

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 10 2018

Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Острые тонзиллофарингиты
- Кашель при ОРИ
- Хронический риносинусит
- Мукоактивная терапия кашля
- Индукторы поздних интерферонов
- Острые бронхиты
- ХОБЛ и АГ

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Острая боль в шее и плечевом поясе
- Хронические болевые синдромы в области лица
- Хроническая тазовая боль
- Головокружение в нейропедиатрии
- Коитальная аноргазмия

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Церебральное поражение нематодами
- Кожные реакции на лекарства • Себорейный кератоз • Новейший российский рентгеновский цифровой мобильный универсальный комплект оборудования с функцией скрининга легких • Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии • Буллезный пемфигоид Лёвёра • Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения • Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

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

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 11

(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

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 11

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(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

Лечащий Врач

№10 октябрь 2018

16+

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, стр. 3, комн. 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 — 16.10.2018 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 «МИНИН»

г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, д. 7А

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!

На днях произошло событие, которое всегда притягивает внимание миллионов людей всего мира: объявлены Нобелевские лауреаты в области физиологии и медицины. В 2018 году премию присудили двум ученым: Джеймсу Эллисону (США) и Тасуко Хондзё (Япония) за открытия в области онкологии. В пресс-релизе Нобелевского комитета говорится: «Нобелевские лауреаты нынешнего года нашли совершенно новый принцип терапии рака. Эллисон и Хондзё показали, как различные стратегии подавления «тормозов» иммунной системы могут быть использованы в лечении рака». Награде предшествовала большая и кропотливая работа, сейчас открытием заинтересовались крупнейшие фармацевтические компании мира. А онкологи отметили, что, хотя есть много вопросов по иммунотерапии рака, речь в данном случае идет о рождении принципиально новой парадигмы лечения.

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

Лечащий Врач

Октябрь 2018, № 10

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Острые тонзиллофарингиты — взгляд инфекциониста/ А. А. Плоскирева	7
Acute tonsillopharyngitis — view of infectiologist/ A. A. Ploskireva	7
Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: лечить или не лечить?/ О. И. Симонова, К. А. Иконникова	13
Cough in children with acute respiratory infections: to treat or not to treat?/ O. I. Simonova, K. A. Ikonnikova	13
Резолюция совета экспертов «Перспективы применения ОМ-85 в терапии хронического риносинусита»/ В. М. Свистушкин, О. В. Карнеева, С. В. Рязанцев, А. Ю. Овчинников, Х. Т. Абдулкеримов, О. В. Калюжин	17
Resolution of expert council «Prospects of OM-85 application in the therapy of chronic rhinosinusitis»/ V. M. Svistushkin, O. V. Karneeva, S. V. Ryazantsev, A. Yu. Ovchinnikov, H. T. Abdulkerimov, O. V. Kalyuzhin	17
Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом?/ А. А. Зайцев	22
Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon?/ A. A. Zaitsev	22
Оценка профилактического эффекта индуктора поздних интерферонов в отношении острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста/ Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, Ю. С. Калинина	28
Evaluation of preventive effects of interferon inducer against acute respiratory viral infections in young people/ E. P. Tikhonova, T. Yu. Kuzmina, Yu. S. Kalinina	28
Диагностика и принципы лечения острых бронхитов на фоне дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста/ Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов	32
Diagnostics and principles of treatment of acute bronchitis on the background of connective tissue dysplasia in infants/ E. E. Krasnova, V. V. Chemodanov	32
Уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии/ Е. Л. Селезнева, Т. В. Жданова, Л. А. Маслова, Е. В. Кузнецова	35
The level of plasma renin activity in patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension/ E. L. Selezneva, T. V. Zhdanova, L. A. Maslova, E. V. Kuznetsova	35
Под стекло	38
Under the glass	38

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Комбинированный гель, содержащий ибупрофен и левоментол, в терапии острой боли в шее и/или плечевом поясе, вызванной болезненным мышечным спазмом/ О. В. Воробьева, А. С. Лысенко	39
Combined gel containing ibuprofen and levomenthol, in the therapy of acute pain in neck and/or limb girdle caused by painful muscular spasm/ O. V. Vorobyeva, A. S. Lysenko	39
Метод количественного сенсорного тестирования в диагностике хронических болевых синдромов в области лица/ М. Н. Шаров, Д. И. Нахрапов	44
The method of quantitative sensory testing in the diagnostics of facial chronic pain syndromes/ M. N. Sharov, D. I. Nakhrapov.	44
Психосоматические аспекты клиники и терапии хронической тазовой боли в сексологической практике/ М. И. Ягубов, И. Ю. Кан	48
Psychosomatic aspects of the clinical picture and therapy of chronic pelvic pain in sexological practice/ M. I. Yagubov, I. Yu. Kan	48
Головокружение в нейропедиатрии/ В. М. Студеникин	52
Vertigo in neuropediatrics/ V. M. Studenikin.	52
Латентные тенденции сексуального влечения у женщин как причина коитальной аноргазмии/ И. Р. Айриянце, М. И. Ягубов	56
Latent tendencies of sexual attraction in women as a cause of coital anorgasmia/ I. R. Airiyants, M. I. Yagubov.	56
К диагностике церебрального поражения нематодами/ М. Ю. Чучин	63
On the diagnostics of cerebral damage by nematodes/ M. Yu. Chuchin.	63
Кожные реакции на лекарства. Как распознать? (Часть 1)/ Ю. Г. Халиулин, Д. Ш. Мачарадзе	67
Drug reactions with skin manifestations. How to discover? (Part 1)/ Yu. G. Haliulin, D. Sh. Macharadze.	67
Патогенетические механизмы, диагностика и клиническая картина себорейного кератоза/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, А. И. Арсланова	73
Pathogenic mechanisms, diagnostics and clinical picture of seborrheic keratosis/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova, A. I. Arslanova	73
Новейший российский рентгеновский цифровой мобильный универсальный комплект оборудования с функцией скрининга легких	78
Brand-new Russian X-ray digital mobile universal kit with the function of lung screening.	78
Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии/ Т. А. Руженцова, Е. И. Милейкова, А. В. Моженкова, Ю. В. Новоженнова, О. М. Кобызева, В. А. Дубравицкий, Л. Л. Гребец, Н. А. Мешкова	80
Role of increase of MB-creatine kinase in different extracardiac pathologies/ T. A. Ruzhentsova, E. I. Mileykova, A. V. Mozhenkova, Yu. V. Novozhenova, O. M. Kobyzeva, V. A. Dubravitsky, L. L. Grebets, N. A. Meshkova	80
Буллезный пемфигоид Лёвера на фоне сочетанной соматической патологии/ Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, Е. А. Васильева, А. А. Елманбетова	84
Bullous pemphigoid of Lever against the background of combined somatic pathology/ E. N. Efanova, Yu. E. Rusak, E. A. Vasileva, A. A. Elmanbetova.	84
Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения/ А. В. Кузьмина, А. Р. Титова, Т. С. Поликарпова, И. Л. Асещкая, В. А. Поливанов	87
Side effects of fluoroquinolone antibiotics: dysglycemia and psychical disorders/ A. V. Kuzmina, A. R. Titova, T. S. Polikarpova, I. L. Asetskeya, V. A. Polivanov.	87
Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания/ Н. П. Теплюк, П. М. Пятилова	91
Assessment of skin manifestations under mastocytosis in adults and their associations with symptoms, level of tryptase and subtype of the disease/ N. P. Teplyuk, P. M. Pyatilova	91
Последипломное образование	96
Postgraduate education.	96

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)

О. И. Аполихин/ O. I. Apolikhin (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

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

Т. А. Бокова/ T. A. Bokova (Москва)

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

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

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

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

И. В. Друк/ I. V. Druk (Омск)

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

Н. В. Зильберберг/ N. V. Zilberberg (Екатеринбург)

И. В. Зорин/ I. V. Zorin (Оренбург)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

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

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

Е. П. Карпова/ E. P. Karpova (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Н. Г. Колосова/ N. G. Kolosova (Москва)

П. В. Колхир/ OP. V. Kolkhir (Москва)

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

М. Л. Кукушкин/ M. L. Kukushkin (Москва)

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)

О. Н. Минушкин/ O. N. Minushkin (Москва)

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)

С. И. Овчаренко/ S. I. Ovcharenko (Москва)

А. Ю. Овчинников/ A. Yu. Ovchinnikov (Москва)

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

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

В. М. Свистушкин/ V. M. Svistushkin (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)

мобильное приложение **ViDAL® Неврология**

VIDAL Неврология - справочник для врачей-неврологов и врачей общей практики.

Полная информация по препаратам, используемым в неврологии, проверка лекарственного взаимодействия и удобный поиск!

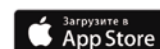
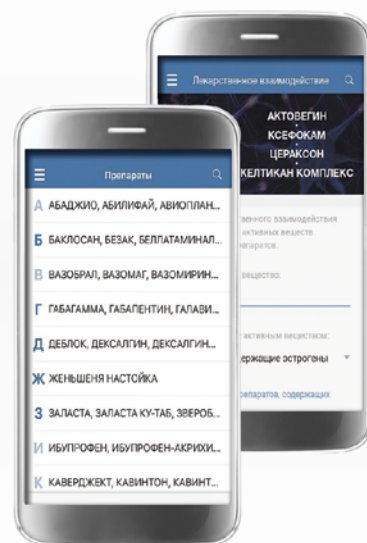
Мобильное приложение VIDAL Неврология -

- Полные описания препаратов, используемых в неврологии
- Проверка лекарственного взаимодействия
- Описание активных веществ
- Указатель фармакологических групп
- Информация о производителях
- Новости медицины и фармации
- Удобный сквозной поиск по разделам приложения

Приложение не требует постоянного доступа к сети Интернет



Чтобы скачать приложение,
введите **VIDAL Неврология**
в поиске Apple Store или
Google Play или отсканируйте QR-код



www.vidal.ru

Зарегистрируйтесь на нашем сайте **www.vidal.ru**
и получите доступ к полезной информации
для специалистов:

- Полные тексты описаний лекарственных препаратов
- Бесплатное скачивание электронных справочников VIDAL
- Возможность использования мобильных приложений VIDAL
- Алгоритмы ведения пациентов для врачей различных специальностей
- Данные наиболее актуальных клинических исследований
- Рассылка новостей VIDAL, медицины, фармации и здравоохранения, анонсы мероприятий для специалистов



Инновации для жизни

В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова был успешно прооперирован недоношенный новорожденный весом всего 1600 г с гастрошизисом — дефектом брюшной стенки. С помощью инновационного инкубатора-трансформера в послеоперационном периоде удалось сохранить и поддержать лечебно-охранительный режим и максимально приблизить следующий этап операции. Операция состоялась в рамках программы апробации инновационного медицинского оборудования — инкубатора-трансформера нового поколения для выхаживания и терапии недоношенных новорожденных на базе Центра. По словам врача анестезиолога-реаниматолога отделения хирургии новорожденных отдела неонатологии и педиатрии, заведующего по клинической работе А.А. Бурова, глобальная цель апробации — объединить инновационные медицинские технологии с высокотехнологичной медицинской помощью, которая оказывается новорожденным с врожденными пороками развития.

За прошедший год в Национальном центре проведено более 350 операций новорожденным с врожденными пороками развития. Ряд операций, исходя из тяжести состояния ребенка, приходилось делать в инкубаторах предыдущих поколений в условиях реанимационного зала, когда невозможно было произвести транспортировку ребенка даже до операционной. В них, к примеру, не предусмотрен подогрев матрасиков и тепло подается сверху, что сильно усложняет условия работы для хирургов и требует дополнительных сил врачей-анестезиологов для поддержания температуры новорожденному во время операции. В результате апробации врачи надеются понять, насколько подобные, кажущиеся мелочами, вещи помогают успешному ведению детей в послеоперационном периоде. Например, крайне важно, чтобы при оказании помощи не прерывалась так называемая тепловая цепочка, чтобы можно было проводить все необходимые манипуляции в условиях одного инкубатора, не перекладывая ребенка. По словам А.А. Бурова, в Национальном медицинском исследовательском центре стремятся внедрять в повседневную практику решения, улучшающие работу, чтобы дети с врожденными пороками развития получали высококвалифицированную помощь перед, во время и после операции.

«Равная поддержка» помогает ВИЧ-инфицированным женщинам рожать здоровых детей

В России 40% инфицированных ВИЧ женщин узнают об этом во время беременности. При этом в России постоянно увеличивается количество беременных женщин, которые успешно прошли программу профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку и смогли родить здоровое потомство. Таковы данные исследования «Повышение приверженности лечению у женщин после рождения ребенка: проблемы и подходы». Результаты опроса были представлены на пресс-конференции в медицентре правительства Санкт-Петербурга, организованной Ассоциацией «Е.В.А.».

В рамках пресс-конференции также было объявлено о запуске проекта «Равная поддержка» и продолжении информационной кампании «Мама в курсе». Эти активности направлены на поддержку ВИЧ-положительных беременных и женщин с маленькими детьми в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Современная терапия ВИЧ помогает женщинам рожать здоровых детей и вести обычный образ жизни. Для многих принятие своего нового статуса бывает сложным, не всем понятно, зачем получать лечение. В этот момент женщины нуждаются в помощи и поддержке, которая поможет им выбрать правильный путь. С. Ю. Семикова, заместитель главного врача по организационно-методической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИДом

и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, считает, что работающие в таких организациях равные консультанты — то есть ВИЧ-положительные женщины, которые в своем статусе прошли путь от беременности до родов, «зачастую выполняют функцию «моста» между пациентом и медицинским учреждением, также помогают женщине принять свой диагноз и предостерегают от необдуманных решений».

Равный консультант Ассоциации «Е.В.А.» О.М. Еремеева подробно рассказала о работе проекта «Равная поддержка», в рамках которого оказывается помощь ВИЧ-положительным женщинам в больницах и родильных домах Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Консультант общается с пациентками на самые важные для них темы: приема АРВ-терапии, беременности и родов, может дать ответ, куда отправиться матери и ребенку, если после больницы в силу разных причин, в том числе и из-за домашнего насилия, женщине некуда пойти. Также консультант информирует о социальных льготах, например, как оформить то или иное пособие.

Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации

Стартовала работа по созданию «Регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации» — исследования, организованного «Российским Респираторным Обществом» (РРО) при поддержке биофармацевтической компании «АстраЗенека».

А.С. Белевский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, председатель Московского отделения РРО: «В последние годы происходит безусловный прогресс в области диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА), однако не теряет своей актуальности ряд вопросов терапии, в особенности касающихся проблемы достижения контроля над заболеванием. При недостаточно эффективном лечении БА может значительно снижать качество жизни пациентов, а в ряде случаев приводить к госпитализации в отделение интенсивной терапии и даже становиться причиной смерти. Особенно остро стоит вопрос диагностики и лечения тяжелой БА (ТБА). Рост заболеваемости и затрат на лечение приводит к увеличению бремени этой болезни для бюджета здравоохранения и самих пациентов, что делает ее серьезной медицинской и социальной проблемой».

В связи с отсутствием в России данных об истинном уровне заболеваемости ТБА Межрегиональная общественная организация РРО выступила с инициативой о создании регистра пациентов в формате проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. Проект получил название «Регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации». Главными исследователями проекта стали д.м.н., профессор А.С. Белевский, заведующий кафедрой пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, председатель Московского отделения РРО, и д.м.н. Н.М. Ненашева, профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО Российская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ.

Н.М. Ненашева: «Знание реальной распространенности ТБА в РФ позволит оценить масштаб проблемы тяжелой астмы и осуществить фенотип-специфическую терапию пациентов не только на основании клинических, но и биологических маркеров, в том числе таргетную терапию препаратами моноклональных антител, для того чтобы повысить качество жизни больных и избежать неоправданных затрат».

Основные цели регистра: создание единой автоматизированной системы мониторинга лечения пациентов с ТБА и объединение региональных специалистов в рамках борьбы с данным заболеванием в РФ; описание популяции пациентов с ТБА, а также разделение на подгруппы по возрасту, полу, тяжести заболевания, частоте обострений, сопутствующим заболеваниям; анализ фенотипов и подходов к лечению пациентов с ТБА в условиях российской системы здравоохранения.

Острые тонзиллофарингиты — взгляд инфекциониста

А. А. Плоскирева, доктор медицинских наук, профессор

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к терапии острых тонзиллофарингитов в зависимости от этиологии заболевания. Уделено внимание местным средствам лечения острых тонзиллофарингитов. Приведены клинические случаи.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, антимикробная терапия, препарат местного действия.

Acute tonsillopharyngitis — view of infectiologist

A. A. Ploskireva

Abstract. Approaches to the therapy of acute tonsillopharyngitis, depending on the etiology of the disease, were considered. Special attention was paid to topical remedies for treatment of acute tonsillopharyngitis. Clinical cases were given.

Keywords: tonsillopharyngitis, antimicrobial therapy, topical preparation.

Острые инфекции верхних дыхательных путей относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям человека. В 2017 г. общая заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) составила 21738,0 случаев заболевания на 100 тысяч человек, что на 0,2% больше, чем по данным за 2016 г. При этом 73,1% среди всех зарегистрированных случаев ОРИ приходится на детей в возрасте до 17 лет, у которых регистрируется 81056,75 случая на 100 тысяч населения — на каждые 5 детей приходится 4 случая заболевания [1].

Одним из ведущих клинических проявлений ОРИ является развитие воспалительного процесса в тканях глотки и миндалин, что в медицинской литературе описывается терминами «острый фарингит» и «тонзиллит». Общность этиологии и клинических проявлений острых тонзиллита и фарингита позволяет объединить оба термина в один — «острый тонзиллофарингит», который в настоящее время становится наиболее часто используемым в медицинском сообществе, несмотря на его отсутствие в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Он более точно отражает распространенность воспалительных изменений глоточного кольца [2]. В этой связи согласно МКБ-10 классифицировать диагнозы острых тонзиллита и фарингита можно следующим образом:

- J02.0 Острый стрептококковый фарингит.
- J02.8 Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями.
- J02.9 Острый фарингит неуточненный.
- J03.0 Острый стрептококковый тонзиллит (ангина).
- J03.8 Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями.
- J03.9 Острый тонзиллит неуточненный [3].

В обсуждаемой в настоящее время Международной классификации болезней 11-го пересмотра сохраняется дифференциация диагнозов на острые тонзиллит и фарингит [4].

Наиболее частыми этиологическими факторами острых тонзиллофарингитов являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус), вирусы герпеса (Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус), энтеровирусы (вирусы Коксаки). К значимым бактериальным возбудителям относится бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Однако определенное место в этиологической структуре острых тонзиллофарингитов занимают стрептококки других групп (С, G), пневмококк, *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydothila pneumoniae* [5].

Фарингоскопическая классификация острых тонзиллофарингитов Б. С. Преображенского сохраняет свою актуальность при описании *status localis* и включает в себя катаральную, фолликулярную, лакунарную, фибринозную, герпетическую, флегмонозную (интратонзиллярный абсцесс), язвенно-некротическую и смешанную формы [6].

Острые тонзиллофарингиты могут быть самостоятельным заболеванием (первичные) или клиническим проявлением других заболеваний — инфекционных (скарлатина, дифтерия и т. д.), гематологических (агранулоцитоз, гемобластоз) [7, 8].

Общность клинических проявлений острых тонзиллофарингитов различной этиологии (боль в горле, лихорадка, симптомы интоксикации, реакция регионарных лимфатических узлов) в дебюте заболевания нередко создает определенные диагностические трудности. Данный факт наглядно демонстрирует клинический пример 1.

Клинический пример 1

Пациентка (В.О.В., 16 лет) поступила в инфекционное отделение 31 июля 2016 г. с направляющим диагнозом «острый тонзиллит неуточненный, левосторонний подчелюстной лимфаденит» и жалобами на повышение температуры тела, боль в горле, вялость, слабость.

Anamnesis morbi. Острое начало заболевания за сутки до поступления в стационар с повышения температуры до 39,6 °С, появления вялости, слабости, болей в горле, отека подкожно-жировой клетчатки лица и шеи слева.



Рис. 1. Поражение миндалин и задней стенки глотки



Рис. 2. Гипертрофический гингивит

Status praesens. Состояние при поступлении тяжелое. Выраженный интоксикационный синдром. Температура тела 39,1 °С. Выраженный двухсторонний отек лица и шеи, безболезненный при пальпации, тестовой консистенции, в течение 2 суток спустившийся на верхнюю часть грудной клетки. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. ЧСС 94 уд./мин, АД 110/60 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень у края реберной дуги по среднеключичной линии, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Моча светлая. Стул в отделении оформленный.

Status localis. Односторонние налеты на миндалинах пленчатого характера серовато-белесоватого цвета, при отделении не дающие кровоточащую поверхность, клинические признаки острого фарингита (рис. 1). Гипертрофический гингивит (рис. 2).

Лабораторное обследование при поступлении: гемоглобин 159 г/л, лейкоциты $16,4 \times 10^9$ /мл, лейкоцитарная формула: метамиелоциты 1%, п/я 21%, с/я 60%, моноциты 2%, лимфоциты 15%, эозинофилы 1%, СОЭ 24 мм/час.

Детальный анализ эпидемиологического анамнеза — пациент доставлен из очага массового падежа скота (олени), за 3–5 дней до заболевания со слов больной «вытаскивала зубами жилы» из туши погибшего животного с целью приготовления нитей для шитья, а также проведенная этиологическая диагностика (исключение таких инфекционных заболеваний, как дифтерия, туляремия, обнаружение методом ПЦР анти-

гена *Bacillus anthracis* (мазок со слизистых полости рта)) позволили поставить диагноз: «сибирская язва, орофарингеальная форма, тяжелая форма».

Наиболее часто этиологическими факторами острых тонзиллофарингитов являются вирусы: вирус Эпштейна–Барр, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы Коксаки, аденовирусы, герпесвирусы [9].

Клиническая картина вирусных острых тонзиллофарингитов характеризуется непатогномоничными общими симптомами: лихорадка (от субфебрильной до гипертермии), интоксикационным синдромом (общая слабость, головная боль, снижение аппетита и др.), болью в горле, увеличением шейных лимфоузлов. В *status localis* отмечаются гиперемия зева, отечность миндалин. Отличительными особенностями клинической картины острых тонзиллофарингитов вирусной этиологии является наличие катарального синдрома, конъюнктивита и катаральный характер налетов на миндалинах [10].

ВЭБ-инфекция является одной из наиболее значимых в этиологической структуре острых тонзиллофарингитов, особенно у детей и лиц молодого возраста. Особенности клинических проявлений данной инфекции наглядно демонстрирует клинический пример 2.

Клинический пример 2

Пациент (В.А.А., 6 лет, пол мужской) поступает с жалобами на повышение температуры тела до 39,8 °С, боль в горле и при глотании, слабость, выраженное затруднение носового дыхания. На фоне лихорадки отмечались кратковременные судороги, сопровождавшиеся развитием спутанного сознания.

Anamnesis vitae. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Первых срочных родов. Родился доношенный массой тела 3150 г. Грудное вскармливание продолжалось до 8 месяцев. Отклонений в темпах роста и развития зафиксировано не было. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции (2–3 раза в год). На учете у специалистов не состоит.

