. Этот механизм не позволяет иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод

с целью отторжения на всех этапах его развития [19].

Развивающаяся после зачатия супрессия многофакторна и формируется как за счет продуктов эндокринной системы, так и за счет определенных изменений системных и местных иммунных реакций, выработавшихся в процессе эволюции для защиты полуаллогенного плода от иммунной системы матери: отсутствие на клетках трофобласта классических антигенов системы HLA класса I и II; сдвиг функционального баланса Т-хелперов в сторону клеток 2-го типа и иммунорегуляторная роль плаценты, обеспечивающая своеобразный иммуносупрессивный фон в организме матери [20].

Таким образом, само оплодотворение имеет под собой иммунную природу. Активные процессы, направленные на локальную иммуносупрессию, осуществляются в течение всей беременности в фетоплацентарном комплексе.

В такой ситуации ПВИ является не только высоким риском развития ВПЧ-ассоциированной патологии на фоне физиологического иммунодефицита, но и возможности передачи ее от матери к ребенку во время родов [21]. В 1989 г. доказана вертикальная передача вируса, что подтверждают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных и у детей, рожденных от матерей — носителей ВПЧ [22]. Возможный риск колеблется по данным разных авторов от 3% до 80% [23]. Данный разброс объясняется различиями в методике проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление ДНК ВПЧ. При этом ПВИ может передаваться трансплацентарно и интранатально (в частности, ВПЧ 6-го и 11-го типа). Риск инфицирования прямо пропорционален тяжести инфекции (количеству вирусных частиц) и времени безводного промежутка в родах, однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что родоразрешение путем кесарева сечения не снижает риск инфицирования плода, что свидетельствует о преимущественно внутриутробном его заражении [22]. Интранатальное инфицирование может приводить к ювенильному рецидивирующему респи-

раторному папилломатозу (частота составляет 1,7–2,6 на 100 000 детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ПВИ) [24].

Инвазия вируса происходит через микроповреждения кожи и слизистых с инфицированием преимущественно незрелых, делящихся клеток базального слоя эпителия, которые являются для ВПЧ клетками-мишенями. Далее происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия. При этом ВПЧ могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования — папилломы, бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии различной степени тяжести, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [25, 26]. Веские доказательства об ускорении развития аногенитального рака и увеличение онкологического риска при ранней экспозиции ПВИ подчеркивают особую важность не только изучения распространенности ПВИ у детей, а, главное, регулярное и длительное наблюдение за ними, учитывая возможность развития в том числе и аногенитальной неоплазии [27].

В литературе имеются исследования, доказывающие, что при подтвержденной ПЦР ПВИ у матери структурное повреждение компонентов плаценты в конце беременности определяется в 76,8% случаев и протекает с морфофункциональными признаками хронической плацентарной недостаточности, гипотрофии плода и осложнениями неонатального периода [28, 29].

В настоящее время отмечается увеличение и рост папилломатоза гортани как у взрослых, так и у детей. При этом у взрослых превалирует передача инфекции при ороаногенитальных контактах, а у детей при прохождении через инфицированные родовые пути и контактно-бытовым путем.

Манифестация ювенильного респираторного папилломатоза в 75–85% случаев регистрируется в первые

5 лет жизни; в 5–6% случаев у детей от 6 месяцев до года; в 45% случаев у детей до 3 лет [28].

Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз, возможна смерть от асфиксии. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. Многократная повторная эксцизия ларингеальных опухолей приводит к развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии, к потере способности говорить, усугублению хронической респираторной гипоксемии. При прогрессировании и распространении опухоли в дистальные дыхательные пути заболевание часто заканчивается фатальным исходом [24].

Учитывая, что заражение ПВИ ребенка с развитием ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза возможно не только в интранатальном, а и постнатальном периоде, а также нередкую регистрацию ВПЧ-ассоциированной патологии у новорожденных и детей раннего детского возраста, следует более активно и тщательно обследовать пациентов на этапе как планирования беременности, так и во время беременности. При этом внимание уделять не только обследованию на высокоонкогенные типы ВПЧ, но и низкоонкогенные, учитывая, что, как правило, у пациентов, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, чаще обнаруживают низкоонкогенные ВПЧ 6-го и/или 11-го типа, они же нередко регистрируются и при аногенитальных бородавках и остроконечных кондиломах на других участках кожи и слизистой.

Целью исследования было оценить частоту ВПЧ-ассоциированной патологии кожи и слизистых не гениталь-

ной локализации у беременных с установленным диагнозом «аногенитальные бородавки».

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 76 беременных женщин (срок беременности от 12 до 26 недель) в возрасте от 18 до 42 лет с установленным клиническим диагнозом аногенитальных (венерических) бородавок. Средний возраст пациенток составил 26,3 года. У 53 (69,7%) пациенток длительность заболевания составила от 3 нед до 6 мес, у 23 (30,3%) пациенток — от 6 мес до 1 года. 18 (23,7%) пациенток констатировали о рецидивах аногенитальных бородавок после ранее проведенного лечения методами деструкции (лазерной вапоризации, электрохирургическим иссечением, криодеструкцией). Все пациентки были направлены из женских консультаций на удаление аногенитальных бородавок. Из них только у 2 (2,6%) пациенток отмечено сочетание остроконечных кондилом аногенитальной и экстрагенитальной локализации. У 42 (55,3%) больных, включенных в исследование, ПВИ подтверждалась идентификацией ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT): ДНК ВПЧ типов 16, 31, 33, 35, 52, 58 были выявлены у 18 (42,9%) пациенток, ВПЧ типов 18, 39, 45, 59 — у 14 (33,3%), ВПЧ типов 51, 56 — у 10 (23,8%); на ВПЧ низкого онкогенного типа из них были обследованы только 6 (14,3%) пациенток: 6-й и 11-й типы обнаружены у 5 из них (11,9%). Идентификация ВПЧ методом ПЦР-RT или другим лабораторным методом не проводилась у 34 (44,7%) пациенток. Результаты исследования: при физикальном осмотре пациенток на момент их обращения за медицинской помощью у 39 (51,3%) пациенток были обнаружены остроконечные кондиломы на коже и слизистых экстрагенитальных областей: у 14 (35,9%) на коже соска и околососковой области; у 11 (28,2%) на коже конечностей; у 9 (23,1%) — на коже пупка; у 5 (12,8%) — на слизистой полости рта. В аногенитальной обла-

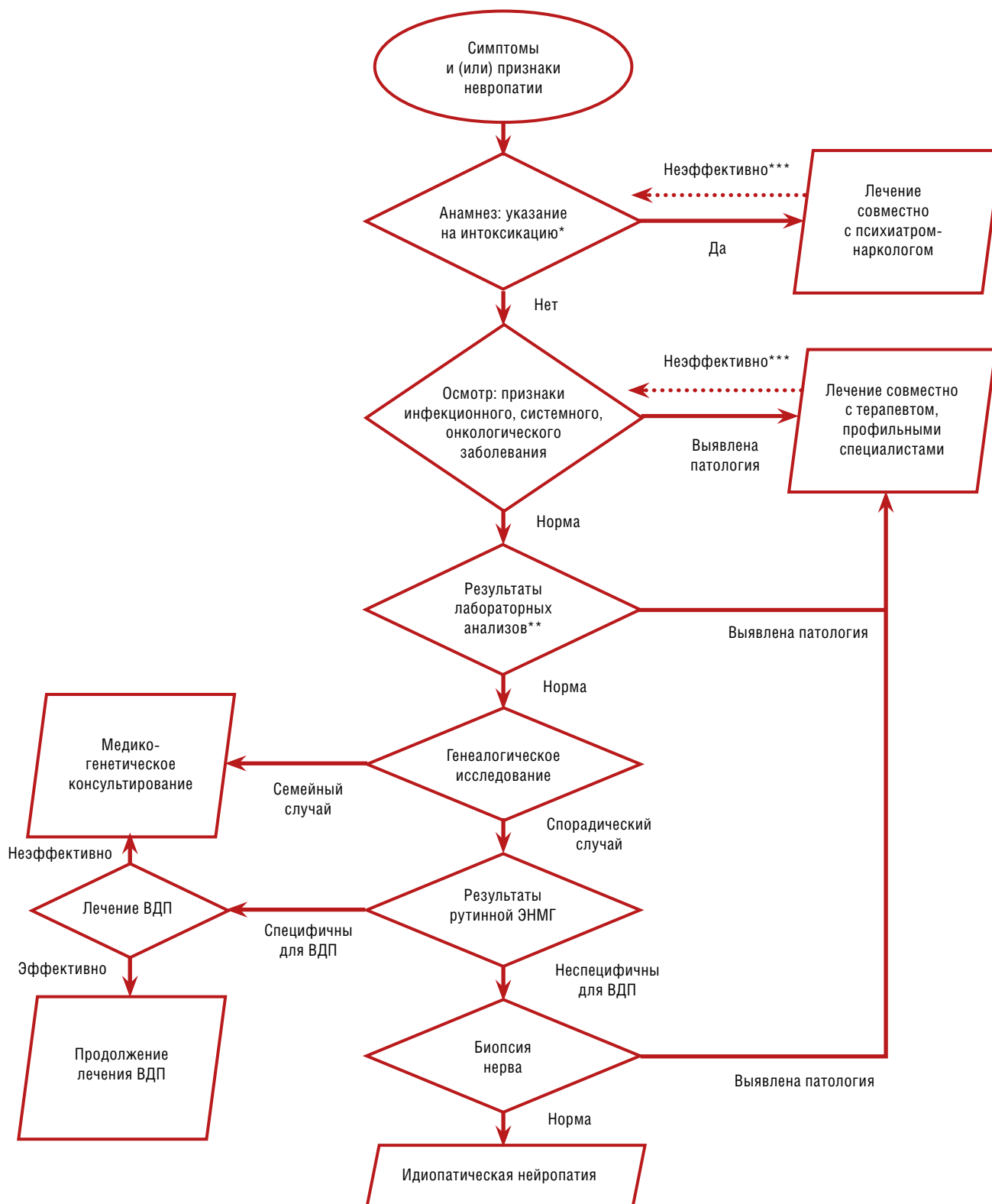
сти папилломатозные разрастания регистрировались на коже больших половых губ — у 5 (6,6%), слизистой оболочке вульвы — у 30 (39,5%), в области задней спайки — у 4 (5,3%), на слизистой оболочке наружного отверстия уретры — у 2 (2,6%), на коже перианальной и паховых областей — у 4 (5,3%), на слизистой оболочке влагалища — у 48 (63,2%) больных. Сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области наблюдалось у 15 (19,7%) пациенток.

Всем пациенткам проведено удаление остроконечных кондилом радиоволновым методом. По нашим наблюдениям оптимальным сроком беременности для проведения данной процедуры определен срок гестации после 16 недель, когда заканчивается основной этап формирования плаценты и иммуносупрессивный фон в организме матери значительно снижается, что резко снижает риск возможных рецидивов.

Таким образом, нередкое обнаружение сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологии аногенитальных и экстрагенитальных областей у беременных свидетельствует о необходимости более тщательного обследования таких пациенток с целью не только минимизации риска развития осложнений и рецидивирования ВПЧ-ассоциированной патологии, но и исключения инфицирования ребенка. Более глубокое обследование беременных на ВПЧ, включающего не только высокоонкогенные, но и низкоонкогенные типы, даст возможность избежать или значительно снизить риск развития ВПЧ-ассоциированной патологии у детей. ■

Литература

- Nyitrai A. G., Iannaccone M. R. The epidemiology of human papillomaviruses // *Curr Probl Dermatol*. 2014; 45 (1): 75–91.
- Семенов Д. М., Даныко С. Н., Дмитраченко Т. И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. Витииск: Гос. мед. ун-т. СПб: Диалект. 2008. 84 с.
- Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрийд График Групп», 2004. 180 с.
- Рахматуллина М. Р., Нечаева И. А., Шалва Марди. Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 5. С. 96–101.
- Tavares M. C., de Lima Junior S. F., Coelho A. V. et al. // *Ann Hum Biol*. 2015, Jun; 16; 1–8.
- Prabhavathy D., Subramanian C. K., Karunagaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cell potentiates NF- κ B activation induced by TNF- α concurrently increasing senescence and survival // *Biosci Rep*. 2015, Feb; 25; 35 (1).
- Aguilar-Martinez E., Morrisroe C., Sharrocks A. D. The ubiquitin ligase UBE3A dampens ERK pathway signalling in HPV E6 transformed HeLa cells // *PLoS One*. 2015. Mar; 27; 10 (3).
- Holloway A., Simmonds M., Azad A., Fox J. L., Storey A. Resistance to UV-induced apoptosis by β -HPV5 E6 involves targeting of activated BAK for proteolysis by recruitment of the HERC1 ubiquitin ligase // *Int J Cancer*. 2015, Jun; 15; 136 (12): 2831–2843.
- Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song K. S., Park J. H., Heo J. Y., Seo K. S., Park S. K., Kweon G. R., Wu T., Park J. I., Lim K. Docosahexaenoic acid induces the degradation of HPV E6/E7 oncoproteins by activating the ubiquitin-proteasome system // *Cell Death Dis*. 2014, Nov; 13; 5: 1524.
- Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Роговская С. И. и др. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009. № 4. С. 36–41.
- Батыршина С. В., Шулаев А. В., Акберова Д. Р. Папилломавирусная инфекция: оптимизация диагностики и лечения // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. 14 (5). С. 67–77.
- Baldwin A., Pirisi L., Creek K. E. NF1-Ski interactions mediate transforming growth factor beta modulation of human papillomavirus type 16 early gene expression // *J Virol*. 2004, Apr 1; 78 (8): 3953–3964.
- Byg L. M., Vidlund J., Vasiljevic N. et al. NF- κ B signaling is attenuated by the E7 protein from cutaneous human papillomaviruses // *Virus Res*. 2012, Oct 1; 169 (1): 48–53.
- Grulich A. E., Jin F., Conway E. L. et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection // *Sex Health*. 2010; 7 (3): 244–252.
- Данилова О. В., Юнусова Е. И. Тактика ведения папилломавирусных поражений гениталий. Учебное пособие для врачей. Казань, 2012. 30 с.
- Юнусова Е. И., Данилова О. В., Гизатуллина Р. Д. ВПЧ-ассоциированная патология урогенитального тракта. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики. Казань, 2017. С. 117–121.
- Ван Крог Д., Лейси С. Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП. 2002. № 3. С. 29–37.
- Szepietowska M., Sforzifski H. et al. Evaluation of frequency HPV infection during pregnancy // *Ginecol Pol*. 2002; 73 (8): 662–665.
- Долгушина Н. В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 4. С. 16–19.
- Wicherek L., Basta P., Sikora J. et al. RCAS1 decidual immunoreactivity in severe pre-eclampsia: Immune cell presence and activity // *Amer. J. Period. Immunol*. 2007. V. 68, № 4. P. 358–366.
- Woodhall U. K., Jeet M., Soldan K. et al. Effect of genital warts: the loss of quality of life and cost of treatment in eight sex clinics in the UK // *Sex and the transmissions*. 2011; 87: 458–463.
- Sedlacek T. V., Lindheim S. et al. Mechanism for HPV transmission at birth // *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 55–59.
- Watts D. H., Koutsky L. A. et al. Low — risk perinatal transmission of HPV: results from a prospective cohort study // *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 178: 365–373.
- Green G. E., Bauman N. M., Smith R. J. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2000; 33 (1): 187–207.
- Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. С. 15–17.
- Юнусова Е. И., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Гараева З. Ш. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии // *Лечащий Врач*. 2016. № 5. С. 52–55.
- Коколина В. Ф., Малиновская В. В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М., 2008. 44 с.
- Воробцова И. Н., Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н. Результаты обследования новорожденных, рожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции // *Педиатр*. 2011. Т. II. № 4. С. 72–75.
- Чистяков М. А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «мать-плацента-плод». Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2008. 25 с.



Примечания: * Злоупотребление алкоголем, употребление наркотических и токсичных препаратов, при указании на воздействие лекарственных препаратов — коррекция лечения совместно с назначившим его доктором; ** общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, комплексный биохимический анализ (для оценки функции печени и почек), определение уровня гликемии, ТЗ и ТТГ, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, при необходимости — более глубокое обследование (см. текст); *** в случае неэффективности лечения диагноз должен быть пересмотрен и проведено повторное обследование для уточнения диагноза.

Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения полиневропатии

(И. В. Ситкали, О. В. Колоколов, А. В. Фисун. Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению // Лечащий Врач. 2016. № 11)

Таблица

Факторы развития и поддержания инсомнии (по А. Spielman)*

	Биологический аспект	Социальный аспект	Психологический аспект
Предрасполагающие факторы	Генетическая предрасположенность Наличие гипервозбуждения/гиперактивности Повышение уровня кортизола Нарушение симпатико-парасимпатических соотношений	Несовместимый с партнером график сна, социальное/профессиональные требования, влияющие на сон без учета предпочитаемого графика сна, рождение ребенка	Высокий уровень тревожности, беспокойство, раздражительность, склонность к снижению настроению
Провоцирующие факторы	Наличие психических и/или соматических заболеваний, которые могут быть либо прямо или косвенно связаны с инсомнией	Изменения в социальной среде пациента, которая требует от него гибкой адаптации с изменением предпочтительного ритма сна	Острые реакции на стресс и/или начало заболевания
Поддерживающие факторы	Различные неадекватные стратегии, используемые пациентами для улучшения качества сна		

* М. Г. Полуэктов, Т. М. Остроумова. Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения // *Лечащий Врач*. 2015. № 5.

Таблица

Техники, используемые в поведенческой терапии инсомнии*

Техника	Описание техники
Метод ограничения стимуляции	Поведенческие рекомендации, разработанные для формирования у пациента стойких ассоциаций кровати или спальни со сном, а также побуждающие пациента к соблюдению режима сна и бодрствования (ложиться в постель в то время, когда появляется желание спать, вставать, если сна нет, исключать вечернюю активность в постели (кроме секса), а именно просмотр телевизионных передач, использование компьютера перед сном)
Терапия ограничением сна	Методика направлена на искусственное сокращение времени, проводимого в постели, до времени, которое пациент, по его мнению, действительно спит; затем по мере достижения требуемой эффективности сна ему разрешают увеличивать время в постели. Время укладывания, подъема и эффективность сна ежедневно отмечаются в дневнике
Релаксационные тренировки	Снижение соматической (прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка) и/или психозомоциональной гиперактивации, мешающих засыпанию (тренировки концентрации внимания: тренировка образного мышления, медитация, остановка мысленного потока, осознанное мышление). Большинство техник релаксации требуют обучения и ежедневной практики в течение нескольких недель с подробным описанием релаксационных процедур

* М. Г. Полуэктов, Т. М. Остроумова. Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения // *Лечащий Врач*. 2015. № 5.

Особенности клинического течения симптоматической фокальной эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП

В. М. Трепилец¹, кандидат медицинских наук

Л. Г. Хачатрян¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Быкова, доктор медицинских наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Определены основные причины структурной фокальной эпилепсии у детей с церебральными гемипарезами, уточнены особенности лечения и прогноза эпилептических приступов и возможности реабилитации детей с данной патологией.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, церебральные гемипарезы, реабилитация.

Abstract. The main causes of structural focal epilepsy in children with cerebral hemiparesis were defined. features of the treatment were clarified, as well as prognosis of epileptic attacks and the possibility of rehabilitation for children with this pathology.

Keywords: children, epilepsy, cerebral hemiparesis, rehabilitation.

Распространенность церебрального паралича в мире составляет, по данным различных авторов, от 1,5 до 3,9 на 1000 новорожденных. В последние 20 лет акушерская помощь активно использует введение сульфата магния роженицам как нейропротектора в отношении развития тяжелых форм церебрального паралича, тотальную гипотермию новорожденного при асфиксии в родах для уменьшения выраженности повреждений головного мозга. Антенатальное применение курсов стероидов (дексаметазона), кесарево сечение и преэклампсия снижают риск внутрижелудочковых кровоизлияний.

Широкое использование современных методов диагностики (высоко-разрешающей МРТ и молекулярно-генетических исследований) подтверждает полиэтиологичность данного заболевания. На сегодняшний день церебральные парезы рассматриваются как гетерогенные, непрогрессирующие поражения головного мозга, возникающие в пренатальном, перинатальном и раннем постнатальном (до 20 дней жизни) периодах, в большинстве случаев приводящие к инвалидизации ребенка.

К основным факторам риска развития центрального гемипареза у доно-

шенных детей относятся асфиксия в родах, хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное инфицирование, преэклампсия, ожирение матери, применение вспомогательных средств родоразрешения. У недоношенных детей среди факторов риска наиболее характерны низкий гестационный возраст, низкая масса тела, хориоамнионит, многоплодная беременность, оценка по шкале Апгар < 5 баллов, дефицит сурфактанта, нарушение метаболизма и снижение парциального давления CO_2 , респираторный дистресс-синдром и высококачественная вентиляция легких [30].

В связи с улучшением помощи недоношенным детям и достижениями по выхаживанию глубоко недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела (обычно с выраженными проявлениями внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ)) отмечается рост числа недоношенных детей с центральным парезом до 50% от всех случаев заболевания. За последние десять лет увеличилось количество гемиплегий за счет большей распространенности односторонних ВЖК 2–3 степени и асимметричных ПВЛ и снижения числа диплегий у недоношенных детей, что отличается от ранее принятых представлений о приоритете двустороннего поражения мозга [33].

Высокая коморбидность церебральных парезов и эпилепсии потенци-

ально влияет на формирование когнитивных и двигательных функций ребенка, длительное персистирование приступов и/или эпилептиформной активности высокого индекса может усиливать двигательные, речевые, психические и интеллектуальные нарушения. Сочетание эпилепсии и детского церебрального паралича (ДЦП) ведет к утяжелению эпилептического процесса, часто обуславливая резистентность приступов к терапии.

Структурные фокальные эпилепсии являются наиболее частыми формами эпилепсии у детей с церебральным парезом (60–67%), преобладая при спастических формах заболевания и составляя более половины всех случаев болезни (по данным отдельных авторов достигая 82–92%), коррелируя с выраженностью двигательных нарушений [3]. Несмотря на то, что существует много классификаций центрального паралича, мало изучены особенности влияния его этиологических маркеров на семиологию и электрофизиологические проявления сопутствующих форм эпилепсии, определение подходов к лечению и прогноза эпилептических синдромов и реабилитации детей с различными формами двигательных нарушений.

По данным научных исследований детей с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией, перинатальный фактор риска развития эпилептических приступов составляет

¹ Контактная информация:
ashdin@mail.ru

более 85% [3, 5], выявлено преобладание левостороннего гемипареза у недоношенных (56,6%) и правостороннего у доношенных детей (73,2%) [7]. У детей с левосторонним гемипарезом отмечено более тяжелое течение эпилепсии с частым проявлением выраженной региональной эпилептиформной активности на электроэнцефалографии (ЭЭГ). При отсутствии эпилептических приступов эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 21,3% детей с гемипарезами [4].

Дебюты эпилептических приступов в раннем детском возрасте на фоне снижения когнитивных функций определены как неблагоприятные предикторы развития резистентной эпилепсии и эпилептической энцефалопатии, отсутствие кортикального типа поражения мозга по данным МРТ является более благоприятным фактором течения эпилепсии у детей с гемипаретической формой ДЦП [7].

Наиболее распространенная, гемипаретическая форма церебрального паралича характеризуется значительной гетерогенностью этиологических факторов, часто сопровождается эпилептическими приступами и требует не только эффективной антиэпилептической терапии, но и своевременного проведения интенсивных реабилитационных мероприятий, обеспечивающих максимально благоприятный прогноз восстановления моторных функций и дальнейшую социализацию ребенка.

Анализ клинической картины заболевания, результатов МРТ и ЭЭГ, определение влияния полиморфизма генов гомеостаза и структурных генов соединительной ткани позволяют уточнить этиологию и определить тяжесть течения гемипаретических форм церебрального паралича, оценить вероятность присоединения приступов, характер их течения и прогноз, определить возможности антиэпилептической терапии (АЭТ) и проведения реабилитации.

Учитывая высокую нейропластичность мозга в первые два года жизни ребенка, раннее и комплексное проведение реабилитации позволяет максимально улучшить двигательные возможности ребенка, когнитивные и речевые навыки. У доношенных детей церебральные гемипарезы наиболее часто ассоциированы с эпилепсией при артериальных ишемических инсультах, кистах и корковых мальформациях, у недоношенных — при

односторонних внутрижелудочковых геморрагических инсультах, порэнцефалических кистах и асимметричной ПВЛ [20, 31].

Инсульты играют ведущую роль в возникновении эпилептических приступов у детей с гемипарезами [20, 36]. В последние годы снизилось число кистозных трансформаций перивентрикулярного вещества, преобладают перивентрикулярные геморрагические поражения, частота которых у недоношенных новорожденных составляет от 3% до 11% при сроке гестации < 32 недель и от 5% до 8% у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела [17].

При этом происходит нарушение кровоснабжения медуллярных вен, впадающих в глубокие вены белого вещества, что предшествует одностороннему внутрижелудочковому кровоизлиянию и может быть связано с ишемическими изменениями белого вещества, вызывая асимметричную перивентрикулярную лейкомаляцию. По данным литературы, перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных происходят вследствие высокой васкуляризации герминативного (зародышевого) матрикса, наиболее уязвимого в период 24–32 недели гестации [16, 30, 33].

Выявлены генетические нарушения и определяются «гены-кандидаты» у детей с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией. Наиболее часто определяются мутации фактора V (Leiden), G20210A в гене протромбина, мутации C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и полиморфизм 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI/1).

Наиболее часто у детей с перинатальными артериальными ишемическими инсультами и венозными тромбозами определяются мутации фактора V (Leiden) в сочетании с мутациями в гене протромбина или MTHFR. Мутации в гене коллагена 4-альфа-1 лежат в основе аутосомнодоминантной порэнцефалии I типа в сочетании с гемипарезом и эпилептическими приступами. Также при гемипарезах выявляется полиморфизм гена аполипротеина E (ApoE), при сочетании с эпилептическими приступами чаще определяется нарушение аллели E4 [10, 19, 35].

Церебральные гемипарезы, ассоциированные с эпилепсией, связаны с повреждением коры головного мозга,

подкоркового белого вещества и глубокого серого вещества. У доношенных детей среди повреждений коры головного мозга высокой эпиптогенностью обладают фокальные корковые дисплазии (18%), встречаются и более редкие корковые мальформации — шизэнцефалия, лизэнцефалия, полимикририя, гемимегалоэнцефалия, пахиририя, основными причинами которых являются внутриутробные TORCH-инфекции (цитомегаловирус, герпес, токсоплазмоз и др.) и генетическая предрасположенность (преимущественно спонтанные мутации, приводящие к нарушениям структуры протеинов, участвующих в транспорте антиэпилептических препаратов, приводящих к резистентности эпилептических приступов при корковых дисплазиях) [8, 11].

Фокальная корковая дисплазия и фокальная полимикририя, часто встречаясь при нейрорадиологических исследованиях у детей с гемипарезом и эпилепсией (31%), являются причиной агрессивного, резистентного течения эпилептических приступов, нередко приводя к развитию эпилептической энцефалопатии [12, 18, 27]. Фокальная корковая дисплазия IIB типа с баллонными клетками (трансмантичная корковая дисплазия) часто встречается у детей с гемиплегией [9, 13, 22].

При проведении МРТ в режиме FLAIR, T2 (у младенцев — T1-, T2-режимы) обнаруживается, что структурная патология распространяется через всю церебральную мантию от коры медиально к стенке боковых желудочков с нарушением слоистости коры и выявлением аномального типа клеток с включением крупных диспластичных нейронов, атипичных глиальных и баллонных клеток, которые обнаруживаются в церебральной коре и нижележащем белом веществе с частым распространением до стенки бокового желудочка [24, 32].

Фокальная корковая дисплазия гистологически, радиологически и генетически идентична туберозному склерозу. Часто выявляется поломка в гене TSC1, считающаяся причиной туберозного склероза. Белок, кодируемый TSC1, известен в качестве части мишени для рапамицина у млекопитающих (m TOR), участвующего в клеточном росте, апоптозе и регуляции клеточного цикла [22, 36].

Сроки нарушения кортикогенеза коррелируют со степенью тяжести дисгенезий. Нарушения, возникаю-

шие в конце второго и начале третьего триместра беременности, ведут к развитию крайне тяжелых форм патологии (гемимегалэнцефалия), а нарушения миграции и дифференциации нейронов в конце третьего триместра беременности приводят к формированию корковых дисплазий. Отмечается преимущественная локализация фокальных корковых дисплазий в лобных и височных долях мозга [25, 36].

Гемимегалэнцефалия — редкая врожденная мальформация, характеризующаяся увеличением размеров одной гемисферы и врожденной гемиплегией. Патология может выявляться самостоятельно или существовать в составе нейрокожных заболеваний (нейрофиброматоз), синдрома эпидермального невуза, при гипомеланозе Ито и синдроме Клиппеля–Треноне–Вебера. В типичных случаях гемимегалэнцефалия характеризуется выраженной задержкой развития и ранним дебютом эпилептических приступов (до 6 месяцев жизни) в виде асимметричных тонических спазмов, часто резистентных к антиэпилептическим препаратам (АЭП). При выявлении показано проведение гемисферэктомии [15, 23].

Шизэнцефалия — редкая врожденная мальформация коры головного мозга, встречающаяся с частотой 1,5 на 1 000 000 новорожденных (1:1650 у детей с эпилепсией) и характеризующаяся дисморфизмом серого вещества с расщеплением коры головного мозга линейной формы, распространяющимся от желудочка к субарахноидальному пространству. Механизм возникновения патологии до конца не изучен.

Возможно, заболевание возникает в результате нарушения нейрональной миграции или как результат локальной ишемии мозга. Экспрессия генетических факторов, в частности мутации гена *EMX2*, подавляющего рост глиальных клеток (астроцитов) во время эмбрионального развития на сроке 6–7 недель внутриутробного развития, также рассматривается как возможная причина возникновения шизэнцефалии [14].

Выделяют два типа патологии. I тип (с закрытыми губами), когда стенки расщелины противостоят друг другу, часто локализуется в лобных или теменных долях, преимущественно в области силвиевой борозды). II тип, более частый (с открытыми губами), когда стенки расщелины отделены друг от друга [26].

Шизэнцефалия в 50–90% ассоциируется с другими врожденными аномалиями — агенезия прозрачной перегородки и мозолистого тела, полимикрогирия (дефект коры головного мозга с множеством мелких извилин и нарушением архитектоники коры), пахикирия (увеличение размеров извилин головного мозга), гетеротопия (эктопия серого вещества), септооптическая дисплазия и гипоплазия зрительного нерва.

Основные симптомы заболевания: при унилатеральной локализации дефекта — гемипарезы, при биполярной — тетрапарезы, эпилептические приступы и задержка психомоторного развития. При I типе шизэнцефалии церебральный паралич и эпилептические приступы встречаются реже, а двигательные нарушения по шкале GMFS относятся к I–III уровням, интеллект пациентов близок к нормальному или умеренно снижен.

II тип шизэнцефалии характеризуется более выраженной задержкой психомоторного развития, эпилептическими приступами и церебральным параличом с двигательными нарушениями III–IV уровня по шкале GMFS, сочетающимися с алалией и нарушением зрения. Лечение только консервативное, преимущественно реабилитация двигательных и психоречевых нарушений, медикаментозный контроль приступов. Нейрохирургическая шунтирующая операция проводится при прогрессирующей гидроцефалии, чаще при II типе патологии [31].

Унилатеральная полимикрогирия является одним из наиболее распространенных пороков развития головного мозга при гемипаретических формах церебрального паралича, может существовать изолированно или в составе различных синдромов врожденных аномалий. Причинами являются врожденная цитомегаловирусная инфекция и внутриутробная гипоксия плода. Генетические причины включают в себя метаболические расстройства (пероксисомальные нарушения и синдром делеции в локусах и 22q11.2 и 1p36).

На сегодняшний день найдены мутации в более чем 30 генах, ассоциированных с полимикрогирией. Обнаружены мутации генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, связанного с полимикрогирией и мегалэнцефалией. Для пациентов с полимикрогирией и гемипарезом характерны более поздний дебют эпилептических при-

ступов (обычно после двух лет), мио-клонус (в т. ч. негативный), атипичные абсансы и комплексные фокальные приступы, нередко с формированием ESES. Лечение медикаментозное [24, 32].

Лиссэнцефалия, являясь одним из наиболее тяжелых пороков развития головного мозга, реже встречается при гемипарезах и характеризуется очаговым недоразвитием извилин мозга, часто ассоциируясь с другими мальформациями. Патология главным образом обусловлена мутациями в генах, связанных с функцией микротубул. Мутации *RELN*, *DCX* (с вовлечением коры преимущественно передних отделов мозга), *LIS1*, *14-3-3ε*, *ARX* (с вовлечением коры преимущественно задних отделов мозга).

При гемипарезах встречается лиссэнцефалия I типа с формированием четырехслойной коры (вместо шести-слойной). Характерны умственная отсталость, раннее начало эпилептических приступов, часто встречаются инфантильные спазмы, резистентные к антиэпилептической терапии. Лечение только консервативное [28].

Одной из основных причин гемипарезов, ассоциированных с эпилепсией, у доношенных детей являются артериальные инсульты (особенно в бассейне левой средней мозговой артерии — 49%, в бассейне правой спинномозговой артерии лишь 24%), чаще всего возникающие в результате пренатальной гипоксии, острой интранатальной асфиксии, нарушения коагуляционных факторов и анатомических особенностей средней мозговой артерии, являющейся ветвью внутренней сонной артерии, которая отходит слева непосредственно от аорты, с хорошим прогнозом повреждений у 85% пациентов с данной патологией. Риск развития эпилептических приступов выше при поражении в бассейне правой средней мозговой артерии и при повреждении нескольких мозговых артерий [34, 37].

Большинство пациентов с гемипаретической формой церебрального паралича и эпилепсией имеют фокальные приступы с региональными эпилептиформными нарушениями (63%) и хорошо поддаются лечению (83%) [4, 29, 37]. Резистентные формы эпилепсии при спастических гемипарезах (часто при кистозно-глиозной трансформации ткани мозга и порэнцефалитических кистах), сопровождающиеся эпилептической энцефалопатией, требуют

решения вопроса о возможности нейрохирургического лечения — раннего проведения гемисферэктомии с благоприятным исходом в отношении приступа и дальнейшего развития ребенка [1, 2, 6]. Интеллектуальный дефицит бывает более выражен при сочетании эпилепсии и гемипареза, достигая 52%. Данная особенность отмечена рядом авторов и распространяется на все формы церебрального паралича [3–5].

Целью настоящего исследования было определить основные причины структурной фокальной эпилепсии у детей с церебральными гемипарезами, уточнить особенности лечения и прогноза эпилептических приступов и возможности реабилитации гемипарезов у детей с эпилепсией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 119 детей (76 мальчиков и 43 девочки) со структурной фокальной эпилепсией и гемипаретической формой церебрального паралича в возрасте от 3 месяцев до 7 лет, наблюдавшихся в НПЦ ДП с 2014 по 2016 г. Все дети клинически обследованы неврологом. Диагностика церебрального паралича проведена на основании Международной классификации и классификации по Семеновой с оценкой клинических симптомов гемипареза в соответствии с возрастом ребенка.

Всем детям проведены: рутинное ЭЭГ-исследование, видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна, КТ/МРТ головного мозга с напряжением магнитного поля 1,0–1,5 Тл. По данным МРТ/КТ определены ишемические и геморрагические перинатальные инсульты, корковые дисплазии, тромбоз венозного синуса, инсульт серого вещества, асимметричная перивентрикулярная лейкомаляция, одностороннее внутрижелудочковое кровоизлияние, порэнцефалия, гидроцефалия и гемиатрофия.

Проведена оценка возраста дебюта, характера и особенностей течения эпилептических приступов, эффективности АЭТ (моно- или политерапия, резистентность эпилепсии к АЭП), нарушений интеллекта ($IQ < 70$). Проведено сравнение между группами доношенных и недоношенных детей (доношенные — с возраста 37 недель гестации, недоношенные — в возрасте до 37 недель гестации, глубоко недоношенные — менее 30 недель гестации). Выявлены особенности основных этиологиче-

Таблица 1
Обследованные дети с врожденным гемипарезом и эпилепсией

	Доношенные (n = 68)	Недоношенные (n = 51)	Всего (n = 119)
Перинатальные инсульты:			
Геморрагические	48 (70,6%)	17 (27,5%)	65 (54,6%)
Ишемические	11 (16,2%)	5 (9,8%)	
КД	37 (54,4%)	12 (23,5%)	
ФКД	7 (10,3%)	—	7 (5,9%)
• полимикрогирия	3 (4,4%)		
• шизэнцефалия	1 (1,5%)		
• гемимегалоэнцефалия	2 (2,9%)		
ТВС	1 (1,5%)	1 (1,5%)	2 (1,7%)
ИСВ	2 (2,9%)	1 (1,7%)	3 (2,5%)
ВЖК	1 (1,5%)	15 (29,4%)	16 (13,4%)
ПВЛ	1 (1,5%)	13 (19,1%)	14 (11,8%)
Гидроцефалия	3 (4,4%)	2 (2,9%)	5 (4,2%)
Гемиатрофия	3 (4,4%)	1 (1,7%)	4 (3,4%)
Порэнцефалия	1 (1,5%)	1 (1,7%)	2 (1,7%)
Норма	1 (1,5%)		1 (0,8%)

ских факторов, клинического течения заболевания и прогноза для каждой из групп. Из исследования исключены дети с прогрессирующей неврологической патологией (энцефалит Расмуссена, болезнь Штурге–Вебера, туберозный склероз).

Результаты исследования

Обследовано 119 детей с врожденным гемипарезом и эпилепсией, из них 68 (57%) доношенных и 51 (43%) недоношенных (7 глубоко недоношенных детей и 4 ребенка из двойни) (табл. 1). По классификации GMFS 111 (93%) детей отнесены к I и II уровням, по классификации MACS 92 (77%) ребенка отнесены к I и II уровням двигательных нарушений.

Основной причиной развития центральных гемипарезов у пациентов со структурной фокальной эпилепсией в группе доношенных детей являются перинатальные инсульты, диагностированные у 48 детей (70,6%), корковые дисплазии у 7 детей (10,3%), тромбоз венозного синуса у 2 детей (2,9%), гемиатрофия у 3 детей (4,4%), гидроцефалия у 3 детей (4,4%), инсульт серого вещества, порэнцефалия, перивентрикулярная лейкопатия и внутрижелудочковое кровоизлияние — по 1 ребенку (1,5%).

В группе недоношенных детей преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния — 15 (29,4%), перинатальные инсульты — 17 (27,5%) и асимметричные перивентрикулярные лейкомаляции — 13 (19,1%). Гидроцефалия диагностирована у 2 детей (2,9%), тромбоз венозного синуса, инсульт серого

вещества, гемиатрофия и порэнцефалия — по 1 ребенку (1,7%). Пациентов с корковыми дисплазиями в группе недоношенных детей не было.

У доношенных детей с гемипарезом эпилепсия часто сопутствует артериальному ишемическому инсульту в бассейне спинномозговой артерии — 26 детей (70%), реже в задней мозговой артерии — 11 детей (30%), в т.ч. с формированием порэнцефалитической кисты, и унилатеральным корковым дисплазиям, среди которых преобладают ФКД — 3 ребенка (43%) и шизэнцефалия — 2 ребенка (29%).

Для доношенных детей с перинатальными инсультами характерно: гендерное преобладание мальчиков — 70,8%, преобладание правосторонних гемипарезов — 26 пациентов (54%), неонатальные судороги в анамнезе — у 33 детей (69%), выявление симптомов гемипареза преимущественно на втором полугодии жизни — у 40 детей (83%), преобладание двигательных нарушений в руке — у 32 детей (68%), присоединение эпилептических приступов преимущественно после трех лет жизни — у 36 детей (75%) с максимумом в возрасте 4–6 лет и относительно благоприятный в лечении характер приступов (табл. 2).

Фокальные эпилептические приступы преобладают у доношенных детей с перинатальными инсультами — 39 пациентов (81%), вторично генерализованные судорожные приступы зарегистрированы у 7 детей (15%). У 35 детей (73%) с перинатальным инсультом приступы купированы на монотерапии, у 12 (25%) — на поли-

Таблица 2

Доношенные дети									
	%	Пол м/д	Прав./ лев.	Гемипарез < 6 мес	Гемипарез > 6 мес	Неонатальные судороги	Дебют приступов < 3 лет	IQ < 70	Резист.
ПИ	48 (70,6%)	34/14	22/26	8 (15%)	40 (85%)	33 (69%)	36 (75%)	11 (23%)	1 (2%)
КД	7 (10,3%)	4/3	4/3	5 (71%)	2 (29%)	4 (57%)	6 (87%)	7 (100%)	1 (14%)

Таблица 3

Недоношенные дети									
	%	Пол м/д	Прав./ лев.	Гемипарез до 6 мес	Гемипарез после 6 мес	Неонатальные судороги	Дебют приступов до 3 лет	IQ < 70	Резист.
ВЖК	18 (35,3%)	13/5	11/7	11 (61%)	7 (39%)	13 (72%)	12 (66%)	10 (56%)	2 (11%)
ПВЛ	13 (19,1%)	7/6	7/6	7 (54%)	5 (46%)	7 (54%)	4 (30%)	6 (46%)	1 (8%)

терапии, у 1 ребенка (2%) приступы резистентны к антиэпилептической терапии.

Данные по артериальным инсультам у недоношенных детей существенно не отличаются от таковых у доношенных детей. В группе детей с ишемическими и геморрагическими инсультами у 8 пациентов с атипичным течением инсульта и отсутствием травматического фактора в анализе крови методом полимеразной цепной реакции на полиморфизм генов гемостаза выявлена двойная гетерозигота по мутациям в генах фактора V Лейдена и протромбина G 20210 A. У одного ребенка с врожденным гемипарезом, инфантильными спазмами, порэнцефалитической кистой и микроцефалией выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в гене COL4 A1.

Односторонние фокальные корковые дисплазии, встречаясь у доношенных детей достаточно редко и практически отсутствуя у недоношенных детей, характеризуются ранним проявлением симптомов гемипареза — 5 (71%), равномерным вовлечением руки и ноги — 4 (57%), сопутствующим снижением интеллекта — 7 (100%), с дебютом эпилептических приступов в первые годы жизни — 6 (87%) и относительно высокой частотой пароксизмов (как фокальных, так и вторично-генерализованных).

При корковых дисплазиях фокальные эпилептические приступы зарегистрированы у 2 (29%) детей, вторично-генерализованные приступы — у 3 (41%), инфантильные спазмы — у 2 (29%). У 3 (43%) детей с корковой дисплазией приступы купированы на политерапии АЭП, у 2 (29%) — на монотерапии, у 1 (14%) пациента приступы резистентны к проводимой терапии.

Для недоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияни-

ями (15 пациентов — 29,4%) характерно: раннее выявление симптомов гемипареза — 11 (61%), неонатальные судороги — у 13 (72%) детей, присоединение эпилептических приступов в первые годы жизни — 12 (66%) с максимумом в возрасте 4–6 лет и относительно благоприятный в лечении характер приступов. Снижение интеллекта выявлено у 10 (56%) пациентов (табл. 3).

Вероятность развития эпилепсии коррелирует со степенью выраженности ВЖК, одним из факторов развития которых является степень недоношенности. Наиболее часто эпилептические приступы сопутствуют 2-й и 3-й степени ВЖК, преобладая у глубоко недоношенных детей. У детей с ВЖК преобладают генерализованные эпилептические приступы (57%), фокальные приступы встречаются значительно реже (43%). У 11 (61%) детей с ВЖК приступы купированы на монотерапии, у 6 (33,3%) на политерапии, у 2 детей (11%) приступы резистентны к проводимой терапии.

Асимметричная ПВЛ, являясь одной из причин развития эпилепсии у недоношенных детей, характеризуется ранним проявлением симптомов гемипареза — 7 (54%), коррелирующих по степени выраженности клинических проявлений со степенью вовлечения белого вещества, дебютом эпилептических приступов в основном после трех лет жизни — 9 (69%) и относительно благоприятным в лечении характером приступов.

При ПВЛ преобладают фокальные эпилептические приступы — 10 (76%), вторично-генерализованные приступы встречаются у 3 (34%) детей. У 8 (62%) детей с ПВЛ приступы купированы на монотерапии, у 4 (30%) на политерапии, у 1 (8%) приступы резистентны к антиэпилептической терапии.

Обсуждение

Перинатальные инсульты являются основной причиной гемипаретической формы церебральных парезов у доношенных детей со структурной фокальной эпилепсией. У недоношенных детей, кроме артериальных инсультов, среди причин гемипаретической формы церебральных парезов преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярные лейкомаляции. Дети с атипичным течением инсультов и отсутствием травматического фактора развития церебрального пареза в анамнезе требуют исключения генетически обусловленных нарушений гемостаза (мутаций в генах тромбофилии).

Наиболее часто у доношенных детей эпилепсия сопутствует артериальному инсульту в бассейне спинномозговой артерии, у недоношенных — внутрижелудочковым кровоизлияниям (преимущественно 2–3 степени). Корковые дисплазии, встречаясь при гемипаретической форме ДЦП относительно редко (5,6%), не характерны для недоношенных и встречаются преимущественно у доношенных детей (10,3%), характеризуясь крайне высокой вероятностью дебюта эпилепсии и резистентностью эпилептических приступов к лекарственной терапии. При ФКД, полимикригии и гемимегалэнцефалии рассматривается вопрос об эффективном хирургическом лечении с высоким положительным эффектом в отношении приступов и когнитивной дисфункции при раннем проведении гемисферэктомии.

Большинство детей с гемипаретической формой церебрального паралича, ассоциированной с эпилепсией, по шкалам оценки двигательных расстройств GMFS и MACS соответствуют I и II уровням с хорошим прогнозом в отношении двигательного развития и социализации ребенка при раннем, интенсивном, комплексном лечении.

Доношенным детям с перинатальными инсультами и недоношенным детям с асимметричными ПВЛ, учитывая более поздний дебют приступов и относительно благоприятный характер течения эпилепсии, в первые два года жизни возможно проведение активной реабилитации с применением динамической проприоцептивной коррекции по Семенову, массажа, ЛФК, физиотерапии и электропроцедур, остеопатии и современных методов лечения движением, индуцированным ограничением.