Anamnesis morbi. Заболел остро за сутки до поступления с появлением слабости, снижения аппетита, повышения температуры тела до 38,0 °С. В течение суток лихорадка возросла, снижалась незначительно при назначении НПВС, присоединились боли в горле, затруднение носового дыхания. Осмотрен участковым врачом, обнаружены налеты на миндалинах фибринового характера, выраженная лимфаденопатия шейных лимфоузлов, увеличение подмышечных и паховых лимфоузлов. На догоспитальном этапе назначен амоксициллин с клавулановой кислотой. Доставлен в стационар в связи с развитием фебрильных судорог.

Status praesens. Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Отмечается выраженная слабость, вялость. Температура тела 39,5 °С, ЧСС 118 уд./мин, АД 100/60 мм рт. ст., ЧДД 24 в минуту. Кожные покровы умеренной бледности, влажность удовлетворительная, сыпи нет. Носовое дыхание значительно затруднено, отделяемого из носа нет. Зев гиперемирован, миндалины увеличены, смыкаются, налеты нитевидные фибриновые. Лимфоузлы подчелюстные, передние шейные, подмышечные, паховые увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание проводится во все отделы. Хрипов нет. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный в мезогастрii. Печень у края реберной дуги по среднеключичной линии, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Моча светлая. Стул в отделении однократно, оформленный.

Лабораторная этиологическая диагностика. ПЦР (кровь, мазок из ротоглотки) — обнаружены ВЭБ и вирус герпеса человека (ВГЧ) VI типа.

Диагноз: сочетанные ВЭБ и ВГЧ VI инфекции.

При Эпштейна–Барр острых тонзиллофарингитах, как и при тонзиллофарингитах другой этиологии, отмечается острое начало, фебрильная лихорадка, выраженный интоксикационный синдром. Отличительными особенностями являются наличие затруднения носового дыхания без отделяемого из носовых ходов за счет отека лимфоидной ткани, увеличение всех групп шейных лимфоузлов, поверхностный фибриновый налет на миндалинах, гепатоспленомегалия (которая развивается постепенно и в первые сутки заболевания может не определяться). При лабораторном обследовании могут быть лейкоцитоз или лейкопения, характерны лимфоцитоз, моноцитоз, однако наличие атипичных мононуклеаров диагностируется только у 83% больных и также может не определяться в дебюте инфекции. В приведенном выше клиническом примере участковым врачом в дебюте инфекции не было учтено наличие у пациента выраженной заложенности носа без отделяемого, лимфаденопатии и характерных изменений миндалин, что привело к необоснованному назначению антибактериальной терапии. Развитие у пациента судорожного синдрома можно объяснить сочетанным течением инфекции — ВЭБ и ВГЧ VI [11].

Энтеровирусные инфекции нередко становятся причиной обращения к врачу с жалобами на боли в горле, что требует проведения дифференциальной диагностики с острыми тонзиллофарингитами другой этиологии. Для энтеровирусной инфекции характерны острый подъем температуры тела до 39 °С и более, наличие дисфагии, болей в горле, повышенной саливации и поражение ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). В *status localis* отмечаются характерные изменения — герпангина — проявляющиеся высыпаниями на передних дужках неба, миндалинах, языке и задней стенке глотки в виде мелких папул 1–2 мм с красным венчиком, трансформирующиеся в несливающиеся между собой пузырьки с прозрачным содержимым, которые в течение 24–48 ч вскрываются с образованием эрозий. Данная инфекция более характерна для детей раннего возраста [12].

Наличие сыпи на коже и слизистых оболочках у пациента требует исключения таких инфекционных заболеваний, как корь, скарлатина, краснуха, при которых одним из клинических проявлений является острый тонзиллофарингит [13].

Среди бактериальных инфекций в этиологии острых тонзиллофарингитов наиболее значимыми являются вызванные БГСА [2].

Клиническими особенностями БГСА острого тонзиллофарингита (БГСА-ТФ) являются острое начало с лихорадкой и головной болью, выраженная боль в горле, яркая гиперемия миндалин и задней стенки глотки, на миндалинах отмечаются гнойные налеты на фоне отека миндалин и языка. Не характерны для данной инфекции наличие ринита, кашля, симптомов ларингита, конъюнктивита, стоматита, диареи [10].

Верификация БГСА-ТФ важна в дебюте инфекции, так как диктует необходимость решения вопроса назначения системной антибактериальной терапии, важность своевременного назначения которой демонстрирует клинический пример 3.

Клинический пример 3

Пациент (4 года, пол женский) поступает с жалобами на гиперкинезы, статокординационные нарушения.

Anamnesis vitae. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Первых срочных родов. Родилась доношенной. Искусственное вскармливание с возраста 1 месяц (адап-

тированная молочная смесь). Рост и развитие соответствовали возрасту. На учете у специалистов не состоит.

Anamnesis morbi. Со слов родителей, за 3 недели до появления настоящих жалоб ребенок перенес острый тонзиллофарингит. За медицинской помощью не обращался. Этиологическая диагностика не осуществлялась. Системная антибактериальная терапия не проводилась. В лечении использовались средства фитотерапии и симптоматические лекарственные средства.

Status praesens. Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Отмечаются умеренные слабость, вялость. Температура тела 37,0 °С, ЧСС 100 уд./мин, АД 90/60 мм рт. ст., ЧДД 24 в минуту. Кожные покровы обычного цвета, влажность удовлетворительная, сыпи нет. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носа нет. Миндалины не увеличены, налетов нет. Видимые слизистые полости рта без патологии. Язык: чистый, налетов нет. Лимфоузлы подчелюстные незначительно увеличены, безболезненны при пальпации, не спаяны между собой и окружающими тканями; передние шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. У ребенка отмечается избыточная масса тела (87-й процентиль). Моча светлая. Стул оформленный (со слов родителей).

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальные симптомы отсутствуют. При одевании, приеме пищи, игре и ходьбе у ребенка отмечаются хаотичные, произвольные, не стереотипные, нерегулярные, быстрые движения, захватывающие преимущественно проксимальные отделы конечностей, затрудняющие координацию действий пациента, усиливающиеся во время эмоционального напряжения. Неустойчивость в пробе Ромберга. Выполнение пальце-носовой и пяточно-коленной проб затруднено из-за гиперкинезов. Болевая, температурная, тактильная, проприоцептивная чувствительность не нарушена. Рефлексы снижены и неравномерны, наблюдается положительный симптом Гордона-2 (при вызывании коленного рефлекса наблюдается более продолжительное, чем у здорового, разгибание голени).

Лабораторная диагностика: повышение титров антистрептолизина-О (280 ЕД/мл, норма до 100 ЕД/мл), СОЭ (22 мм/ч), С-реактивного белка (10 мг/л), лейкоцитоз ($19 \times 10^9/\text{л}$).

Диагноз: «Ревматическая хорея без вовлечения сердца (I02.9). Избыточная масса тела, конституционально-алиментарная форма».

Развитие постинфекционной ревматической хореи у данного пациента было связано с отсутствием этиотропной терапии острого тонзиллофарингита, вызванного БГСА, что подчеркивает значимость ранней диагностики данной инфекции.

В этой связи можно использовать клинические и лабораторные методы верификации диагноза. Клинически ранее широко использовалась таблица Centor [14], однако ввиду низкой специфичности и чувствительности в настоящее время международным сообществом рекомендованы критерии W.J. McIsaac [15]. Согласно данной шкале оценивается наличие любого из следующих критериев:

- налеты на миндалинах;
- увеличение передних шейных лимфоузлов;
- лихорадка;
- отсутствие кашля.

Наличие каждого из симптомов соответствует 1 баллу, 3 и более баллов свидетельствуют о высокой вероятности БГС-ТФ. По мнению ряда авторов данная шкала у взрослых

Таблица

Антибактериальная терапия острых БГСА-тонзиллофарингитов [39]

Антибиотик	Взрослые	Дети	Правила приема и способ введения	Длительность терапии, дни
Бензилпенициллин	0,5–1,0 × 4 раза в день	125–250 тыс. 2 раза в день	В/м	10
Феноксиметилпенициллин	0,5 × 3 раза в день	0,125–0,25 × 2–3 раза в день	<i>Per os</i> за 1 ч до еды	10
Амоксициллин	0,5 × 3 раза в день	30–60 мг/кг/сутки в 3 приема	<i>Per os</i> независимо от приема пищи	10
Спирамицин	3 млн МЕ × 2 раза	0,75–1,5 млн МЕ/10 кг/сутки в 2 приема	<i>Per os</i> независимо от приема пищи	10
Азитромицин	1-й день — 0,5 × 1 раз, затем 0,25 × 1 раз в день	1-й день — 10 мг/кг, затем 5 мг/кг 1 прием	<i>Per os</i> за 1 ч до еды	5
Рокситромицин	0,15 × 2 раза в день	5–8 мг/кг/сутки в 2 приема	<i>Per os</i> за 15 мин до еды	10
Кларитромицин	0,25 × 2 раза в день	15 мг/кг/сутки в 2 приема	<i>Per os</i> независимо от приема пищи	10
Эритромицин	0,5 × 4 раза в день	40–50 мг/кг/сутки в 3–4 приема	<i>Per os</i> за 1 ч до еды	10
Мидекамицин	0,4 × 3 раза в день	Старше 12 лет 0,4 × 3 раза в день	<i>Per os</i> до еды	10
Цефалексин	0,5 × 4 раза в день	50 мг/кг/сутки в 2 приема	<i>Per os</i> за 1 ч до еды	10
Цефадроксил	0,5 × 2 раза в день	30 мг/кг/сутки в 2 приема	<i>Per os</i> независимо от приема пищи	10

пациентов может помочь в принятии решения о назначении противомикробных препаратов, но не помогает в диагностике БГС-ТФ [2]. В этой связи актуальным для практического врача является возможность проведения лабораторной диагностики у постели больного, что можно реализовать с помощью стрептотеста [16].

При наличии локализованного безболезненного эрозивного образования, имеющего гладкую блестящую поверхность, ярко-красную окраску, округлую или овальную форму с невыраженным уплотнением у основания, необходимо исключать первичный период сифилиса. Лихорадочная реакция, интоксикационный синдром и реакция регионарных лимфатических узлов у таких больных могут отсутствовать.

Несмотря на то, что в 2017 г. в Российской Федерации случаев дифтерии зарегистрировано не было [1], рассматривая дифференциальную диагностику острых тонзиллофарингитов, необходимо исключать данную инфекцию, особенно учитывая текущую эпидемиологическую ситуацию в ряде стран [17]. Для дифтерии характерна лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, наличие тахикардии, боль в горле при глотании. При осмотре определяются запах ацетона изо рта, значительное увеличение шейных лимфоузлов и отек подкожной клетчатки шеи. Миндалины гиперемированы, отечны, покрыты сероватыми, сливными, плохо снимающимися налетами, которые распространяются на небные дужки и мягкое небо, а при удалении оставляют кровоточащую поверхность [18].

При развитии острого тонзиллофарингита чрезвычайно важно провести дифференциальный диагноз между бактериальной, в первую очередь стрептококковой, и вирусной инфекцией. В случае развития последней системная антибактериальная терапия не показана, а при бактериальных тонзиллитах вопрос назначения антибактериальных препаратов решается индивидуально, в зависимости от вероятности риска инфекции, вызванной БГСА. В случае доказанной или с высокой долей вероятности подозреваемой стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита у детей необходимо назначать системную антибактериальную терапию [19].

Рекомендации Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute of Health and Care Excellence, NICE) включают в себя показания к назначению антибактериальных

препаратов в случае развития системной бактериальной инфекции, при наличии осложнений (перитонзиллярный абсцесс), а также в случае наличия сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития осложнений [20].

Антибиотиками первого ряда при острых тонзиллофарингитах являются β-лактамы: пенициллины и цефалоспорины, так как отличаются высокой чувствительностью к ним БГСА и отсутствием резистентности (табл.) [21].

В настоящее время БГСА являются этиологической причиной острых тонзиллофарингитов от 5% до 15% во взрослой популяции и 20–30% — у детей [22]. В большинстве случаев наблюдается острый тонзиллофарингит не-БГСА-этиологии. Наиболее распространенной является вирусная этиология острого тонзиллофарингита, по данным ряда авторов она составляет от 70% до 90% [23–26].

Зачастую врачи общей практики, терапевты, педиатры назначают системные антибиотики широкого спектра еще до получения результатов бактериологического исследования. На практике такая гипердиагностика приводит к избыточному назначению антибиотиков — до 98% случаев (!) [27].

Следует особо подчеркнуть, что назначение антибактериальных препаратов требует рационального подхода и обязательного проведения дифференциальной диагностики. Неадекватно подобранная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса респираторного тракта приводит к дисбиозу верхних дыхательных путей, нарушению колонизационной резистентности биотопа, а в результате — к подавлению топического иммунитета, хронизации тонзиллитов и фарингитов, появлению очень трудных для лечения форм заболеваний [28]. Необоснованное применение системных антимикробных препаратов способствует развитию токсико-аллергических реакций, в частности при ВЭБ-инфекции, обуславливает рост числа антибиотикорезистентных штаммов и их распространение в популяции. Назначение системных антибиотиков всегда должно быть клинически оправданным и ограничено строгими медицинскими показаниями [29].

В случаях нестрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита, а также при БГСА-инфекционных процессах комплексно с системной антибактериальной терапией возможно топическое применение антимикробных препаратов. Целью местной терапии является быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома и других воспалительных явлений,

а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки.

В этой связи оправдано применение местной терапии в виде антисептических и антибактериальных средств для топического применения в полости рта и глотке [30].

Препараты для местной антимикробной терапии представлены на российском рынке в достаточно большом количестве и различных фармакологических формах (таблетки и леденцы для рассасывания, спреи, растворы для обработки слизистой).

Главными требованиями к наносимым на слизистую оболочку препаратам являются:

- широкий спектр антимикробного действия, желательны предусматривающий противовирусную и противогрибковую активность;
- отсутствие токсического эффекта и низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку и угнетающего действия на мукоцилиарный транспорт [31].

Действующими веществами в данных препаратах являются различные антисептические средства (граммицин С, хлоргексидин, гексетидин, бензидамин, тимол и его производные, спирты, препараты йода и др.), в том числе в сочетании с местными анестетиками (лидокаин, тетракаин, ментол), препараты на основе растительного сырья (экстракт ромашки и др.), а также содержащие факторы неспецифической противомикробной защиты (лизозим) и бактериальные лизаты. Каждая из лекарственных форм имеет свою терапевтическую нишу, однако практическому врачу необходимо

учитывать токсичность некоторых соединений (например, хлоргексидина), что диктует необходимость активного контроля схем применения препаратов пациентами [31]. Также при выборе местной терапии необходимо учитывать риски развития аллергических реакций (препараты на основе растительного сырья и продуктов пчеловодства), раздражающего действия (средства, содержащие йод) [32, 33].

Значимым для практического здравоохранения является наличие у местных средств лечения острых тонзиллофарингитов бактерицидного действия и влияния на биопленки микроорганизмов. Одними из средств, отвечающих всем требованиям, предъявляемым к наносимым на слизистую оболочку препаратам, и эффективно справляющихся с микроорганизмами в составе биопленок, являются препараты серии Граммидин: Граммидин нео, Граммидин детский, Граммидин нео с анестетиком, Граммидин спрей и Граммидин спрей детский.

Действующими веществами являются грамицидин С и цетилпиридиния хлорид. Грамицидин С является пептидным антибиотиком тиротрициновой группы. Он был выделен в 1942 г. Г.Ф.Гаузе и М.Г.Бражникова из штамма *Bacillus brevis*. Отличительной особенностью грамицидина С является циклическая структура белка, содержащая пять различных аминокислот. Спектр противомикробной активности включает грамположительные бактерии, в том числе стрептококки и стафилококки, некоторые грамотрицательные бактерии, грибковую микрофлору, а также возбудителей анаэробной инфекции. Микроорганизмы не развивают устойчивость к данному антибиотику [34, 35]. Механизм антибактериального действия грамицидина С заключается в образовании сети каналов в липидном бислое мембраны, что повышает про-

Граммидин® СПРЕЙ

Грамицидин С +
Цетилпиридиния хлорид



ЛП-004460



ЛП-004699

**ЕДИНСТВЕННЫЙ¹ СПРЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ, СОДЕРЖАЩИЙ
МЕСТНЫЙ АНТИБИОТИК + АНТИСЕПТИК**

Предназначен для²:

- Уменьшения воспаления
- Оказания противомикробного действия
- Смягчения неприятных ощущений в горле
- Облегчения глотания

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических специалистов

1. Государственный реестр лекарственных средств, данные на сентябрь 2018 г. grls.rosminzdrav.ru
2. Инструкция по медицинскому применению Граммидин® спрей дозированный для местного применения (регистрационный номер: ЛП-004460) и Граммидин® детский спрей дозированный для местного применения (регистрационный номер: ЛП-004699)

АО «Валента Фарм» 141101, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д.2. Тел.: 8 (495)933-48-62, факс.: 8(495)933-48-63



VALENTA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУИСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

нищаемость мембран микробной клетки и в конечном итоге приводит к ее гибели [36, 37].

Входящий в состав Граммицина цетилперидиния хлорид представляет собой катионовый сурфактант, оказывающий дестабилизирующее действие на мембраны микробной клетки. Для него доказано выраженное дестабилизирующее действие на биопленки патогенных микроорганизмов, что потенцирует антибактериальное действие грамицидина С. В исследованиях было показано, что обработка биопленки раствором цетилперидиния хлорида в концентрациях 0,05–0,5% приводит к гибели 90% бактерий и уменьшению толщины биопленки на 34,5–43,0% [38]. В Грамидин нео с анестетиком входит анестетик местного действия — оксibuпрокаина гидрохлорид.

Таким образом, острые тонзиллофарингиты требуют от врача исключения целого спектра инфекционных заболеваний и дифференцированного в зависимости от этиологии подхода к терапии. ■

Литература

- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–октябрь 2017 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 — (дата обращения 22.06.2018).
- Bartlett A., Bola S., Williams R. Acute tonsillitis and its complications: an overview // J R Nav Med Serv. 2015; 101 (1): 69–73.
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://xn-10-9cd8bl.com/J00-J99/J00-J06> (дата обращения 20.05.2018).
- Международная классификация болезней 11-го пересмотра. Заболевания верхних дыхательных путей (CA02–CA03.Z) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://icd11.ru/verhnh-dyhatelnyh-putei-mkb11/> (дата обращения 20.05.2018).
- Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. ESCMID Guideline for the Management of Acute Sore Throat // Clin. Microbiol. Infect. 2012. № 18 (Suppl. 1). P. 1–27.
- Ляшенко Ю. И. Стрептококковые болезни. Дифтерия: руководство по инфекционным болезням. СПб: Фолиант, 2003. Ч. 1. С. 146–165, 197–207.
- Балабанова Р. М., Гришаева Т. П. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита // Справочник поликлинического врача. 2005. С. 17–19.
- Финогеев Ю. П., Павлович Д. А., Захаренко С. М., Крумгольц В. Ф. Острые тонзиллиты у инфекционных больных // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3. № 4. С. 84–91.
- Sidell D., Shapiro N. L. Acute tonsillitis // Infect Disord Drug Targets. 2012, Aug; 12 (4): 271–276.
- Бакрадзе М. Д., Дарманиян А. С. Дифференциальная диагностика острых бактериальных и вирусных тонзиллитов у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. № 2. С. 56–61.
- Никольский М. А., Радый М. В. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики и педиатрии. 2012. Т. 4. № 4. С. 46–48.
- Douglas R. M., Miles H., Hansman D., Fadejevs A., Moore B., Bollen M. D. Acute tonsillitis in children: microbial pathogens in relation to age // Pathology. 1984, Jan; 16 (1): 79–82.
- Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей. М.: Медицина, 1985. 298 с.
- Centor R. M., Witherspoon J. M., Dalton H. P. et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room // Medical Decision Making. 1981; 1 (3): 239–246.
- McIsaac W. J., White D., Tannenbaum D., Low D. E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat // CMAJ. 1998, 13; 158 (1): 75–83.
- Краснова Е. И. Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике — проблема и пути решения // Лечащий Врач. 2011. № 8. С. 68–74.
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rospotrebnadzor.ru> (дата обращения 20.05.2018).
- Беляева Н. М., Турьянов М. Х., Царегородцев А. Д. и др. Дифтерия. СПб: Нестор-История, 2012. 254 с.
- Баранов А. А., Лобзин Ю. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым тонзиллитом. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/2017/03/ot.pdf> (дата обращения 20.05.2018).
- National Institute of Health and Care Excellence. NICE Clinical Guideline 69: Respiratory tract infections — antibiotic prescribing. London; 2008. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/evidence/full-guideline-196853293> (дата обращения 20.05.2018).
- Пискунов Г. З., Ангомова И. Б. Острый тонзиллофарингит // Лечащий Врач. 2007. № 2. С. 70–75.
- Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации / Под ред. Н. А. Дайхеса. М., 2014.
- Цветков Э. А. Адено tonsиллиты и их осложнения у детей. Лимфоэпиталиальное глоточное кольцо в норме и патологии. СПб: ЭЛБИ, 2003. 131 с.
- Brook I., Dohar J. E. Management of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children // J. Fam. Pract. 2006. № 55 (12). P. 1–11.
- Sun J., Keh-Gong W., Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2002. № 65 (5). P. 212–217.
- Cheng C. C., Huang L. M., Kao C. L. et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004–2005 // Eur. J. Pediatr. 2007. Sep. 18. [Epub. ahead of print].
- Дарманиян А. С., Бакрадзе М. Д. Проблема острого тонзиллита в детском возрасте // Медицинский совет. 2013, № 1, с. 69–72.
- Карпова Е. П., Рылов А. Л. Комплексный подход к лечению тонзиллофарингитов // Мед. вестник. 2014, № 26, с. 675.
- Никифорова Г. Н., Петрова Е. И. Воспалительные заболевания глотки — возможности топической этиопатогенетической терапии // Фарматека. 2017; 31–34.
- Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1505н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.03.2013 N 27815).
- Лопатин А. С. Местные антимикробные препараты в лечении инфекций верхних дыхательных путей // Клин., антибактериал. химиотерапия. 2000. Т. 2, № 2. С. 52–57.
- Туровский А. Б., Талалайко Ю. В., Изотова Г. Н., Захарова А. Ф., Киселева О. А., Чумакова П. Л. Острый тонзиллофарингит // Русский медицинский журнал. 2009. № 19. С. 1245–1249.
- Кунельская Н. Л., Туровский А. Б., Кузнецова Ю. С. Ангины: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2010. № 7. С. 438.
- Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. М.: Издательство МГУ, Наука, 2004. 528 с.
- Kondejewski L. H., Farmer S. W., Wishart D. S., Hancock R. E. W., Hodges R. S. Gramicidin S is active against both gram-positive and gram-negative bacteria // Int. J. Pept. Protein Res. 1996. 47: 460–466.
- Островский Д. Н., Булгакова В. Г., Вострокнутова Г. Н. и др. Механизм взаимодействия грамицидина С с бактериальными мембранами // Проблемы изыскания и биотехнологии новых антибиотиков. М., 1982. С. 72–72.
- Nelson J. W., Zhou Z., Breaker R. R. Gramicidin D enhances the antibacterial activity of fluoride // Bioorg Med Chem Lett. 2014, Jul 1; 24 (13): 2969–2971. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.03.061. Epub 2014 Mar 28.
- Nance W. C., Dowd S. E., Samarian D., Chludzinski J., Delli J., Battista J., Rickard A. H. A high-throughput microfluidic dental plaque biofilm system to visualize and quantify the effect of antimicrobials // J Antimicrob Chemother. 2013, Nov; 68 (11): 2550–2560. DOI: 10.1093/jac/dkt211. Epub 2013 Jun 25.
- Проблемы ведения больных со стрептококковыми инфекциями в общеврачебной практике / Состав. А. Н. Калягин. Под ред. Ю. А. Горяева. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2006. 34 с.

Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: лечить или не лечить?

О. И. Симонова*,¹, доктор медицинских наук, профессор
К. А. Иконникова**

* ФГАУ НМИЦ ЗД МЗ РФ, Москва

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

Резюме. В статье обсуждаются методы терапевтического воздействия при нарушениях транспорта слизи и улучшения дренажных функций дыхательных путей при острых респираторных инфекциях у детей. Рассмотрен механизм действия ацетилцистеина при лечении острых воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, кашель, лечение, муколитики, ацетилцистеин, мукоактивные вещества.

Cough in children with acute respiratory infections: to treat or not to treat?

O. I. Simonova, K. A. Ikonnikova

Abstract. The article discusses the methods of therapeutic influence in the case of transport disorders and improvement of the drainage functions of the respiratory tract in acute respiratory infections in children. The mechanism of action of acetylcysteine in the treatment of acute inflammatory diseases of the respiratory tract in children is considered.

Keywords: children, acute respiratory infection, cough, treatment, mucolytics, acetylcysteine, mycoactive substances.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются самыми частыми заболеваниями дыхательной системы у детей, которые доставляют много неприятностей не только больному и его родителям, но и лечащему врачу. Кашель, как самый частый симптом инфекционного воспаления слизистых дыхательных путей, значительно ухудшает самочувствие ребенка и заставляет педиатра принимать решение: лечить или не лечить.

Но правильно выбрать лекарственное средство, которое влияет на кашель, не так-то просто, особенно у детей. Препаратов, влияющих на кашель, в арсенале практикующего врача сегодня очень много. Каждое средство имеет различные механизмы действия и точки прило-

жения. К тому же в детском возрасте всегда надо учитывать анатомо-физиологические особенности развития детского организма, которые могут как снижать действие препарата, так и чрезмерно усиливать его эффекты. Поэтому прежде всего перед тем, как выбрать препарат, надо строго продумать и оценить клиническую ситуацию, уточнить причину кашля, обратить внимание на особенности течения заболевания и особенности физиологии конкретного ребенка.

Для педиатра всегда важным критерием выбора является безопасность препарата. Противопоказания и побочные эффекты лекарственного средства обычно довольно подробно прописываются ответственными производителями в аннотации. Но безопасность лекарственного средства зависит не только от самого препарата, но и от уместности его назначения и всего комплекса проводимых медицинских мероприятий. Назначая

лекарство не вовремя, не по показаниям, не в адекватной дозировке, с нарушениями инструкции, врач может нанести вред ребенку и усугубить течение болезни.

В момент любого респираторного эпизода два тесно связанных механизма очищения дыхательных путей от вязкой инфицированной слизи — мукоцилиарный клиренс и кашель — играют ведущую роль в патогенезе заболевания и скором выздоровлении. Работа мерцательного эпителия всегда нарушается при ОРИ из-за повышенной вязкости слизи, которая блокирует активную работу ресничек.

Слизь и мокрота

Нормальная слизь — это трахеобронхиальный секрет, который продуцируют железы трахеи и крупных бронхов. Слизь в своем составе содержит клеточные элементы: альвеолярные макрофаги, лимфоциты, гидрофильные сиаломуцины.

¹ Контактная информация:
oisimonova@mail.ru

Классификация мукоактивных средств по механизму действия

Муколитики (разжижение вязкого секрета)	Мукорегуляторы (изменение состава продуцируемого секрета)	Мукокинетики (стимуляция активности мерцательного эпителия)	Отхаркивающие (рефлекторная и резорбтивная стимуляция секреции и перистальтики)
Классические: Ацетилцистеин Эрдостеин	Карбоцистеин Лизиновая соль карбоцистеина	Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин Фитопрепараты
Пептидные: Дорназа альфа		Комбинированные препараты: Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин	
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием			
Глюкокортикостероиды, бронхолитики, сурфактант, релиз-активные препараты, макролиды и др.			

Мокрота — это патологическая слизь. Она продуцируется в трахеобронхиальном дереве, но в нее добавляются также примеси слюны, секрет слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. В состав мокроты входят гидрофобные фукумуцины [1].

Кашель, как природный защитный рефлекс, рассматривается в данной ситуации как необходимый механизм очищения дыхательных путей. Эффективность кашля в такой момент зависит от реологических свойств (вязкость, эластичность и адгезия) слизи. Разжижая слизь, мы восстанавливаем работу мукоцилиарного транспорта и переводим кашель из сухого малопродуктивного во влажный продуктивный. Чем раньше, т. е. в первые часы ОРИ, обеспечить хорошее влажное откашливание, тем лучше для больного. В противном случае снижается не только дренажная функция легких, но и продукция секреторного IgA, лизоцима, интерферона и лактоферрина. Микробная и грибковая флора присоединяется быстро. Поэтому своевременная санация дыхательных путей с помощью эффективного откашливания очень важна.

Но в детском возрасте это составляет определенную проблему. Кашель у детей зачастую просто неэффективный. И для этого есть свои причины: несовершенство кашлевого рефлекса (так как полноценный кашлевой рефлекс у детей формируется только к 5–6 годам), низкая частота биения ресничек мерцательного эпителия на слизистой респираторного тракта, трудности прохождения мокроты по бронхиальному дереву, недостаточность сокращения самих бронхиол, к тому же детское дыхание довольно

поверхностно, вязкость слизи изначально очень высокая, дыхательные пути узкие и короткие (поэтому быстро развивается бронхиальная непроходимость).

Исходя из этого, педиатру чрезвычайно важно помнить, что применение средств, подавляющих кашлевой рефлекс в момент ОРИ, категорически противопоказано, особенно у детей в младшем возрасте, а также ограничено использование так называемых отхаркивающих средств растительного происхождения, которые не только вызывают рвотный рефлекс, но и значительно увеличивают объем мокроты, что приводит к ее застою (развивается мукостаз), затем неизбежно реинфицирование слизистой дыхательных путей, а в некоторых случаях — даже аспирация [2–6].

Дискуссии по поводу кашля постоянно продолжаются в медицинском сообществе. И это совершенно правильно. У педиатров и терапевтов, аллергологов и пульмонологов, у хирургов и оториноларингологов должны быть разные подходы к терапевтической ситуации, связанной с кашлем. Причин возникновения кашля очень много, что требует индивидуального этиотропного подхода и персонального решения задачи.

Муколитики являются наиболее перспективной группой препаратов для терапии кашля в педиатрической практике и могут широко использоваться при лечении острых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Назначение муколитиков показано также при риносинуситах и аденоидитах, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета. Муколитики являются

высокоэффективными препаратами от кашля с эфферентным периферическим действием. Муколитические лекарственные средства направлены на разжижение мокроты в результате прямого или опосредованного воздействия компонентов препарата на трахеобронхиальный секрет и/или слизистые респираторного тракта и показаны при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся малопродуктивным и продуктивным кашлем с густой, вязкой, трудноотделяющейся мокротой.

Одна химическая формула, но несколько механизмов действия

Существует много различных классификаций средств, которые влияют на кашель. Для практикующего врача очень удобной классификацией является разделение этой группы препаратов по механизму их действия (табл.). Важно также понимать, что у одного и того же препарата, на основе одной конкретной молекулы, имеется одновременно несколько разнонаправленных химических свойств, т. е. несколько механизмов действия. Эти знания практикующий врач и должен использовать при выборе препарата. Выбор медикамента по механизму его действия оправдан с точки зрения понимания патогенеза болезни и реализации задачи и цели назначения препарата. Важно знать, что у каждого средства присутствуют в различной степени как муколитические свойства, так и мукорегулирующие, мукокинетические и откашливающие.

В момент ОРИ в детском возрасте муколитическое средство составляет только часть комплекса патогенети-

ческой медикаментозной коррекции, направленной на быстрое выздоровление, задачей которого является восстановление работы мукоцилиарного транспорта, перевод малопродуктивного сухого кашля в продуктивный влажный, создание условия эффективного дренажа и экспекторации мокроты и в конечном итоге — купирование кашля.

Сегодня в педиатрической практике из мукоактивных препаратов разрешены для применения: амброксола гидрохлорид, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, а также бромгексин.

В центре внимания — молекула ацетилцистеина и ее возможности при ОРИ у детей

Ацетилцистеин является прямым неферментным муколитиком, который способен разжижать вязкий секрет как в нижних дыхательных путях, так и в верхних (ЛОР-органах). Уровень его безопасности и эффективности довольно высокий, как было доказано в современных многочисленных исследованиях за рубежом и в России [7]. Его рекомендуют применять с первого дня кашля при ОРИ, в частности у детей с 2-летнего возраста, как стартовый препарат.

Являясь муколитиком, он обладает еще и антиоксидантным действием, как предшественник глутатиона, т.е. он уменьшает воспаление слизистой дыхательных путей. И что очень важно — защищает ее в этот момент от повреждающего воздействия свободных радикалов. Доказано, что ацетилцистеин является мощным антиоксидантом, с прямым и непрямым действием, даже в очень низких концентрациях [8–11]. При этом, вопреки некоторым мнениям, ацетилцистеин не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима [12], что также показано во многих исследованиях на эту тему. В отличие от отхаркивающих препаратов, ацетилцистеин не вызывает увеличения объема мокроты и не усиливает рвотный рефлекс [6, 13].

Важным практическим свойством ацетилцистеина является его разрушительное влияние на биопленки бактерий и грибов в момент как остро-

го респираторного эпизода, так и при хронических бронхитах [5, 13–16].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлена способность ацетилцистеина уменьшать адгезию многих возбудителей респираторных инфекций к слизистым оболочкам дыхательных путей, а также его прямое разрушающее действие на внеклеточный матрикс. Это позволяет рассматривать ацетилцистеин в качестве перспективного не антибактериального компонента терапии инфекций, ассоциированных с образованием биопленок [17–19]. Существует мнение, что при остром риносинусите у детей применение ацетилцистеина уменьшает вероятность бактериальной колонизации, вследствие чего снижается вероятность развития бактериальных осложнений и хронизации процесса [20]. Есть данные о том, что ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотиков в слизистую оболочку бронхиального дерева, усиливает их терапевтический эффект. Серия исследований, опубликованная в 2016 г., демонстрирует отсутствие антагонизма между ацетилцистеином и большинством антибиотиков, используемых для терапии респираторных инфекций, при одновременном применении [21]. Следовательно, ацетилцистеин может быть назначен при необходимости лечения бактериальных осложнений ОРИ, но необходимо учесть: следует соблюдать 2-часовой интервал между пероральным приемом антибиотиков и приемом ацетилцистеина в целях исключения возможного взаимодействия с тиоловой группой [22, 23].

Дебаты среди медиков вызывают сравнение двух молекул: амброксола и ацетилцистеина, именно они чаще применяются на практике. В сравнении их с бромгексином клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность не только при ОРИ, но и у пациентов с постоянным мукостазом на фоне хронического бронхита. А ацетилцистеин имеет самый быстрый клинический эффект уже на вторые сутки от начала заболевания [24]. Отличительной особенностью данной молекулы от других является наличие свободной сульфгидрильной группы (SH), которая и обуславливает не только

муколитический эффект, но и антиоксидантный и противовоспалительный [6, 25–29]. Противовоспалительный механизм у ацетилцистеина сложный и имеет несколько путей: за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ; снижая высвобождение тиоредоксина и глутаредоксина, можно уменьшить связывание провоспалительного ядерного фактора κ B (NF- κ B) с ДНК клетки. Сегодня изучается также NF- κ B-влияние ацетилцистеина и на другие провоспалительные пути, такие как p38, ERK1/2, SAPK/JNK, c-Jun и c-Fos [30, 31].

Длительность курса терапии ацетилцистеином зависит от клинической ситуации. Каких-либо строгих ограничений не существует. Например, при ОРИ муколитик назначается на короткий промежуток времени: 5–7 дней, до исчезновения симптомов кашля, но может быть назначен и на более длительный срок при необходимости. При хронических болезнях легких — это препарат базисной терапии и назначается пожизненно [25, 32].

Назначая муколитик, рекомендуется проговорить с родителями ребенка про методы дренажа бронхиального дерева. Обсудить, как правильно откашливать мокроту. Методы откашливания (кинезитерапии) разные. Поэтому врач должен порекомендовать именно тот, который подходит в данной семье и конкретному пациенту. Игнорируя данный немедикаментозный путь воздействия в момент респираторного эпизода, как острого, так и хронического, мы снижаем действие муколитиков, затягиваем дни выздоровления, что абсолютно недопустимо. Все муколитики с учетом последующего дренажа бронхиального дерева назначаются до 18:00 и, с целью дегидратации, с большим количеством жидкости для усиления муколитического эффекта [25, 32–34].

Таким образом, ацетилцистеин довольно хорошо изучен на сегодняшний день, что доказано в клинических зарубежных и российских исследованиях. Он эффективен как препарат комплексного действия и имеет высокий уровень безопасности [35]. Можно выделить несколько важных практических моментов для выбора ацетилцистеина в педиатрической практике:

- Ацетилцистеин безопасен для применения у детей с двух лет.
- Ацетилцистеин рекомендован как стартовый муколитик — может назначаться в первые часы и дни начала острого заболевания, при этом и на других стадиях заболевания он поможет решить задачу очищения дыхательных путей от вязкой мокроты.
- Ацетилцистеин назначается при поражении верхних (ринитах, синуситах и отитах) и нижних (острых и хронических бронхитах) дыхательных путей и ЛОР-органов.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что выбор мукоактивного препарата, который повлияет на кашель, — сложная задача, однако педиатры ее выполняют ежедневно множество раз. Несмотря на то, что в теории муколитической терапии есть определенные правила, подход к выбору препарата должен быть строго индивидуальным. Необходимо также учитывать особенности клинического эпизода (возраст ребенка, его анатомо-физиологические особенности и преморбидный фон) и патологического процесса, механизмы фармакологического действия конкретного муколитика. ■

Литература

1. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respir Care*. 2007. № 52 (9): 1176–1193.
2. Илькович М. М., Гембицкая Т. Е., Панина Н. Т. Фармакологическая коррекция нарушенного мукоцилиарного клиренса у больных острыми хроническими заболеваниями легких // *Пульмонология*. 2009. № 6: 101–106.
3. Зайцева О. В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // *РМЖ*. 2003. 1: 49.
4. Сорока Ю. А., Прохорова И. Н. Муколитическая терапия в педиатрической практике // *Здоровье ребенка*. 2010. № 1: 73–78.
5. Василевский И. В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей // *Мед. панорама*. 2003. № 1: 43–46.
6. Косенкова Т. В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. Лекция // *Вопр. практической педиатрии*. 2016. № 4 (11).
7. Suárez-Castanón C., Modroño-Rianob G. Use of cold and cough medications prescribed in Primary Care clinics for children less than 14 years // *An Pediatr (Barc)*. 2016. № 84 (1): 10–17.
8. Рачинский С. В., Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей. Медицина, 1987.
9. Erzurum S. C. In vivo antioxidant gene expression in human airway epithelium of normal individual sex posed to 100%O₂ // *J Appl Physiol*. 1993. № 75 (3): 1256–1262.
10. Озерская И. В., Genne H. A., Малявина У. С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините // *Лечащий доктор*. 2011. № 9: 17–20.
11. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine // *Biochim Biophys Acta*. 2013. № 1830 (8): 4117–4129.
12. Ericson D., Schrewelius C., Bratthall D. N-acetylcysteine added to saliva does not affect IgA concentration or the agglutination of *Streptococcus mutans* in vitro // *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 34 (2): 201–205.
13. Симонова О. И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // *Вопр. современной педиатрии*. 2013; № 12 (4): 136–141.
14. Самсыгина Г. А., Зайцева О. В., Корнюшин М. А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. М., 1999.
15. Decramer M., Janssens W. Mucoactive therapy in COPD // *EurRespirRev*. 2010. № 19 (116): 134–140.
16. Van Herwaarden C. L., Bast A., Dekhuijzen P. N. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *The Netherlands journal of medicine*. 1995. № 47 (2): 45–48.
17. Romanò C. L., Toscano M., Romanò D., Drago L. Antibiofilm agents and implant-related infections in orthopaedics: where are we? // *J. Chemother*. 2013. № 25 (2): 67–80.
18. Qu D., Ren X. X., Guo L. Y., Liang J. X., Xu W. J., Han Y. H. et al. Effect of N-acetylcysteine inhalation on ventilator-associated pneumonia caused by biofilm in endotracheal tubes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016. № 54 (4): 278–282.
19. Mansouri M. D., Hull R. A., Stager C. E., Cadle R. M., Darouiche R. O. In vitro activity and durability of a combination of an antibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013. № 57 (1): 621–625.
20. Карпова Е. П. Риносинусит или банальная «простуда» у детей // *Лечащий Врач*. 2016. № 12: 42–42.
21. Leite B., Gomes F., Teixeira P. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2013; № 31 (10): 655–659.
22. Локшина Э. Э., Зайцева С. В., Зайцева О. В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // *Вопросы практической педиатрии*. 2011. № 6 (1): 67–72.
23. Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.-D., Rossolini G. M., Palleschi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens // *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; № 60 (12): 7513–7517.
24. Зайцева О. В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // *РМЖ*. 2009; № 19: 1217–1222.
25. Симонова О. И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей // *Вопр. современной педиатрии*. 2015; № 14 (4): 509–513.
26. Ушкалова Е. А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы // *Фарматека*. 2007; № 17: 30–36.
27. Aruoma O. L., Halliwell B., Hoey B. M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid // *Free Radic Biol Med* 1989; № 6 (6): 593–597.
28. Biscatti G., Bruschi M., Damonte G., Capozzi F. Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics // *Minerva Pediatrica*. 1972; № 24: 1075–1084.
29. Kelly G. S. Clinical applications of N-acetylcysteine // *Alt Med Rev* 1998; № 24 (2): 114–127.
30. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness // *Pneumologie*. 2011. № 65 (9): 549–557.
31. Zafarullah M. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2003. № 60 (1): 6–20.
32. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. Изд. 4-е, перераб. и доп. М.: МГНЦ, 2011.
33. Симонова О. И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей // *Врач*. 2010. № 2: 56–61.
34. Симонова О. И. Особенности применения муколитиков прямого действия в практике педиатра // *Вопр. современной педиатрии*. 2011. № 1 (10): 153–159.
35. Локшина Э. Э., Зайцева О. В. Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2012; № 1: 72–76.

Включен
в стандарты
Минздрава РФ¹



- Воздействуя на мокроту, АЦЦ® очищает бронхи и помогает избавиться от кашля²
- Антиоксидантное и противовоспалительное действие
- Нормализует мукоцилиарный клиренс³ и защищает бронхи⁴

АЦЦ®. НЕТ ПРИЧИНЫ КАШЛЯТЬ

¹ Ацетилцистеин включен в стандарты терапии ОРВИ и гриппа у детей и взрослых/Стандарты медико-санитарной и специализированной медицинской помощи. Класс Х. Болезни органов дыхания (J00-J99). www.rosminzdrav.ru

² АЦЦ® разжижает мокроту и облегчает ее отхождение, в результате дыхательные пути освобождаются от мокроты. Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

³ Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии, 2015, №14 (4), с. 509-513.

⁴ Антиоксидантное действие ацетилцистеина повышает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002668 МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоилиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются реакции гиперчувствительности, кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах, головная боль, лихорадка.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

RU1711743914

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3, тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Бронхо- Мунал®

ВИРУСЫ



ПРОСТУДА

БАКТЕРИИ



ОСЛОЖНЕНИЯ



ПРОТИВ ВИРУСОВ И БАКТЕРИЙ ОТ ПРОСТУДЫ И ОСЛОЖНЕНИЙ

СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ В 3 РАЗА*

*Джара-Перез Дж.В./Клиническая терапия, 2000, том 22, стр. 748—759. Риск осложнений в виде среднего отита, по сравнению с отсутствием адекватной терапии. Jara-Perez Двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах. В исследование включено 200 девочек в возрасте 6–13 лет, проживающих в детском доме. 2 группы: группа плацебо и группа ОМ-85, получали плацебо и ОМ-85 по 10 дней в течение 3 последовательных месяцев. Участники находились под наблюдением в течение 6 месяцев, включая дни приема препарата. За весь период исследования у пациентов группы ОМ-85 возникло 143 случая ОРВИ (135 ОРВИ верхних дыхательных путей и 8 случаев отита) и у группы плацебо возникло 299 случаев ОРВИ (273 ОРВИ верхних дыхательных путей, 1 ОРВИ нижних дыхательных путей и 25 случаев отита). В основной группе 50% участников перенесли не более 1 случая ОРВИ, в то время как в группе плацебо — 3 случая. В основной группе также были лучшие результаты в отношении медианы продолжительности заболеваний, медианы количества пропущенных дней в школе по причине болезни, медианы количества курсов антибиотиков. Все различия были статистически достоверны ($p < 0,001$).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: БРОНХО-МУНАЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011632/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 7,0 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-мунал® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей, для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет (детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-мунал® П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-мунал® следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. Если капсулу трудно проглотить, ее нужно раскрыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-мунал® обычно хорошо переносится. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея; боль в животе; кашель; сыпь.

SANDOZ A Novartis
Division

RU1810898966

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

Резолюция совета экспертов «Перспективы применения ОМ-85 в терапии хронического риносинусита»¹

В. М. Свистушкин*,², доктор медицинских наук, профессор

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

С. В. Рязанцев***, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Овчинников#, доктор медицинских наук, профессор

Х. Т. Абдулкеримов##, доктор медицинских наук, профессор

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

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

** ФГБУ ФНКЦО ФМБА России, Москва

*** ФГБУ Спб НИИ ЛОР МЗ РФ, Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Обсуждены перспективы лечения больных хроническим риносинуситом, возможности профилактики и комплексной терапии обострений этого заболевания.

Ключевые слова: риносинусит, обострение, профилактика, иммуностропные препараты.

Resolution of expert council «Prospects of OM-85 application in the therapy of chronic rhinosinusitis»

V. M. Svistushkin, O. V. Karneeva, S. V. Ryazantsev, A. Yu. Ovchinnikov, H. T. Abdulkirimov, O. V. Kalyuzhin

Abstract. The prospects of treating patients with chronic rhinosinusitis were discussed, as well as the possibilities of prevention and complex therapy of the exacerbations of this disease.

Keywords: rhinosinusitis, exacerbation, prevention, immunotropic preparations.

Целью экспертного совета явилось определение перспектив использования ОМ-85 у больных хроническим риносинуситом (ХРС) как для профилактики обострений, так и в составе комплексной терапии обострений этого заболевания, на основании современных данных об этиологии и патогенезе ХРС, фармакологических эффектов ОМ-85 и ранее проведенных зарубежных исследований ОМ-85 у пациентов с разными формами риносинусита.