Доношенным детям с фокальными корковыми дисплазиями и недоношенным детям с ВЖК (особенно глубоко недоношенным, с ВЖК 3–4 степени), учитывая высокую вероятность развития эпилепсии с ранним дебютом эпилептических приступов, необходимо ограничение физио- и электропроцедур, возможно использование массажа и ЛФК в сочетании с лечением движением, индуцированным ограничением, кинезиотерапией, локомоторного тренинга и когнитивной реабилитации с учетом высокой нейропластичности у детей раннего возраста. ■

Литература

1. Айвазян С. О. Фокальные корковые дисплазии: алгоритм предоперационного обследования // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. № 2. С. 6–12.
2. Алиханов А. А., Никаноров А. Ю., Мухин К. Ю., Айвазян С. О. Фокальная корковая дисплазия у больного с эпилептическими приступами // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1998. № 7. С. 45–47.
3. Белоусова Е. Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с ДЦП. Автореферат дис. ... д.м.н. М., 2004. 48 с.
4. Барлова О. В. Клинико-электрофизиологические и психологические характеристики гемипаретической формы ДЦП. Автореферат дис. ... к.м.н. СПб, 2003. 26 с.
5. Елецкова Л. В., Зайцев Д. Е., Баранцевич Е. Р., Хоршев С. К. ДЦП и эпилепсия: современные взгляды на проблему // Ученые записки. 2007. № 16 (4). С. 16–9.
6. Меликян А. Г., Кушель Ю. В., Воробьев А. Н., Архипова Н. А., Сорокин В. С., Леменева Н. В., Савин И. А., Пронин И. Н., Козлова А. Б., Гриненко О. А., Буклина С. Б., Нагорская И. А. Гемисферэктомия в лечении симптоматической эпилепсии у детей // Вопросы нейрохирургии. 2016. № 3. С. 13–23.
7. Савельева Н. Н. Особенности течения эпилепсии у больных ДЦП. Автореферат дис. ... к.м.н. 2011. 27 с.
8. Barcovich A. J. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barcovich A. J., ed. Pediatric neuroimaging. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2005; 291–386.
9. Becker A. J. Focal cortical dysplasia of Taylor balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis // Ann Neurol. 2002; 52: 29–37.
10. Braga L., Borigato E., Speck-Martins C., Imamura E., Gorges P., Izumi A., Dantas R., Nunes L. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy // Child Neurology. 2010; 52: 666–671.
11. Brant W. E., Helms C. A. Fundamentals of Diagnostic Radiology. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 226–227.
12. Caraballo R. H., Cersosimo R. O., Fortini P. S., Ornella L., Buompadre M. C., Vite C., Princich J. P., Fejerman N. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up // Epileptic Disorders. 2013; 15 (4): 417–427.
13. Cotter D. et al. Disturbance of Notch-1 and Wnt signaling proteins in neuroglial balloon cell and abnormal large neurons in focal cortical dysplasia in human cortex // Acta Neuropathol. 1999; 98: 465–472.
14. Donnelly L. F., editor. Schizencephaly. In: Diagnostic Imaging Pediatrics. 1 st ed., Vol. 7. Salt Lake City: Amirsys Publishing, Inc., 2005. P. 34–37.
15. Di Rocco C., Battaglia D., Pietrini D., Piastra M., Massimi L. Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment // Child Nervous System. 2006. Vol. 22. P. 852–866.
16. Fernandez-Lopez D., Natarajan N., Ashwal S., Vexler Z. S. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke // J of cerebral Blood Flow + Metabolism. 2014; 34: 921–932.
17. Harteman J., Groenendaal F., Haastern I., Liem K., Stroink H., Bierings M., Huisman A., Vries L. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia // Child Neurology. 2012; 54: 140–147.
18. Hunter A. G. Brain. In: Stevenson R. E., Hall J. G., editors. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 2006. P. 648–651.
19. Ment L. R., Aden U., Bauer C. R., Bada H. S., Carlo W. A., Kaiser J. R., Lin A., Cotten C. M., Murray J., Page G., Hallman M., Lifton R. P., Zhang H. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage // Seminars in Perinatology. 2015; 39: 592–603.
20. Neville B. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischemic stroke // Developmental medicine, child neurology. 2010; 52: 980–987.
21. Kitai Y. et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology // Brain Development. 2016; 38: 267–273.
22. Fassunke J. et al. Analysis of chromosomal instability in focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type // Acta Neuropathol. 2004; 108: 129–134.
23. Harvey S. A., Mathern G., Nordi D., Cross H. Epilepsy Surgery in Children: Results from an International Survey // Epilepsia. 2005; 46 (Suppl. 6): 82.
24. Taylor D. C., Falconer M. A., Bruton C. J., Corsellis J. A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971; 34: 369–387.
25. Palmini A., Najm I., Avanzini G. et al. Terminology and classification of the cortical displasias // Neurology. 2004; 62 (suppl 3): 2–8.
26. Tietjen J., Erdogan F., Currier S., Apse K., Chang B. S., Hill R. S. et al. EMX-independent familial schizencephaly: Clinical and genetic analyses // Am J Med Genet A. 2005; 135: 166–170.
27. Sarnat H. B., Curatolo P. Malformations of the Nervous System. 1 st ed. Edinburgh: Elsevier Publishers, Science Health Division, 2007. P. 235.
28. Kato M., Dobyns W. B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration // Hum Mol Genet. 2003; 12: 89–96.
29. Kitai Y., Haginoya K., Hirai S., Ohmura K., Ogura K., Inui T., Endo W., Yukimune Okubo, Anzai M., Takezawa Y., Arai H. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology // Brain Development. 2016; 38: 267–273.
30. Shankaran S., Lin A., Maller-Kesselman J. et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates // J Pediatr. 2014; 164 (5): 1005–1011.
31. Stopa J., Kucharska-Miasik J., Dziurzynska-Bialek E., Koskiewicz A., Solinska A., Zajac-Mnich M. et al. Diagnostic imaging and problems of schizencephaly // Pol J Radiol. 2014; 79: 444–449.
32. Squier W., Jansen A. Polymicrogyria: pathology, fetal origins and mechanisms // Acta neuropathologica communications. 2014; 2: 80: 1–16.
33. Zelnik N., Lahat E., Heyman E., Livne A., Schertz M., Sagie L., Fattal-Valevski A. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy // Child Neurology. 2016; 31: 678–682.
34. Venkatesan C. Epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke // Pediatric Neurology Brief. 2015; 29 (6): 45.
35. Lien E., Andersen G., Bao Y., Gordish-Dressman H., Skranes J., Blackman J., Vik T. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E // Acta Paediatr. 2015; 104 (7): 701–706.
36. Wang V. Y., Chang E. F., Barbaro N. M. Focal Cortical Dysplasia: A Review of Pathological Features, Genetics, and Surgical Outcome // Neurosurg Focus. 2006; 20 (1).
37. Wanigasinghe J. et al. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischemic stroke // Developmental medicine child neurology. 2010; 52: 1021–1027.

Динамика активности персистирующих инфекций

Е. И. Шабельникова¹, кандидат медицинских наук

В. С. Сухоруков, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Ружицкая, кандидат медицинских наук

А. В. Семенов, кандидат медицинских наук

М. В. Кушнарева, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. На основании собственных многолетних данных произведен ретроспективный анализ особенностей динамики активной репликации персистирующих инфекций у детей. В статье описано, как изменяются показатели активной репликации геномов облигатных внутриклеточных паразитов и герпес-вирусов в зависимости от возраста, а также сезонных изменений.

Ключевые слова: персистенция, вирус Эпштейна–Барр, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус, внутриклеточные возбудители, дети.

Abstract. Based on our own multi-year data, a retrospective analysis of the dynamics of active replication of persistent infections in children was made. The article describes how the indicators of active replication genomes of obligate intracellular parasites and herpesviruses vary with age and seasonal changes.

Keywords: persistence, Epstein–Barr virus, herpes simplex viruses, cytomegalovirus, intracellular pathogens, children.

Персистирующие инфекции могут являться причиной целого ряда заболеваний. Некоторые из них характеризуются тяжелым клиническим течением, особенно в раннем возрасте. В России, к сожалению, сохраняется высокий уровень детской инфекционной заболеваемости [1]. Известно, что в основном передача инфекции осуществляется в первые годы жизни человека, иногда — внутриутробно. Так, заражение герпес-вирусами человека 1–2, а также 4–6 типов в большинстве случаев реализуется в возрасте до двух лет. Источником инфек-

ции чаще всего является ближайшее окружение ребенка, которое в первые два года его жизни представлено членами семьи и/или обслуживающим персоналом (няни, воспитатели и пр.). За последние пять лет увеличилось число детей в возрасте до одного года, умерших от генерализованных вирусных инфекций [2]. При этом, по данным литературы, у детей маркеры активной персистирующей инфекции выявляют чаще, чем у взрослых [3]. Одним из факторов, обуславливающих высокий уровень репликации инфекционных агентов, является незрелость иммунной системы в раннем возрасте [4]. Несмотря на обилие научных работ, посвященных проблеме персистирующих инфекций, вопрос особенностей динамики их активности остается открытым.

Объект и материалы исследования

Предметом анализа явились данные, полученные при обследовании детей и подростков, находившихся на стационарном лечении в клинике Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (в последние годы — Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова) Минздрава РФ, и их родителей.

Проанализированы результаты обследования 1079 пациентов, из которых 1064 (98,6%) составили дети и подростки в возрасте от 2 месяцев до 17 лет и 15 (1,4%) взрослых в возрасте от 23 до 52 лет.

¹ Контактная информация:
eishabelnikova@rambler.ru

Таблица 1

Количество исследованных материалов

Исследуемые материалы	Абсолютное количество	Относительное количество, %
Осадок мочи	877	42,8
Эпителий полости рта (буккальный соскоб, соскоб с задней стенки глотки)	104	5,1
Объединенный буккальный соскоб и осадок мочи	901	43,9
Кровь	169	8,2
Всего	2051	100

Распределение пациентов по возрасту

Таблица 2

Возраст пациентов (годы)	Абсолютное число пациентов	Относительное число пациентов (%)
0,2–2,0	56	5,2
2,1–4,0	162	15,0
4,1–6,0	156	14,4
6,1–8,0	141	13,1
8,1–10,0	136	12,6
10,1–12,0	128	11,9
12,1–14,0	122	11,3
14,1–16,0	119	11,0
16,1–18,0	44	4,1
Более 18 лет	15	1,4
Всего	1079	100

У каждого пациента одновременно исследовали от одного до трех образцов различных биологических материалов, всего 2051 образец. Из них осадков мочи — 877 (42,8%); буккальных соскобов — 104 (5,1%); объединенного материала, включающего осадок мочи и буккальный соскоб, — 901 (43,9%); крови — 169 (8,2%) (табл. 1).

Методы исследования

ДНК персистирующих инфекций в исследованных материалах выявляли посредством полимеразной цепной реакции, при постановке которой использовали полные наборы реактивов (kits) для лабораторной диагностики *in vitro* производства «ВСМ», «Диасан» и «Гентех», г. Москва, Россия.

Использовали моноспецифические наборы, укомплектованные нелиофилизированными супермиксами, готовыми к употреблению, замороженными и хранившимися при температуре от -25 до -28 °C. По нашим данным, использование именно таких наборов позволяет достичь наиболее качественных результатов.

Оценивали активность репликации следующих микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса 1–2 типов.

Среди пациентов девочки и женщины составили 56,7% от числа обследованных, мальчики и мужчины — 43,3%.

Возрастная характеристика пациентов отражена в табл. 2: возраст большинства пациентов составил от двух до 16 лет.

При определении периодов активной репликации персистирующих инфекций в зависимости от возраста фрагмент исследования включал данные, полученные при обследовании 876 пациентов.

Основным критерием отбора явилось одновременное исследование в материале не менее 3 инфекций (герпес-вирусов 4–6 типов и/или облигатных внутриклеточных паразитов). У каждого больного, соответственно, исследовали 3 или 6 инфекций. Такой подход позволил снизить избирательность выборки по той или иной инфекции.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлены следующие закономерности (рис. 1):

1. Наибольшая частота обнаружения ДНК *Chlamydia trachomatis* приходится на возраст до двух лет, от 8 до 12 лет, от 14 до 16 лет, а также на взрослых пациентов. У детей эти периоды соответствуют врожденной и перинатальной инфекции, времени активных межличностных контактов и первого сексуального опыта. У детей в возрасте от 0,2 до 8 лет число положительных проб постепенно снижается. Наиболее вероятные причины этого: а) созревание иммунной системы и, как следствие, совершенствование контроля за размножением микрофлоры; б) стабили-

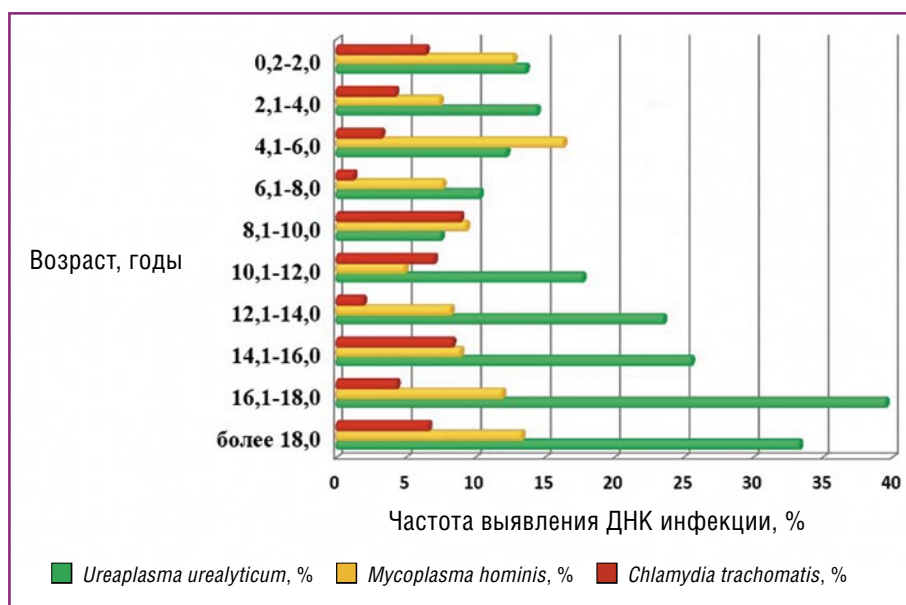


Рис. 1. Частота выявления ДНК внутриклеточных инфекций в зависимости от возраста пациентов

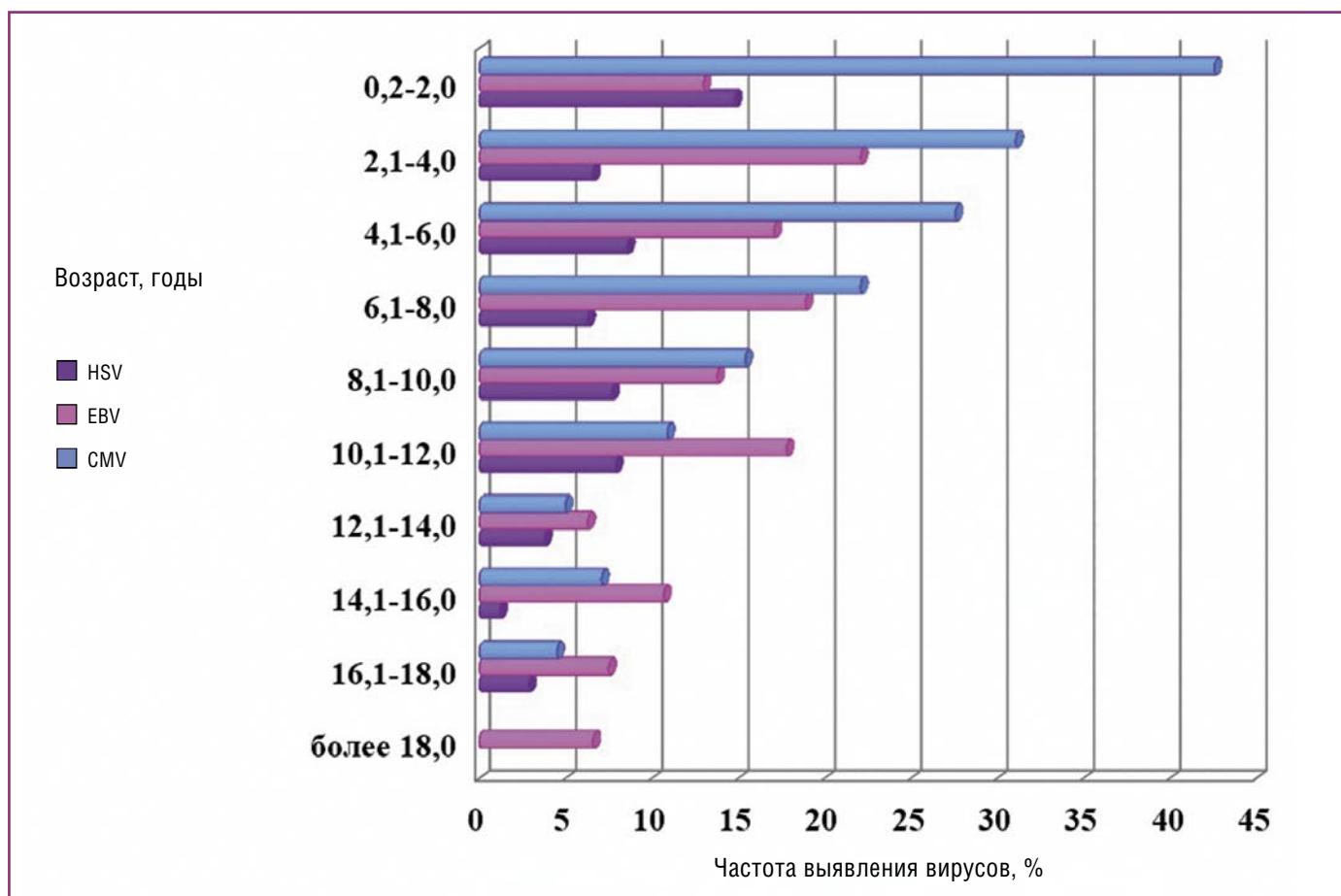


Рис. 2. Частота выявления ДНК вирусов в зависимости от возраста пациентов

зация контактов с детьми старшего возраста и взрослыми, что снижает

вероятность первичной контаминации. По достижении школьного

возраста и в пубертате число контактов, индуцирующих первичное инфицирование, резко возрастает.

2. Наибольшая активность *Mycoplasma hominis* зарегистрирована в возрасте до двух лет, от 4 до 6, от 8 до 12 лет и от 16 до 18 лет. Причины такой закономерности не столь очевидны, как для *Chlamydia trachomatis*. Можно лишь констатировать, что максимальная частота высокой репликационной активности приходится на периоды проявления врожденной и перинатальной инфекции, дошкольной социализации и подростковый.

3. Как и для *Chlamydia trachomatis*, частота выявления активной репликации *Ureaplasma urealyticum* постепенно уменьшается к возрасту от 8 до 10 лет. Затем стабильно возрастает, превышая в подростковом периоде и у взрослых показатели, зарегистрированные в детстве, более чем в два раза. Частота выявления ДНК *Ureaplasma urealyticum* у детей старше 12 лет оказалась выше ожидаемой — от 23,5% до 39,5%, причем активность репликации *Ureaplasma*

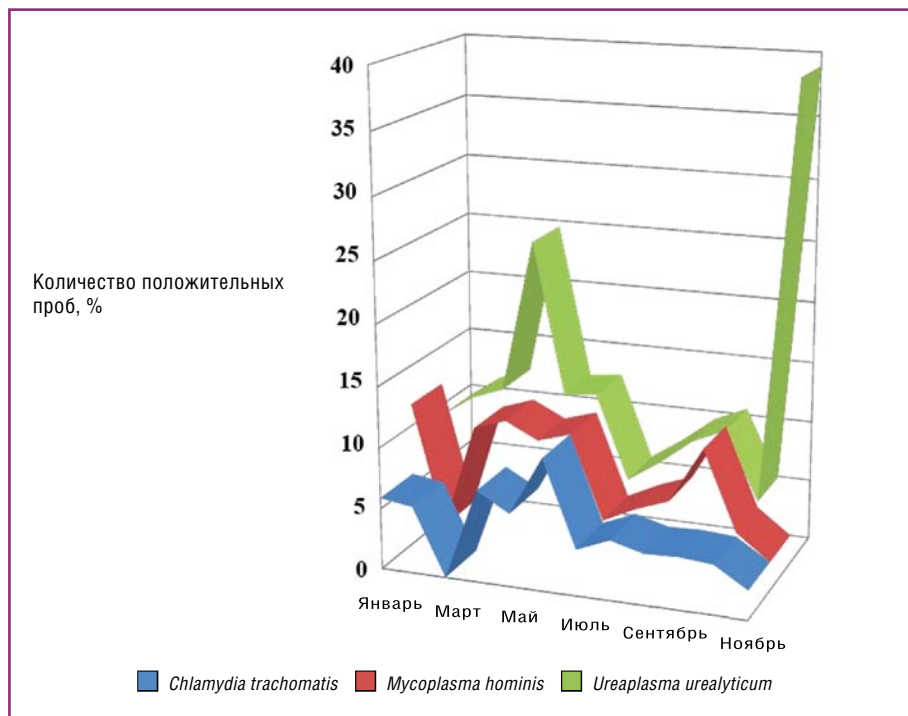


Рис. 3. Характер сезонной активности персистирующих инфекций

urealyticum и *Mycoplasma hominis* оказалась высокой и в основном соответствовала 2–4 баллам.

Отчетливая закономерность показана для цитомегаловируса: частота выявления ДНК в образцах стабильно снижается до 0 у обследованных взрослых, что можно рассматривать как доказательство зависимости активной репликации цитомегаловируса именно от зрелости иммунной системы (рис. 2).

Аналогичные, хотя и не столь четко выраженные изменения частоты активной репликации в зависимости от возраста можно проследить и для вирусов Эпштейна–Барр и вируса простого герпеса 1–2 типов.

Для ответа на вопрос, существуют ли сезонные изменения активности персистирующих инфекций, мы проанализировали частоту положительных проб в течение двух полных лет; был обследован 871 пациент.

Диаграмма отражает закономерности изменения количества положительных проб *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в течение года (рис. 3).

Вопреки ожиданиям, наибольшая активность *Chlamydia trachomatis* приходится на период с апреля по июнь. Отмечаются существенные колебания показателя в первом полугодии с максимумом в июне и минимумом в марте и стабильно низкие показатели во втором полугодии.

Период наибольшей репликационной активности *Mycoplasma hominis* зарегистрирован с марта по июнь. В целом в течение всего первого полугодия регистрируется высокий уровень положительных проб, за исключением февраля. Во втором полугодии число положительных проб снижается и остается стабильным в течение всего периода, за исключением октября.

Частота выявления ДНК *Ureaplasma urealyticum* крайне нестабильна с декабря по июнь, а в июле резко уменьшается и сохраняется на относительно низком уровне до ноября. В декабре значение показателя возрастает, достигая максимума. Таким образом, общим для исследованных внутриклеточных паразитов является нестабильность и более высокие значения показателя в первом полугодии (для *Ureaplasma urealyticum* — с декабря по июнь) и, напротив, относительно низкое и стабильное число положительных проб во втором полугодии.

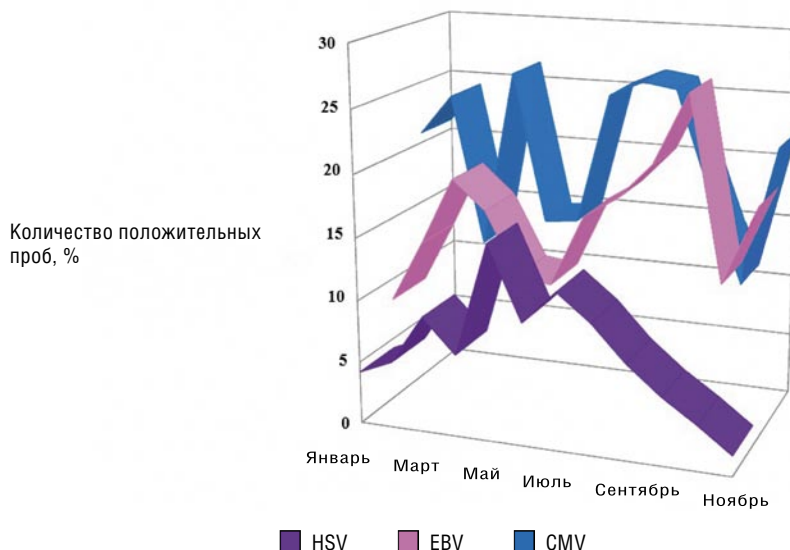


Рис. 4. Характер сезонных изменений активности герпес-вирусов

Не исключено, что снижение и стабилизация показателя в период с июля по декабрь вызвана улучшением метаболизма, а значит, и адаптивного иммунитета во второй половине лета и осенью.

Для персистирующих герпес-вирусов какой-либо четкой сезонной закономерности не выявлено, однако частота выявления ДНК вируса простого герпеса 1–2 типов стабильно повышается, в мае достигая максимума, а затем снижается к концу года до минимального значения (рис. 4).

Выводы

Проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

- При анализе динамики активности персистирующих инфекций в зависимости от возраста показано, что наибольшая частота выявления ДНК *Chlamydia trachomatis* отмечается в возрасте до двух лет, от 8 до 12 лет, от 14 до 16 лет, а также старше 18 лет. В период от 0,2 до 8 лет число положительных проб постепенно снижается.
- Наибольшая активность *Mycoplasma hominis* отмечается в возрасте до двух, от 4 до 6, от 8 до 12 и от 16 до 18 лет.
- Активность *Ureaplasma urealyticum* уменьшается к 8–10 годам, затем стабильно возрастает, в подростковом периоде и у взрослых более чем двукратно превышая показатели, зарегистрированные в детстве.
- Частота проб, включающих ДНК герпес-вирусов, с возрастом стабильно снижается. В наибольшей

степени такая закономерность свойственна цитомегаловирусу.

При исследовании сезонной активности всех облигатных внутриклеточных паразитов выявлена ее существенная вариативность в первом полугодии с максимумом в июне и относительное снижение и стабилизация во втором полугодии.

- Максимум репликационной активности *Chlamydia trachomatis* зарегистрирован с апреля по июнь, *Mycoplasma hominis* — с марта по июнь, а *Ureaplasma urealyticum* — в декабре.
- Четкой закономерности динамики сезонной активности цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр не выявлено.
- Частота выявления ДНК вируса простого герпеса носит сезонный характер: с начала года стабильно повышается, в мае достигая максимума, а к концу года снижается до минимального значения. ■

Литература

1. Мазанкова Л. Н., Захарова И. Н. // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2010. № 5. С. 8–11.
2. Лобзин Ю. В. Проблемы детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 7–12.
3. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. М.: ГЭОТАР-медиа. 2006. 688 с.
4. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Возрастные особенности иммунитета у детей // РМЖ. № 23, 2009, с. 1564.

Влияние раннего стационарного реабилитационного этапа на прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром

Е. А. Никитина¹

Е. Н. Чичерина, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Елсукова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ МЗ РФ, Киров

Резюме. Оценено влияние второго этапа кардиореабилитации на прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших острый коронарный синдром. Ведение острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа согласно современным стандартам лечения, с применением хирургической реваскуляризации, не вызывает существенных различий в прогностических параметрах у пациентов, прошедших двух- и трехэтапную кардиореабилитацию.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиореабилитация, реваскуляризация миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство.

Abstract. The effectiveness of the second stage of cardiac rehabilitation on the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and acute coronary syndrome (ACS) was evaluated. Based on our data, the lack of referral to the second stage of cardiac rehabilitation has no negative effect on the prognosis (death rate, myocardial infarction and myocardial revascularization during 12 months of observation) in patients with T2DM and ACS who did and did not undergo coronary intervention (percutaneous coronary intervention or bypass surgery).

Keywords: cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, acute coronary syndrome.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются первой причиной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от них умирает более 17 млн человек. В структуре ССЗ лидирующую позицию продолжает занимать ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Исследования показали, что сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза сосудов и значительно повышает риски развития кардиоваскулярных событий [2, 3]. На 2017 г. численность больных СД в мире составила 425 млн человек. По прогнозам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) к 2045 г. популяция пациентов с СД может увеличиться в полтора раза и достигнуть 629 млн человек [4].

Согласно данным отечественного федерального регистра больных СД на окончание 2016 г. в России зарегистрировано 4,35 млн человек, из них число пациентов с СД 2 типа составило 4 млн [5]. Известно, что СД — частый спутник острого коронарного синдрома (ОКС). По данным международных регистров острого коронарного синдрома, доля больных СД среди пациентов с ОКС варьирует от 22% до 34% [6]. Общепринято рассматривать СД как фактор, увеличивающий риск ишемических событий и смерти у пациентов с ОКС [7, 8]. У больных ОКС СД ухудшает прогноз, приводя к повышению риска развития неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смертность, развитие инфаркта миокарда (ИМ), увеличение частоты реваскуляризаций миокарда) [9, 10]. В связи с чем считается, что пациенты с СД чаще должны подвергаться инвазивному лечению. По данным крупных исследований SYNTAX и FREEDOM при стабильной ИБС и СД, при котором чаще выявляет-

ся многососудистое поражение, предпочтение должно отдаваться коронарному шунтированию, а не чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или консервативной тактике [11–16]. Вместе с тем большинство наблюдений доказывают, что больные СД, подвергшиеся любому виду реваскуляризации, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [11, 17, 18]. Отсюда высокая значимость мероприятий, направленных на уменьшение сердечно-сосудистых событий и снижение смертности у пациентов с СД, перенесших ОКС, в том числе после инвазивной реваскуляризации миокарда. Данные мероприятия осуществляются в рамках проведения комплексной кардиореабилитации (КР), которая является частью долгосрочного ведения больных после ОКС и реваскуляризации миокарда и способствует снижению инвалидности и летальности в будущем [19]. К сегод-

¹ Контактная информация:
nikitinae1991@mail.ru

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа, прошедших двух- и трехэтапную кардиореабилитацию

Параметр	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 63)	p
Возраст, лет, M ± SD	62 ± 6,9	63,8 ± 7,7	0,09
Мужчины, n (%)	20 (38,5)	24 (39,5)	0,8
ОКСБПСТ, n (%)	48 (92,3)	54 (85,7)	0,4
ИМ, n (%)	30 (58)	31 (49)	0,5
Длительность СД, M ± SD, годы	7,1 ± 5,5	6,9 ± 5	0,9
АГ, n (%)	52 (100)	63 (100)	1,0
БПА, n (%)	14 (27)	15 (24)	0,8
ХБП, n (%)	21 (40,4)	27 (43)	0,9
ПИКС, n (%)	25 (48,1)	27 (43)	0,7
НМК, n (%)	6 (11,5)	5 (8)	0,7
HbA _{1c} , %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,5 [6,5; 8,8]	7,7 [6,8; 9,2]	0,2
ОХС, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	5,35 [4,1; 6,5]	5,05 [4,3; 5,9]	0,2
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,1; 3,4]	3,01 [2,3; 3,6]	0,2
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	83 [66,7; 97,7]	85 [73; 101]	0,1

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; БПА — болезнь периферических артерий; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; НМК — нарушение мозгового кровообращения; ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОХС — общий холестерин; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХБП — хроническая болезнь почек.

нынешнему дню общепринятой моделью КР является трехэтапная система восстановления пациентов, перенесших ОКС и реваскуляризацию миокарда: первый этап — стационарный, второй — ранний стационарный реабилитационный и третий — амбулаторно-поликлинический. В настоящее время требуется дальнейшее изучение и уточнение вопросов влияния различных этапов КР на исходы у пациентов с СД, перенесших ОКС. Все это определило цель исследования: изучить влияние второго этапа КР на исходы у пациентов с СД, перенесших ОКС.

Материалы и методы исследования

Вид исследования — проспективное, открытое, выборочное. Период наблюдения составил 12 месяцев. В исследование включено 115 пациентов с СД 2 типа, из них 44 мужчины и 71 женщина, которые были госпитализированы в отделение неотложной кардиологии с ОКС за период 2016–2017 гг. Диагноз ОКС устанавливался на основании жалоб, анамнеза, изменений электрокардиограммы и лабораторных тестов (серии тропонинов).

Средний возраст обследуемых составил 63,1 ± 7,4 года, длительность диабета — 7,9 ± 5,3 года, уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} — 7,6 ± 2% на момент поступления.

Критериями исключения из исследования служили тяжелые нарушения ритма и проводимости, фибрилляция предсердий, терминальная сердечная недостаточность, тяжелая почечная или печеночная недостаточность и другие тяжелые соматические заболевания, в том числе аутоиммунные и онкологические.

Ведение пациентов с ОКС осуществлялось в полном соответствии с федеральными стандартами, а также рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Российского кардиологического общества.

В зависимости от пройденных этапов КР все пациенты разделены на две группы: 1-я группа (n = 52, средний возраст 62 ± 6,9 года) — пациенты, прошедшие все три этапа КР; 2-я группа (n = 63, средний возраст 63,8 ± 7,7 года) — пациенты, выписанные после стационарного этапа КР сразу на амбулаторно-поликлинический.

Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим и лабораторным параметрам (табл. 1).

Всем пациентам проведена коронарная ангиография (КАГ). Значимым стенозированием считалось наличие стеноза более 50% хотя бы одной коронарной артерии (КА). Поражение считалось мультисосудистым при наличии двух и более значимых стенозов КА. Выполнена реваскуляризация миокарда:

да: ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) по показаниям.

Проводили оценку краткосрочного прогноза: госпитальную летальность и количество процедур реваскуляризации миокарда в остром периоде.

Проведена оценка долгосрочного прогноза: частота повторных реваскуляризаций миокарда, ИМ и смерти за 12 месяцев. Контакт с пациентами осуществлялся при плановых визитах и по телефону.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ MS Excel, Biostat 2009. Для оценки характера нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро–Уилкса. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде M ± SD, M — среднее выборочное значение, SD — стандартное отклонение; для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей применяли двусторонний критерий Стьюдента. В отсутствие нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей; статистическую значимость межгрупповых различий количественных признаков оценивали по критерию U Манна–Уитни. Статистическую значимость межгрупповых различий качественных признаков оценивали с помощью отношения шансов. Различия считали статистически значимыми при значении p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании из 115 обследованных пациентов с СД у 88 (76,5%) выявлено значимое поражение КА, у 58 (66%) из них мультисосудистое поражение. Известно, что мультисосудистое поражение чаще встречается у пациентов с СД 2 типа и больных с ОКС без подъема сегмента ST [20, 21]. По данным А. Khalid (2012) при СД и всех типах ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST) мультисосудистое поражение встречалось в 42% случаев [21]. Результаты в нашем исследовании оказались выше.

Среди пациентов, направляемых на второй этап КР, чаще встречалось значимое стенозирование КА по данным КАГ (табл. 2). Отличий в особенностях поражения коронарного русла в группах выявлено не было.

Выбор стратегии реваскуляризации миокарда при ИБС у пациентов с СД,

Таблица 2

Распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Параметр	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 63)	p
Значимое стенозирование КА, n (%)	46 (88,5)	42 (66,7)	0,01
Однососудистое поражение КА, n (%)	15 (28,8)	15 (23,8)	0,6
Мультисосудистое поражение КА, n (%)	31 (59,6)	27 (42,9)	0,1

Примечание. КА — коронарные артерии.

Таблица 3

Частота хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа в остром периоде

Параметр	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 63)	p
Реваскуляризация миокарда в остром периоде, n (%)	34 (65,4)	21 (33,3)	0,001
ЧКВ, n (%)	15 (44)	14 (66)	0,5
АКШ, n (%)	19 (56)	7 (34)	0,003

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Влияние второго этапа кардиореабилитации на прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Параметр	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 63)	p
Реваскуляризация в течение 12 месяцев, n (%)	13 (25)	14 (22)	0,8
ЧКВ, n (%)	2 (15,4)	2 (14,3)	0,6
АКШ, n (%)	11 (84,6)	12 (85,7)	0,6
ИМ в течение 12 месяцев, n (%)	7 (13,5)	13 (20,6)	0,4
Госпитальная летальность, n (%)	—	3 (4,7)	0,3
Смертность в течение 12 месяцев, n (%)	—	2 (3,2)	0,5
Общая летальность за 12 месяцев, n (%)	—	5 (7,9)	0,1

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

при котором чаще встречается мультисосудистое поражение, остается областью интенсивных дискуссий и дебатов. Большинство проведенных исследований касаются пациентов со стабильной ИБС [22]. В исследовании S. Karam (2017) при ОКС на фоне СД, ЧКВ проводилось при однососудистом поражении в 83% случаев, при двухсосудистом — в 75% случаев, трехсосудистом — в 35% случаев; АКШ проводилось при однососудистом поражении в 1% случаев, при двухсосудистом — в 11% случаев и при трехсосудистом — в 42% [23].

В нашем исследовании инвазивная тактика имела место у 55 (48%) пациентов, из них подвергнуты ЧКВ 29 пациентов (53%), АКШ — 26 пациентов (47%). Наши данные соответствуют результатам отечественного регистра РЕКОРД, где 36,8% пациентов с СД 2 типа при ОКС подвергались

реваскуляризации миокарда (из них на ЧКВ пришлось 44%, а на АКШ 56%) ($p = 0,1$) [24]. Однако по данным международного регистра GRACE [25] частота реваскуляризации миокарда в остром периоде ОКС у пациентов с СД составляет 68,8% ($n = 2683$), что примерно в 1,5 раза меньше, чем в проведенном нами исследовании ($p < 0,001$).

На второй этап КР в нашей работе чаще направлялись пациенты с ОКС и СД 2 типа, подвергнутые хирургической реваскуляризации миокарда ($p = 0,001$), в том числе у 56% была проведена операция АКШ, что составило 36,5% от общего числа пациентов, направленных на второй этап КР (табл. 3). Это полностью соответствует данным международного регистра по кардиореабилитации EuroCaReD, проведенным с участием 2095 пациентов из 13 стран, где наиболее частым поводом для направления на вто-

рой этап КР у российских пациентов была перенесенная операция АКШ, а именно у 750 из 2095 пациентов (35,8%) ($p = 0,9$) [26].

Данные литературы показывают, что введение комплексных программ КР у пациентов, перенесших ОКС, способствует уменьшению числа повторных коронарных событий, а также снижению летальности [27]. В нашем исследовании при анализе пациентов из групп, принимавших и не принимавших участие во втором этапе КР, не было получено статистически значимых отличий в частоте хирургической реваскуляризации миокарда, ИМ и смерти за 12 месяцев наблюдения. Данные о влиянии второго этапа КР на исходы при ОКС у пациентов с СД 2 типа представлены в табл. 4. Отсутствие различий у пациентов с ОКС и СД 2 типа при двух- и трехэтапной КР в прогностических параметрах можно объяс-

нить высокой частотой использованных на первом этапе хирургических методов реваскуляризации миокарда, в соответствии с современными стандартами лечения [7, 8].

Выводы

1. На первом этапе кардиореабилитации пациентов с острым коронарным синдромом и СД 2 типа половина больных подвергнута хирургической реваскуляризации, что соответствует данным отечественных регистров пациентов с ОКС, но в 1,5 раза реже, чем в международном регистре GRACE.
2. Ведение острого коронарного синдрома у пациентов с СД 2 типа при выполнении современных стандартов лечения, с применением хирургической реваскуляризации, не вызывает существенных различий в прогностических параметрах (частота смерти, развития инфаркта миокарда и реваскуляризаций миокарда) в течение 12 месяцев наблюдения, у пациентов, прошедших двух- и трехэтапную кардиореабилитацию. ■

Литература

1. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E. et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality // *N Engl J Med*. 2015. V. 372. № 14. P. 1333–1341. DOI: 10.1056/NEJMoa1406656.
2. Luscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II // *Circulation*. 2003. V. 108. № 13. P. 1655–1661. DOI: 10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2.
3. Berry C., Tardif J.C., Bourassa M.G. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management // *J Am Coll Cardiol*. 2007. V. 49. № 6. P. 631–642. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.046.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8th Edition. 2017.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1 S. С. 1–112. DOI: 10.14341/DM2017I S8.
6. Keller P.F., Carballo D., Roffi M. Diabetes in acute coronary syndromes // *Minerva Med*. 2010. V. 101. № 2. P. 81–104.
7. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. 2014. V. 35. P. 2541–2619.
8. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2016. V. 37. P. 267–315.
9. Cubbon R.M., Abbas A., Wheatcroft S.B. et al. Diabetes Mellitus and Mortality After Acute Coronary Syndrome as a First or Recurrent Cardiovascular Event // *PLoS One*. 2008. V. 3. № 10. P. 3483.
10. Aguilar D., Solomon S.D., Kober L. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial // *Circulation*. 2004. V. 110. № 12. P. 1572–1578.
11. Luthra S., Leiva-Juárez M.M., Taggart D.P. Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients // *Ann Thorac Surg*. 2015. V. 100. № 6. P. 2383–2397. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.005.
12. Bangalore S. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? // *Circ Cardiovasc Interv*. 2014. V. 7. № 4. P. 518–525.
13. Deb S., Wijeyesundera H.C., Ko D.T. et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review // *JAMA*. 2013. V. 310. № 19. P. 2086–2095. DOI: 10.1001/jama.2013.281718.
14. Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 6 randomized controlled trials // *Cardiovascular Diabetology*. 2016. № 15. P. 2. DOI: 10.1186/s12933-015-0323-z.
15. Giustino G., Dangas G.D. Surgical Revascularization versus Percutaneous Coronary Intervention and Optimal Medical Therapy in Diabetic Patients with Multi-Vessel Coronary Artery Disease // *Prog Cardiovasc Dis*. 2015. V. 58. № 3. P. 306–315. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.08.005.
16. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial // *Lancet*. 2013. V. 381. № 9867. P. 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
17. Koskinas K.C., Siontis G.C., Piccolo R. et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients // *Circ Cardiovasc Interv*. 2016. V. 9. № 2. P. 1–10.
18. Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 6. № 122. P. 30–37.
19. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC/EACTS Guidelines // *Eur Heart J*. 2010. № 31. P. 2501–2555.
20. Khalid A., AlNemer, Hussam F. et al. Impact of diabetes on hospital adverse cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients: Data from the Saudi project of acute coronary events // *J Saudi Heart Assoc*. 2012. V. 24. № 4. P. 225–231.
21. Метелев И. С., Соловьев О. В., Онучина Е. Л. и др. Диагностическая эффективность изменений ЭКГ и уровня тропонина в прогнозировании коронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и острой фибрилляцией предсердий // *Вятский медицинский вестник*. 2017. Т. 3. № 55. С. 45–50.
22. Ramanathan K., Abel J.G., Park J.E. et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol*. 2017. V. 70. № 24. P. 2995–3006. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.029.
23. Karam S.A., Sogaard P., Ravkilde J. et al. Long-term prognosis of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction according to coronary arteries atherosclerosis extent on coronary angiography: a historical cohort study // *BMC Cardiovasc Disord*. 2017. № 17. P. 279.
24. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD) // *Сахарный диабет*. 2012. № 2. С. 27–37.
25. Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Arch Intern Med*. 2004. V. 164. № 13. P. 1457–1463.
26. Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М. и др. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European Cardiac Rehabilitation Database — EuroCaReD) с участием 13 стран // *Кардиология*. 2015. № 2. С. 49–56.
27. Космачева Е. Д., Кручинова С. В., Рафф С. А. и др. Особенности кардиореабилитации пациентов с острым коронарным синдромом по данным их тотального регистра по Краснодарскому краю // *Доктор.Ру*. 2017. № 5. С. 20–24.

Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы

Е. В. Надей*, ¹

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

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Гольдяпин**, кандидат физико-математических наук

Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** ФГБУН ИМ им. С. Л. Соболева СО РАН, Новосибирск

Резюме. Проведено исследование с участием больных аллергической бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, с целью повышения эффективности лечения при поливалентной сенсibilизации за счет введения аллергенспецифической иммунотерапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопия, дерматит, кожная чувствительность.

Abstract. A study was carried out with the participation of patients with allergic asthma, comorbid with allergic rhinitis and atopic dermatitis, with the aim of increasing the effectiveness of treatment with polyvalent sensitization by the administration of allergen-specific immunotherapy.

Keywords: bronchial asthma, allergic rhinitis, atopy, dermatitis, skin sensitivity.

В зарубежной и отечественной литературе значительное внимание посвящено изучению не только распространенности аллергических заболеваний, а именно бронхиальной астме (БА), аллергическому риниту (АР), атопическому дерматиту (АтД), но и оценке взаимосвязи симптомов БА и других аллергических заболеваний [1–5]. Среди них первенство по частоте ассоциации с БА принадлежит АР [1, 4].

Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что у большинства пациентов астма и ринит сопутствуют друг другу, имея общие факторы риска, сходство иммунологического ответа и хронического аллергического воспаления [6–8].

Исследования по распространенности БА и АтД, проведенные в педиатрической практике, указывают, что так называемый «атопический жизненный цикл» и «атопический марш» характеризуются развитием различных атопических заболеваний: у 30–60% больных АтД развивается БА, у 35–66% — АР, при этом сочетание БА с АР и АтД (дерматореспираторный синдром) обуславливает наиболее тяжелое течение заболевания, при котором периодически возникают обострения как БА, так и коморбидной аллергопатологии с кратковременными ремиссиями, резистентностью к медикаментозной терапии, снижением качества жизни больного. В последние годы доказана тесная связь БА с АР: у 40% больных АР выявляется БА, 80% пациентов с БА страдают АР [9–15].

При ассоциации БА с АР отмечается усиление действия на бронхи аллер-

генов, холодного воздуха и других триггеров, которые усугубляют микроциркуляторные нарушения и мукоцилиарную дисфункцию в слизистой оболочке бронхов, усиливают бронхиальную гиперреактивность [16]. При сочетании с АР аллергическая БА протекает значительно тяжелее, а лечение АР уменьшает симптомы и облегчает течение БА (уровень доказательности А) [17].

Изучению взаимосвязи БА и АтД также посвящен ряд исследований [18–20]. У больных БА отмечается высокая частота развития АтД, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи между частотой симптомов БА и АтД по данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) [21, 22].

Как БА, так и АР, АтД объединяют единые иммунопатогенетические

¹ Контактная информация:
elenanadei@gmail.com

механизмы формирования аллергического воспаления, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция, вызываемая причинно-значимым аллергеном.

Ранняя диагностика аллергических болезней, предупреждение их развития, подбор адекватной терапии для минимизации симптомов, предотвращения прогрессирования болезни и появления множественных форм аллергии является ведущей при ведении пациентов с аллергией.

На протяжении последних десятилетий активно изучаются механизмы патологических реакций, развиваются диагностические тест-системы и подходы для повышения эффективности терапии. В то же время диагностический поиск причинного аллергена затруднен у пациентов с поливалентной сенсibilизацией и/или с перекрестными реакциями на аллергены не родственных генетически групп [23, 24].

Лидирующими этиологическими триггерами астмы и АР остаются пылевые и бытовые аллергены (А. Д. Адо, В. И. Шустова, Б. В. Дзантиев, 1985; И. И. Воржева, А. И. Остроумов, 1987; И. С. Гушин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. В. Луцс, 2002; Т. Н. Суровенко, 2005; T. Platts-Mills et al., 1989; N. E. Eriksson, A. Holmen, 1996; L. P. Boulet et al., 1997). Изучение спектра сенсibilизации у взрослых больных аллергической БА (Н. М. Ненашева, 2008) показало наличие поливалентной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам нескольких групп (бытовые аллергены клещей домашней пыли семейства *Pteroglyphidae*: *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus maynei*; пылевые — аллергены пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав; эпидермальные; грибковые) у подавляющего большинства больных аллергической БА — 84% (ДИ: 80–87%). Сенсibilизация к дерматофагоидным клещам в разных популяциях больных аллергической БА колеблется от 35% до 86% (Т. Н. Суровенко, 2005; T. Platts-Mills et al. 1989; N. E. Eriksson, A. Holmen, 1996; L. P. Boulet et al., 1997). Данные о частоте развития БА у больных с аллергией к пыльце растений варьируют в разных регионах РФ от 6,5% до 76,6% (А. Д. Адо, В. И. Шустова, Б. В. Дзантиев, 1985; И. И. Воржева, А. И. Остроумов, 1987; И. С. Гушин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. В. Луцс, 2002).