Основные положения резолюции

Хронический риносинусит: масштабы проблемы

ХРС — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, значительно снижающее качество жизни пациентов и требующее существенных экономических затрат на лечение, особенно в периоды обострений. Достоверные эпидемиологические данные по ХРС в России отсутствуют. Основными зарубежными источниками, в которых отражены данные о распространенности ХРС, являются Европейский согласительный документ по риносинуситу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) 2012 г., клинические

рекомендации, опубликованы в журнале Канадской коллегии семейных врачей (Canadian Family Physician, CFP) 2013 г., данные европейского эпидемиологического исследования GA2LEN. В мире распространенность составляет 1–19,9% [1–5].

Проблемы классификации хронического риносинусита и его обострений

ХРС определяется как воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа продолжительностью более 3 месяцев, именно в течение этого срока, по мнению большинства исследователей, в слизистой оболочке и в более глубоких структурах параназальных синусов развиваются необратимые патоморфологические изменения [6]. Согласно современной между-

¹ 16 февраля 2018 г., Москва

² Контактная информация:
svvm3@yandex.ru

народной позиции (по EPOS 2012 [3]), ХРС характеризуется сохранением симптомов более 12 недель.

Разнообразие клинико-морфологических форм ХРС и недостаточная изученность характера патологических изменений обуславливают трудности их систематизации и отсутствие единой общепринятой клинической классификации. В нашей стране наиболее часто используется классификация, предложенная Б. С. Преображенским в 1956 г., согласно которой различают экссудативный (катаральный, серозный, гнойный), продуктивный (пристеночно-гиперпластический, полипозный), холестеатомный, некротический (альтеративный), атрофический (резидуальный) и аллергический ХРС. В клинической практике необходимо принимать во внимание достаточно часто наблюдаемое у таких больных сочетание различных форм патологического процесса.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматривает ХРС в зависимости от топика поражения, не учитывая особенности этиопатогенеза и патоморфологические изменения.

За рубежом наиболее распространено разделение ХРС на две формы — с полипами и без формирования последних [6].

Также нет общепринятого определения рецидивирующего риносинусита с точки зрения частоты возникновения его эпизодов.

Обострение хронического риносинусита является острым состоянием, но не может рассматриваться исключительно как острая респираторная инфекция, так как триггерами обострений служат не только респираторные патогены, но и аллергены и другие неблагоприятные факторы внешней среды (вдыхание запыленного, загазованного воздуха, токсических веществ).

Микробиология хронического риносинусита

В отсутствие обострения при ХРС большее значение имеют анаэробы (*Peptococcus*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные бактерии, грибы. При обострении ХРС спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого риносинусита: *Streptococcus pneumoniae* (48%) и *Haemophilus influenzae* (12%), реже

Moraxella catarrhalis, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [7–9].

Принципы и проблемы терапии хронического риносинусита

ХРС не является жизнеугрожающим заболеванием, но может привести к внутричерепным (абсцессы мозга, менингиты, менингоэнцефалиты, тромбозы венозных синусов и др.), орбитальным (флегмона, абсцесс орбиты), а также бронхолегочным осложнениям. Основной проблемой является невозможность полного излечения заболевания, кроме того, не у всех пациентов удается достичь контроля симптомов с применением существующих фармакологических и хирургических методов лечения.

Одной из частых ошибок терапии ХРС является необоснованное применение антибактериальной терапии, а также оперативных вмешательств. Необходим поиск новых лекарственных средств, проведение клинических испытаний препаратов, которые могли бы эффективно контролировать симптомы заболевания, снизить частоту обострений и повысить качество жизни пациентов.

Возможности применения ОМ-85 в терапии хронического риносинусита

Патофизиологические и микробиологические особенности ХРС, а также существующие проблемы его терапии актуализируют использование дополнительных методов лечения этого заболевания, основанных на восстановлении эффективного противомикробного ответа. В этом отношении перспективными средствами комплексного лечения риносинусита являются бактериальные иммуномодуляторы, в частности бактериальный лизат ОМ-85.

ОМ-85 обладает «раскрытыми» клеточными и молекулярными механизмами фармакологического действия, рационально подобранным и технологически воспроизводимым составом, высоким уровнем доказательств способности предотвращать респираторные инфекции (Ia). «Бактериальные сигналы» являются естественными и филогенетически древними стимулами для иммунной системы человека, которая воспринимает их с помощью антиген- или паттернраспознающих рецепторов. ОМ-85, полученный в результате разрушения бактериальных клеток, содержит большое число видов-, тип- и штаммоспецифических антигенов (АГ), а также ассоциированных с микробами молекулярных

паттернов (МАМП). ОМ-85 способен не только индуцировать/активировать адаптивный ответ против бактерий, АГ которых входят в состав препарата, но и потенцировать врожденные механизмы защиты от этих и множества других патогенов, принадлежащих самым разнообразным таксономическим группам [10]. МАМП обладают многогранным стимулирующим действием в отношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета) и, кроме того, выполняют роль адъювантов, то есть усиливают адаптивный (АГ-специфический) ответ.

ОМ-85 является системно действующим препаратом, усиливающим мукозальный иммунный ответ в респираторном тракте посредством повышения эффективности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Вместе с тем ОМ-85 существенно выделяется среди других иммуномодулирующих препаратов по уровню доказательств клинической эффективности у больных риносинуситами. В зарубежных клинических исследованиях показано, что применение ОМ-85 при различных формах риносинусита у взрослых и детей способствует сокращению продолжительности заболевания, выраженности симптомов, частоты возникновения обострений. Положительные данные 4 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний ОМ-85 [11–14] в лечении разных форм риносинусита позволяют оценить уровень доказательности как Ib, а степень рекомендаций по применению ОМ-85 в лечении (не только профилактике) текущего обострения заболевания — как А.

Заключение

Эксперты пришли к заключению, что:

- 1) следует признать убедительными и заслуживающими практического внедрения полученные в зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых испытаниях доказательства эффективности ОМ-85 в профилактике острых и рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей и в лечении разных форм риносинусита;
- 2) с учетом информации об основных фармакологических эффектах ОМ-85

и зарегистрированных в России показаний к применению этого препарата (комплексная терапия острых инфекций дыхательных путей и профилактика рецидивирующих инфекций дыхательных путей), наиболее обоснованным представляется использование ОМ-85 в лечении и профилактике обострений риносинусита, связанных с острыми респираторными инфекциями;

3) необходимо рекомендовать проведение российских клинических исследований эффективности ОМ-85 при ХРС;

4) имеющиеся данные позволяют рекомендовать включение ОМ-85 в клинические рекомендации по лечению острого риносинусита. ■

*Материал подготовлен
при поддержке ЗАО «Сандоз».*

Литература

1. Авербух В. М., Свистушкин В. М. Лечебная тактика при хроническом риносинусите // Русский медицинский журнал (РМЖ). 2014. № 9. С. 648–649.
2. Kaplan A. Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis: Clinical summary // Can Fam Physician. 2013, Dec; 59 (12): 1275–1281, e528–534.
3. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012, Mar. Vol. 23. P. 1–298.
4. Beule A. // GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015; 14: Doc11.
5. Hastan D. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA2 LEN study // Allergy. 2011; 66: 1216–1223.
6. Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н., Пионкина Д. М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита // Лечащий Врач. 2017, № 10.
7. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. М.: Боргес, 2002. 384 с.
8. Иванченко О. А., Лопатин А. С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему // Вестник оториноларингологии. 2012, № 2.
9. Абдулкеримов Х. Т., Гаращенко Т. И., Кошель В. И., Свистушкин В. М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Под ред. Рязанцева С. В. СПб: Полиформ Групп, 2014. 40 с.
10. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049–6958–8–33.
11. Zagar S., Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1988; 50 (6): 397–404.
12. Gómez Barreto D. et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children // Allergol Immunopathol (Madr). 1998, Jan-Feb; 26 (1): 17–22.
13. Heintz B., Chlenter W. W., Kirsten R., Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom B in adult patients with chronic purulent sinusitis is a multicentric, placebo-controlled, double-blind study // International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology. 1989, Vol. 27, № 11, 530–534.
14. Chen, J., Zhou, Y., Nie, J., Wang, Y., Zhang, L., Shi, Q., Kong, W. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children // The Journal of Laryngology & Otology. 2017, 131 (6): 523–528.

RU1810900472



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Реклама

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Неинтервенционная наблюдательная программа

Эрмитаж

Программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон у пациентов с гриппом и ОРВИ. Оценка проводимой Терапии в Амбулаторной практике, независимо от места проживания пациентов¹.

● Международная ● Наблюдательная ● Ретроспективная

519

Врачей
общей практики
8 стран



2 069

Пациентов (от 18 до 90 лет)

● 185
● Из них с аллергическими
заболеваниями



6 005

Детей (от 6 мес до 18 лет)

● 481
● Из них с аллергическими
заболеваниями

Пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала заболевания

Результаты

Результаты представлены для общей популяции, включающей данные всех пациентов от 6 мес до 90 лет

Нормализация температуры тела уже
после 1-го дня лечения у 1/3 пациентов

Доли пациентов с нормальной t тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$)
на фоне лечения



Устранение симптомов ОРВИ:

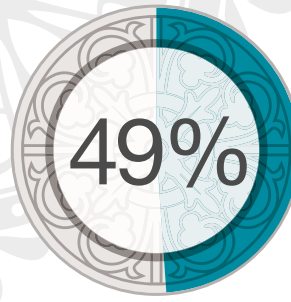


Интоксикация
Заложенность
носа
Боли и першение
в горле

2 дня
терапии
3 дня
терапии



всего
3,3%
получали
антибактериальную
терапию*
*на второй и последующий
дни лечения Эргофероном.



– Эргоферон
использовался
в монотерапии
ОРВИ и гриппа



98,9%

Врачей оценили терапию
Эргофероном как **ЭФФЕКТИВНУЮ**



* Возможно использование препарата Эргоферон при респираторной патологии^[1]. 1. Геппе Н.А. Васильева С.Т. Фараджева Н.А. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной программы "Эрмитаж". Терапия. 2017; 8 (18): 63-78. 2. Rafalsky V et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases. 2016; 51: 47-55. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. 4. Рафальский В.В. и соавт. Справочник поликлинического врача. 2016; 6:24-36. 5. <http://grls.rosminzdrav.ru> РКИ - рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо контролем

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ*

Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет противовирусного,
противовоспалительного и антигистаминного действия^[4]



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже
ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков
начала лечения^[1]



Позволяет исключить прием средств
симптоматической терапии
в половине случаев ОРВИ^[1]



Обширная доказательная база: 3 РКИ,
международное наблюдательное исследование,
более 8000 пациентов^[1,5]

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

Регистрационное удостоверение ЛСР-007362/10 от 29.07.10

Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом?

А. А. Зайцев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ, Москва

Резюме. Обсуждены общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем, рассмотрены медикаментозные методы лечения пациентов с кашлем, особое внимание уделено мукоактивным препаратам.

Ключевые слова: кашель, фармакотерапия кашля, мукоактивные препараты, эффективность.

Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon?

A. A. Zaitsev

Abstract. General therapeutic approaches to management of patients with cough were discussed, drug methods of treatment of patients with cough were considered, with special emphasize on mucoactive preparations.

Keywords: cough, cough pharmacotherapy, mucoactive preparations, efficiency.

По мнению целого ряда авторов, кашель в настоящее время является едва ли не самой частой причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью [1–4]. Так, в Великобритании именно острый кашель, сопровождающий течение острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), ежегодно приводит порядка 12 млн больных к врачу [1–2].

Хронический кашель также составляет крайне важную проблему для практического здравоохранения в связи с тем, что порядка 11–18% жителей в различных странах мира предъявляют подобного рода жалобы [3–7]. Кроме того, известно, что хронический кашель является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10% до 38% обращений за медицинской помощью к специалисту-пульмонологу [4]. В отношении хронических заболеваний респираторного тракта стоит отметить, что распространенность, например, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по данным современных эпидемио-

логических исследований достигает 4–15% среди взрослого населения развитых стран [8–9]. Так, по данным исследований BOLD, включившего около 10 тыс. респондентов из 12 стран, и PLATINO (963 респондента старше 40 лет) распространенность ХОБЛ составила 12% и от 8% до 19% в разных городах Южной Америки соответственно [10–11]. Учитывая полученные результаты, в настоящее время прогнозируется, что число больных ХОБЛ в мире достигает 600 млн человек. По данным исследования CARD диагноз ХОБЛ был установлен у 21,8% респондентов, что при математическом моделировании свидетельствует о том, что в России порядка 15,3% жителей (21 986 100 человек) страдают данным заболеванием [12].

Важной составляющей проблемы кашля являются экономические потери, ассоциированные в первую очередь с прямыми затратами на покупку лекарственных средств «от кашля» [13]. Например, в Великобритании расходы на лечение острого кашля составляют порядка 1 млн фунтов стерлингов ежегодно. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранения симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов.

Определение и общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Кашель — это защитный рефлекс, который способствует выведению избыточного секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Рациональная противокашлевая терапия основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета — слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [3–4, 13].

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т.е. направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода: фармакологический и немедикаментозный (рис.) [4, 13].

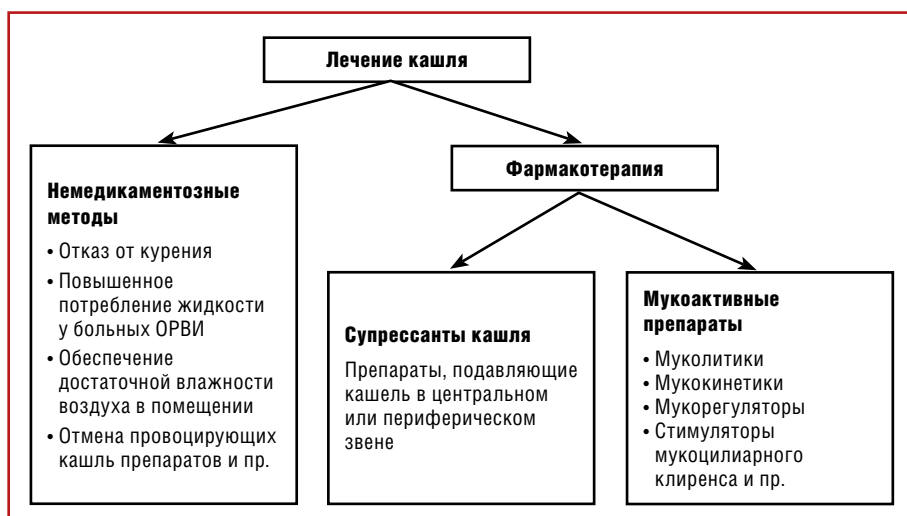


Рис. Лечение кашля [4, 13]

В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе немедикаментозных методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости — «гидратация» у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями [14–15], обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

Собственно фармакологический метод лечения кашля предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают две группы [4, 13, 16]:

- 1) лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене;
- 2) мукоактивные препараты.

Стоит заметить, что назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс (супрессанты кашля), может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом) [13].

В свою очередь термин «мукоактивные препараты» объединяет целую группу различных лекарственных средств, позволяющих управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета — «протуссивная терапия» [13, 16].

Среди них выделяют три основные группы:

- мукокинетики — препараты, влияющие на реологические свой-

ства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно зольного компонента бронхиального секрета;

- муколитики — препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;
- мукорегуляторы — лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов.

К этим трем группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса — препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов. Как правило, они обладают бронхолитическим действием.

Мукоактивная терапия

Протуссивная терапия применяется у пациентов с продуктивным кашлем (т. е. с кашлем с экспекторацией мокроты). Мукоактивная терапия является важной составляющей лечения больных с хроническими заболеваниями органов дыхания (в первую очередь ХОБЛ и бронхоэктазы).

Классификация мукоактивных лекарственных средств представлена в табл.

Мукокинетики (отхаркивающие средства) разделяются по механизму действия на препараты прямого и рефлекторного действия. Следует отметить, что эта группа препаратов никогда не подвергалась серьезному клиническому изучению и терапевтическая ценность их неочевидна [13,

16]. Кроме того, мукокинетики рефлекторного действия (корень солодки, алтея, трава термопсиса) в дозах, достаточных, чтобы значимо усилить секрецию, могут вызывать ряд нежелательных реакций — тошноту, рвоту, бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинетики в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными муколитическими препаратами.

Муколитики различаются по своему действию на бронхиальный секрет [3–4, 13, 16], среди данной группы препаратов выделяют:

- 1) средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете бронхов;
- 2) препараты, нормализующие образование бронхиального секрета.

К препаратам, нормализующим образование бронхиального секрета, относят бромгексин и амброксол, а также мукорегулятор — карбоцистеин. Стоит заметить, что собственно бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита — амброксола, который и определяет основные эффекты препарата. Препараты данной группы оказывают смешанное, как муколитическое, так и секретомоторное, действие [13, 16–17]. Они повышают активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Происходит восстановление мукоцилиарного клиренса за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и потому обладает более выраженным мукоактивным действием. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (у бромгексина — 20%). Кроме того, при пероральном приеме действие амброксола начинается через 30 мин и продолжается в течение 6–12 ч. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета. Кроме того, амброксол способен оказывать противовоспалительный эффект [18]. Препарат обладает разнообразием лекарственных форм и может при-

Таблица

Классификация мукоактивных препаратов			
I. Муколитические препараты	Действующие в просвете бронхов	На дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты	Ацетилцистеин, эрдостеин
		На пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
	Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета		Секретолитики (амброксол, бромгексин)
			Мукорегуляторы (карбоцистеин)
II. Мукокинетики	Рефлекторного действия		Препараты растительного происхождения (корень солодки, алтея, первоцвета, листья плюща и др.)
	Прямого действия	Местные регидратанты и секреторетики	Растворы NaCl, натрия гидрокарбонат, натрия бензоат, аммония хлорид
		Действующие непосредственно на бронхиальные железы	Калия йодид, натрия йодид, гвайфенезин, терпингидрат
III. Комбинированные препараты (бромгексин, сальбутамол, гвайфенезин)			
IV. Стимуляторы мукоцилиарного клиренса (сальбутамол и др.)			

меняться парентерально, per os или ингаляционно. Наличие формы в виде капсул с медленным высвобождением позволяет принимать лекарственное средство один раз в сутки.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами [4, 13, 16]. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками [16]. Собственно мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в слизистой бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемого ими секрета, что реализуется при длительном применении препарата. Применение карбоцистеина сопровождается увеличением секреции IgA. Действие препарата реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), имеющего сходное строение эпителия и наличие бокаловидных клеток. Карбоцистеин выпускается только в формах для перорального применения (таблетки, капсулы, сироп).

Группу препаратов, действующих в просвете бронхов, составляют тиолсодержащие лекарственные средства (ацетилцистеин и эрдостеин) и протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, дорназа альфа). В отношении последних необходимо отметить, что использование ферментных препаратов нередко сопровождается аллергическими реакциями, усугу-

блением бронхиальной обструкции, усилением деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α_1 -антитрипсина, что потенцирует развитие центриацинарной эмфиземы легких. В связи с этим они в настоящее время не используются в клинической практике, за исключением дорназы альфа. Дорназа альфа способна разрушать внеклеточную ДНК, содержащуюся в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом, и ее применение зарезервировано только для этой категории больных. При этом применение дорназы альфа у пациентов с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, вопреки сложившейся практике не рекомендуется [19].

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов (ацетилцистеин, эрдостеин) реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Ацетилцистеин характеризует многообразие лекарственных форм, что позволяет использовать препарат перорально, ингаляционно, интратрахеально, внутривенно и внутримышечно. Стоит отметить, что при длительном приеме ацетилцистеина может снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А, также следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом.

Помимо муколитического эффекта, тиолсодержащие препараты обладают выраженным прямым (за счет сульфгидрильных групп) и косвенным (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным действием. Выраженная антиоксидантная направленность данных мукоактивных средств является

весьма перспективной, так как снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность [3].

В данном контексте особое внимание следует уделить муколитикам, содержащим две сульфгидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма, — эрдостеину [4, 13]. Эрдостеин является пролекарством, он быстро и активно метаболизируется в печени с образованием трех активных метаболитов, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции [4, 20–22].

Фармакокинетика эрдостеина свидетельствует о том, что после его приема в дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч [23], время полувыведения препарата составляет более 5 часов. Оптимальная суточная доза составляет 600 мг/сут, разделенная на 2 приема (по 300 мг). Максимальная суточная доза может составлять 900 мг (например, при обострении ХОБЛ). По данным исследований эффективное влияние на объем мокроты, ее вязкость, выраженность кашля становится значительным на 3-й день лечения; средняя продолжительность терапии составляет около 7 суток [21].

Эрдостеин способен повышать концентрацию антибиотиков — амоксициллина и кларитромицина — в брон-

хиальном секрете, не влияя на их концентрацию в сыворотке крови, и усиливает эффективность лечения по сравнению с антибактериальной терапией в сочетании с плацебо [24–25].

Учитывая тот факт, что эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому, проходя через желудок, препарат не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, т. е. априори обладает хорошим профилем безопасности [21]. Не получено данных о взаимодействии эрдостеина с другими препаратами [20]. Согласно результатам ряда исследований, эрдостеин безопасен при лечении пожилых больных, в случае умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности. Стоит помнить, что при тяжелой печеночной недостаточности, а также при снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в 2 раза [20].

Важной особенностью эрдостеина является его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при остром и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспалительное действие [26–27]. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов [28–29].

Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигаретного дыма, приводящего к инактивации α_1 -антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α_1 -антитрипсином, то она ведет к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы.

Кроме того, эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функцию гранулоцитов.

Другим интересным свойством эрдостеина является его прямое антиадгезивное действие, опосредуемое за счет разрушения молекулы белка пилина на поверхности бактериальной клетки, необходимого для прикрепления

бактерии к эпителию дыхательных путей [30].

Эффективность эрдостеина изучалась в целом ряде хорошо организованных рандомизированных исследований, в том числе плацебо-контролируемых протоколах. Так, в работе G. Ricciuti с соавт. применение препарата у пациентов с обострением хронического бронхита приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо [31].

Авторитетный метаанализ [32], включивший 15 рандомизированных исследований (1046 больных хроническим бронхитом/ХОБЛ), продемонстрировал, что эрдостеин быстрее по сравнению с плацебо и другими мукоактивными препаратами приводил к уменьшению выраженности клинических симптомов обострения. Так, частота кашля и его интенсивность уменьшились на 81% и 70% соответственно, что по сравнению с таковыми при приеме пациентами плацебо оказалось значительно лучше. По мнению исследователей, эффективность эрдостеина оказалась более высокой по сравнению с действием других муколитиков. В исследовании A. Bisetti с соавт. [33] терапия эрдостеином сопровождалась уменьшением интенсивности и частоты кашля, вязкости мокроты по сравнению с плацебо. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у больных с обострением ХОБЛ [34] показало, что у пациентов, принимавших эрдостеин, на 10-е сутки терапии определялись значительно меньшие концентрации С-реактивного белка и фибриногена. Кроме того, было отмечено более быстрое разрешение симптомов обострения в группе эрдостеина по сравнению с плацебо. Исследователями был сделан вывод о противовоспалительном эффекте препарата, оказывающего положительное влияние на купирование симптомов обострения ХОБЛ.