Наличие поливалентной сенсibilизации к ингаляционным неинфекционным аллергенам нескольких групп (пыльцевым, бытовым, эпидермальным) характерно и для пациентов с АР и АтД. В среднем до 35% взрослых с атопическим дерматитом сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам, однако эти соотношения очень широко варьируют в зависимости от исследования [25, 26].

Целью настоящего исследования было изучить спектр причинно-значимых аллергенов в развитии аллергической бронхиальной астмы средней тяжести, коморбидной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом.

Материал и методы исследования

Обследовано 1500 пациентов с БА, среди которых было выделено 720 пациентов с аллергической БА, из них 338 в сочетании с АР, 92 в сочетании с АтД и 132 пациента в сочетании аллергической БА с АР и АтД. Возраст обследованных ($n = 132$) колебался от 18 до 32 лет (средний возраст $22,28 \pm 4,99$ года), среди которых мужчин было 83 (63,0%), женщин — 49 (37,0%). Средняя длительность заболевания составила $11,29 \pm 5,95$ года. Все 132 пациента получали базисную противовоспалительную терапию топическими формами глюкокортикостероидов, антилейкотриеновые препараты (35,3% соответственно), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (в 13,3%), что соответствовало международным и отечественным рекомендациям по диагностике и лечению аллергической БА, АР и АтД.

В основную группу (1-я группа) было включено 88 пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД (56 мужчин и 32 женщины), в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $22,38 \pm 0,54$). Группу сравнения (2-я группа) составили 44 пациента с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД (27 мужчин и 17 женщин), в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $21,48 \pm 0,69$) ($p = 0,3094$). Средний возраст дебюта БА пациентов составил $8,12 \pm 1,47$ года. Длительность течения аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, колебалась от 3 до 30 лет, средняя длительность болезни исследуемой группы ($n = 132$) составила $11,75 \pm 5,95$ года. Длительность заболевания аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, до первого визита к аллер-

гологу для пациентов 1-й группы составила в среднем $11,18 \pm 0,55$ года, для больных 2-й группы $12,32 \pm 1,94$ года ($p = 0,3889$).

Комплексное обследование включало детальный сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания, аллергологического анамнеза и анамнеза жизни, оценку факторов, влияющих на течение заболевания, физикальное обследование. Стандарт лабораторного исследования включал: общий анализ крови, общий анализ мочи. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирографии и пикфлоуметрии.

С целью диагностики аллергического заболевания, выявления причинно-значимого фактора (аллергена), способствующего его развитию, использовались аллергологические методы обследования, которые включали: сбор аллергологического анамнеза, кожные тесты с 46 наименованиями водно-солевых экстрактов неинфекционных (бытовых, эпидермальных, пылевых, пищевых) аллергенов, провокационные тесты (по показаниям), иммунологические лабораторные методы обследования (определение уровня антиген-специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови (по показаниям)).

Кожное тестирование проводилось с использованием стандартизированных лечебно-диагностических аллергенов, содержащих 10000 единиц белкового азота (PNU) в 1 мл, изготовленных из пыльцы растений, домашней пыли, клеща домашней пыли, пера подушек, шерсти животных, пищевых продуктов, прошедших регистрацию и допущенных к применению в России. Оценку результатов тестирования осуществляли через 20 минут по шкале, разработанной Н. Д. Беклемишевым и В. С. Мошквичем (1974): отрицательная (-) реакция — нет отличий от контроля, сомнительная ($\pm$) — гиперемия без волдыря в месте скарификации, слабopоложительная (+) — волдырь диаметром 2–3 мм с гиперемией, положительная (++) — волдырь до 5 мм, небольшая гиперемия, резко положительная (+++) — волдырь до 10 мм с гиперемией и псевдоподиями, очень резкая степень положительной (++++) реакции — волдырь более 10 мм с обширной гиперемией и псевдоподиями.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке

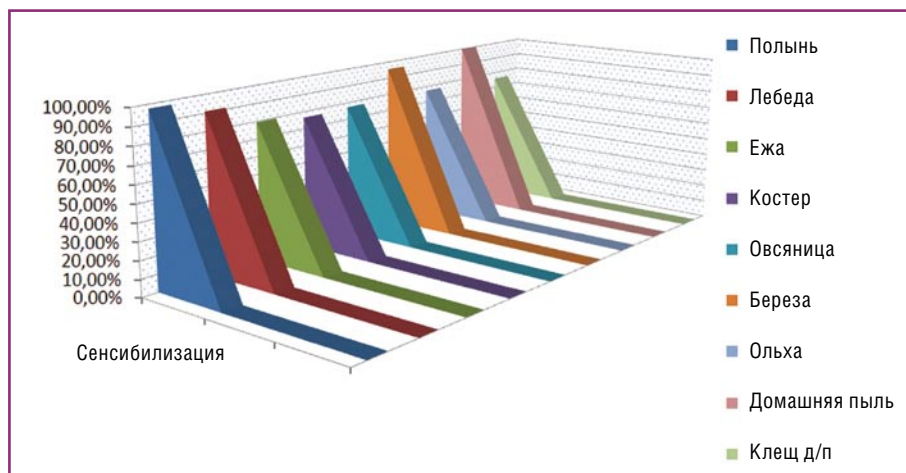


Рис. 1. Спектр сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам больных с atopической БА, коморбидной с AP и АтД (n = 132), %

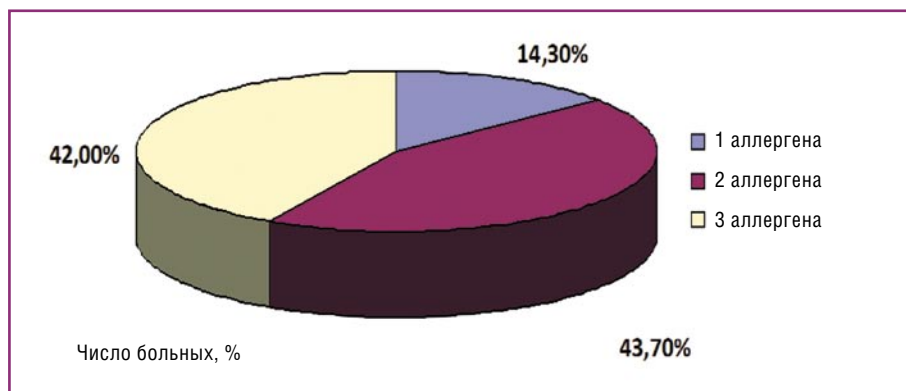


Рис. 2. Спектр сенсibilизации к бытовым аллергенам по данным кожного тестирования больных с atopической БА, коморбидной с AP и АтД (n = 132)

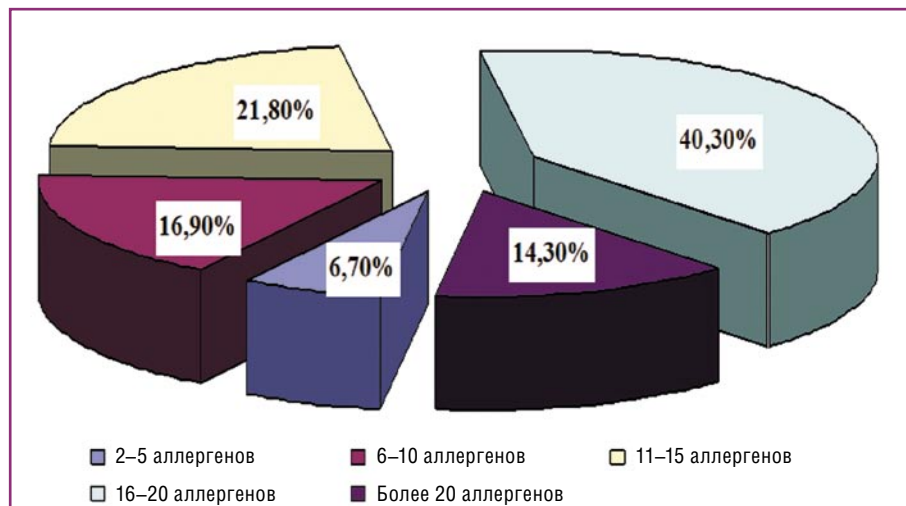


Рис. 3. Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам по данным кожного тестирования больных с atopической БА, коморбидной с AP и АтД (n = 132)

с использованием непараметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация, статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах Excel. Биометрический анализ осуществлялся с использованием

пакетов Statistica 7, возможностей MS Excel.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов (n = 132) в анамнезе имелись указания на клинические проявления гиперреактивности дыхательных путей на действие внешних

триггерных факторов. У 1/3 пациентов в качестве триггера выступали жаркая погода, запах косметических и синтетических моющих средств, повышенная влажность воздуха. Реакцию на морозный воздух описывали четверть больных в виде приступообразного сухого кашля. Все больные (n = 132) в качестве специфического триггера приступов удушья отмечали контакт с причинно-значимыми аллергенами: пыльцевыми — пыльца деревьев, злаковых, сорных трав и бытовыми — домашняя пыль, клещ домашней пыли, перо подушек.

По результатам кожного тестирования с неинфекционными аллергенами в 100% случаев получены положительные результаты в виде сочетания бытовой и пыльцевой сенсibilизации.

Бытовая сенсibilизация характеризовалась преимущественно чувствительностью к аллергенам домашней пыли (100%) и клеща домашней пыли (75,8%). Пыльцевая сенсibilизация была представлена чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (пыльца березы — 95,5%, ольхи — 77,3), злаковых (пыльца ковра (76,5%), ежи (79,5%), овсяницы (77,3%)) и сорных трав (пыльца полыни (97,7%), лебеды (90,9%)) (рис. 1).

При этом чувствительность к аллергенам домашней пыли отмечена как в виде моносенсibilизации (1/4 пациентов), так и в сочетании с другими аллергенами этой группы (3/4 — с клещом домашней пыли) (рис. 2).

При изучении спектра пыльцевой сенсibilизации у 99,9% обследованных больных выявлена повышенная чувствительность к 3–10 и более аллергенам (рис. 3).

Определенное значение отводилось степени выраженности кожных тестов. При проведении тестирования с бытовыми и пыльцевыми аллергенами регистрировались кожно-аллергические реакции по немедленному типу разной интенсивности (от «+» до «++++»), что учитывалось при подборе аллергенов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Из анализа полученных результатов кожного тестирования установлена чувствительность к пыльце сорных трав, а именно к аллергенам пыльцы полыни с интенсивностью «++++» у 58 (43,9%) пациентов, «+++» у 38 (28,8%); лебеды — «++++» у 25 (18,9%) больных и «+++» у 35 (26,5%). Среди аллергенов злаковых трав причинно-значимыми

были костер («+++» в 22,0% (29) случаев, «++++» — в 17,4% (23)) и овсяница («+++» — у 30 (22,7%) пациентов, «++++» — у 28 (21,2%)). Из аллергенов пыльцы деревьев повышенная чувствительность «+++» к пыльце березы отмечена у 39 (29,5%) пациентов, «++++» — у 37 (28,0%).

При специфическом тестировании помимо местных регистрировались общие системные реакции. Так, у 7 (5,9%) больных наблюдались кратковременные приступы головокружения, у 4 (3,4%) приступы удушья, у 9 (7,6%) — заложенность носа, ринорея, что коррелировало с интенсивностью кожной реакции на аллергены ($p < 0,0038$). Общие реакции купировались самостоятельно в течение часа при приеме симптоматических средств (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты).

Таким образом, у всех 132 пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, установлено сочетание бытовой (домашняя пыль, клещ домашней пыли) с поливалентной пыльцевой сенсibilизацией (к трем группам пыльцевых аллергенов — пыльце деревьев (береза), злаковых (костер, овсяница) и сорных трав (полынь, лебеда)). Причем у преобладающего большинства (85,75) больных аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, спектр бытовой сенсibilизации характеризуется сочетанием 2–3 аллергенов и лишь в 14,3% представлен чувствительностью к одному из причинно-значимых факторов (аллергену домашней пыли). Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у этих же пациентов, по данным кожного тестирования, в 94,3% характеризуется сочетанием от 6 и более 20 аллергенов и лишь в 6,7% от 2 до 5 наименований аллергенов.

Определение спектра причинно-значимых факторов развития аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, имело значение при подборе АСИТ.

Выводы

1. Моносенсibilизация (чувствительность к одному аллергену) у пациентов с аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, не встречается.
2. Наиболее частыми причинно-значимыми факторами развития аллергической БА, коморбидной с АР и АтД, является сочетание бытовой и поливалентной пыльцевой сенсibilизации: к домашней

пыли в 100%, к аллергенам клеща домашней пыли — 75,8%, к пыльце сорных трав (полынь, лебеда) — 72,7%, к аллергенам пыльцы деревьев (береза) — 57,5%, к пыльце злаковых трав (костер, овсяница, ежа) — 43,9%. ■

Литература

1. Ненашева Н. М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // Практическая пульмонология. 2014. № 1. С. 2–8.
2. Gough H. et al. Allergic multi morbidity of asthma, rhinitis, and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. Vol. 22.
3. Henriksen L. et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136, № 2. P. 360–366.
4. Brozek G. et al. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014 // *Respir Med.* 2015. Vol. 109, № 8. P. 982–990.
5. Garcia-Aymerich J. et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster // *Allergy.* 2015. Vol. 70, № 8. P. 973–984.
6. Емельянов А. В. и др. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования // Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 29–36.]
7. Чичкова Н. В., Лопатин А. С., Гутель Е. П., Сулейманов Н. С. Оценка состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмы с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух // Вестник отоларингологии. 2012. № 12. С. 27–30.
8. Bottema R. W., Nolte I. M., Howard T. D. et al. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor- α polymorphisms in rhinitis and asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 153, № 3. P. 259–267.
9. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. В., Кохан М. М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург, 2000. 265 с.
10. Сергеев Ю. В., Новиков Д. К., Караулов А. В., Сергеев А. Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. 2001. № 3. С. 61–73.
11. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* 2012; 67 (8): 976–997.
12. Moore W. C., Meyers D. A., Wenzel S. E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 315–323.

13. Howrylak J. A., Fuhlbrigge A. L., Strunk R. C., Zeiger R. S., Weiss S. T., Raby B. A. Childhood Asthma Management Program Research Group Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications // *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (5): 1289–300, 1300. e1–12.
14. Назарова Е. В., Латышева Е. А. Новые горизонты в лечении бронхиальной астмы: Релвар Эллипта — инновационный препарат в усовершенствованном средстве доставки // РАЖ. 2015; № 5, 82–89.
15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 4-е изд. М., 2012. 180 с.
16. Гусева Е. Д., Арефьева Н. А. Иммунориноцитологические показатели у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой // Российская ринология. 2010. № 3. С. 7.
17. Brozek J. L., Baena-Cagnani C. E., Bonini S. et al. Methodology for development the allergic rhinitis and its impact of asthma Guideline 2008 update // *Allergy.* 2008. Vol. 63, № 1. P. 38–46.
18. Ревякина В. А., Филатова Т. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей // Лечащий Врач. 2006. № 1. С. 16–20.
19. Galli E. et al. Atopic dermatitis and asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28, № 5. P. 540–543.
20. Foliaki S. et al. Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Allergy.* 2007. Vol. 62, № 3. P. 259–264.
21. Wang H.-Y. et al. Disparate geographic prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities // *Pediatric Allergy and Immunology.* 2010. Vol. 21, № 5. P. 867–877.
22. Spergel J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children // *Immunol // Allergy Clin. North Am.* 2010. № 30. P. 269–280.
23. Osterballe M., Hansen T. K., Mortz C. G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults // *Pediatr Allergy Immunol.* 2005. 16: 567–573.
24. Bousquet J., Gern J. E., Martinez F. D. et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. 133 (6): 1535–46.
25. Eller E., Kjaer H. F., Host A. et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // *Allergy.* 2009. 64: 1023.
26. Flohr C., Johansson S. G., Wahlgren C. F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. 114: 150.

Гипофосфатазия и ее роль в патологии костной ткани у взрослых

К. Е. Зоткина*

О. М. Лесняк**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Москва

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

Резюме. В настоящем обзоре рассмотрены этиология, патогенез, клинические признаки гипофосфатазии, а также методы диагностики и лечения с акцентом на взрослых.

Ключевые слова: гипофосфатазия, ALPL ген, щелочная фосфатаза, рахит, остеопороз, остеомаляция.

Abstract. Pathogenesis and symptoms of hypophosphatasia were reviewed, in particular in adults, as well as methods of diagnostics and treatment.

Keywords: hypophosphatasia, ALPL gene, alkaline phosphatase, rickets, osteoporosis, osteomalacia.

Гипофосфатазия (ГФ) — редкое генетическое системное заболевание, обусловленное мутацией в гене, кодирующем тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ТНЩФ), что приводит к дефициту данного фермента и, как следствие, к нарушениям минерализации костной ткани. В МКБ-10 ГФ обозначается кодом E 83.3. (Нарушения обмена фосфора и фосфатазы). Тяжелая ГФ встречается примерно у 3,3 из 1 млн новорожденных [14]. По некоторым данным, новорожденные мужского пола чаще страдают ГФ [7].

Наследование

Детские формы наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, взрослые формы могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу. Аутосомно-рецессивный тип наследования ассоциирован с более тяжелыми формами ГФ [1, 3]. Если же мутация находится в гетерозиготном состоянии, то у носителя могут иметь место бессимптомные изменения лабораторных показателей [3].

При аутосомно-доминантном типе наследования существует 50% вероятность проявления патогенного варианта мутации. Пренатальная диагностика возможна у беременных, если патогенный вариант мутации был выявлен у члена семьи.

Этиология и патогенез

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — это мембранный фермент, относящийся к группе гидролаз. Он необходим для того, чтобы в организме осуществлялись реакции дефосфорилирования, а именно отщепление фосфата от органических веществ. Название «щелочная» фермент получил за то, что наибольшую активность он проявляет при pH среды в диапазоне от 8,6 до 10,1. Семейство изоферментов ЩФ состоит из ТНЩФ, закодированной в гене *ALPL*, а также плацентарной, зародышевой и кишечной ЩФ, кодируемых генами *ALPP*, *ALPP2* и *ALPI* соответственно. Только изофермент ТНЩФ участвует в минерализации тканей [1].

Минерализация хрящей, костей и зубов — процесс, происходящий в несколько этапов, итогом которого является отложение гидроксиапатита во внеклеточном пространстве.

Гипертрофированные хондроциты, остеобласты и одонтобласты содержат матричные пузырьки (везикулы), встроенные в мембрану, богатые аннексинами A2, A5, A6, Ca-АТФазой, ЩФ, нуклеотид-фосфат-фосфоэстеразой (*NPP*), котранспортерами *Pit 1* и *PHOSPHO 1* [1]. *PHOSPHO 1* — это магнийзависимая гидролаза, которая экспрессируется в минерализованных тканях. *NPP* — это группа ферментов, способных гидролизовать диэстеразы и фосфорную кислоту в фосфомоноэстеразы. Эти ферменты участвуют во многих процессах в организме, в том числе в минерализации, и являются поставщиками внутриклеточного и внеклеточного неорганического фосфата (Pi).

Первая ступень минерализации проходит в пределах матричной везикулы, где образуются кристаллы гидроксиапатита. Гидроксиапатит является основным неорганическим компонентом костной ткани. Мембранные фосфолипиды гидролизуются фосфолипазой C до фосфохолина и фосфоэтаноламина. Затем эти соединения гидролизуются *PHOSPHO 1* с получением неорганического фосфата. Другим источником неорганического фосфата в матричных везикулах является *Pit 1* — *Na/Pi* котранспортер. Кальций проникает в везикулу через аннексин-Ca-канал (рис.).

Получившиеся кристаллы гидроксиапатита пенетрируют матричные везикулы и проникают во внеклеточное пространство, где, в конечном счете, осаждаются между коллагеновыми фибриллами, чтобы завершить минерализацию в пределах внеклеточного матрикса. Соотношение неорганического фосфата к неорганическому пирофосфату (*PPi*) имеет решающее значение на втором этапе минерализации. Неорганический пирофосфат является ингибитором образования гидроксиапатита. Неорганический пирофосфат образуется двумя способами: во внеклеточном пространстве из АТФ с помощью мембранного фермента *NPPI*, а также проникает из цитоплазмы, где образуется в процессе клеточного метаболизма с помощью трансмембранного транспортного поверхностного белка *ANKH*, человеческого гомолога мышинного белка прогрессирующего анкилоза (*ANK*) — котранспортера, который презентуется на мембране хондроцитов и остеобластов. ТНЩФ также находится на мембране матричных везикул и гидролизует неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, тем самым способствуя образованию гидроксиапатита.

У мышей недостаток *NPPI* или *ANK* приводил к кальцификации мягких тканей, в том числе сосудов, в результате сокра-

¹ Контактная информация: olga.m.lesnyak@yandex.ru



Рис. Схема минерализации внутри и вне матричной везикулы [1]

шения уровня PPi . Напротив, мыши с недостатком ТНЩФ демонстрировали клиническую картину младенческой формы ГФ. На 6–10 сутки после рождения проявлялись признаки гипоминерализации, на 20-е сутки мыши умирали. Нарушение минерализации происходило в результате нарушения синтеза гидроксиапатита из-за высокой концентрации PPi (18).

Гипофосфатазия развивается в результате дефекта функции ТНЩФ, что приводит к нарушениям минерализации. Дефицит ЩФ приводит к подавлению синтеза гидроксиапатита во внеклеточном пространстве. Однако в матричных пузырьках минерализация проходит нормально. Таким образом, у пациентов с ГФ костный матрикс остается неминерализованным, что ведет к рахиту и остеомалиции.

Другой ролью ЩФ является ассоциация с синтезом нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС). Пиридоксаль-5'-фосфат (PLP) — основная циркулирующая форма витамина B_6 — является коферментом декарбоксилазы глутаминовой кислоты, которая отвечает за синтез ГАМК. С помощью ЩФ происходит дефосфорилирование PLP , в результате чего образуется пиридоксаль, который может проникнуть через гематоэнцефалический барьер, а далее восстановиться в PLP . Дефицит ЩФ приводит к недостатку PLP в ЦНС, который клинически проявляется витамин B_6 -зависимыми судорогами [1].

Клинические формы гипофосфатазии и их проявления

Клиническая картина гипофосфатазии варьирует в зависимости от возраста.

1. Перинатальная (тяжелая, летальная) форма. Может быть диагностирована внутриутробно или сразу при рождении. Характеризуется полным отсутствием минерализации костей скелета, остеохондральными шпорами, выступающими через кожу предплечий и ног (патогенез данных проявлений неизвестен), значительным укорочением длинных трубчатых костей, судорожным синдромом [12]. Без заместительной терапии дети погибают в течение года [3]. Всем новорожденным требуется вентиляционная поддержка ввиду выраженной дыхательной недостаточности вследствие гипоплазии легких и биомеханических нарушений акта дыхания из-за рахитических изменений грудной клетки.

2. Младенческая (доброкачественная, инфантильная) форма. Проявляется дыхательной недостаточностью и витамин B_6 -зависимыми судорогами в первые 6 месяцев жизни, а также выраженной мышечной гипотонией. Поскольку подавляется образование гидроксиапатита, снижается уровень потребления

кальция костью, что приводит к гиперкальциемии, гиперкальциурии и, как следствие, к нефрокальцинозу. Кроме того, часто наблюдается краниосиностоз, который опасен повышением внутричерепного давления и развитием отека зрительного нерва, что требует краниотомии. Остается неясным патогенез возникновения краниосиностоза [15]. Без заместительной терапии летальность составляет 50% к 9 месяцам жизни [16].

3. Ювенильная форма. Типичными проявлениями являются ранняя (до возраста 5 лет) потеря зубов, боли в костях, деформации костей, характерные для рахита (воронкообразная грудная клетка, деформация конечностей, рахитические четки), частые плохо заживающие переломы. Дети могут иметь значительную задержку двигательного развития. В некоторых случаях ошибочно ставят диагноз хронического мультифокального рецидивирующего остеомиелита, для которого характерно поражение метафизов длинных трубчатых костей, отек костного мозга, периартикулярные боли, отек мягких тканей [25]. Происходит замедление роста кости из-за нарушения энхондральной оссификации, как при рахите. Размягчение костной ткани в результате дефекта минерализации остеоида на участках ремоделирования, а также нарушения минерализации на участках роста на периостальной поверхности приводят к неспособности увеличить ширину кости, в результате чего формируется узкая кость, которая легко сгибается, что может приводить к значительной деформации. Грудная клетка принимает воронкообразную форму, ребра не могут адекватно участвовать в дыхании, возникают ателектазы, ухудшение газообмена и, как следствие, дыхательная недостаточность [13].

В целом прогноз для жизни относительно благоприятен. Однако, в зависимости от проявлений заболевания, качество жизни может страдать.

4. Взрослая форма. Характерными проявлениями являются остеопороз, рецидивирующие низкоэнергетические переломы, а также боли в костях и мышцах, головные боли, стоматологические аномалии. Переломы обычно локализируются в лучевой, плечевой костях; у женщин распространены подвздошные переломы бедренных костей, переломы плюсневых костей, у мужчин — переломы позвонков [17].

Заболевание может начинаться также с кристаллических артропатий. Отложение пирофосфата кальция в связках, сухожилиях и суставах может быть причиной болевого синдрома и ограничения двигательной активности [4].

С.С. Родионова и соавт. [11] описали два случая ГФ у взрослых. В одном случае ГФ была подтверждена у женщины с клинко-рентгенологической картиной, сходной с постменопаузным остеопорозом, осложненным компрессионным переломом позвонка, отличающимся лишь сниженным уровнем ЩФ. В другом случае у пациента с асептическим некрозом головки бедренной кости обнаружен низкий уровень ЩФ, при генетическом исследовании диагноз ГФ подтвержден и рекомендовано лечение асфатазой альфа* в послеоперационном периоде.

5. Одонтогипофосфатазия. Характеризуется проблемами с зубами и исключает какие-либо скелетные проявления. На состояние зубов влияет как отсутствие цемента, так и нарушение образования эмали, что приводит к кариесу.

Уровень ЩФ может быть немного ниже нормального или даже в пределах нормального диапазона, поэтому у любого пациента с необъяснимой преждевременной потерей молочных и/или постоянных зубов следует заподозрить одонтогипофосфатазию. Помимо преждевременной потери зубов,

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

одонтогипофосфатазия характеризуется снижением высоты альвеолярной кости, аномально коротким корнем и расширенной пульпарной камерой. Кроме того, часто наблюдаются гипоплазия эмали, дисплазия дентина и гипоплазия цемента. Гингивит и периодонтит встречаются редко [23].

Диагностика

Диагностика гипофосфатазии затруднена ввиду того, что заболевание редкое и симптомы в первую очередь идентифицируются как более распространенные заболевания. Диагностические критерии ГФ не разработаны. Основным признаком ГФ является низкий уровень ЩФ сыворотки крови.

Лабораторная диагностика

1. Щелочная фосфатаза крови — снижена.

Следует помнить, что референсные значения ЩФ различаются в зависимости от пола и возраста, а также могут несколько различаться в зависимости от лаборатории. ЩФ может повышаться во время беременности. Небольшое повышение может наблюдаться также при заболеваниях печени, свежих переломах и в послеоперационном периоде. По этим причинам необходимо несколько раз повторить анализ при подозрении на ГФ.

Количественного анализа костной фракции ЩФ обычно не требуется. Однако при заболеваниях печени, беременности, в послеоперационном периоде общая ЩФ может быть ложнонормальной [3].

2. Концентрация фосфотаноломина (ФЭА) в моче — повышена.

Фосфотаноломин наряду с пиридоксаль-5-фосфатом и неорганическим пирофосфатом является субстратом ЩФ, который накапливается в плазме и моче при дефиците ЩФ. Это второй анализ, который необходимо выполнять при подозрении на ГФ. Повышенный уровень ФЭА говорит в пользу диагноза ГФ. Однако данный показатель может повышаться при других метаболических заболеваниях или иногда иметь нормальный уровень у больных ГФ [3, 11]. Бессимптомные гетерозиготные носители мутации могут иметь повышенную концентрацию ФЭА [3].

3. Концентрация пиридоксаль-5-фосфата в крови — повышена.

Из-за дефицита ЩФ не происходит дефосфорилирования *PLP*, поэтому пиридоксаль не проникает через гематоэнцефалический барьер, а *PLP* накапливается в системном кровотоке.

Биологически активный метаболит витамина B_6 может быть наиболее чувствительным индикатором ГФ. В течение недели до сдачи анализа не рекомендуется употреблять витаминные добавки во избежание ложноположительного результата [3].

Как правило, чем тяжелее форма ГФ у детей, тем ниже концентрация ЩФ и выше концентрация пиридоксаль-5-фосфата в плазме [8]. Пиридоксаль-5-фосфат вероятно коррелирует с возникновением переломов и количеством симптомов у взрослых [5].

4. Концентрация общего кальция, ионизированного кальция, неорганического фосфата в крови — норма.

Нормальный уровень данных показателей отличает ГФ от других форм рахита. Гиперкальциурия бывает без повышения концентрации кальция в крови. Хотя концентрация фосфора в крови и моче в большинстве случаев остается в пределах референсных значений, она может и повышаться [3].

5. Концентрация витамина D и паратормона в крови — норма.

6. Неорганический фосфат в моче — повышен.

Это чувствительный маркер ГФ, который также может быть повышен у бессимптомных носителей [3].

Лечение

При установлении диагноза ГФ требуется мультидисциплинарный подход к лечению пациента и предупреждению осложнений заболевания.

У новорожденных могут потребоваться искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или другие методы респираторной поддержки. Для детей в первый год жизни требуется наблюдение невролога (предупреждение судорог, введение витамина B_6), нейрохирурга (при наличии краниосиностоза показано хирургическое лечение), ортопеда (предупреждение и лечение деформаций скелета), врача ЛФК (оптимизация двигательной активности), стоматолога. С гиперкальциемией справляются с помощью введения петлевых диуретиков, ограничения содержания кальция в пище и ограничения количества потребляемой жидкости.

Трансплантация костного мозга 8-месячной девочке показала значительное клиническое и рентгенологическое улучшение. Спустя 7 лет пациентка активна, имеет клинический фенотип доброкачественной ювенильной формы ГФ. В другом случае трансплантация костного мозга показала улучшение функций, однако вызвала лекарственную лейкемию [9]. Пересадка аллогенных мезенхимальных стволовых клеток донора, изолированная трансплантация остеобластов также не давали достаточного эффекта [13].

В 1956 г. для лечения ГФ с ограниченным успехом применяли кортизон. Использование заменного переливания плазмы, богатой ЩФ, от пациентов с болезнью Педжета было предпринято в 1980-х годах [13]. Данные методы лечения ГФ также не увенчались успехом.

В 2015 г. была опробована патогенетическая терапия ГФ человеческим рекомбинантным тканеспецифическим химерным гликопротеином щелочной фосфатазы — асфотазой альфа. Данный препарат использовался для лечения перинатальной, младенческой и ювенильной форм ГФ. Рекомендуются п/к инъекции 6 раз в неделю 1 мг/кг массы тела или 3 раза в неделю по 2 мг/кг массы тела. Максимальный объем инъекции — 1 мл [10]. После 6–12 месяцев лечения наблюдалась положительная динамика по показателям роста, двигательного развития, респираторной функции у 37 пациентов, однако еще неизвестен отсроченный эффект лечения [24].

В клиническом исследовании в Японии принимали участие 13 пациентов, в том числе 34-летний мужчина, имеющий в анамнезе перелом плечевой кости и левой ключицы, нарушение походки, артралгии. Реакции в месте инъекции были наиболее частыми нежелательными явлениями. Серьезной нежелательной реакцией, возможно связанной с лечением асфотазой альфа, были судороги и гипокальциемия у пациента с перинатальной формой ГФ. Рекомбинантный фермент стимулирует минерализацию в костях, и этот процесс требует транспортировки кальция в костную ткань, что может быть причиной гипокальциемии во время лечения [22].

Асфатаза альфа на сегодняшний день зарегистрирована только для лечения детских форм ГФ, поэтому данных о лечении асфотазой альфа взрослых мало. Н. Ramde и соавт. [20] проводили лечение асфотазой альфа 59-летней женщины, находившейся на гемодиализе с ГФ, дебютировавшей в детстве. После 13 месяцев терапии асфотазой альфа у пациентки наблюдалось повышение подвижности, уменьшение болевого синдрома, значительное улучшение минерализации костей во всем скелете, включая консолидацию существующих переломов и отсутствие новых переломов. Этот случай показывает терапевтический успех лечения асфотазой альфа взрослого пациента с ГФ.

Р. М. Camacho и соавт. [2] был представлен отчет о лечении двух женщин с ГФ терипаратидом в дозе 20 мг подкожно ежедневно в течение двух лет, а также описано еще 6 пациенток, лечившихся терипаратидом. Все 8 пациенток — женщины от 50 до 80 лет. Уже через 3–6 месяцев лечения у пациенток повышался уровень ЩФ и маркеров резорбции. Также были описаны такие эффекты,

как уменьшение болей в костях, нормализация биохимических показателей во время лечения, улучшение рентгенологических показателей [2]. Однако для подтверждения положительного влияния терипаратида при ГФ требуется гистологическое исследование кости, которое не было представлено. Также описан случай успешного лечения терипаратидом мужчины с ГФ и терминальной стадией хронической болезни почек [21].

По данным других авторов, терипаратид вызывает остеосаркому у крыс и может увеличивать риск развития остеосаркомы у детей (опухоли зоны роста), поэтому для лечения детских форм ГФ препарат не используется [3].

Бисфосфонаты (БФ) противопоказаны при ГФ, так как механизм действия основывается на их структурной аналогии с пирофосфатами. Бисфосфонатная группа имитирует структуру пирофосфата, тем самым ингибируя активацию ферментов, которые утилизируют пирофосфаты. Однако у многих пациентов ГФ остается недиагностированной, и они получают лечение БФ.

У женщин, страдающих ГФ, описаны случаи атипичных подвздошных переломов бедренной кости, которые встречаются также при длительной терапии БФ и ассоциированы с замедлением костного метаболизма [18, 19]. Вероятно, прием БФ у пациента с ГФ может усугубить и без того замедленный обмен костной ткани, что может привести к атипичным переломам бедра. Данных о частоте осложнений такого лечения на данный момент нет. Описан случай резкого снижения минеральной плотности кости и появления множественных переломов у мужчины после начала приема алендроната. В тот же период у пациента развилась хроническая болезнь почек, а также была выявлена ГФ. Сложно сказать, какой именно фактор больше повлиял на нарушение костного обмена [26].

Следует также избегать дополнительного приема витамина D, за исключением случаев явного дефицита, поскольку традиционные для лечения рахита и остеопении методы могут усилить гиперкальциемию и гиперкальциурию, часто наблюдаемую при тяжелых формах ГФ. Однако нет необходимости ограничивать пребывание на солнце и потребление пищи, богатой витамином D, поскольку есть риск развития рахита, вызванного дефицитом витамина D, как сопутствующего заболевания при ГФ [3].

Закключение

Гипофосфатазия является редким и малоизученным заболеванием. Вместе с тем правильная диагностика очень важна, поскольку взрослая форма ГФ зачастую ошибочно трактуется как остеопороз. Правильная диагностика может предотвратить неоправданное использование бисфосфонатов и выбрать более адекватное лечение.

Клинические проявления ГФ у взрослых крайне разнообразны: как правило, у пациентов со взрослой формой ГФ в анамнезе имеется указание на проявления рахита в детстве или раннее выпадение зубов (молочных или постоянных), могут иметь место жалобы на скелетно-мышечные боли, частые, плохо срастающиеся переломы, повышенную утомляемость, изменение походки, нефрокальциноз.

Остается открытым вопрос распространенности ГФ среди взрослого населения, а также частоты проявления различных клинических симптомов. По некоторым данным, женщины реже страдали от переломов, в то время как среди мужчин отмечалось редкое развитие стоматологических проблем, жалоб на боли в мышцах и головные боли [5].

Не разработаны диагностические критерии ГФ. Кроме того, на данный момент не существует рекомендаций по лечению ГФ у взрослых. Клинические исследования асфотазы альфа у взрослых не проводились.

Учитывая вышеперечисленные проблемы, требуется изучение данного заболевания с дальнейшей разработкой клинических рекомендаций по ведению пациентов с взрослой формой ГФ. ■

Литература

- Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; 12: 777–786.
- Camacho P. M., Mazhari A. M., Wilczynski C., Kadanoff R., Mumm S., Whyte M. P. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide: report of 2 patients and review of the literature // *Endocr Pract*. 2016; 22 (8): 941–950.
- Mornet E., Nunes M. E. Hypophosphatasia. In: Pagon R. A., Adam M. P., Ardinger H. H. et al., eds. *University of Washington, GeneReviews* (R). Seattle, WA, 1993.
- Guañabens N., Mumm S., Möller I. Calcific Periarthritis as the Only Clinical Manifestation of Hypophosphatasia in Middle Aged Sisters // *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (4): 929–934.
- Schmidt T., Mussawry H., Rolvien T., Hawellek T., Hubert J., Rüther W., Amling M., Barvencik F. Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia // *Osteoporosis International*. 2017; 28 (9): 2653–2662.
- Tadokoro M., Machida H., Ohgushi H. Genetic basis for skeletal disease. Stem cell therapy for genetic bone disorders // *Clin Calcium*. 2010; 20 (8): 1228–1235.
- Whyte M. P., Zhang F., Wenkert D., McAlister W. H., Mack K. E., Benigno M. C., Coburn S. P., Wagdy S., Griffin D. M., Ericson K. L., Mumm S. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients // *Bone*. 2015; 75: 229–239.
- Whyte M. P., Walkenhorst D. A., Fedde K. N., Henthorn P. S., Hill C. S. Hypophosphatasia: levels of bone alkaline phosphatase immunoreactivity in serum reflect disease severity // *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (6): 2142–2148.
- Takekuni T., Kanai R., Abe M., Mishima S., Tadokoro M., Katsube Y., Yuba S., Ogushi H., Fukuda S., Yamaguchi S. Therapy-related Ph+ leukemia after both bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation for hypophosphatasia // *Pediatr Int*. 2013; 55: 52–55.
- STRENSIQTM (asfotase alfa) for Strensiq [prescribing information]. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals, Inc; 2015. Available from: <http://strensiq.com/images/pi.pdf>. Accessed March 18, 2018.
- Родионова С. С., Захарова Е. Ю., Буклемишев Ю. В., Хакимов У. Р., Лапкина С. В. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. 2015. № 2. С. 25–27.
- Куликова К. С., Калинин Н. Ю., Сибилева Е. Н., Васильев Е. В., Петров В. М., Тюльбаков А. Н. Гипофосфатазия: клиническое описание трех случаев заболевания с молекулярно-генетической верификацией диагноза // *Проблемы эндокринологии*. 2015. № 3. С. 37–42.
- Bishop N. Clinical management of hypophosphatasia // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015; 12 (2): 170–173.
- Mornet E., Yvard A., Taillandier A., Fauvert D., Simon-Bouy B. Amolecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population // *Ann Hum Genet*. 2011; 75 (3): 439–45.
- Mornet E., Whyte M. P. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia // *Calcif Tissue Int*. 2016; 98: 398–416.
- Leung E. C., Mhanni A. A., Reed M., Whyte M. P., Landy H., Greenberg C. R. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis // *JIMD Rep*. 2013; 11: 73–78.
- Berkseth K. E., Tebben P. J., Drake M. T. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults // *Bone*. 2013; 54 (1): 21–27.
- Whyte M. P. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia // *J Bone Miner Res*. 2009; 24 (6): 1132–1134.
- Lawrence J. E., Saeed D., Bartlett J., Carrothers A. D. Adult-onset hypophosphatasia diagnosed following bilateral atypical femoral fractures in a 55-year-old woman // *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017; 14 (3): 347–353.
- Cooper M. S., Quinkler M., Remde H. Successful Asfotase Alfa Treatment in an Adult Dialysis Patient With Childhood-Onset Hypophosphatasia // *J Endocr Soc*. 2017; 1 (9): 1188–1193.
- Cundy T., Michigami T., Tachikawa K., Dray M., Collins J. F., Paschalis E. P., Gamsjaeger S., Roschger A., Fratzl-Zelman N., Roschger P., Klaushofer K. Reversible deterioration in hypophosphatasia caused by renal failure with bisphosphonate treatment // *J Bone Miner Res*. 2015; 30 (9): 1726–1737.
- Kitaoka T., Tajima T., Nagasaki K., Kikuchi T., Yamamoto K., Michigami T., Okada S., Fujiwara I., Kokaji M., Mochizuki H., Ogata T., Tatebayashi K., Watanabe A., Yatsuga S., Kubota T., Ozono K. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87 (1): 10–19.
- Wang Z. Y., Zhang K., Zheng G. S., Qiao W., Su Y. X. Current concepts in odontohypophosphatasia form of hypophosphatasia and report of two cases // *BMC Oral Health*. 2016; 16 (1): 1–8.
- Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101: 334–342.
- Whyte M. P., Wenkert D., McAlister W. H., Mughal M. Z., Freemont A. J., Whitehouse R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia // *J Bone Miner Res*. 2009; 24 (8): 1493–1505.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства в определении Римских критериев IV и некоторые лечебные подходы, зависящие от этого

О. Н. Минушкин, доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Топчий¹, кандидат медицинских наук

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

Резюме. Исследованы подходы к сочетанной терапии больных, страдавших хроническим панкреатитом, осложненным синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста.

Abstract. Approaches to combined therapy of patients who suffered from chronic pancreatitis, complicated by excessive bacterial growth syndrome in small intestine, developed against the background of pancreas exocrine insufficiency, were studied.

Keywords: pancreas, chronic pancreatitis, excessive bacterial growth syndrome.

Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на 52-й Американской гастроэнтерологической неделе (г. Сан-Диего, США).

Согласно определению Римских критериев IV, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия. Это группа расстройств, классификация которых основана на клинических симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменение функции слизистой кишечника, изменение микрофлоры кишечника, нарушение работы центральной нервной системы.

В Римских критериях IV (2016) сформулирована парадигма патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) как следствие стрессового воздействия с нарушением связей по оси «мозг — кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции, регуляции чувствительно-

Двунаправленная коммуникационная сеть

Таблица 1

Ось «нейроэндокринная система — кишка»	Ось «кишка — нейроэндокринная система»	
Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол)	Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахаля Энтерохромафинные клетки (серотонин 5-HT, семейство хромогранинов) Иммунные клетки Микробиота	
Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF)	Активация энтеральной нервной системы	Изменение микробиоты
Активирует CRF-1-рецепторы — усиление моторики при стрессе Противовоспалительная активность — увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение чувствительности кишечных нервов	Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров — нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток — нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышенная проницаемость кишечного барьера	Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон

сти, кишечной флоры и других компонентов, входящих в определение в зависимости от ведущего (ведущих) в данной (конкретной) клинической ситуации.

Ось «головной мозг — кишечник» представляет собой двунаправленную разветвленную коммуникационную сеть (табл. 1), которая посредством нейроиммунно-эндокринных

¹ Контактная информация: tantop@mail.ru

медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций ЖКТ, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с ЖКТ (в плане его функциональной активности), координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущения боли, настроение и поведение человека.

Под контролем этой разнонаправленной оси протекают все основные процессы, происходящие в ЖКТ: моторика, секреция, активность размножения кишечной флоры, всасывание, миграция флоры, микроциркуляция, местная иммунная защита, пролиферация клеток. Патологическая (нарушенная) активность этой системы и нарушение функциональных связей между ее структурами составляют патофизиологическую основу ФГИР. В зависимости от ведущего патофизиологического механизма (механизмов) составляет основу фармакологического, диетического и других лечебных воздействий.

В определение ФГИР, данное Римскими критериями IV, добавили раздел «Интестинальное микроокружение и функциональные гастроинтестинальные расстройства», которые объединяют наши знания о микробиоме, еде, питании и которые важны не только для понимания процессов, происходящих в ЖКТ, но и для воздействия на эту компоненту ФГИР.

Микробиота ЖКТ представляет собой тесное биологическое сообщество, включающее примерно 10^{14} бактерий, массой более 1 кг, которое можно рассматривать как самостоятельный экстракорпоральный орган человека (микробиом), участвующий в метаболических, иммунологических, защитных и пищеварительных процессах и влияющий на состояние других органов и систем и в целом на здоровье человека.

Микробиота кишечника включает около 400 различающихся между собой типов бактерий, объединенных в три энтеротипа:

- с преобладанием *Bacteroides*;
- с преобладанием *Prevotella*;
- с преобладанием *Ruminococcus*.

Большая часть микробиоты фиксирована к рецепторам слизистой, небольшая часть находится в свободном состоянии.

Микробиота ЖКТ очень важна в функциональном отношении. С ее уча-

стием синтезируются некоторые витамины (преимущественно группы В), метаболизируются желчные кислоты, происходит деградация ксенобиотиков, поддерживается энергетический гомеостаз, поддерживается местный и общий иммунный статус: трансформация лимфоцитов, активация противовоспалительных цитокинов, супрессия провоспалительных цитокинов, активируется продукция IgA, повышается толерантность слизистой к микробной агрессии и токсинам.

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную экосистему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма человека в различных условиях жизнедеятельности. Он различен по своему составу в различных отделах ЖКТ. Так, в норме в проксимальных отделах тонкой кишки содержание бактерий не превышает 10^4 – 10^5 КОЕ в 1 мл аспирата. Содержание анаэробных бактерий в ЖКТ последовательно увеличивается по направлению к дистальному отделу. Нарушение баланса кишечной микробиоты, как количественное, так и качественное, может влиять на состояние ЖКТ. Одним из таких нарушений является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [2].

Микробиологическим критерием избыточного роста бактерий в тонкой кишке является наличие микроорганизмов (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов, клостридий и иной), в концентрации более 10^5 КОЕ в 1 мл аспирата из тощей кишки [1].

Причин развития СИБР много, но если говорить о ФГИР, то следует отметить, что их развитию способствуют моторные расстройства ЖКТ, стаз кишечного содержимого, нарушение функции илеоцекального клапана, угнетение функциональной активности желудка и иммунных нарушений (лучевое воздействие, иммуносупрессивная терапия) [3–7].

Диагностика СИБР

Золотым стандартом диагностики СИБР является посев аспирата тонкой кишки, однако этот метод в исполнении имеет значительные издержки и в практической медицине не используется.

На сегодняшний день наиболее простыми и доступными и пригодными для практики являются водородные дыхательные тесты (ВДТ). Они позволяют высказать суждение о наличии СИБР

по определению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе.

В проведении ВДТ используется либо глюкоза, либо лактулоза, которая разлагается и утилизируется микробной флорой с образованием водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. При СИБР в тонкой кишке концентрация водорода возрастает, и по его уровню высказывается предположение о наличии СИБР и его выраженности.

Клинические проявления формируются местными (кишечными) симптомами и системными нарушениями, обусловленными транслокацией бактерий и их токсинов во внутренние среды организма (нарушением всасывания, иммунологическими расстройствами, потерей электролитов и др.). Так, при контаминации верхних отделов ЖКТ развивается клиническая картина дуоденита с дуоденальной гипертензией, затрудняющей пассаж секрета из печени, поджелудочной железы и расстройством пищеварения, реактивным мезаденитом, билиарными расстройствами. При контаминации нижних отделов тонкой кишки развивается вздутие живота, болезненность, снижается активность пищеварительных ферментов, возникает расстройство пищеварения, снижается масса тела.