Мукоактивный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, оказываемые эрдостеином, наиболее ярко находят свое отражение в длительной терапии пациентов с хроническим бронхитом (ХБ)/ХОБЛ [35]. Стоит заметить, что предпосылки к масштабным исследованиям эрдостеина при ХОБЛ предопределили данные, говорящие о том, что наличие постоянного продуктивного кашля у данной категории больных ассоции-

ровано как с более быстрым темпом прогрессирования заболевания, так и с повышенным риском развития обострений, которые в свою очередь определяют прогноз больного [36–37, 44]. В настоящее время на основании целого ряда исследований доказано, что гиперпродукция мокроты является одним из важных факторов развития заболевания, а также предиктором развития частых обострений заболевания и летальности [38–40, 44].

Применение эрдостеина у больных ХБ/ХОБЛ способно оказывать положительное влияние на частоту обострений [22, 41]. Например, в исследовании M. Fioretti с соавт. в группе больных, принимавших эрдостеин, количество обострений было значительно меньше по сравнению с плацебо — 48,9% и 12,6% соответственно [42].

В другом исследовании, продолжительностью 8 месяцев, было продемонстрировано, что прием эрдостеина сопровождался значительно меньшим числом обострений заболевания и ассоциированных с ними госпитализаций по сравнению с плацебо [43]. Общая продолжительность пребывания в стационаре у пациентов, принимавших эрдостеин, составила 70 суток, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 163 дня. По результатам исследования применение эрдостеина сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ на 36,9%, уменьшением длительности госпитализаций на 57%. Очень важно, что в ходе исследования было показано достоверное улучшение легочной функции, переносимости физической нагрузки и качества жизни на фоне лечения эрдостеином по сравнению с плацебо [43].

Важно, что во всех исследованиях авторы отмечают хорошую переносимость препарата, сравнимую с таковой при приеме плацебо и других муколитиков [32]. Это важно, так как в случае ведения больных ХОБЛ с продуктивным кашлем и частыми обострениями заболевания требуется длительный прием препарата [43–44]. Весьма интересными являются результаты плацебо-контролируемого исследования RESTORE [45], в котором больные ХОБЛ принимали эрдостеин (600 мг в сутки) или плацебо в течение 12 месяцев. Оказалось, что использование препарата приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести 24,6%.

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что длительная терапия эрдостеином в дозе 600 мг в сутки у пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни и уменьшению числа обострений заболевания.

В заключение необходимо отметить, что перспективы применения эрдостеина в России связаны с появлением «на горизонте» отечественного препарата (Эльмуцин), что, очевидно, существенно расширяет возможности практического врача при назначении мукоактивной терапии. ■

Литература

1. Morice A. Epidemiology of cough // *Pulm Pharmacol Ther.* 2002; 15: 253–259.
2. Morice A., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax.* 2006; 61: 1–24.
3. Чучалин А. Г., Амбросиов В. Н. Кашель. М.: Изд. «Эхо», 2012. 128 с.
4. Зайцев А. А., Оковитый С. В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 12. С. 85–91.
5. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England // *Respir Med.* 1992; 86: 143–149.
6. Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey // *Eur Respir J.* 1991; 4: 257–266.
7. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough and phlegm in young adults // *Eur Respir J.* 2003; 22 (3): 413–417.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Доступно на <http://goldcopd.org/gold-reports/>.
9. Fuhrman C., Delmas M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France // *Rev Mal Respir.* 2010; 27 (2): 160–168.
10. Buist A. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750.
11. Menezes A. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // *Lancet.* 2005; 366 (9500): 1875–1881.
12. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J COPD.* 2014; 9: 963–974.
13. Зайцев А. А., Оковитый С. В., Крюков Е. В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2015.
14. Зайцев А. А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // *ПМЖ.* 2009; Т. 17. № 23: 1525–1529.
15. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum.* 2008; Т. 10. № 10: 80–86.
16. Оковитый С. В., Анисимова Н. А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // *Русский медицинский журнал.* 2011; № 23: 1150–1158.
17. Клячкина И. Л. Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле // *Consilium Medicum.* 2007; т. 9, № 1.
18. Beeh K. M., Beier J., Esperester A., Paul L. D. Antiinflammatory properties of ambroxol // *Eur J Med Res.* 2008; 13: 12: 557–562.
19. Зайцев А. А., Мусеев С. В. Бронхоэктазы, не обусловленные муковисцидозом: эпидемиология, диагностика и лечение // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. Т. 26. № 5. С. 19–24.
20. Balsamo R., Lanata L., Egan C. G. Mucoactive drugs // *Eur. Respir. Rev.* 2010. Vol. 19. № 116. P. 127–133.
21. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Respir Med.* 2007; 1: 307–316.
22. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009. Vol. 5. P. 333–343.
23. Savu S., Mitrea M., Silvestro L., Mancini C. HPLC with on-line mass spectrometry detection applicable to elucidate erdosteine metabolism // *Int J Clin Pharm Ther.* 2000. Vol. 38. P. 415–417.
24. Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 585–590.
25. Braga P. C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone // *Chemotherapy.* 2001. Vol. 47. P. 208–214.
26. Dal Negro R. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects // *Lung.* 2008; 186: 70–73.
27. Rahman I. Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822. № 5. P. 714–728.
28. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE // *Trends in Medicine.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 133–142.
29. Moretti M., Marchioni C. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research // *Pharmacol Res.* 2007; 55: 249–254.
30. Braga P. C., Dal Sasso M., Sala M. T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness // *Arzneimittelforschung.* 1999. Vol. 49. № 4. P. 344–350.
31. Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 585–590.
32. Cazzola M., Floriani I., Page C. P. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 135–144.
33. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine double blind clinical trial vs placebo // *Arch. Med. Inter.* 1995; 47: 89–97.
34. Bianchi B., Ballabio M., Moretti M. Effects of erdosteine on serum biomarker concentrations at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 378.
35. Авдеев С. Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2014. № 2. С. 100–108.
36. Burgel P.-R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest.* 2009; 135: 975–982.
37. Speizer F. E., Fay M. E., Dockery D. W. et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U. S. cities // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (3): 49–S55.
38. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection // *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
39. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
40. De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 32–39.
41. Dal Negro R., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD // *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49: 41–45.
42. Fioretti M., Bandera M. Prevention of exacerbation in chronic bronchitis patients with erdosteine // *Med. Praxis.* 1991. Vol. 12. № 4. P. 219–227.
43. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The equalife study // *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30: 143–152.
44. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // *Лечащий Врач.* 2009. № 10. С. 45–49.
45. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study // *Eur Respir J.* 2017; 12; 50 (4).

ЭЛЬМУЦИН®

Эрдостеин 300 мг

«КАШЕЛЬ КУРИЛЬЩИКА» ЕГО ПРОФЕССИЯ

obUpharm



**ЭЛЬМУЦИН® – ОБЛЕГЧЕНИЕ
«КАШЛЯ КУРИЛЬЩИКА» И ЗАЩИТА
ЛЁГКИХ ОТ ТАБАЧНОГО ДЫМА**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

РЕКЛАМА. ЛП-003628-110418

Оценка профилактического эффекта индуктора поздних интерферонов в отношении острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста

Е. П. Тихонова¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Кузьмина, кандидат медицинских наук

Ю. С. Калинина

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

Резюме. Представлены результаты наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования по применению кагоцела с целью профилактики ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъема заболеваемости у молодых людей. В период эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2018 г. у молодых людей, не получавших какие-либо препараты для профилактики ОРВИ и гриппа, отмечалась высокая (40%) частота заболеваемости ОРВИ или гриппом. На фоне 28-дневного профилактического курса кагоцелом частота заболеваемости ОРВИ или гриппом составила всего 16%. Индекс профилактической эффективности за время проведения исследования составил: $I = 40\%/16\% = 2,5$.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, профилактика, молодой возраст, индукторы интерферонов, кагоцел, эффективность.

Evaluation of preventive effects of interferon inducer against acute respiratory viral infections in young people

E. P. Tikhonova, T. Yu. Kuzmina, Yu. S. Kalinina

Abstract. The results of observational non-interventional prospective study of application of kagocel for prevention of ARVI and influenza during epidemic rise of morbidity among young people were presented. During epidemic rise of morbidity in 2018 in young people who didn't receive any drugs for the prevention of ARVI and influenza, the incidence rate of ARVI or influenza was high (40%). Against the background of the 28-day course of preventive kagocel administration, the incidence of ARVI or influenza was only 16%. The index of the preventive effectiveness during the study was: $(I) = 40\%/16\% = 2,5$.

Keywords: acute respiratory viral infection, prevention, young age, interferon inducers, kagocel, efficiency.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации. Особенностью эпидемического процесса ОРВИ последних лет является одновременная циркуляция

среди населения вирусов негриппозной этиологии наравне с вирусами гриппа [1]. Внедрение программы профилактики гриппа на государственном уровне позволило достигнуть уровня охвата населения вакцинацией против гриппа более 40%, что может объяснять снижение заболеваемости гриппом в РФ в 2017 г. в 1,74 раза по сравнению с прошлым годом. Заболеваемость гриппом в 2017 г. составила 34,86 против 60,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. В то же время, поскольку вакцинация

направлена исключительно на вирусы гриппа и не оказывает влияние на другие респираторные вирусы, заболеваемость ОРВИ продолжает оставаться высокой. За 2012–2017 гг. заболеваемость ОРВИ неуточненной этиологии в РФ возросла на 9,3%. За 2017 г. ОРВИ переболело 21,66% от совокупного населения страны, заболеваемость ОРВИ составила 21 664,01 на 100 тыс. населения [2].

Особенно актуальна проблема заболеваемости ОРВИ среди соци-

¹ Контактная информация:
tikhonovaep@mail.ru

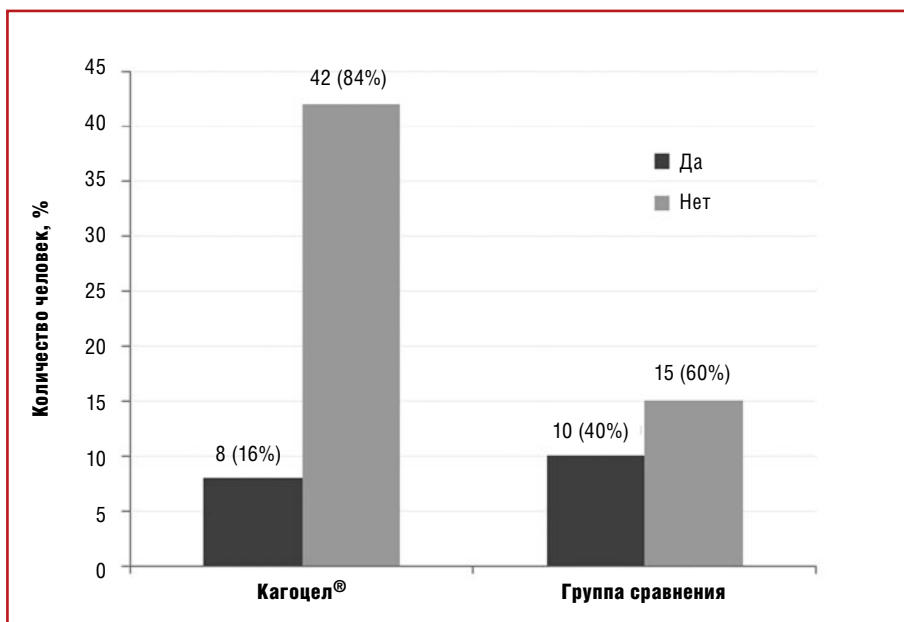


Рис. Заболеваемость ОРВИ или гриппом в течение исследования

ально активных групп лиц, таких как учащиеся (студенты). Высокая подверженность студентов ОРВИ и гриппу может быть связана с низкой приверженностью к вакцинации против гриппа, а также с большой психоэмоциональной нагрузкой, нерегулярным питанием, проживанием в общежитиях и другими факторами, которые могут приводить к снижению иммунитета. Посещение образовательных учреждений способствует распространению инфекции [3, 4]. Результаты исследований свидетельствуют также о том, что у многих пациентов этиологическим агентом могут быть разные возбудители и выделяться одновременно несколько видов вирусов, вирус в сочетании с бактериями или другие ассоциации [5].

Отмечаются случаи, при которых ОРВИ может быть вызвана одним вирусом, а в процессе течения инфекции присоединяется другой вирус, и это может привести к более тяжелому клиническому течению болезни. Такие микст-инфекции часто ухудшают самочувствие больного, удлиняют сроки болезни, могут обострять имеющиеся хронические заболевания или способствуют развитию вторичных осложнений.

Таким образом, профилактика и лечение ОРВИ продолжают оставаться актуальной медицинской проблемой, что свидетельствует о необ-

ходимости включения в схемы профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности и способностью активизировать защитные механизмы иммунной системы человека.

Перспективным способом профилактики ОРВИ считается применение препаратов из класса индукторов синтеза интерферонов. В отличие от ингибиторов нейраминидазы и экзогенных интерферонов, индукторы интерферонов стимулируют пролонгированную выработку организмом собственных интерферонов и не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферонам. Одним из таких препаратов является отечественный препарат Кагоцел®. С профилактической целью Кагоцел® целесообразно назначать планово в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ, а также экстренно, непосредственно после контакта с больными [6]. Кагоцел® включен в клинические рекомендации (протоколы) по лечению и профилактике гриппа и других ОРВИ [7, 8].

Цель данного исследования — изучить эффективность препарата Кагоцел® для профилактики острых респираторных вирусных инфекций в период эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2018 г. у молодых людей.

Материалы и методы исследования

В данной научно-исследовательской работе принимали участие две группы субъектов.

Группа 1 — 50 человек, получавших препарат Кагоцел® для профилактики ОРВИ и гриппа. В этой группе субъекты принимали Кагоцел® (таблетки в дозировке 12 мг) в профилактическом режиме длительностью 28 дней (4 цикла, состоящих из 2 дней приема препарата по 2 таблетки 1 раз в день и последующего 5-дневного перерыва). Группа 2 — 25 человек, не получавших Кагоцел® или другие лекарственные препараты для профилактики ОРВИ и гриппа.

В исследовании участвовали взрослые молодые люди (студенты) — 75 человек в возрасте от 20 до 26 лет включительно (средний возраст $22,2 \pm 1,0$ год); средний возраст участников группы, получавшей для профилактики гриппа и ОРВИ Кагоцел®, составил (среднее $\pm$ стандартное отклонение) $22,2 \pm 1,16$ года, в группе сравнения (не получавшей лекарственных препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ) средний возраст составил $22,1 \pm 0,67$ года, группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,751$). Распределение по полу было следующим: преобладали женщины, доля которых составила 81,3% в общей популяции, 84% (42 из 50 субъектов) в группе, получавшей Кагоцел®, и 76% (19 из 25) в группе сравнения; группы не различались по распределению субъектов по полу ($p = 0,531$).

Исследование было наблюдательное, не интервенционное, проспективное.

После включения в исследование всем субъектам было предложено совершить 2 визита в центр через 5 недель и 8 недель от начала участия в исследовании. На визитах врач-исследователь собирал персональные данные (инициалы, дату рождения, пол) и данные состояния здоровья (на основании опроса) субъектов. Если во время профилактического приема препарата Кагоцел® участник исследования заболел ОРВИ или гриппом, то курс прерывался, заболевший субъект получал назначенное врачом лечение, а по выздоровлении он продолжал оставшийся

Таблица 1

Симптомы ОРВИ или гриппа на визите				
	Кагоцел® (n = 50)	Группа сравнения (n = 25)	Всего (n = 75)	Значение p
Повышенная температура				
Да	2 (4,0%)	5 (20,0%)	7 (9,3%)	0,037*
Нет	48 (96,0%)	20 (80,0%)	68 (90,7%)	
Головная боль				
Да	4 (8,0%)	6 (24,0%)	10 (13,3%)	0,075*
Нет	46 (92,0%)	19 (76,0%)	65 (86,7%)	
Насморк				
Да	6 (12,0%)	8 (32,0%)	14 (18,7%)	0,057*
Нет	44 (88,0%)	17 (68,0%)	61 (81,3%)	
Боль в горле				
Да	8 (16,0%)	9 (36,0%)	17 (22,7%)	0,051**
Нет	42 (84,0%)	16 (64,0%)	58 (77,3%)	
Кашель				
Да	7 (14,0%)	7 (28,0%)	14 (18,7%)	0,208*
Нет	43 (86,0%)	18 (72,0%)	61 (81,3%)	
Примечание. * Точный критерий Фишера; ** критерий χ^2 .				

Таблица 2

Эпизоды ОРВИ и гриппа за 2 месяца (период участия в исследовании)				
	Кагоцел® (n = 50)	Группа сравнения (n = 25)	Всего (n = 75)	Значение p
Окончательный диагноз				
Грипп	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,022*
ОРВИ	7 (14,0%)	10 (40,0%)	17 (22,6%)	
Практически здоровы	42 (84,0%)	15 (60,0%)	57 (76,0%)	
Примечание. * Критерий χ^2 .				

профилактический прием препарата Кагоцел®, который составлял суммарно 4 недели. В процессе сбора данных соблюдалась конфиденциальность персональных данных участников исследования. Обследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ выписка из протокола заседания № 80 от 27.12.2017).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета программ SAS версии 9.4 (SAS Institute, США). Описательная статистика применялась для анализа и представления изучаемых переменных. Описательная статистика

включала: среднее значение (mean), стандартное отклонение (STD), медиану (median), минимум (min), максимум (max); 25-й и 75-й процентиля (P25; P75). Для качественных переменных вычислялись абсолютное число и процентное значение каждой категории. Пропущенные данные не замещались.

Сравнение групп по качественным переменным (доли) проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности < 5. Количественные переменные анализировались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследований, за время наблюдения ОРВИ или грипп развились у 8 (16,0%) человек в группе, получавшей Кагоцел®, и у 10 (40,0%) человек в группе сравнения. У всех этих участников исследования был один эпизод заболевания (рис. 1). Различия были статистически значимы ($p = 0,022$). Индекс профилактической эффективности составил 2,5.

В среднем эпизод ОРВИ или гриппа длился $4,9 \pm 0,8$ дня в группе, получавшей Кагоцел®, и $6,3 \pm 1,3$ дня в группе сравнения. Группы различались по данному показателю ($p = 0,018$). Следовательно, на фоне профилактики препаратом Кагоцел® длительность развившегося эпизода ОРВИ или

гриппа была меньше, чем без профилактики какими-либо препаратами.

У субъектов, ранее вакцинированных от гриппа, ОРВИ или грипп развились у 6 (21,4%) человек в группе, получавшей Кагоцел®, и у 5 (50,0%) человек в группе сравнения. Среди участников, ранее не вакцинированных от гриппа, ОРВИ или грипп развились у 2 (9,1%) и 5 (33,3%) человек соответственно. Индекс профилактической эффективности составил 2,3 в подгруппе вакцинированных и 3,7 в подгруппе не вакцинированных.

Из 18 заболевших ОРВИ и гриппом только один студент обращался за медицинской помощью (в группе, получавшей Кагоцел®). Два студента из заболевших (оба случая в группе, получавшей Кагоцел®) самостоятельно принимали антибактериальные средства для лечения острого тонзиллита (Амоксициллин, Азитромицин, Грамидин).

Во время завершающего обследования на последнем визите у некоторых субъектов присутствовали симптомы ОРВИ или гриппа (у одного человека могло встречаться более одного симптома одновременно): наиболее часто отмечалась боль в горле — у 8 (16,0%) человек в группе, получавшей Кагоцел®, и 9 (36,0%) человек в группе сравнения. Насморк присутствовал у 6 (12,0%) и 8 (32,0%) человек соответственно; кашель — у 7 (14,0%) и 7 (28,0%) человек соответственно; головная боль присутствовала у 4 (8,0%) человек в группе, получавшей Кагоцел®, и у 6 (24,0%) человек в группе сравнения. Повышенная температура отмечалась у 2 (4,0%) человек в группе, получавшей Кагоцел®, и у 5 (20,0%) человек в группе сравнения (табл. 1).

Из таблицы видно, что все эти симптомы ОРВИ или гриппа в группе, получавшей Кагоцел®, наблюдались реже, чем в группе сравнения.

В таблице указана частота встречаемости каждого симптома с учетом того, что у одного человека могло встречаться более одного симптома одновременно.

Диагноз «ОРВИ» был поставлен 17 участникам из 18 заболевших (7 студентам в группе, получавшей Кагоцел и 10 студентам в группе сравнения, диагноз «грипп» был поставлен только одному участнику в группе, получавшей Кагоцел®) (табл. 2).

Препарат Кагоцел® хорошо переносился. Ни у одного участника в ходе данной научно-исследовательской работы не возникало нежелательных реакций на данный препарат.

Эффективность профилактического действия Кагоцела® определили с вычислением показателя эффективности по Т.Семенову (1987): индекс профилактической эффективности $I = P2/P1$; где $P1$ — заболевшие (в %) в группе, получавшей Кагоцел®; $P2$ — заболевшие (в %) в контрольной группе. Индекс профилактической эффективности за время проведения исследования составил: $I = 40\%/16\% = 2,5$.

Среди субъектов, ранее вакцинированных от гриппа, индекс профилактической эффективности составил $I = 50\%/21,4\% = 2,3$. Среди субъектов, ранее не вакцинированных от гриппа, индекс профилактической эффективности составил $I = 33,3\%/9,1\% = 3,7$.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность препарата Кагоцел® для профилактики ОРВИ и гриппа при применении у молодых лиц (студентов-медиков) в период эпидемического подъема заболеваемости в профилактическом режиме длительностью 28 дней (4 цикла, состоящих из 2 дней приема препарата по 2 таблетки 1 раз в день и последующего 5-дневного перерыва), что подтверждалось частотой заболеваемости ОРВИ или гриппом (до 40%) в период эпидемического подъема заболеваемости в сезон 2018 г. у молодых людей, не получавших какие-либо препараты для профилактики ОРВИ и гриппа. Индекс профилактической эффективности составил 2,5. Кроме того, на фоне профилактики препаратом Кагоцел® длительность развившегося эпизода ОРВИ или гриппа была меньше, чем без профилактики какими-либо препаратами: в среднем эпизод ОРВИ или гриппа длился $4,9 \pm 0,8$ дня в группе, получавшей Кагоцел®, и $6,3 \pm 1,3$ дня в группе сравнения ($p = 0,018$). Клинические симптомы ОРВИ у студентов, принимавших препарат Кагоцел®, были менее выраженными и соответствовали легкой степени тяжести, по сравнению с лицами, не получавшими какие-либо препараты для профилактики ОРВИ/гриппа.