Результаты собственных исследований

Мы оценили нарушение кишечного микробиоценоза вследствие избыточной колонизации кишечника у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы: в лечение кроме ферментных препаратов включали препараты, устраняющие нарушение микробиоценоза кишечника (т.е. препараты про- и пребиотического ряда) [8, 9]. Предпочтение отдавали препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующими, в отличие от пробиотиков, изменение собственной микрофлоры, чтобы не вызывать лишней антигенной нагрузки [10].

В этом отношении преимущество имеют метабиотики — т.е. препараты, содержащие продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Одним из известных представителей этой группы препаратов является комплексный метабиотик Бактистатин, который содержит продукты жизнедеятельности *Bacillus subtilis* (сенная палочка, грамположительная, спорообразую-

Таблица 2

Динамика клинических симптомов пациентов с ХП и ВСН (основная группа) до и после лечения (Бактистатин + Эрмитель)

Параметры	До лечения (n = 15 (100%))	После лечения (где n = количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли
Частота стула > 3 раза в день	6 (40%)	—	1 (6,7%)	5 (33,3%)
Метеоризм	13 (86,7%)	1 (6,7%)	3 (20%)	9 (60%)
Урчание, переливание	7 (46,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	5 (33,3%)
Консистенция кала: • Кашицеобразный • Полуоформленный • Оформленный • Крутой	3 (20%) 6 (40%) 6 (40%) 0 (0%)	0 2 (13,4%) 12 (80%) 1 (6,7%)		
Карболеновая проба • При диарее • При неукашенном стуле	17,25 ± 2 часа 22,9 ± 1,4 часа	21,5 ± 2,8 часа 23,54 ± 1,01		

Таблица 3

Динамика клинических симптомов пациентов с ХП и ВСН (группа сравнения) получавших Эрмитель

Параметры	До лечения (n = 15 (100%))	После лечения (где n = количество больных, имевших данный признак до лечения)		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли
Частота стула > 3 раза в день	4 (26,7%)	1 (6,6%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)
Метеоризм	15 (100%)	4 (26,6%)	5 (33,3%)	6 (40%)
Урчание, переливание	7 (46,7%)	3 (20%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Консистенция кала: • Кашицеобразный • Полуоформленный • Оформленный • Крутой	4 (26,8%) 6 (40%) 5 (33,3%) 0 (0%)	2 (13,3%) 4 (26,7%) 9 (60%) 0 (0%)		
Карболеновая проба • При диарее • При не укашенном стуле	16,75 ± 2,12 часа 23 ± 1,01 часа	18,2 ± 1,89 часа 21,5 ± 0,98		

шая аэробная бактерия), которая является антагонистом микроорганизмов: сальмонеллы, протей, стафилококков, стрептококков, дрожжевых грибов. Она продуцирует несколько видов метаболитов: метаболиты с антибактериальной активностью против названных микроорганизмов; метаболиты с ферментной активностью, которые участвуют в пищеварении. Вторым компонентом Бактистатина является сорбит «цеолит», который, проявляя сорбционные свойства к соединениям с низкой молекулярной массой (метан, сероводород, аммиак и другие токсические вещества), уменьшает различные виды интоксикации. Третьим является гидролизат соевой муки — источник аминокислот и олигосахаров. В целом препарат рассматривается как стимулятор роста и размножения собственной нормальной микрофлоры кишечника (в первую очередь «облигатной»).

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности Бактистатина у больных с СИБР тонкой кишки,

развившимся на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Лечение носило сочетанный характер: применялись Бактистатин и Эрмитель.

Материалы и методы исследования

Изучено 78 больных, страдавших хроническим панкреатитом. 48 из них имели недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, установленную по изучению эластазы 1 в кале (31 — имели умеренную и 17 — тяжелую степень).

У 30 больных микробная флора была изучена проведением бактериологического исследования кала исходно и в динамике лечения, а также изучены короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) (C2-C6) в биосубстратах методом газожидкостного хроматографического анализа — также исходно и в динамике лечения.

Микробная флора тонкой кишки была изучена у 48 больных с целью уста-

новления СИБР дыхательным водородным тестом с лактулозой. Оценивались также клинические проявления, данные биохимического исследования, общий анализ крови, карболеновая проба — исходно и в динамике.

Больные были разделены на группы.

- **1-ю группу** составили 15 больных, которые получали Эрмитель в адекватной дозе и Бактистатин.
- **2-ю группу** составили 15 больных, которые получали Эрмитель (при тяжелой степени функциональной недостаточности ПЖ — 144 ЕД по липазной активности — 6 больных и 108 ЕД при умеренной недостаточности поджелудочной железы — 9 больных).

В группах преобладали мужчины — 2:1, средний возраст больных составил 48 ± 3,07 года. Хронический алкогольный панкреатит имели 20 больных, билиарнозависимый — 6 и идиопатический — 4 человека. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии и течению хронического панкреатита (ХП). Критериями оценки служили: динамика клиники, моторики кишечника (по карболеновой пробе), состояние дисбиоза.

- **3-ю группу** составили 16 больных ХП и СИБР, которые получали Бактистатин и Эрмитель.
- **4-ю группу** составили 16 больных ХП и СИБР, которые получали Эрмитель.
- **5-ю группу** составили 16 больных ХП, которые были подобраны из архива, не получали терапию изучаемыми препаратами, но имели исходно СИБР и были оценены в динамике.

Бактистатин (кроме больных 5 группы) больные получали в стабильной дозе 2 капсулы 2 раза в сутки, 21 день. Эрмитель получали в дозе, зависящий от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ в постоянном режиме, 5-я группа — «контрольная» — исходно терапию не получала.

Статистическую обработку изучаемых показателей производили с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 7.0 for Windows 7 и Microsoft Office 2010. Для определения значимости средних значений рассчитывались t-критерии Стьюдента. Для оценки достоверности различий применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и χ^2 с поправкой Йетса для малых чисел. Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

Таблица 4

Состав микрофлоры разных биотопов ЖКТ

Биотоп	Количество	Видовой состав – основные представления
Ротовая полость	10 ⁹ КОЕ/мл слюны	Стрепто-, стафилококки, актиномицеты, эу-, лакто-, фузобактерии и др.
Желудок	10 ² –10 ³ КОЕ/мл желудочного сока	Лактобактерии, кокки, грибы, пилорический хеликобактер
Тонкая кишка, проксимальные отделы	10 ³ –10 ⁴ КОЕ/мл кишечного содержимого	Лактобактерии, бактероиды, аэробные и анаэробные кокки

Результаты исследования

1-я и 2-я группы, всего 30 больных (по 15 в каждой группе). По бактериологическому исследованию установлен дисбактериоз I–II ст. Кроме того, изучены метаболиты (по КЖК) кишечной микрофлоры. Исходные данные и результаты лечения представлены в табл. 2, 3.

Из представленных таблиц видно, что лечение было эффективным: основная симптоматика была купирована к 7–11 дням с четкой тенденцией восстановления моторики (укорочение времени транзита при запоре и удлинение при диарее); по данным КЖК — отмечена четкая тенденция к восстановлению дисбиоза, более того, и с нормализацией профиля КЖК у больных, получавших комбинированную терапию (Эрмитель + Бактистатин). По мере восстановления эубиоза у больных с уме-

Состав микрофлоры разных биотопов дыхательных путей

Таблица 5

Биотоп	Видовой состав — основные представления
Нос, зев	Резидентная микрофлора: коринебактерии (дифтероиды), нейссерии, коагулазаотрицательные стафилококки, бета-гемолитические стрептококки Транзиторная микрофлора — <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , бета-гемолитические стрептококки
Глотка	Резидентная микрофлора: нейссерии, дифтероиды коагулазаотрицательные стафилококки, энтерококки, микоплазмы, бета-гемолитические стрептококки, моракселлы, бактероиды, боррелии, трепонемы, актиномицеты

ренной ферментативной недостаточностью удалось уменьшить дозу Эрмителя, что сопровождалось повышением уровня фекальной эластазы I.

Общее заключение по этому разделу исследования сводится к следующему:

1. Бактистатин эффективно влияет на восстановление микробиоценоза кишечника у больных с внешнесекре-

торной недостаточностью ПЖ (при сочетанном лечении с ферментными препаратами).

2. Сочетанная терапия (Бактистатин и Эрмитель) позволяет уменьшить дозу ферментных препаратов. Это подтверждается повышением уровня эластазы кала, восстановлением моторики и купированием клинических проявлений.



БАКТИСТАТИН®

Метабиотик БАКТИСТАТИН® обогащен метаболитами полезных бактерий для поддержания собственной микрофлоры кишечника.

Комплекс дополняющих друг друга 3-х природных компонентов



1.

Метаболиты *Bacillus subtilis*

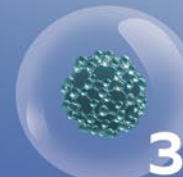
Пробиотический компонент



2.

Цеоит

Энтеросорбент



3.

Гидролизат соевой муки

Пребиотический компонент



60 капсул

СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

БАКТИСТАТИН®

STADA

Реклама

СГР № RU.77.99.88.003. E.010166.11.14 от 05.11.2014 г.
 АО «НИИФАРМ», 119017, Москва, ул. Большая Ордынка, 44с4.
 * Шендеров Б.А. Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции: Материалы симпозиума «Современное состояние и перспективы развития концепции пробиотикотерапии». Москва, 30.09.2013.
 * Листок информации для потребителей «БАКТИСТАТИН®» БАД к пище

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.**

3-я группа — 16 больных хроническим панкреатитом с развившимся СИБР.

Преобладали мужчины — 10/6, средний возраст составил $46 \pm 4,03$ года, продолжительность заболевания — 8 лет, у мужчин преобладала алкогольная форма — 9, у женщин билиарно-зависимый панкреатит — 5; 2 больных имели идиопатическую форму.

Продолжительность лечения составила 3 недели, получали Бактистатин (2 капсулы 2 раза в день в сутки), Эрмитель 72 тыс ЕД (в качестве препарата, участвующего в формировании функционального покоя ПЖ, восстанавливающего внутрибрюшное давление и пассаж секрета по протокам ПЖ).

4-я группа — 16 больных хроническим панкреатитом в стадии ремиссии, но с наличием СИБР, который и формировал клинические проявления: быстрое насыщение, тяжесть после еды, неустойчивый стул (с преобладанием запоров).

Возраст больных 48 ± 7 лет, преобладали мужчины — 11/5 и алкогольные и билиарнозависимые формы — 10/4, продолжительность болезни — 8 лет. СИБР имел умеренную форму выраженности.

Больные получали Эрмитель в суточной дозе 72 ЕД по липазе. Продолжительность лечения составила 21 день.

5-я группа (контрольная), 16 больных ХП, которые были набраны из архива. В качестве критерия отбора был СИБР умеренной и легкой выраженности. Лечение по этому поводу, до отбора больных, не предпринималось. Больные были оценены в динамике с разницей в сроках обследования — 21 день. Так как больные находились в стадии ремиссии, то фармакотерапию по поводу ХП не получали.

Почему хронический панкреатит сопровождается развитием СИБР? Этому способствуют два обстоятельства. Во-первых, в период обострений развивается та или иная степень ферментной недостаточности. Во-вторых, в лечении ХП используются блокаторы желудочной секреции, которые снимают кислотный барьер желудка, открывая доступ в нижележащие отделы микрофлоре из ротоглотки, желудка и дыхательных путей.

Состав микрофлоры, которая мигрирует в двенадцатиперстную кишку, представлен в табл. 4 и 5.

Этот спектр не противоречит влиянию — ферментному и антимикробному — Бактистатина.

В результате проведенного лечения у пациентов 3-й группы, получавших Бактистатин и Эрмитель, на 7–10 день боли были полностью, либо в основном

купированы. Клиническая симптоматика: восстановился стул, либо значительно уредился с тенденцией к оформлению, удлинилось время транзита у больных с наклонностью к диарее и уменьшилось время транзита у больных с преобладанием запоров (9–26 часов, 48–16 часов).

СИБР был купирован у 87% больных. В 4-й группе больных, получавших только Эрмитель, клиническая симптоматика формировалась за счет нарушенного микробного спектра, который приводил к дуоденостазу, нарушению пассажа желчи и панкреатического секрета. Купирование симптоматики происходило в более отдаленные сроки — 14–15 дней. У части больных симптоматика уменьшилась, но полностью не купирована, максимально уменьшилась кишечная диспепсия (вздутие, урчание, частота стула). СИБР был купирован у 50% больных; у 25% уменьшилась интенсивность симптомов и у 25% больных — сохранился в исходной степени.

Больные 5-й контрольной группы, которые не получали никакой фармакотерапии, сохранили СИБР в исходном состоянии.

Таким образом, у больных, страдающих хроническим панкреатитом, развивается СИБР, в возникновении которого участвуют два патогенетических фактора:

1. Использование блокаторов желудочной секреции в период обострения.
2. Преходящее нарушение функциональной активности ПЖ (ферментная недостаточность), развивающееся в период обострения ХП.

Развитие СИБР у больных ХП сопровождается клиническими проявлениями (усугубление основной клиники, более медленное ее купирование или появление клинических проявлений в виде желудочной и/или кишечной диспепсии).

Использование в лечении нарушенного микробиоценоза Бактистатина в сочетании с ферментными препаратами (Эрмитель) приводит к восстановлению микробиоценоза у 87% больных, только ферментная терапия купирует СИБР у 50% больных. Отсутствие лекарственного воздействия сохраняет СИБР, ведет к его прогрессированию и способствует обострению хронического панкреатита.

Из представленных данных можно сделать следующее заключение:

1. Бактистатин эффективно влияет на восстановление микробиоценоза толстой кишки у больных с внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы.
2. Сочетанное применение Бактистатина и Эрмителя позволяет уменьшить дозу

ферментных препаратов. Это сопровождается восстановлением микробиоценоза, моторики и ускоряет купирование кишечных проявлений.

3. Ферментные препараты (Эрмитель) эффективно купируют СИБР у 50% больных хроническим панкреатитом.
4. Сочетанная терапия (Бактистатин + Эрмитель) устраняет СИБР у 87% больных хроническим панкреатитом, что сопровождается купированием клиники, восстановлением моторики и укорачивает период активного лечения. ■

Литература

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции // *Consillium medicum*. 2012, № 2, с. 45–49.
2. Miazda A., Osinski M., Cichy W., Zaba R. Current views on the ethiopathogenesis, clinical, manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO // *Advances in Medical Sciences*. 2015, March. Vol. 60, issue 1. P. 118–124.
3. Sachdev A. H., Pimentel M. Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and clinical significance // *Ther. Adv. Chron Dis*. 2013. Sep. Vol. 4, № 5. P. 223–231.
4. Quigley E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What it is and what it is not // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014, Mar. Vol. 30, № 2. P. 141–146.
5. Compare D. et al. Effect of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO // *Eur. J. Clin. Invest*. 2011, Apr. Vol. 41, № 4. P. 380–386.
6. Логинов В.А., Минушкин О.Н. Синдром избыточного бактериального роста у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, длительно принимающих ингибиторы протонной помпы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014; 2: 30–33.
7. Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Синдром избыточного бактериального роста у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014; 1: 99–104.
8. Madseu J. et al. Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth // *J Pancreas*. 2003, vol. 65. P. 175–179.
9. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное, слепое, плацебо-контролируемое пилотное исследование) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003, № 3, с. 58–65.
10. Мавеев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* // 2005, № 5.

Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии у молодых лиц

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

Н. И. Львов**, доктор медицинских наук, доцент

О. В. Мальцев**, кандидат медицинских наук

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

** ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с острыми респираторными инфекциями аденовирусной этиологии показал, что применение индуктора «поздних» интерферонов кагоцела достоверно уменьшало по сравнению с базовой (патогенетической) терапией частоту развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения заболевания.

Ключевые слова: аденовирусные заболевания, противовирусная терапия, интерферон, индукторы интерферонов, меглюми-на акридоната, тилорон, кагоцел.

Abstract. Retrospective analysis of medical histories of patients with adenoviral infection showed that therapy with inductor of «late» interferons kagocel significantly reduces the frequency of pneumonias development as well as protracted and recurrent disease course.

Keywords: adenoviral disease, antiviral therapy, interferon, interferon inducers, meglumine acridonacetate, tilorone, kagocel.

Аденовирусная инфекция составляет значительную долю в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у лиц молодого возраста во вновь формирующихся организованных коллективах [1–4]. Особенности течения острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии являются частое развитие бактериальных тонзиллитов, затяжного и рецидивирующего течения, а также ассоциированных с аденовирусами пневмоний, которые могут носить фатальный характер [5, 6]. Поэтому поиск эффективных средств терапии и профилактики аденовирусной инфекции является одной из задач медицины.

В настоящее время для терапии острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии, в том числе аденовирусной инфекции, применяют лекарственные препараты с прямым и опосредованным механизмами противовирусного действия [7–10]. Нами было показано, что противовирусные препараты с пря-

мым механизмом действия (рибавирин и умифеновир) достоверно уменьшают длительность основных синдромов периода разгара аденовирусного заболевания — общей инфекционной интоксикации, лихорадки, респираторных синдромов, а также тонзиллита и конъюнктивита [11]. Однако существенного влияния на частоту развития вирус-ассоциированных пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения противовирусные препараты с прямым механизмом действия не показали [12]. Вероятно, это связано с преимущественным действием этиотропных препаратов на стадию репликации аденовирусов, которая сопровождается клиническими проявлениями периода разгара. Затяжное и рецидивирующее течение аденовирусной инфекции, а также «поздние» пневмонии обусловлены развитием интегративной фазы и длительной персистенцией аденовирусов в органах и тканях, главным образом в лимфоидной ткани. Следует ожидать, что комбинированное применение противовирусных препаратов с прямым и непрямым (главным образом интерферониндуцирующим) действием (интерфероны и индукторы интерферонов) позволит существенно снизить частоту развития осложнений

ОРВИ, в том числе аденовирусной этиологии [13]. В этой связи интересным представляется анализ влияния иммуноотропных препаратов на частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения.

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность противовирусных препаратов с непрямым (иммуномодулирующим) действием в терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

Проанализированы истории болезней 292 пациентов с аденовирусными заболеваниями средней степени тяжести, находившихся на стационарном лечении. Диагноз «аденовирусная инфекция» верифицирован вирусологическими (вирусовыделение и/или ПЦР) и серологическими (РСК и ИФА IgM и/или IgG) лабораторными методами [14–16]. В анализ были включены истории болезней пациентов, которые поступили в стационар в первые 48 часов от начала периода разгара заболевания с неосложненным к моменту поступления течением и назначения препарата (индукто-

¹ Контактная информация:
manikolai@yandex.ru

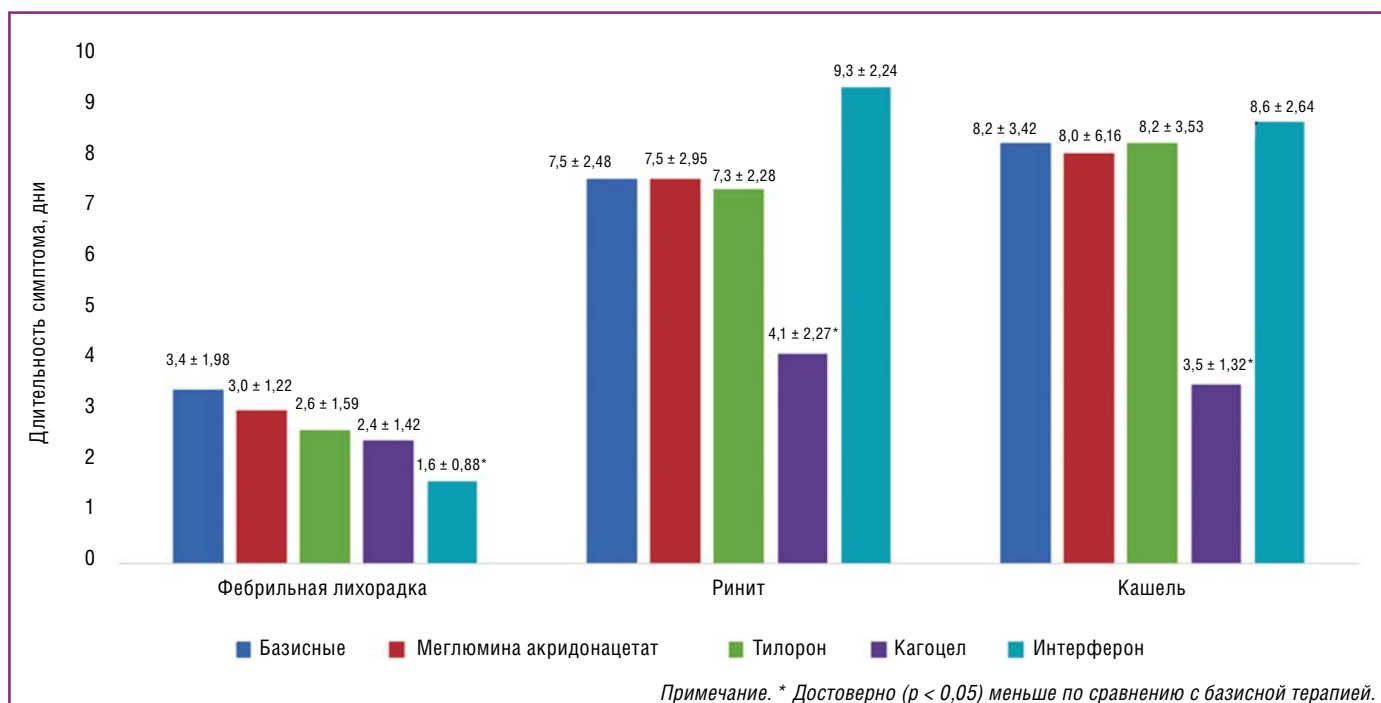


Рис. 1. Динамика отдельных симптомов, продемонстрировавших достоверное ($p < 0,05$) отличие от базисной терапии

ра интерферонов или интерферона). Также в анализ были включены истории болезней пациентов с лабораторно верифицированной аденовирусной инфекцией, которые в этот же период получали только патогенетическую терапию (группа контроля). В результате было сформировано пять групп сравнения: 1-я группа (контроль, 96 пациентов) получала для лечения только базисную терапию (режим,

диета, поливитамины и патогенетические средства); 2-я группа (47 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала человеческий лейкоцитарный интерферон 250000 МЕ ингаляционно в аэрозоле средней степени дисперсии 1 раз в сутки в течение 3 дней; 3-я группа (58 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «ранних» интерферонов меглюмина акридонатацетат в таблетках

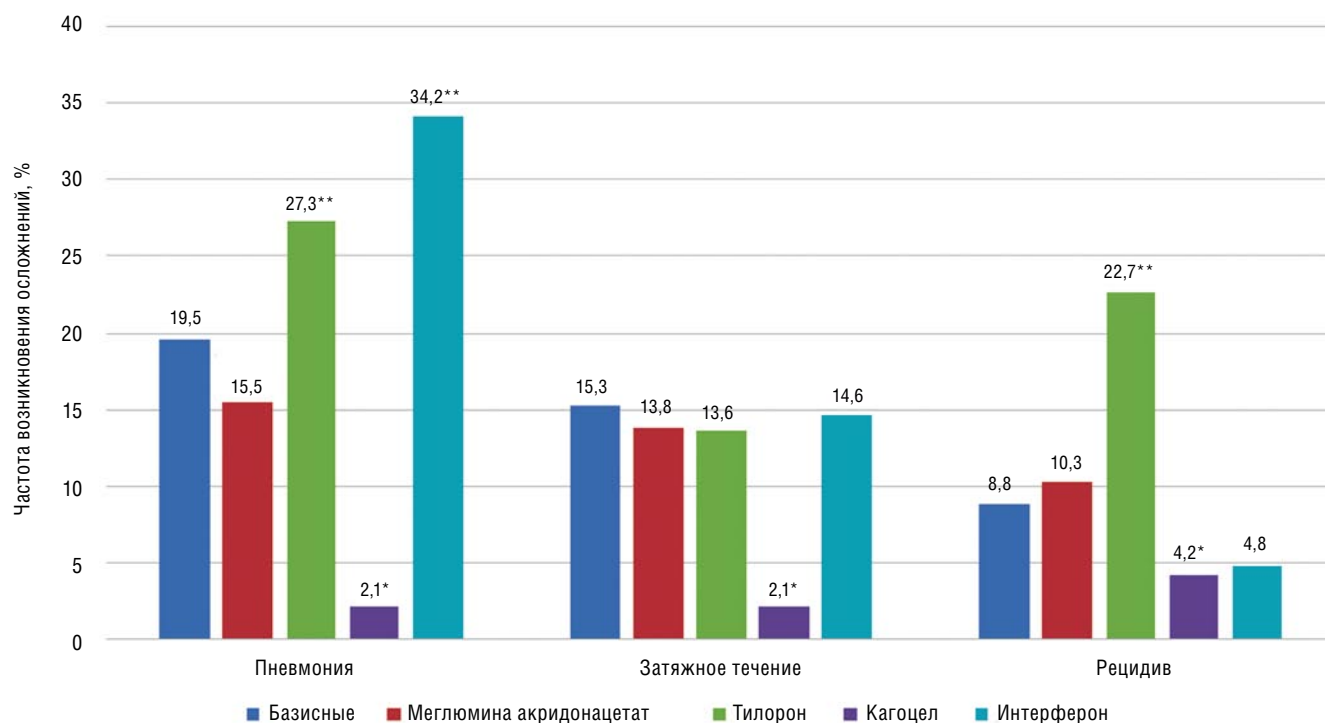
150 мг внутрь по 4 таблетки на 1-й и 2-й дни, затем по 2 таблетки на 4-е, 6-е, 8-е сутки. Курс 1,5–3 г (10–20 таблеток); 4-я группа (44 пациентов) дополнительно к базисной терапии получала индуктор «ранних» интерферонов тилорон 125 мг в таблетках внутрь по 1 таблетке в сутки в течение 1-го и 2-го дня лечения, затем по 1 таблетке через 48 часов — на 4-й и 6-й день назначения; 5-я группа (47 больных)

Таблица

Средние значения ($M \pm SD$) длительности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки, дня развития максимальной температуры тела, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов

Критерий	Противовирусный препарат (n — количество наблюдений)				
	Базисные	Интерферон	Меглюмина акридонатацетат	Тилорон	Кагоцел
	(n = 96)	(n = 47)	(n = 58)	(n = 44)	(n = 47)
Длительность интоксикации, в днях	5,6 ± 1,21	4,3 ± 2,51	4,5 ± 2,11	5,1 ± 1,66	4,2 ± 1,79
Максимальная температура тела, в днях	2,8 ± 1,84	2,2 ± 1,13	2,2 ± 1,49	2,1 ± 1,37	1,8 ± 1,03
Длительность фебрильной лихорадки, в днях	3,4 ± 1,98	1,6 ± 0,88*	3,0 ± 1,22	2,6 ± 1,59	2,4 ± 1,42
Общая длительность лихорадки, в днях	5,8 ± 2,22	3,4 ± 1,77	4,9 ± 2,66	4,8 ± 2,91	3,9 ± 1,75
Ринит, в днях	7,5 ± 2,48	9,3 ± 2,24	7,5 ± 2,95	7,3 ± 2,28	4,1 ± 2,27*
Фарингит, в днях	5,8 ± 1,91	4,5 ± 2,17	5,1 ± 1,17	4,7 ± 2,53	3,4 ± 2,80
Ларингит, в днях	5,6 ± 1,21	5,1 ± 2,25	5,0 ± 2,54	5,4 ± 2,70	3,5 ± 1,57
Трахеит, в днях	5,1 ± 1,21	3,4 ± 1,43	3,4 ± 2,29	4,0 ± 2,28	3,0 ± 0,61
Бронхит, в днях	9,0 ± 3,48	8,7 ± 2,82	8,7 ± 4,87	7,5 ± 3,62	4,3 ± 3,86
Кашель, в днях	8,2 ± 3,42	8,6 ± 2,64	8,0 ± 6,16	8,2 ± 3,53	3,5 ± 1,32*
Конъюнктивит, в днях	8,2 ± 3,03	9,0 ± 2,96	7,0 ± 2,94	8,6 ± 2,91	4,7 ± 2,81
Тонзиллит, в днях	6,0 ± 2,64	5,6 ± 2,41	5,5 ± 2,44	9,6 ± 2,13	3,5 ± 1,82

Примечание. * Достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с базисной терапией.



Примечание. Базисная терапия — $n = 96$; меглюмина акридоацетат — $n = 58$; тилорон — $n = 44$; Кагоцел — $n = 47$; интерферон — $n = 47$.
 * Достоверно ($p < 0,05$) меньше по сравнению с базисной терапией; ** достоверно ($p < 0,05$) больше по сравнению с базисной терапией.

Рис. 2. Частота (%) развития осложнений, затяжного течения и рецидивов при лечении больных аденовирусными заболеваниями с применением различных противовирусных препаратов

дополнительно к базисной терапии получала индуктор «поздних» интерферонов (Кагоцел) 12 мг в таблетках внутрь по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые два дня лечения, по 1 таблетке 3 раза в сутки — на 3-й и 4-день лечения (курс 4 дня).

Критериями клинической и лечебно-профилактической эффективности терапии острых респираторных заболеваний аденовирусной этиологии были: средняя длительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадки; средний день, на который зарегистрирована максимальная температура лихорадочной реакции; средняя длительность респираторных синдромов и кашля, нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит), а также уменьшение частоты развития затяжного, рецидивирующего и осложненного пневмонией течения заболевания.

Результаты и обсуждение

По срокам начала терапии, полу, возрасту, а также выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации и лихорадочной реакции на день начала противовирусной терапии сравниваемые группы оказались сопоставимы. Поскольку количество

наблюдаемых случаев аденовирусных заболеваний в каждой группе сравнения было репрезентативным (более 30), в дальнейшем с целью выявления различий был применен математико-статистический анализ и использование методов параметрической и непараметрической статистики.

Средние значения длительности проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации и фебрильной лихорадки, общей длительности лихорадочной реакции, дня развития максимальной температуры тела на фоне терапии, длительности респираторных синдромов, кашля и некоторых нереспираторных синдромов (конъюнктивит и тонзиллит) представлены в таблице.

Как видно из таблицы, индукторы «ранних» интерферонов (меглюмина акридоацетат и тилорон) достоверно не влияли на длительность общих инфекционных синдромов (интоксикацию, длительность фебрильной лихорадки и общую длительность лихорадочной реакции), а также респираторных синдромов (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), кашля и нереспираторных синдромов (острого конъюнктивита и острого тонзиллита). Динамика отдельных симпто-

мов, продемонстрировавших достоверное ($p < 0,05$) отличие от базисной терапии, представлена на рис. 1. Применение препарата интерферона продемонстрировало достоверное различие с базисной терапией только по критерию длительности фебрильной лихорадки ($1,6 \pm 0,88$ дня против $3,4 \pm 1,98$ дня, $p < 0,05$), при этом разницы между временем развития максимальной температуры и общей длительности лихорадки между группами не наблюдалось.

Применение индуктора «поздних» интерферонов Кагоцела достоверно уменьшило по сравнению с базисной терапией длительность ринита ($4,1 \pm 2,27$ дня против $7,5 \pm 2,48$ дня, $p < 0,05$) и кашля ($3,5 \pm 1,32$ дня против $8,2 \pm 3,42$ дня, $p < 0,05$).

Известно, что острые респираторные вирусные инфекции, в том числе аденовирусные заболевания, с неосложненными гнойными тонзиллитами, синуситами и пневмонией, обладают свойством спонтанного выздоровления.

В связи с этим, а также выявленными ранее клиническими особенностями течения манифестных форм аденовирусной инфекции, наиболее существенными показателями клини-

ческой эффективности противовирусных препаратов при лечении больных ОРВИ аденовирусной этиологии являются уменьшение частоты развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения заболевания.

Для оценки лечебно-профилактической эффективности применения препаратов интерферона и индукторов интерферона по сравнению с базисной терапией по предложенным критериям рассчитали и статистически сравнили по χ^2 -критерию Пирсона частоту развития осложнений (пневмония), а также затяжного и рецидивирующего течения.

Частота развития (%) пневмоний у больных аденовирусными заболеваниями, а также затяжного и рецидивирующего течения аденовирусной инфекции при лечении с применением индукторов интерферонов и интерферона представлена на рис. 2.

Сравнительный статистический анализ частоты развития осложненного, затяжного и рецидивирующего течения показал, что применение меглюмина акридонатацетата внутрь, тилорона внутрь и интерферона ингаляционно достоверно не уменьшало частоту развития осложнений, затяжного и рецидивирующего течения. Более того, по сравнению с базисной терапией применение тилорона достоверно увеличивало частоту пневмоний и рецидивирующего течения, а интерферонов — только пневмоний. В первом случае это может быть связано с тем, что тилорон стимулирует существенную продукцию раннего альфа-интерферона, во втором случае — с тем, что интерферон вводился ингаляционно и при глубоком форсированном дыхании пациентов. Последнее, вероятно, приводило к нисходящему распространению аденовирусов в нижние отделы дыхательных путей и легкие.

Применение «позднего» индуктора интерферонов Кагоцела в лечении больных аденовирусными заболеваниями достоверно уменьшало, по сравнению со стандартной терапией ОРВИ, частоту развития пневмоний в 9,28 раза (2,1% против 19,5%, $p < 0,05$), а также в 7,28 раза затяжного (2,1% против 15,3%, $p < 0,05$) и в 2,1 раза рецидивирующего (4,2% против 8,8%, $p < 0,05$) течения. Также, как было выше отмечено, достоверное снижение по сравнению с базовой терапией длительности ринита (на 3,4 дня, $p < 0,05$) и кашля (на 4,7 дня, $p < 0,05$). Такое положительное влияние Кагоцела

на эти показатели может быть связано со стимуляцией производными полифенола продукции интерферонов (вероятно, главным образом, гамма), что привело у большей части пациентов к ускоренной элиминации пораженных вирусом эпителиальных и лимфоидных клеток [12]. Анализ проведенной терапии показал отсутствие нежелательных реакций. Стоит отметить, что длительность терапии индуктором «поздних» интерферонов составляет 4 дня, в отличие от применения тилорона 6 дней и меглюмина акридонатацетата — 8 дней.

С учетом данных ранее проведенных исследований препаратами выбора для купирования клинических синдромов в период разгара аденовирусных заболеваний средней и тяжелой степени в составе комплексной терапии остаются противовирусные препараты прямого действия (рибавирин и умифеновир) [11, 12]. С целью профилактики развития пневмоний, затяжного и рецидивирующего течения аденовирусного заболевания препаратом выбора, как показали результаты проведенной работы, являются производные полифенола, в частности препарат Кагоцел.

При этом следует ожидать, что применение комбинированной противовирусной терапии с одновременным использованием препаратов прямого (рибавирин или умифеновир) и непрямого (Кагоцел) действия окажет синергидный лечебный и лечебно-профилактический эффект [13]. Например, при комбинированной терапии вируса гриппа А (H1N1)pdm09 было показано, что сочетанное применение препаратов с прямым противовирусным действием (осельтамивир и умифеновир) и индуктора интерферонов Кагоцела, стимулирующего систему врожденного иммунитета больного, более эффективно, чем монотерапия препаратом прямого противовирусного действия, что выражалось в более быстром купировании симптомов заболевания и уменьшении частоты возникновения осложнений [17]. При этом включение в схемы комплексной терапии ОРВИ и гриппа противовирусного препарата с опосредованным механизмом действия (в т. ч. индуктора поздних интерферонов) не ограничено вирусной этиологией, что важно в связи с современной эпидемической ситуацией при одновременной циркуляции разных типов и штаммов вирусов, в том числе и вирусов гриппа,

а также выявления микст-инфекций у одного пациента — гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Проведенные многочисленные исследования препарата Кагоцел подтвердили его эффективность независимо от этиологии выявленного респираторного возбудителя [18].

Выводы

Как показали проведенные исследования, использование индукторов «ранних» интерферонов (меглюмина акридонатацетата и тилорона) достоверно не влияло на длительность общих инфекционных, респираторных и нереспираторных синдромов при терапии аденовирусной инфекции. Применение препарата интерферона продемонстрировало достоверное различие с базисной терапией только по критерию длительности фебрильной лихорадки. Применение индуктора «поздних» интерферонов Кагоцела в лечении больных аденовирусными заболеваниями достоверно уменьшало по сравнению с базовой терапией длительность ринита (на 3,4 дня, $p < 0,05$) и кашля (на 4,7 дня, $p < 0,05$), а также, в отличие от «ранних» индукторов, достоверно снижало частоту развития пневмоний в 9,28 раза (2,1% против 19,5%, $p < 0,05$), в 7,28 раза затяжного (2,1% против 15,3%, $p < 0,05$) и в 2,1 раза рецидивирующего (4,2% против 8,8%, $p < 0,05$) течения. При этом препарат хорошо сочетался с проводимой симптоматической терапией и продемонстрировал высокий профиль безопасности. Полученные результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность Кагоцела при терапии ОРВИ и полностью согласуются с опубликованными исследованиями других авторов [19]. ■

Литература

1. Львов Н. И., Жданов К. В., Лобзин Ю. В. и др. Клинико-эпидемиологическое значение аденовирусной инфекции у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2013. № 8. С. 19–25.
2. Львов Н. И., Писарева М. М., Мальцев О. В. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 3. С. 62–70.
3. Lvov N., Peredelsky E., Grishin I. et al. Frequency of isolation of adenovirus in young people from organized groups and the clinical significance of relevant serotypes/3rd Pan European Congress of Military Medicine: scientific abstracts. Belgrade, 2014. P. 139.

кагоцел > РАБОТАЕТ

ДАЖЕ ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ
ЛЕЧЕНИИ

СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹



ПОМОГАЕТ

даже при запоздалом
начале лечения вплоть
до 4-го дня от начала
болезни²



УЛУЧШАЕТ

самочувствие
при гриппе и ОРВИ
уже в первые сутки
терапии!³



СНИЖАЕТ

вероятность развития
осложнений, требующих
назначения антибиотиков,
на 51%⁴

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2017 Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел – лучший безрецептурный препарат. ² Инструкция по применению. ³ Кагоцел быстро улучшает самочувствие и достоверно сокращает выраженность и продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ уже в первые 24–36 часов от старта терапии вне зависимости от этиологии заболевания (Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №11 (5). – С. 21–23; Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7 (10). – С. 831–835). ⁴ По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии применение противовирусного препарата Кагоцел показало снижение числа осложнений, требующих назначения антибиотикотерапии, на 51% (Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11).

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

ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402

Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007



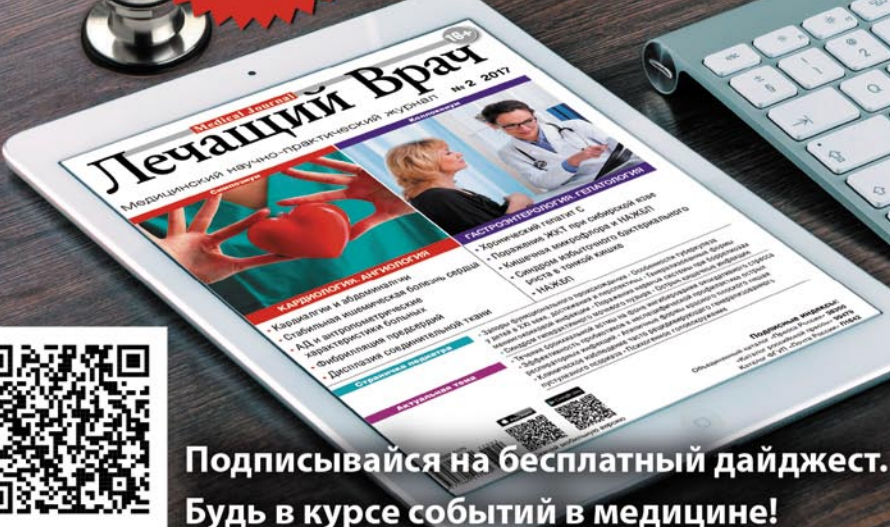
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

4. Zhdanov K. V., Lvov N. I., Maltsev O. V. et al. Main Aetiological Features of Acute Respiratory Viral Diseases in Young People of Draft Age and Conscripts During the 2013–2014 Epidemic Season // International Review of the Armed Forces Medical Services. 2016. V. 89/2. P. 58–63.
5. Иванов В. В., Харитонов М. А., Грозовский Ю. Р. Тяжелая вирус-ассоциированная пневмония у военнослужащих // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. № 1. С. 146–152.
6. Львов Н. И., Соминина А. А., Жданов К. В., Лобзин Ю. В. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 5–11.
7. Булгакова В. А., Поромов А. А., Грекова А. И. и др. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска // Тер. архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 62–71.
8. Жданов К. В., Захаренко С. М., Лихопенко В. П., Львов Н. И. Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний: методическое пособие. СПб: ВМедА, 2012. 21 с.
9. Жданов К. В., Захаренко С. М., Львов Н. И. и др. Грипп и острые респираторные заболевания: диагностика и выбор этиотропной терапии // Воен.-мед. журн. 2016, № 2. С. 48.
10. Лютов В. В., Блинда И. В., Грибова Л. Н. и др. Алгоритмы действий военного врача при поступлении больных гриппом, ОРЗ, пневмонией, генерализованной формой менингококковой инфекции: методические указания. СПб, 2016. 32 с.
11. Львов Н. И., Жданов К. В., Лобзин Ю. В., Малеев В. В. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии // Инфекционные болезни. 2013. Т. 11, № 4. С. 65–71.
12. Львов Н. И. Аденовирусная инфекция у военнослужащих: клиника, диагностика и лечение. Дис. ... д.м.н.: 14.01.09. СПб, 2016. 313 с.
13. Лобзин Ю. В., Львов Н. И. Индукторы интерферона в терапии острых респираторных заболеваний: проблемы и перспективы (Обзор литературы) // Воен.-мед. журн. 2001. № 11. С. 41–50.
14. Азеева М. Р., Яцышина С. Б., Львов Н. И. Преимущество ПЦР-исследования при диагностике респираторной аденовирусной инфекции // Лабораторная служба. 2016. № 5 (3). С. 35–36.
15. Амосова И. В., Тимошичева Т. А., Сверлова М. В. и др. Использование микрокультурального иммуноферментного анализа и модифицированного метода иммунофлуоресценции для диагностики аденовирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 4. С. 230–235.
16. Янина М. А., Комиссаров А. Б., Львов Н. И., Осидак Л. В. Определение генотипов аденовируса в образцах, полученных от больных ОРВИ // Молекулярная диагностика. 2014. Т. 1. С. 336–337.
17. Popov A. F., Shchelkanov M. Yu., Dmitrenko K. A., Simakova A. I. Combined therapy of influenza with antiviral drugs with a different mechanism of action in comparison with monotherapy // J. Pharm. Sci. & Res. 2018, V. 10 (2), 357–360.
18. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Малышев Н. А., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Еганын Г. А., Корсантия Б. М., Гроппа Л. Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с гриппом и ОРВИ (результаты когортного международного наблюдательного исследования) // Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61; 11–12: 39–47.
19. Сологуб Т. В., Цветков В. В. Кагоцел в терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций: анализ и систематизация данных по результатам доклинических и клинических исследований // Терапевтический архив. 2017; 8: 113–119.

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

ОДОБРЕНО
ВАК



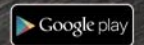
Номера за 2016 год
доступны для скачивания
бесплатно



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





Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	10.09–19.10	1 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии ИПО, Москва	Ревматологи	25.05–19.06	1 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра общей врачебной практики ИПО, направление общая врачебная практика (семейная медицина), Москва	Врачи общей практики (семейные врачи)	10.05–05.07	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии ИПО, Москва	Терапевты	10.05–21.06	1,5 мес
ВИЧ-инфекция	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.05–29.05	1,5 нед
Молекулярно-генетические методы в диагностике инфекционных заболеваний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии ИПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.05–19.06	3 нед
Психопатология, клиника, терапия и профилактика алкоголизма, наркоманий и токсикоманий	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Врачи психиатры-наркологи	15.05–26.06	1,5 мес
Избранные вопросы психиатрии	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры	25.05–06.07	1,5 мес
Кровотечения в акушерско-гинекологической практике	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.05–19.05	1 нед
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	21.05–18.06	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	14.05–09.06	1 мес
Актуальные вопросы дерматовенерологии. Лепра	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	11.06–25.06	0,5 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАНПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.05–06.06	1 мес
Диетология	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи	14.05–09.06	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	10.05–06.06	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова лечебного факультета, Москва	Дерматовенерологи	07.09–04.10	1 мес
Дерматоскопия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.10–23.10	3 нед
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва	Терапевты	10.09–19.10	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи	22.05–19.06	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи	30.10–27.11	1 мес
Педиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, Москва	Педиатры	29.05–26.06	1 мес
Межличностные отношения (работа с семьей) в семьях пациентов, включенных в систему нейрореабилитации	МГМСУ, кафедра клинической психологии, Москва	Психологи	17.09–22.09	0,5 мес
Эффективные коммуникации в деятельности медицинского работника	МГМСУ, кафедра клинической психологии, Москва	Психологи, психотерапевты	31.10–05.12	1 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Терапевты	07.05–04.06	1 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи общей практики (семейный врач)	10.09–03.11	1 мес
Актуальные вопросы кардиологии в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.06–29.06	1 мес
Эпидемиология	РМАНПО, кафедра эпидемиологии, Москва	Эпидемиологи	14.06 – 02.07	1 мес
Эпидемиология	РМАНПО, кафедра эпидемиологии, Москва	Эпидемиологи	03.09–29.09	1 мес
Профилактическая дезинфекция	РМАНПО, кафедра тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела, Москва	Дезинфектологи	21.05–26.06	1 мес
Лабораторная диагностика паразитарных болезней	РМАНПО, кафедра тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела, Москва	Паразитологи	04.06–02.07	1 мес

К сожалению, по техническим причинам была допущена ошибка в инициалах первого автора статьи «Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей», Лечащий Врач 2018, № 4. На стр. 31 **следует читать: Ю. О. Зайцева.**

РУССКИЙ ДОКТОР — ЛИДЕРСТВО ОЧЕВИДНО!

Подпишитесь на журнал «Лечащий врач»
и выиграйте подарочный сертификат*!



+7 (495)-212-07-07
Бесплатно по России
8 (800) 333-62-64

www.russiandoc.ru



Предъявите этот листок в магазине «Русский доктор»
и получите скидку 10%. Скидка действительна до 30 июля.

* Количество призов ограничено. Среди подписчиков июня будут разыграны 5 подарочных сертификатов в магазин Русский Доктор номиналом 1000 руб. Оформить подписку на печатную версию журнала можно оплатив квитанцию, оформив подписку на почте или на сайте www.lvrach.ru/subscribe/. Оформить подписку на PDF-версию журнала можно на сайте www.lvrach.ru/subscribe/

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 06 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 2376 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 2018 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 2376 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 2018 г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты. Подписка производится с любого месяца текущего полугодия. Цены действительны до 31 декабря 2018 г.

16+

Реклама



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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



BIOTENOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

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



Смешивается по рецепту.
Хранить в холодильнике при температуре от +2 до +8 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

РУ ПН012210/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