При анализе заболеваемости в подгруппах субъектов, ранее вакцинированных или не вакцинированных от гриппа, выявлено, что профилактическая эффективность препарата Кагоцел® наиболее высокая среди субъектов, ранее не вакцинированных от гриппа: индекс профилактической эффективности в этой подгруппе составил 3,7. В подгруппе субъектов, ранее вакцинированных от гриппа, индекс профилактической эффективности составил 2,3. ■

Литература

1. Селькова Е. П., Волчекский А., Лапицкая А. Индукторы интерферонов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа // Врач. 2013. № 4. С. 48–54.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с.
3. Горбунов В. И., Возженникова Г. В., Исаева И. Н., Махмутова А. Ш., Осипова О. С. Медико-социальные аспекты состояния здоровья студентов // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 1. С. 94–98.
4. Родионов В. А., Иванова О. Н. Грипп и ОРЗ у студентов медицинского факультета [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2016. № 3. С. 29–31. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2016/3/5/>.
5. Селькова Е. П., Семенов Т. А. и др. Оценка профилактического эффекта амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций // ЖМЭИ. 2001. № 3. С. 42–46.
6. Кареткина Г. Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // Лечащий Врач. 2015. 11: 46–50.
7. Методические рекомендации «Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики» / Под ред. Васина А. В., Сологуб Т. В., Утв. на собрании Правления Некоммерческого партнерства «Национальное научное общество инфекционистов» протокол № 51 от 26 октября 2016 г. СПб, 2016.
8. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/909>

Диагностика и принципы лечения острых бронхитов на фоне дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста

Е. Е. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор
В. В. Чемоданов, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

Резюме. В статье приводится клинично-функциональный анализ симптомов острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани. Рассмотрены критерии диагностики, своеобразие течения заболеваний, предложена программа лечебно-реабилитационных мероприятий при данной патологии.

Ключевые слова: острый бронхит, дисплазия соединительной ткани, дети раннего возраста, диагностика, особенности течения, программа лечебно-реабилитационных мероприятий.

Diagnostics and principles of treatment of acute bronchitis on the background of connective tissue dysplasia in infants

E. E. Krasnova, V. V. Chemodanov

Abstract. The article introduces clinical and functional analysis of individual symptoms of acute bronchitis in infants on the background of connective tissue dysplasia. Diagnostic criteria, the peculiarity of the disease course, the program of therapeutic and rehabilitation measures under this pathology were reviewed.

Keywords: acute bronchitis, connective tissue dysplasia, infants, diagnostics, features of the course, the program of therapeutic and rehabilitation measures.

Острые бронхиты у детей раннего возраста являются одной из самых частых причин обращения к врачу. Бронхиты, за исключением тех, которые протекают с выраженной обструкцией, не являются тяжелой патологией, и их лечение проводится в амбулаторных условиях [1, 2]. Тем не менее у ряда детей заболевание протекает более тяжело, длительно, с труднокупируемым кашлем, что требует госпитализации, а в течение одного года регистрируется повторно, что в литературе нередко трактуется как «рекуррентный» бронхит. Одним из модифицирующих факторов, способствующих своеобразному течению бронхита и его повторным эпизодам, является наличие у ребенка диспла-

зии соединительной ткани (ДСТ), представляющей собой нарушение созревания соединительной ткани полигенно-многофакторной природы [3, 4]. Для ДСТ характерно системное вовлечение соединительнотканых структур организма, в первую очередь — локомоторных органов и кожи, что легко выявляется при внешнем осмотре ребенка. Существенно, что дефекты созревания соединительной ткани могут затрагивать любые органы, особенно те, которые хорошо коллагенизированы, в том числе и органы дыхания, создавая морфологическую основу для возникновения заболеваний и/или своеобразия их течения [5]. К диспластическим морфологическим отклонениям в бронхиальном дереве относят дефекты хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов — трахеобронхиальную дискинезию, трахеобронхомаляцию, трахеобронхомегалию, возникновение

бронхоэктазов и другие менее значимые нарушения [4, 6].

Недостаточность материалов по данному вопросу для практикующих врачей предопределила необходимость настоящей публикации, в которой изложены вопросы диагностики и лечения острых бронхитов на фоне ДСТ у детей.

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

Выясняя особенности анамнеза жизни ребенка с бронхитом, следует обратить внимание на его родословную, которая нередко отягощена заболеваниями соединительной ткани и органов дыхания. Важно установить возраст родителей на период рождения детей, поскольку по мере его повышения возрастает риск мутагенных воздействий на материнский, отцовский и детский организм. Следует выяснить возможные отклонения в ante- и интранаталь-

¹ Контактная информация:
krasnova_ee@mail.ru

ном периодах развития, обусловленные патологическим протеканием беременности и родов у матери (гестозы, острые и хронические заболевания беременной женщины, вредные привычки и пр.), которые могли сказаться на развитии соединительной ткани ребенка.

Фенотипический портрет детей раннего возраста может включать большое количество диспластических признаков, с наибольшей частотой из которых выявляются изменения скелета, кожи и ее придатков, ротовой полости, глаз и ушей. Обнаружение шести и более внешних «фенов» свидетельствует о повышенной диспластической стигматизации и служит основанием для углубленного обследования ребенка с помощью дополнительных методов исследования на предмет выявления органических проявлений ДСТ. С помощью специальных таблиц дают балльную оценку выраженности всех диспластических признаков для определения тяжести ДСТ [7].

Диагностика острого бронхита основывается в первую очередь на его клинических симптомах, а своеобразие течения заболевания нередко сопряжено с наличием ДСТ и ее тяжестью.

Одним из значимых симптомов бронхита является кашель, характеристика которого позволяет сформировать суждение о вероятной природе заболевания. В частности, для вирусных бронхитов типичен малопродуктивный кашель, доставляющий больному дискомфорт в связи с его навязчивостью. Бронхиты бактериальной природы, встречающиеся реже, чем вирусные, отличаются преимущественно продуктивным кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. При наличии бактериального агента более выражены симптомы интоксикации, связанные с выделением микроорганизмами токсических продуктов, стимулирующих пирогенные реакции.

Для детей с ДСТ характерна большая длительность кашля и выраженность проявлений интоксикации, что обусловлено пролонгированной персистенцией инфекта в бронхиальном дереве, частым присоединением бактериальной микрофлоры в связи со значимым нарушением эвакуации мокроты. Чаще, чем у детей без ДСТ, наблюдается асимметрия физикальных данных в легких. Причиной, способствующими снижению экспекторального клиренса у данной категории пациентов, могут быть не только возможные диспластические нарушения в бронхах, но и такие частые проявления ДСТ, как деформация грудной клетки (узкая, воронкообразная)

и мышечная гипотония, в том числе гипотония дыхательной мускулатуры.

При развитии бронхообструктивного синдрома с практической точки зрения целесообразно выделять клинический тип бронхиальной обструкции — бронхоспастический или гиперкринический [8]. Симптоматика бронхоспастического типа характеризуется наличием малопродуктивного навязчивого кашля, отчетливой экспираторной одышкой с участием вспомогательной мускулатуры, вздутием (эмфизематозностью) легких, сухими, свистящими и немногочисленными влажными хрипами. Для бронхитов с гиперкриническим типом, который с большей частотой развивается при бактериальном инфицировании, присуще шумное дыхание, длительный влажный кашель с трудным отходящей мокротой, одышка смешанного характера с превалированием экспираторного компонента, диффузные влажные разнокалиберные хрипы. Нами отмечено, что гиперкринический вариант бронхиальной обструкции встречается почти в 2 раза чаще у детей с ДСТ.

Дополнительные исследования

Оценка показателей периферической крови

Оценка показателей периферической крови позволяет судить о характере воспалительного процесса. У трети больных в острый период заболевания регистрируется анемия легкой степени тяжести, развитие которой объясняют у лиц, имеющих ДСТ, нарушением микрорельефа мембран эритроцитов периферической крови, сокращающим продолжительность их жизненного цикла [9]. С большей частотой у детей раннего возраста при бронхитах в сочетании с ДСТ выявляют лейкоцитоз, относительный нейтрофилез, в том числе с левосторонним сдвигом лейкоцитарной формулы, и моноцитоз, которые позволяют предполагать бактериальную природу заболевания.

Рентгенологический метод исследования

Частое наличие высокой температуры и асимметрии физикальных данных в легких у детей с бронхитом на фоне ДСТ требует выполнения рентгенологического исследования для исключения пневмонии. На прямой проекции рентгенограммы нередко выявляется асимметрия скиалогической картины в виде неравномерности усиления бронхососудистого рисунка и его деформированности, что может быть обусловлено диспластическими изменениями как легочных сосудов, так и бронхов и их разветвлений. Следует отметить, что аномалии ветвления бронхов сопровождаются нарушениями аэродинамики воздушного потока, которые имитируют бронхо-

обструктивный синдром. При зональной оценке рентгенограмм более чем у половины больных выявляется завуалированность просвета промежуточного бронха на всем протяжении, что указывает на нарушение эвакуации бронхиального секрета [6]. С нарушением дренажной функции бронхов, причиной которого также могут быть спадание стенок бронхов при наличии несостоятельности их соединительнотканых структур и/или снижение мукоцилиарного клиренса, связано частое возникновение участков гиповентиляции во всех зонах легких.

Оценка функции внешнего дыхания с помощью бронхофонографии

При остром бронхите без синдрома обструкции отмечается преимущественное повышение показателя акустической работы дыхания (паттерна) в диапазоне средних частот, отражающее заинтересованность бронхов среднего калибра. У каждого третьего ребенка с ДСТ выявляются существенные звуковые нарушения и в низкочастотном диапазоне, указывающие на вовлеченность в патологический процесс трахеи и долевых бронхов и отражающие нарушение их упругости и эластических свойств [10].

При наличии бронхообструктивного синдрома бронхофонографические данные могут различаться в зависимости от клинического варианта обструкции. При бронхоспастическом варианте имеет место наибольшее возрастание акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне, указывающее на обструкцию дистальных отделов респираторного тракта. Для гиперкринического варианта, более свойственного детям с ДСТ, характерно значительное повышение всех паттернов, что свидетельствует о распространенном патологическом процессе в бронхиальном дереве, а более выраженная акустическая работа в низкочастотном спектре указывает на «проксимальный» характер обструкции.

Даже в период клинического выздоровления у ряда детей с ДСТ сохраняется повышенный уровень акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне, что позволяет заподозрить у них трахеобронхиальную дисплазию. Это определяет необходимость дальнейшего углубленного обследования этих детей в условиях специализированного стационара. Бронхофонографию следует использовать и при подборе бронхолитической терапии, выполняя исследование до и после ингаляций бронхолитических средств.

Учитывая изложенное, нетрудно предположить, что дети с ДСТ могут составлять группу риска по формированию рекуррентного бронхита, являющегося предвестником рецидивирующего бронхита и хронических бронхолегочных заболеваний [11].

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Лечебные мероприятия детям с острым бронхитом, протекающим на фоне ДСТ, проводят согласно общеизвестным принципам, но с учетом ее модифицирующего влияния на выраженность и длительность воспалительной реакции в результате нарушения эвакуации бронхиального секрета. Важно раннее начало терапии с учетом предполагаемой или известной этиологии, формы, тяжести патологического процесса.

Общепринятые показания к этиотропной антибактериальной терапии острого бронхита (доказанный бактериальный генез заболевания, гипертермия более 3 дней, выраженные симптомы интоксикации, лейкоцитоз более 12×10^9 и др.) у детей с ДСТ должны дополняться следующими пунктами: отсутствие тенденции к разрешению бронхита в течение 7–10 дней, клинико-лабораторные признаки присоединения бактериальной инфекции в динамике заболевания, для чего следует проводить микроскопию мокроты и общий анализ крови в динамике заболевания.

Противовирусная терапия назначается в случае тяжелой инфекции. В остальных случаях показана противовоспалительная терапия (фенспирида гидрохлорид).

Для лечения кашля используют адекватную регидратацию (обильное питье), муколитические препараты и средства, стимулирующие отхаркивание, то есть позволяющие восстановить нарушенный мукоцилиарный транспорт. При навязчивом малопродуктивном кашле, отсутствии мокроты целесообразно назначение щелочного питья. При влажном продуктивном кашле показано назначение препаратов, обладающих комбинированным (отхаркивающим, секретолитическим) действием (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин). При наличии малопродуктивного кашля с вязкой мокротой целесообразно сочетать ингаляционный (через небулайзер) и пероральный путь введения муколитика (например, амброксола).

Терапия бронхообструктивного синдрома должна проводиться с учетом типа бронхиальной обструкции — гиперкринического или бронхоспастического, с преимущественным введением растворов бронходи-

лататоров через небулайзеры, при котором осуществляется более глубокое проникновение лекарственного средства в бронхи, а также отсутствует необходимость синхронизации дыхания с подачей препарата, что особенно важно для детей раннего возраста. При гиперкриническом типе предпочтителен комбинированный бронхолитик, включающий β_2 -адреномиметик и М-холинолитик (фенотерол + ипратропия бромид). Фиксированная комбинация бронхолитиков уменьшает риск развития побочных эффектов от его компонентов, поскольку используется более низкая их доза и в присутствии адреномиметика ипратропия бромид не оказывает негативного действия на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен. При бронхоспастическом типе эффективно применение β_2 -адреномиметика (сальбутамол). Ингаляции бронхолитического средства можно одновременно сочетать с ингаляцией мукоактивного препарата через небулайзер, что позволяет снизить количество процедур. При выраженном бронхообструктивном синдроме показаны ингаляции кортикостероидов (будесонид).

Важным принципом проведения терапии при бронхитах у детей с ДСТ является сочетанное использование медикаментозных средств и физических методов, способствующих отхождению бронхиального секрета. Физические методы включают вибрационный массаж (клопфмассаж) и постуральное положение ребенка, которые назначают со 2–3 дня лечения, но только при нормальной температуре тела. При клопфмассаже удары по грудной клетке наносятся ладонью, сложенной в виде лодочки, чтобы внутри ее образовалась воздушная подушка. Удар должен быть средней силы, достаточный, чтобы вызвать вибрацию бронхов и «отрыв» мокроты и в то же время не вызывать неприятных ощущений у ребенка. Время работы в каждой точке 1–2 мин, продолжительность процедуры 10–15 мин. После проведения клопфмассажа ребенок должен занять постуральное положение для эффективного откашливания мокроты.

Учитывая, что неблагоприятное течение бронхитов во многом обусловлено диспластическими нарушениями, лечение детей дополняется препаратами, улучшающими метаболические процессы в соединительной ткани (L-карнитин, препараты магния, убидекаренон, витаминно-минеральные комплексы). Для достижения максимально выраженного эффекта рекомендуется курсовой прием препаратов в течение одного месяца (а L-карнитин до двух месяцев) с повторными курсами в течение года со сменой препаратов.

Обучение больного: больной и его родители должны знать об основных клинических признаках заболевания, их необходимо детально информировать о необходимости соблюдения врачебных рекомендаций. Важно обучить пациентов и их родителей упражнениям лечебной физкультуры. ■

Литература

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: научно-практическая программа. М., 2004. 68 с.
2. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. М.: Миклош, 2006. 280 с.
3. Балдаев А. А., Краснова Е. Е., Чемоданов В. В., Шниткова Е. В. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17. № 2. С. 56–59.
4. Нестеренко З. В., Грицай А. А. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани. Харьков: Вид-во ТОВ «Щедра садиба плюс», 2014. 206 с.
5. Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб: СпецЛит, 2015. 231 с.
6. Абакумова Л. Н. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 5–39.
7. Абакумова Л. Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 5–39.
8. Дульцева А. В. Прогностическая значимость факторов, влияющих на течение бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... к.м.н. Ставрополь, 2005. 16 с.
9. Пономарева Д. А. Состояние периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2008. № 1. С. 56–59.
10. Чемоданов В. В., Краснова Е. Е., Копилова Е. Б., Слатина М. Ю. Оценка функции внешнего дыхания у детей раннего возраста с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 5. С. 48–51.
11. Бальбот Ю. К., Бордий Т. А., Баклунов В. В., Яковченко И. И. Рецидивирующий бронхит у детей с системной дисплазией соединительной ткани. В кн.: Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. Вып. 2 / Под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. Москва—Тверь—Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ 100», 2011. С. 264–270.

Уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии

Е. Л. Селезнева¹

Т. В. Жданова, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Маслова, кандидат медицинских наук

Е. В. Кузнецова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) легких часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Одним из общих факторов развития этой патологии является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изучена активность ренина плазмы у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ и пациентов с АГ; у больных в группах с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по данным структурных изменений легочной ткани, и пациентов с АГ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, активность ренина плазмы, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология.

The level of plasma renin activity in patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension

E. L. Selezneva, T. V. Zhdanova, L. A. Maslova, E. V. Kuznetsova

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often combined with hypertension (AH). One of the common factors in the development of this pathology is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Plasma renin activity in patients with combination of COPD and AH and patients with AH; in patients in groups with a combination of COPD and AH, separated by structural changes in lung tissue and patients with AH was studied.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, plasma renin activity, arterial hypertension, cardiovascular pathology.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием, с легочными и системными проявлениями. Нередко ХОБЛ ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, которую можно рассматривать в качестве системного проявления хронической обструктивной болезни легких. Частота артериальной гипертензии (АГ) у больных ХОБЛ достаточ-

но высока [1–3]. Нейрогуморальная регуляция, в частности активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), является важнейшим общим патогенетическим фактором развития АГ и ХОБЛ [4–6]. Проявляется активация данной системы преимущественно за счет повышения ангиотензина II и альдостерона. Повышение уровня данных гормонов приводит к вазоконстрикции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, увеличению объема циркулирующей крови, появлению и росту провоспалительных медиаторов в крови, что инициирует или усугубляет ремоделирова-

ние сосудов большого и малого кругов кровообращения [7]. Применение различных групп лекарственных средств, подавляющих активность РААС, способствует различным положительным эффектам со стороны дыхательной системы, среди которых: улучшение функции внешнего дыхания и дыхательной мускулатуры, уменьшение легочного воспаления, замедление склеротических и фибротических процессов в сосудах легких и т. д. [8, 9]. С другой стороны, назначение всем пациентам с ХОБЛ препаратов, блокирующих элементы РААС, зачастую приводит к нежелательным эффектам,

¹ Контактная информация:
selezneva.elena.1989@mail.ru

Таблица

Уровень активности ренина плазмы пациентов с ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по МСКТ, и пациентов с АГ

Исследуемый параметр	Группа 1 n = 15	Группа 2 n = 13	Группа 3 n = 13	Группа 4 n = 18	Группа 5 n = 13	Группа 6 n = 14	Группа 7 n = 23	Достоверность (p)
Активность ренина плазмы (нг/мл/час)								
М ± m	2,06 ± 0,20	1,38 ± 0,21	2 ± 0,22	4,25 ± 0,18	1,76 ± 0,22	2,25 ± 0,21	1,6 ± 0,17	p(1-2-3-5-6-7) > 0,05 p(4-1,2,3,5,6,7) < 0,05
Медиана	1,90	1,30	1,90	4,55	1,30	3,10	1,60	
Распределение	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	Ненормальное	

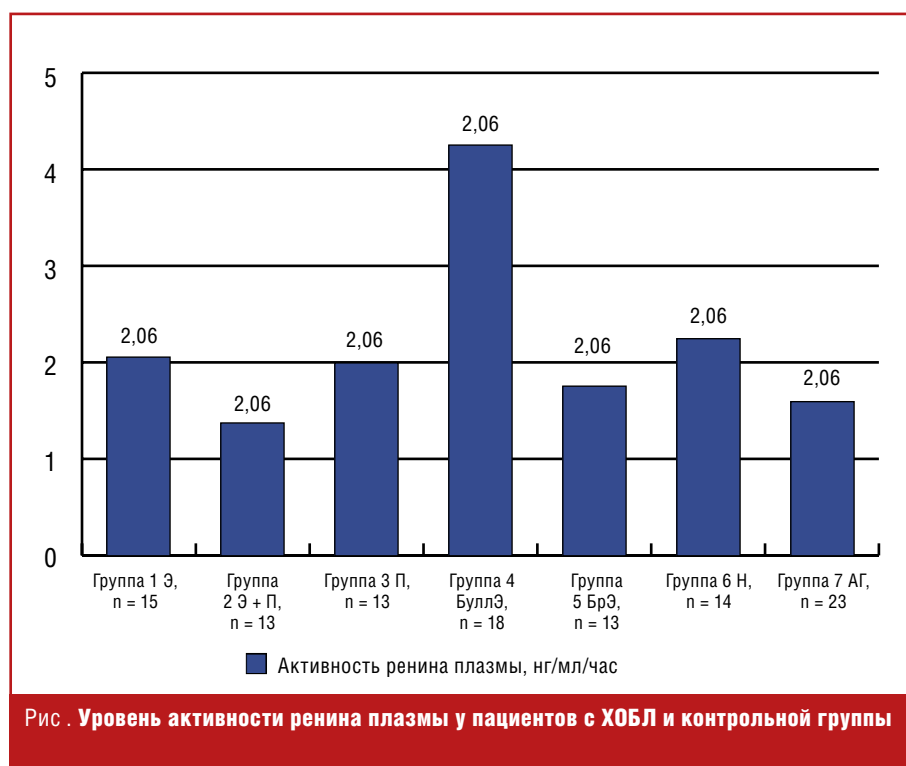


Рис. Уровень активности ренина плазмы у пациентов с ХОБЛ и контрольной группы

таким как кашель, гипотензия, гиперкалиемия и т.д. [10]. В разных клинических ситуациях при наличии множества симптомов у пациента сложно выделить наиболее значимые в определении тяжести заболевания и тактики ведения. В исследовании изучался уровень активности ренина плазмы у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, больных с АГ и в группах больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Целью настоящего исследования было сравнить уровень активности ренина плазмы пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, пациентов с артери-

альной гипертензией и в группах больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по данным МСКТ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения ОКБ № 1 г. Екатеринбурга. В работу были включены 86 пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, средний возраст $62,50 \pm 4,02$ года, и 23 пациента с АГ в контрольной группе, средний возраст $62,43 \pm 1,25$ года. Диагноз хронической обструктивной болезни легких был установлен в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной

болезни легких» от 2014 г. Всем пациентам определяли уровень активности ренина плазмы. Больным с ХОБЛ проводилось рентгенологическое исследование легких с помощью МСКТ. Пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ были поделены на группы в соответствии со структурными изменениями легочной ткани по данным МСКТ. В работе сравнивали уровень активности ренина плазмы в группе больных с сочетанием ХОБЛ и АГ (группа 1) и пациентов с АГ (группа 2). Затем оценили уровень активности ренина плазмы (АРП) среди больных с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани.

В первой группе — 15 пациентов с диффузной центрилобулярной эмфиземой, во второй группе — 13 больных с сочетанием диффузной центрилобулярной эмфиземы и диффузного пневмосклероза, в третьей группе — 13 пациентов с диффузным пневмосклерозом, в четвертой группе 18 пациентов с буллезной эмфиземой, в пятой группе 13 пациентов с бронхоэктазами, в шестой группе 14 пациентов без патологических изменений по данным МСКТ, и в седьмую группу вошли 23 пациента с АГ с уровнем среднесуточного артериального давления (АД) не выше 160/100 мм рт. ст. Группы были сравнимы по возрасту, данным АД. Уровень среднесуточного систолического артериального давления по группам: $139,26 \pm 0,39$, $139,46 \pm 0,42$, $138,84 \pm 0,42$, $139,88 \pm 0,36$, $138,38 \pm 0,42$, $139,92 \pm 0,40$, $138,56 \pm 0,42$ мм рт. ст. соответственно, $p > 0,05$. Уровень среднесуточного диастолического артериального давления по группам: $85,66 \pm 0,48$, $84,69 \pm 0,51$, $85,38 \pm 0,51$, $86,38 \pm 0,43$, $85,15 \pm 0,51$, $85,57 \pm 0,49$, $84,95 \pm 0,37$ мм рт. ст. соответствен-

но, $p > 0,05$. Пациенты с артериальной гипертензией получали лекарственные препараты из групп блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов.

Критериями включения в исследование были:

- наличие хронической обструктивной болезни легких II–IV степени тяжести;
- наличие артериальной гипертензии до 160/100 мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования были:

- прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертензия;
- любые нарушения ритма и проводимости;
- фракция выброса менее 50% по результатам эхокардиографии;
- эндокринная патология.

АРП оценивали радиоиммунологическим методом с помощью наборов IMMUNOTECH с использованием анализатора Perkin Elmer. МСКТ проводилась на аппарате Philips Brilliance 64 толщиной томографического среза 2 мм.

С целью оценки нормальности распределения признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с использованием критерия эксцесса, асимметрии и Шапиро–Уилка. Для сравнения групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. При нормальном распределении параметров различия между группами рассчитывались по критерию множественных сравнений Тьюки–Крамера. При ненормальном распределении признаков использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу–Уоллису с поправкой Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Сравнивали уровень АРП среди пациентов в общей группе с сочетанием ХОБЛ и АГ (группа 1) и больных с АГ (группа 2). Получено достоверно большее значение уровня АРП у пациентов с ХОБЛ и АГ (рис.).

Далее сравнивали уровень АРП в группах пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани,

и пациентов с АГ. В группе пациентов с буллезной эмфиземой зафиксирован достоверно более высокий уровень активности ренина плазмы.

Данные активности ренина плазмы пациентов с ХОБЛ и АГ, разделенных по типу структурных изменений легочной ткани по МСКТ, и контрольной группы представлены в табл.

В настоящем исследовании определен достоверно больший уровень АРП у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ в сравнении с пациентами с АГ. Результаты свидетельствуют о большей активации РААС у пациентов с ХОБЛ и АГ, которую можно объяснить гипоксемией у таких больных. Влияние вентиляционных нарушений на повышение активности РААС подтверждается данными литературы [11]. Впервые изучен уровень АРП в группах пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, разделенных в соответствии со структурными изменениями легочной ткани по данным МСКТ. Относительно высокий уровень нейрогуморальной активации у пациентов с буллезной эмфиземой выявляется также вследствие нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и более тяжелой гипоксемии. При буллезной эмфиземе патологический процесс локализуется преимущественно в дистальном отделе ацинуса, затрагивая непосредственно стенки альвеол [12]. Поэтому, в отличие от других типов структурных изменений легочной ткани и остальных вариантов эмфиземы, при буллезной форме в большей степени выражено прогрессирующее снижение функции пористой поверхности легких, редукция альвеолярно-капиллярных мембран и снижение диффузии кислорода вследствие этого.

Выводы

1. Активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является важным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ.
2. Среди больных с сочетанием ХОБЛ, АГ и буллезной эмфиземы нейрогормональная активация происходит в большей степени вследствие более тяжелых вентиляционно-перфузионных нарушений. ■

Литература

1. Кароли Н. А., Ребров А. П. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ // Пульмонология. 2007; 3: 77–80.
2. Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Маркова А. В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2008; 3: 20–23.
3. Egan B. M., Zhao Y., Axon R. N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // J. Am. Med. Assoc. 2010; 303 (20): 2043–2050.
4. Laragh J. H., Sealey J. E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure // Am. J. Hypertens. 2011; 24 (11): 1164–1180.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension — United States, 1999–2002 and 2005–2008 // MMWR Morb. Mortal Weekly Rep. 2011; 60 (4):103–108.
6. Sealey J. E., Alderman M. H., Furberg C. D., Laragh J. H. Renin-angiotensin system blockers may create more risk than reward for sodium depleted cardiovascular patients with high plasma renin levels // Am. J. Hypertens. 2013; 26: 727–738.
7. Sidney S., Sorel M., Quessenberry C. P. Jr. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program // Chest. 2005; 128: 2068–2075.
8. Forth R., Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? // Thorax. 2003; 58: 556–558.
9. Masciulli L., Pezzetta F., Tkacova R., Joppa P. Inhibition of the Renin-Angiotensin System in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension // Chest. 2007; 131 (3): 938–939.
10. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z. J. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction // Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 391–399.
11. Ратова Л. Г., Зыков К. А., Долгушева Ю. А. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология — особенности клинической картины // Системные гипертензии. 2012; 1: 54–58.
12. Высоцкий А. Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация // Новости медицины и фармации // Аллергология, пульмонология и иммунология. 2008; 265–267.

Таблица

Принципы фармакотерапии фенотипов/субфенотипов неаллергического неинфекционного ринита*

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

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

* Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко, Л. В. Скучаева, И. Э. Михайлова. Неаллергический ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения // *Лечащий Врач*. 2018. № 4.

Комбинированный гель, содержащий ибупрофен и левоментол, в терапии острой боли в шее и/или плечевом поясе, вызванной болезненным мышечным спазмом

О. В. Воробьева*,¹, доктор медицинских наук, профессор
А. С. Лысенко**

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

** АО Группа компаний «Медси», Москва

Резюме. Миофасциальные боли — важная составляющая офисного синдрома, профессиональной проблемы офисных сотрудников. Эффективность комбинированного геля, содержащего ибупрофен и левоментол, была оценена у 20 офисных служащих с болезненным мышечным спазмом, ассоциированным с факторами рабочей среды. Снижение боли на 50% в сочетании с объективным снижением мышечного тонуса «индикаторных» мышц наблюдается уже через три дня у двух третей пациентов. Длительность курса терапии болезненного мышечного спазма комбинированным гелем, содержащим ибупрофен и левоментол, составила 7–10 дней с полной редукцией боли у 80% больных.

Ключевые слова: болезненный мышечный спазм, офисный синдром, ибупрофен, левоментол, комбинированный гель.

Combined gel containing ibuprofen and levomenthol, in the therapy of acute pain in neck and/or limb girdle caused by painful muscular spasm

O. V. Vorobyeva, A. S. Lysenko

Abstract. Myofascial pains is an important component of office syndrome, an occupational disease of many office workers. Efficiency of combined gel containing ibuprofen and levomenthol, was evaluated in 20 office workers with painful muscular spasm associated with the factors of working environment. Reduction of pain by 50% along with objective reduction of tonus of «indicative» muscles is revealed already in 3 days in two thirds of patients. Duration of the therapy of the painful muscular spasm with the combined gel containing ibuprofen and levomenthol, was 7 to 10 days, with complete pain reduction in 80% of patients.

Keywords: painful muscular spasm, office syndrome, ibuprofen, levomenthol, combined gel.

Социальные потери и затраты ресурсов здравоохранения, связанные с болью в спине, продолжают оставаться слишком высоким бременем для общества. Широкомасштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что боль, обусловленная миофасциальным компонентом, встречается у 30% пациентов в практике внутренней медицины

и у 55–95% пациентов в специализированных центрах по лечению [1]. Мышечная система — один из самых протяженных органов человека. Человеческое тело содержит более 400 мышц, что в целом составляет приблизительно 50% от веса человека. Неудивительно, что фактически каждый человек в течение жизни неоднократно испытывает мышечные боли. Чаще всего мышечная боль возникает при:

- острой травматизации мышечного волокна (перегрузка или растяжение мышцы);

- хронической мышечной дисфункции (миофасциальный болевой синдром) — невоспалительном заболевании мышечной системы, характеризующемся локальной болью и мышечной ригидностью;
- наконец, мышечный болезненный спазм является основным компонентом неспецифических (мышечно-скелетных) болевых синдромов в области спины.

Наиболее частыми причинами миалгии являются чрезмерная физическая активность, стресс, растяже-

¹ Контактная информация:
ovvorobeva@mail.ru

Таблица

Факторы, способствующие формированию МФС		
Травматические факторы	Факторы, ассоциированные со структурными изменениями позвоночника	Медицинские факторы
Острая травма сустава и/или мышцы	Возрастные дегенеративные изменения суставного аппарата позвоночника	Дефицит витаминов, особенно витамина D
Хлыстовая травма, например, при незначительных автомобильных авариях	Сколиоз, асимметрия длины ног более 1 см и другие аномалии скелета	Эндокринные заболевания
Повторная микротравматизация	Остеоартрит	Фибромиалгия

ние или повреждение мышечного волокна во время выполнения физической работы или занятий спортом, а также в результате позного напряжения. Интенсивность боли широко варьирует от незначительных до сильнейших болей. Обычно боль проходит через несколько дней, но иногда продолжается свыше месяца. В целом прогноз благоприятный, и при однократной физической перегрузке мышц болевой синдром спонтанно регрессирует в течение 48 часов. Но в отдельных случаях боль персистирует и имеется угроза формирования хронического миофасциального болевого синдрома (МФС). Важным фактором профилактики пролонгирования мышечной боли является купирование боли с первого дня ее возникновения. Дополнительным показанием к терапевтическому воздействию служит высокая интенсивность боли и нарушение сна, ассоциированное с болью.

МФС — хроническое болевое расстройство, которое характеризуется развитием в мышце сенситивных локусов (триггерных точек), приводящих к боли в зонах, на первый взгляд, не связанных с мышцей (отраженная боль). Триггерные точки (ТТ) могут располагаться в болевых зонах, а также в зонах на отдалении от локальной боли. Еще в 1843 г. Froriep описал болезненные мышечные точки и высказал предположение, что скелетная мускулатура может быть причиной болевых синдромов. В 1949 г. G.Travell предложил термин «миофасциальная боль». Но широкое изучение этой проблемы началось после детальной презентации диагностики и лечения миофасциальной боли G.Travell и D.G.Simons в 1983 г. На русском языке этот труд был впервые опубликован в 1989 г. под редакцией профессора А.М. Вейна [2]. Хотя точный механизм не до конца понятен, МФС характеризуется прежде всего развитием триггерных точек. Эти триггерные точки в мышцах, фас-

циях обычно диагностируются путем пальпации [3].

Миофасциальные триггерные точки могут быть у человека любого возраста, даже у ребенка. Вероятность развития активных ТТ повышается с возрастом, приобретая клиническое значение в среднем возрасте, преимущественно у лиц, ведущих сидячий образ жизни. Излюбленный возраст возникновения МФС от 25 до 50 лет, что отчасти объясняется возрастным снижением эластичности и тонуса мышц, а также структурной дегенерацией костей и суставов. Основные полифакторные причины МФС суммированы в табл.

Миофасциальные боли — важная составляющая офисного синдрома, профессиональной проблемы офисных сотрудников. Два типа факторов predisposing к формированию МФС у офисных сотрудников:

- физические факторы — стереотипность движений, длительное пребывание мышц верхнего пояса в антифизиологической позе (длительное статическое положение спины, шеи и правой руки при работе за компьютером), приводящие к нарушению баланса активности постуральных и динамических мышц. Дополнительным фактором может быть микротравматизация мышечных волокон во время занятий фитнесом, особенно у лиц с нетренированной мускулатурой;
- психологические факторы — высокий уровень ответственности и множество стрессорных факторов, связанных с профессиональной деятельностью (нарастание эмоциональной напряженности негативно сказывается на позе). Недавнее исследование показало, что курение также коррелирует с развитием МФС [4].

Хорошо поддающиеся терапии МФС, к сожалению, часто приобретают хронический характер, в том числе из-за несвоевременного лечения. Между тем на фармацевтическом рынке доступна широкая палитра безрецептурных

лекарственных продуктов, эффективно снимающих боль, связанную с мышечной дисфункцией. Доступная информация для врачей и пациентов по возможности применения эффективных методов лечения в острый и/или подострый период болезненного мышечного спазма будет способствовать предупреждению хронизации боли и снижению социальноэкономического бремени.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Дип Рилиф (действующее вещество: ибупрофен, левоментол) в терапии острой боли в шее и/или плечевом поясе, вызванной болезненным мышечным спазмом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин), в возрасте $37 \pm 12,6$ года, удовлетворяющих следующим критериям включения/исключения.

Критерии включения:

- 1) способность пациента, по мнению исследователя, к пониманию и соблюдению требований исследования;
- 2) согласие пациента на проведение всех процедур исследования;
- 3) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;
- 4) наличие боли в шее и/или плечевом поясе (по оценке самого пациента), связанной с мышечными спазмами (в соответствии с заключением лечащего врача) в течение не более 30 дней, вызванными нарушениями со стороны скелетно-мышечной системы (код М54.2 Цервикалгия в соответствии с МКБ-10) или первичной мышечной дисфункцией — миофасциальный болевой синдром (код М79.1 Миалгия в соответствии с МКБ-10);
- 5) профессиональная занятость в офисе в течение полного рабочего дня;
- 6) согласие пациента не менять свой обычный пищевой рацион, физическую активность и привычку к курению, а также не входить в программу по снижению массы тела в период участия в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) наличие мышечных болей, связанных с острой травмой или переломом (например, вследствие остеопороза);
- 2) двусторонние и/или диффузные миалгии, сопровождающиеся мышечной слабостью;

- 3) боль, иррадиирующая в конечность и/или сопровождающаяся ощущением жжения, покалывания в конечности;
- 4) миалгия, сопровождающаяся лихорадкой и/или сочетающаяся с сыпью;
- 5) миалгия, сопровождающаяся локальными симптомами воспаления (покраснение, отек);
- 6) появление миалгии совпадает с началом приема или увеличением дозы медикаментов (в частности, статины, препараты для контроля холестерина);
- 7) наличие актуального инфекционного заболевания (включая грипп), сопровождающегося миалгией;
- 8) наличие системного, аутоиммунного заболевания;
- 9) наличие бронхиальной астмы, провоцируемой приемом ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- 10) наличие эпизодов употребления наркотиков или произошедшее недавно (в течение последних 12 месяцев) чрезмерное употребление алкоголя, определяемое как употребление более чем 2 напит-

- ков в сутки (> 90 мл 80% этилового спирта или эквивалентный объем);
- 11) наличие в анамнезе злокачественного новообразования в течение 5 лет до проведения исследования;
- 12) наличие в анамнезе или присутствие в настоящее время клинических проявлений тяжелых соматических и/или каких-либо психических заболеваний;
- 13) наличие умеренного или тяжелого нарушения функции печени, почек;
- 14) наличие в анамнезе тромбоцитопении и/или других нарушений свертываемости крови;
- 15) наличие в настоящем или прошлом рецидивирующей пептической язвы/кровотечения (двух или более отдельных эпизодов доказанной язвы или кровотечения);
- 16) наличие отклонений от нормы со стороны результатов объективного обследования или медицинского состояния, которое может подвергать пациента риску или влиять на его способность к участию в исследовании;
- 17) прием в настоящее время или в течение 14 последних дней таких

лекарственных препаратов, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН); трициклические антидепрессанты (ТЦА); НПВС, центральные миорелаксанты, парацетамол, трамадол; местные противовоспалительные препараты, включая пластыри, внутримышечные инъекции витаминов, содержащих анестетики (например, Мильгамма);

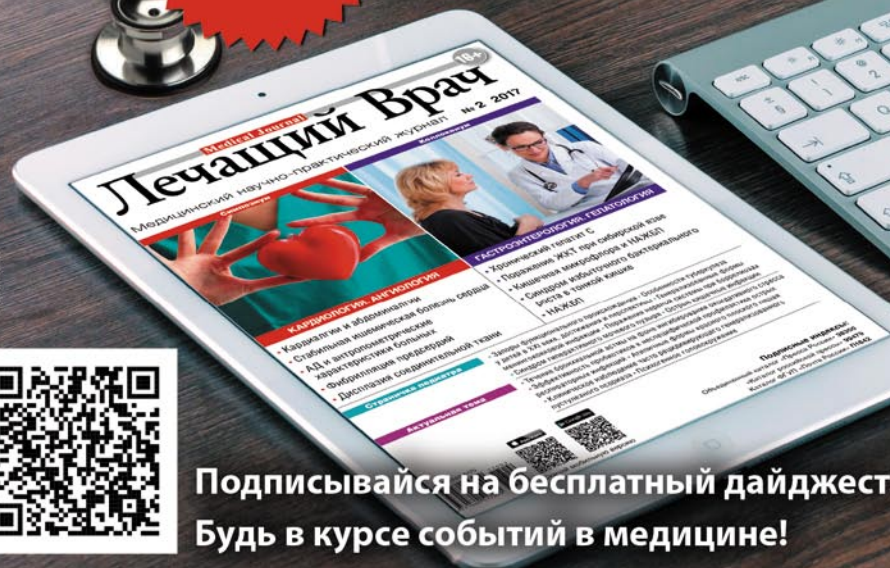
- 18) повышенная чувствительность к ибупрофену или другим компонентам препарата Дип Рилиф гель.

Всем пациентам, включенным в исследование, предлагалось нанести небольшое количество геля Дип Рилиф 3–5 см тонким слоем на кожу над болезненной зоной, границы которой определялись врачом-исследователем, и слегка втирать. Первая процедура аппликации геля проводилась врачом в исследовательском центре, далее пациентам рекомендовалось самостоятельно повторять процедуру аппликации геля 3–4 раза в день на протяжении 7–10 дней. В период исследования пациенты имели три (день 0, день 3,

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОДОБРЕНО
ВАК

Реклама

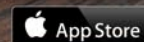


Номера за 2017 год
доступны для скачивания

бесплатно



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



день 7/10) очных визита в клинический центр, а также последующий телефонный контакт с врачом-исследователем. Уровень эмоционального напряжения пациентов оценивался с помощью опросника выгорания (перегорания) Маслач (англ. Maslach Burnout Inventory, сокр. MBI), тестовой методики, предназначенной для диагностики профессионального выгорания. Для достижения поставленной цели использовались следующие оценочные шкалы:

- 100-балльная визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ);
- 4-балльная шкала оценки выраженности мышечной дисфункции, включающая оценку мышечного тонуса, наличие триггерных точек активных/латентных. Согласно количественной оценке шкалы один балл соответствует нормальному мышечному тонусу (нет признаков мышечного спазма); два балла — легкой дисфункции (мышцы немного плотнее, чем обычно, и/или 1–2 латентные триггерные точки); три балла — умеренной дисфункции (мышцы жесткие и границы повышенной плотности можно определить пальпацией и/или более 2 латентных триггерных точек и/или 1 активная триггерная точка); четыре балла — умеренно тяжелому мышечному спазму (мышцы очень твердые, при пальпации четко определяются границы и/или 1 и более активных триггерных точек);
- шкала оценки общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I).

Переносимость терапии гелем Дип Рилиф оценивалась на основании нежелательных явлений, в том числе местных реакций, зарегистрированных в течение всего периода исследования. Плановые оценки эффективности и безопасности проводились на стартовом визите и визитах день 3 и день 7/10 (завершение терапии).

Первичным критерием оценки эффективности являлся процент больных с редукцией интенсивности боли на 50% от исходного уровня на визите день 3.

Вторичные критерии эффективности включали:

- время редукции боли на 30% от исходного уровня после первой аппликации геля;
- длительность сохранения анальгетического эффекта после разового применения;

- процент больных с полной редукцией боли на 7-й/10-й день терапии;
- процент больных с полным регрессом мышечной дисфункции на 7-й/10-й день терапии;
- процент больных с полной редукцией боли через 5–7 дней после окончания терапии (на визите — телефонный контакт);
- средний суммарный балл шкалы общего клинического впечатления для оценки улучшения CGI на финальном визите в 7-й/10-й день терапии.

Результаты исследования

Все больные, включенные в исследование, были офисными служащими с высоким образовательным цензом, с небольшим перевесом преобладали женщины (55%) и служащие руководящего звена (60%). Большинство пациентов были достаточно благополучны в социальном плане, в частности, более 2/3 из них (70%) состояли в браке. Включенные в исследование пациенты были однородными по тяжести основного заболевания, у подавляющего большинства пациентов (80%) был диагностирован МФС в мышцах плечевого пояса с умеренной степенью мышечной дисфункции (3 балла по 4-балльной шкале мышечной дисфункции). Интенсивность боли варьировала от сильной боли (максимально 65 баллов) до умеренной боли (минимально 32 балла), в среднем по группе интенсивность боли составляла $57 \pm 4,2$ балла. Длительность болевого синдрома до включения в исследование составляла от одной до трех недель. У 80% пациентов боли имели рецидивирующий характер. Значительная часть пациентов (75%) связывала боли в шее/плечевом поясе с профессиональной деятельностью, а именно с недостаточно эргономичной организацией рабочего места. В частности, пациенты отмечали длительное пребывание в антифизиологических позах, выполнение стереотипных профессиональных движений, отсутствие рабочего кресла с подголовником, а также переохлаждение из-за сквозняков, работы кондиционера. Все пациенты отмечали значительный, продолжительный эмоциональный стресс в связи с профессиональной деятельностью. Согласно данным опросника Маслач 85% больных имели средний и высокий уровень эмоционального истощения; 75% имели средний и высокий уровень деперсонализации; 75% имели средний и высокий уровень редукции профессиональных дости-

жений. Клинико-анамнестические характеристики обследованной когорты больных выявили взаимосвязь болевого синдрома с факторами рабочей среды.

Эффективность/безопасность терапии гелем Дип Рилиф

Все пациенты (20 человек), включенные в исследование, закончили наблюдательную программу. На визите день 3 индивидуальная редукция боли на 50% по шкале ВАШ наблюдалась у 70% больных. Редукция интенсивности болевого синдрома сочеталась с объективным снижением мышечного тонуса «индикаторных» мышц. У большинства больных (70%) на третий день терапии мышечная дисфункция уменьшилась до 2 баллов, что соответствовало легкой дисфункции мышц без активных триггерных точек. Полученные данные демонстрируют эффективность Дип Рилифа в отношении купирования боли, в соответствии с основным критерием оценки эффективности в данном исследовании.

Анализ дополнительных критериев эффективности показал, что время наступления анальгетического эффекта после первой аппликации геля Дип Рилиф составляло от 9 до 26 минут (в среднем $17,5 \pm 8,6$ минуты). Согласно отчетам пациентов длительность эффекта после разового применения комбинированного геля Дип Рилиф составила 5,3–8,2 часа (в среднем $6,75 \pm 2,8$ часа). После курсового лечения (визит день 7/10) у двух третей пациентов (70%) наблюдалась практически полная редукция боли (от 80% и более). При этом у 40% больных мышечный спазм полностью нивелировался, у 40% сохранялся легкий безболезненный мышечный спазм без триггерных точек и только у 20% сохранялись латентные триггерные точки (2 балла по шкале мышечной дисфункции). Анальгетический эффект геля Дип Рилиф сохранялся у всех пациентов после завершения курса терапии. 80% пациентов в ходе телефонного контакта сообщили, что через 5–7 дней после последней аппликации геля Дип Рилиф боль их не беспокоит. У остальных пациентов (20%) сохранялись остаточные боли невысокой интенсивности (от 28 баллов до 14 баллов). Анализ 20% пациентов, неэффективно ответивших на терапию, показал, что эти пациенты отличались большей длительностью болевого синдрома (три недели) до начала терапии. Стоит отметить, что среди данных пациентов были выявлены наиболее высокие

степени эмоционального истощения, деперсонализации и редукции профессиональных достижений по опроснику Маслач. Оценка эффективности геля Дип Рилиф с помощью шкалы общего клинического впечатления (улучшение CGI-I) показала, что после завершения курса лечения (7–10 дней) выраженное улучшение (5 и 6 баллов) было достигнуто у двух третей пациентов (80%) и улучшение (4 балла) у 20% пациентов. Ухудшение состояния не было зафиксировано ни у одного человека.

В ходе исследования не было отмечено каких-либо нежелательных явлений, включая местные реакции, ни у одного из пациентов, включенных в исследование.

Заключение

Результаты курса терапии гелем Дип Рилиф свидетельствуют о его высокой анальгетической активности в отношении редукции болезненного мышечного спазма. Снижение боли на 50% по шкале ВАШ наблюдается уже через три дня у двух третей пациентов. При этом редукция интенсивности болевого синдрома сочеталась с объективным снижением мышечного тонуса «инди-

каторных» мышц. Анальгетический эффект от первого применения геля Дип Рилиф развивается уже в первые 20 минут и сохраняется на протяжении шести часов. Высокая эффективность Дип Рилифа, показанная в настоящем исследовании, согласуется с работами, демонстрирующими эквивалентную эффективность гелевых форм, содержащих ибупрофен, с таблетированными формами ибупрофена [5]. В то же время топические формы обладают лучшей переносимостью.

Длительность курса терапии болезненного мышечного спазма Дип Рилифом составляет 7–10 дней с полной редукцией боли у 80% больных. Наши данные согласуются с плацебо-контролируемыми исследованиями гелевых форм ибупрофена, свидетельствующими в пользу активного лечения и демонстрирующими редукцию боли у большинства пациентов на 7-й день лечения [6].

Важно, что полученные в исследовании факты свидетельствуют в пользу целесообразности возможно более раннего назначения геля Дип Рилиф после развития болевого мышечного спазма. Ранняя диагностика и адекватное лечебное воздействие на мышечно-скелетные

боли, ассоциированные с офисным синдромом, имеют важное значение для здоровья этой категории пациентов. Тем более что во всем мире наблюдается рост болевых синдромов, связанных с факторами рабочей среды. ■

Литература

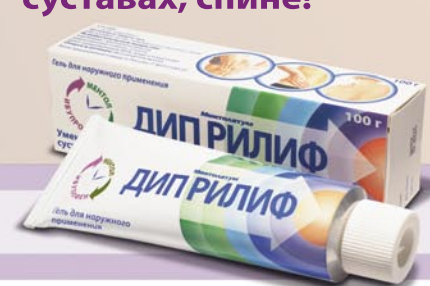
1. Skootsky S.A., Jaeger B., Oye R. K. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice // West J Med. 1989; 151 (2): 157–160.
2. Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли. М.: Медицина, 1989. 1–2 т.
3. Malanga G.A., Cruz Colon E.J. Myofascial low back pain: a review // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2010; 21 (4): 711–724.
4. Custodio L., Carlson C.R., Upton B., Okeson J.P., Harrison A.L., de Leeuw R. The impact of cigarette smoking on sleep quality of patients with masticatory myofascial pain // J Oral Facial Pain Headache. 2015; 29 (1): 15–23.
5. Whitefield M., O'Kane C.J., Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study // J Clin Pharm Ther. 2002; 27 (6): 409–417.
6. Machen J., Whitefield M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Int J Clin Pract. 2002; 56 (2): 102–106.

Боли?

Ментолатум

ДИП РИЛИФ^{ГЕЛЬ}

Быстрая помощь
при боли в мышцах,
суставах, спине!





действует
быстро

действует
долго

МЕНТОЛ

ИБУПРОФЕН + проводник*

* Научно-практическая ревматология, №1, 2006, Л.Н. Денисов и соавт.

ДЕЙСТВУЕТ БЫСТРО. ДЕЙСТВУЕТ ДОЛГО.

DM.12.04.18 РУП №013180/01

Больше информации на сайте deeprelief.ru

За дополнительной информацией обращайтесь по телефону: +7(495) 981 53 54, www.delta-medical.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Метод количественного сенсорного тестирования в диагностике хронических болевых синдромов в области лица

М. Н. Шаров¹, доктор медицинских наук, профессор
Д. И. Нахрапов

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

Резюме. Метод количественного сенсорного тестирования — один из объективных в оценке и диагностике хронических болевых синдромов в области лица. Обследованы 155 пациентов с невралгией тройничного нерва, невропатией тройничного нерва, миофасциальным болевым синдромом лица на фоне дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Сделаны выводы о сенсорных паттернах различных хронических болевых синдромах в области лица. Был предложен новый термин «дифференцированная сенсорная альтерация» — дифференцированная заинтересованность С- и А-дельта-волокон, которые отвечают за оценку организмом тепловой и холодовой чувствительности, в развитии хронических болевых синдромов.

Ключевые слова: количественное сенсорное тестирование, хронические болевые синдромы в области лица, невралгия тройничного нерва.

The method of quantitative sensory testing in the diagnostics of facial chronic pain syndromes

M. N. Sharov, D. I. Nakhrapov

Abstract. Quantitative sensory testing is one of the objective method in assessing and diagnosing chronic facial pain syndromes. 155 patients with trigeminal neuralgia, trigeminal neuropathy, myofascial pain syndrome with temporomandibular disorder were examined. Conclusions were drawn about the sensory patterns of various chronic pain syndromes in the facial area. A new term was proposed «differentiated sensory alteration» is the differentiated interest of C- and A-delta-fibers, which are responsible for assessing the organism's thermal and cold sensitivity, in the development of chronic pain syndromes.

Keywords: quantitative sensory testing, chronic pain syndromes, facial pain, trigeminal neuralgia.

Важной проблемой в современной неврологии являются хронические лицевые болевые синдромы, потому что высока частота заболеваемости у лиц трудоспособного возраста в возрастном цензе от 25 до 50 лет. Другой важной проблемой является то, что они, как и все болевые синдромы, значительно уменьшают уровень качества жизни пациентов и ведут к снижению трудоспособности [2, 5].

Изучение хронических болевых синдромов в области лица является тяжелой задачей из-за сложности в постановке диагноза, который в большинстве своем ставится по клинической картине заболевания. Поэтому нельзя не отметить важность исследования современных инструментальных методов в диагностике данных заболеваний.

Сейчас на службе у неврологов в диагностических целях могут быть использованы разнообразные методы исследования болевых синдромов, например: электронейромиография (в т. ч. исследование шейно-лицевого и мигательного рефлекса, интерференционная электронейромиография и т. д.), оценка вызванных потенциалов [4, 9]. Важным недостатком этих методов является то, что с их помощью нельзя с высокой точностью установить правильный диагноз, в результате чего они являются альтернативными.

Метод количественного сенсорного тестирования (QST) один из объективных в оценке и диагностике хронических болевых синдромов в области лица. Метод оценивает задействованность А-дельта-, А-бета- и С-волокон, а также центральную сенситизацию, что, по современной теории боли, является основой в формировании хронических болевых синдромов [3, 7].

В результате отсутствия утвержденных паттернов и критериев для оценки изменений, которые можно использовать в практике врача, использование метода количественного сенсорного тестирования в диагностике хронических лицевых болевых синдромов сильно ограничено. Несмотря на то, что в мире проводится множество исследований по данной тематике, в большинстве своем они имеют малую выборку. В результате многие возможности метода не до конца изучены [1, 6, 10].

Материалы и методы исследования

Выборка пациентов

Всего методом QST было исследовано 155 пациентов с наиболее часто встречающимися болевыми синдромами в области лица. В зависимости от нозологии пациенты были распределены на группы. В группу «невралгия» вошло 35 (средний возраст — $67,2 \pm 13,3$ года, мужчин — 12, женщин — 23) пациентов, которым была диагностирована невралгия тройничного нерва. Пациенты с диагнозом «невропатия тройничного нерва» были

¹ Контактная информация: 6112286@mail.ru

отнесены в группу «невропатия». В данной группе было исследовано 37 пациентов (средний возраст — $63,3 \pm 15$ года, мужчин — 4, женщин — 33). В самую большую по выборке «миофасциальный болевой синдром лица» вошли пациенты с диагнозом «миофасциальный болевой синдром лица, на фоне дисфункции височно-нижнечелюстного сустава», в нее вошло 83 пациента (средний возраст — $56,5 \pm 17,3$ года, мужчин — 17, женщин — 66).

Полученные данные были внесены в электронную книгу Microsoft Office Excel 97–2003 и импортированы в базу данных Statistica 6.0. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 6.0.

Метод количественного сенсорного тестирования

Для проведения количественного сенсорного тестирования (QST) использовали аппарат фирмы MEDOC TSA II (Thermo-Sensory Analyzer) (Израиль). Исследовали пороги тепловой и холодовой чувствительности, а также тепловую и холодовую боль. Исследование проводилось в области иннервации тройничного нерва. Датчик, размеры которого были 3×3 см, устанавливался на щечную область и нижнюю челюсть, поочередно с двух сторон. Фиксировался датчик с помощью ленты, давление не причиняло дискомфорт пациенту, но было достаточным, чтобы удерживать датчик в области исследования. Датчик нагревался или охлаждался на $1^\circ\text{C}/\text{сек}$, когда исследовались пороги чувствительности, и на $1,5^\circ\text{C}/\text{сек}$, когда исследовались пороги температурной болевой чувствительности. Ощущение тепла, холода или болевые ощущения больной показывал, нажимая на клавишу мыши.

Таким образом исследовались: холодовая чувствительность (когда пациент ощущал снижение температуры ниже адаптивной на $1\text{--}2^\circ\text{C}$), тепловая (когда пациент ощущал снижение температуры выше адаптивной на $1\text{--}2^\circ\text{C}$), холодовая и тепловая боль (когда пациент ощущал боль при понижении или повышении температуры). Данные по нормам без болевой чувствительности использовались из немецкого протокола Rolke и Baron, который применяется в мировой практике [8]. Патология при болевой чувствительности измерялась при оценке различия с двух сторон, если данные показывали, что болевые ощущения со стороны патологии и стороны без боли имеют различие более 3°C , то считалось, что имеется гипер- или гипопалгезия.

Результаты исследования

Невропатия тройничного нерва

В группе «невралгия» аппаратом QST были выявлены следующие пороги чувствительности, представленные в табл. 1.

Из табл. видно, что статистически достоверное снижение температурной чувствительности на стороне боли отмечалось при измерении чувствительности на тепло по второй ветви и третьей ветви тройничного нерва — $36,78 \pm 1,72$ ($p < 0,05$) и $35,59 \pm 1,34$ ($p < 0,05$) соответственно. При измерении чувствительности к холоду отмечалась тенденция к выходу за пределы нормы по верхнечелюстной ветви на стороне боли $28,54 \pm 1,48$ ($p < 0,05$).

При более детальном изучении по отдельности по 2 ветви тройничного нерва были получены следующие данные: у 19 (51,3%) пациентов ($p < 0,05$) отмечалась гипестезия по обоим видам чувствительности. У 6 (16,2%) пациентов ($p < 0,05$) — отмечались нарушения в отношении холодовой чувствительности. У 10 пациентов (27,1%) ($p < 0,05$) отмечалась гипестезия по тепловой чувствительности. И только у 3 (5,4%) пациентов не отмечалось каких-либо изменений.

При обследовании третьей ветви тройничного нерва были получены следующие значения: у 18 (51,3%) пациентов (0,05) отмечалась гипестезия по обоим видам чувствительности, у 7 (16,2%) пациентов ($p < 0,05$) отмечалась гипестезия по тепло-

вой чувствительности и у 3 (8,1) пациентов ($p < 0,05$) порог чувствительности выходил за пределы нормы только в отношении холодовой чувствительности, у 9 (23,4%) пациентов никаких изменений в отношении нарушения чувствительности выявлено не было. У 3 (10,8%) отмечались явления невропатии тройничного нерва по температурной чувствительности на стороне без боли, что, возможно, было связано с возрастом пациентов — более 60 лет и замедлением их ответа на раздражение.

По второй ветви тройничного нерва у 6 (16,6%) пациентов ($p < 0,05$) имела место тепловая и холодовая гипопалгезия на стороне боли. У 4 (10,8%) пациентов ($p < 0,05$) отмечалась только тепловая гиперпалгезия, у 4 (10,8%) пациентов имела место тепловая гипопалгезия и только у 3 (8,1%) холодовая гиперпалгезия на стороне поражения.

При исследовании третьей ветви тройничного нерва: у 6 (16,6%) пациентов ($p < 0,05$) отмечалась гипопалгезия по обоим видам чувствительности, у 5 (13,5%) пациентов ($p < 0,05$) имела место холодовая гиперпалгезия.

Невралгия тройничного нерва.

Пациенты в группе «невралгия» проходили стандартные обследования температурной чувствительности, описанные выше, в области второй и третьей ветви тройничного нерва. Данные представлены в табл. 2.

В результате статистической обработки данных выявилось отсутствие достоверных различий в группе исследования и нормы, что подтверждает современную концепцию теории боли при невралгии, и отсутствии невропатии тройничного нерва. Достоверные результаты не были получены при изучении болевой чувствительности, вероятнее всего, из-за возможности наличия проявления патологии по одному виду чувствительности, что приводит к большим доверительным интервалам при малой выборке.

При изучении полученных данных только у 4 (11,4%) пациентов имел место выход за пороги нормы чувствительности. У 30 (85,8) пациентов ($p < 0,05$) выявлялась гипер- или гипопалгезия по тепловой и/или холодовой чувствительности на стороне боли.

При изучении порогов чувствительности на болевое температурное раздражение по второй ветви тройничного нерва гиперпалгезия была у 21 (60%) пациента ($p < 0,05$), в это число входили 9 (25,7%) пациентов ($p < 0,05$) с холодовой гиперпалгезией, 9 (25,7%) пациентов ($p < 0,05$) с гиперпалгезией как к холоду так и к теплу, и у 3 (8,6%) пациентов отмечалась тепловая гиперпалгезия. У 6 (17,1%) обследуемых отмечалась холодовая гипопалгезия.

При исследовании третьей ветви тройничного нерва имелись похожие данные. В большинстве имела место гиперпалгезия — в 19 (54,2%) случаях ($p < 0,05$), в них входило: 6 (17,1%) пациентов ($p < 0,05$) с тепловой гиперпалгезией, 6 (17,1%) пациентов ($p < 0,05$) с холодовой гиперпалгезией, и у 7 (20%) пациентов ($p < 0,05$) снижение порогов к болевым раздражителям на стороне боли по обоим видам чувствительности. Гипопалгезия имела место у 5 (14,2%) пациентов, из них 3 (8,6%) пациента с холодовой гипопалгезией, 1 (2,8%) пациент с тепловой гипопалгезией, 1 (2,8%) пациент с гипопалгезией по обоим видам чувствительности. У 5 (14,2%) пациентов при исследовании не было выявлено патологии в отношении температурной чувствительности к боли.

Миофасциальный болевой синдром лица на фоне дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

Данные о порогах температурной чувствительности, полученные в результате исследования, представлены в табл. 3.

Статистически достоверных данных при оценке доверительных интервалов у пациентов с миофасциальным болевым синдромом лица не было. Причиной явилось то, что у данной

Таблица 1

Пороги тепловой (WS), холодовой (CS), болевой тепловой (HP) и холодовой болевой (CP) чувствительности у больных в группе «невропатия тройничного нерва»

C2/Maxillary на стороне без боли				C2/Maxillary на стороне боли			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
30,41 ± 1,16	33,75 ± 1,19	22,45 ± 7,95	38,00 ± 2,99	28,54 ± 1,48*	36,78 ± 1,72*	21,12 ± 8,55	40,89 ± 4,28
C2/Maxillary норма1							
CS	WS						
31,36 ± 0,20	33,05 ± 0,24						
C2/Mandibullary на стороне без боли				C2/Mandibullary на стороне боли			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
30,74 ± 0,83	33,25 ± 1,10	23,77 ± 6,89	40,01 ± 4,42	29,88 ± 1,50	35,59 ± 1,34*	21,97 ± 6,07	42,65 ± 4,87
C2/ Mandibullary норма**							
CS	WS						
30,99 ± 0,32	34,10 ± 0,70						

Примечание. * $p < 0,05$. CS (cold sensation) — холодовая чувствительность; WS (warm sensation) — тепловая чувствительность; CP (cold pain) — холодовая боль; HP (heat pain) — тепловая боль; Maxillary — верхнечелюстная, вторая ветвь тройничного нерва; Mandibullary — нижнечелюстная третья ветвь тройничного нерва. ** Нормы чувствительности (по R. Rolke, R. Baron, 2006).

Таблица 2

Пороги тепловой (WS), холодовой (CS), болевой тепловой (HP) и холодовой болевой (CP) чувствительности у больных в группе «невралгия тройничного нерва»

C2/Maxillary на стороне без боли				C2/на стороне боли			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
30,43 ± 1,2	34,50 ± 1,5	21,10 ± 10,8	41,99 ± 5,2	29,37 ± 2,4	35,38 ± 2,9	17,52 ± 12	42,49 ± 5,8
C2/Mandibullary на стороне без боли				C2/на стороне боли			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
29,8 ± 1,5	35,3 ± 2,7	23,0 ± 9,2	41,7 ± 4,5	29,6 ± 2,0	35,4 ± 2,1	19,3 ± 11,2	43,7 ± 4,5
C2/ Maxillary норма*				C2/Mandibullary норма*			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
31,36 ± 0,20	33,05 ± 0,24	—	—	30,99 ± 0,32	34,10 ± 0,70	—	—

Примечание. * Нормы чувствительности (по R. Rolke, R. Baron, 2006).

Таблица 3

Пороги тепловой (WS), холодовой (CS), болевой тепловой (HP) и холодовой болевой (CP) чувствительности у больных в группе «миофасциальный болевой синдром лица»

C2/Maxillary б/б				C2/Maxillary боль			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
30,62 ± 1,36	33,64 ± 0,92	22,74 ± 8,29	39,35 ± 4,47	30,46 ± 1,54	33,91 ± 0,06	23,55 ± 8,16	39,53 ± 4,62
C2/Mandibullary б/б				C2/Mandibullary боль			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
30,27 ± 1,31	34,49 ± 1,38	23,39 ± 8,07	41,16 ± 4,92	30,30 ± 1,39	34,65 ± 1,82	22,93 ± 7,69	41,34 ± 4,57
C2/Maxillary норма*				C2/Mandibullary норма*			
CS	WS	CP	HP	CS	WS	CP	HP
31,36 ± 0,20	33,05 ± 0,24	—	—	30,99 ± 0,32	34,10 ± 0,70	—	—

Примечание. * Нормы чувствительности (по R. Rolke, R. Baron, 2006).

группы пациентов выявлялась слишком большая вариабельность поражения тех или иных волокон, отвечающих за проведение болевой импульсации, причем отмечалась разница в стороне поражения волокон — они могли повреждаться как на стороне боли, так и на стороне без нее.

И все же индивидуальная оценка данной группы по каждому виду чувствительности позволила выявить следующие закономерности. Не выявлялись изменения в пороге температурной чувствительности у 25 (30,1%) пациентов ($p < 0,05$), у 48 (56,4%) пациентов ($p < 0,05$) изменения в порогах чувствительности были на стороне боли и у 42 (50,6%) пациентов ($p < 0,05$) было выявлено повышение порога чувствительности на противоположной от боли стороне.

По второй ветви тройничного нерва на стороне патологии у 23 (27%) пациентов ($p < 0,05$) выявлялась гипестезия к обоим

видам раздражения, как к теплу, так и к холоду, на стороне без боли таких пациентов было 15 (18%) ($p < 0,05$). Только холодовая гипестезия на болевой стороне отмечалась у 3 (3,6%) пациентов, как и на противоположной от боли стороне — у 3 (3,6%). Только тепловая гипестезия по второй ветви тройничного нерва выявлялась на стороне с болью у 9 (10,0%) пациентов ($p < 0,05$), на стороне, противоположной боли, — у 11 (13,2%) пациентов ($p < 0,05$).

По третьей ветви наблюдалась схожая картина. У 14 (16,8%) пациентов на болевой стороне ($p < 0,05$) была выявлена гипестезия как к холоду, так и к теплу, и у 12 (14,4%) пациентов ($p < 0,05$) имелась гипестезия к обоим видам чувствительности на стороне, противоположной боли. Выход порога чувствительности за пределы нормы только к холодовым раздражителям отмечался на стороне боли у 3 (3,6%) пациентов, на противоположной стороне от боли — у 9 (10,8%). Только



тепловую гипестезию на стороне с болевым синдромом предьявляли 8 (9,6%) пациентов, на стороне, противоположной боли, — 3 (3,6%).

При изучении болевой температурной чувствительности чаще всего наблюдалась гипералгезия к холоду: 13 (15,6%) пациентов ($p < 0,05$) по второй ветви тройничного нерва и 6 (7,2%) больных по третьей ветви тройничного нерва, также часто встречалась и гипоалгезия в отношении тепловых раздражений — в 11 (13,2%) случаях ($p < 0,05$) по второй ветви тройничного нерва и в 3 (3,6%) случаях по третьей ветви тройничного нерва. По одному пациенту (1,5%) выявилась гипералгезия по отношению к теплу по второй и третьей ветвям тройничного нерва. Один (1,5%) пациент был с гипералгезией к обоим видам чувствительности по второй ветви тройничного нерва и 4 (4,8%) пациентов по третьей ветви тройничного нерва. В 4 (4,8%) случаях по второй ветви тройничного нерва отмечалась гипоалгезия к холоду. Такие же нарушения были отмечены по третьей ветви тройничного нерва в 3 (4,5%) случаях.

Обсуждение

В результате анализа данных, полученных при использовании метода количественного сенсорного тестирования, у 155 пациентов были выявлены патогенетические универсальные механизмы хронических болевых синдромов в области лица.

Можно говорить, что для невралгии тройничного нерва характерно отсутствие гипестезии по тепловой или холодовой чувствительности и, следовательно, отсутствие невропатического компонента боли и задействованности А-дельта- и С-волокон в формировании болевого синдрома. При оценке боли выявлялась холодовая и/или тепловая гипералгезия на стороне боли.

Для миофасциального болевого синдрома лица в большинстве случаев было характерно наличие гипестезии как на болевой, так и на стороне, противоположной болевой. В отношении же болевой чувствительности отмечалось преобладание холодовой гипералгезии и гипоалгезии на стороне боли. Возможно, такая картина связана с миофасциальной реакцией при данном заболевании, проявляющейся и на стороне без боли, которая вызывает локальные повреждения нервных

окончаний, а также выраженной вторичной сенситизацией, возникающей при хронических болевых синдромах.

При невропатии тройничного нерва было выявлено, что при данном заболевании всегда имеется задействованность А-дельта- и/или С-волокон, которая проявляется в виде снижения ощущения холода или тепла. При исследовании болевой чувствительности были отмечены различные патологии — как гипералгезия, так и гипоалгезия.

Результатом данного исследования явился алгоритм для использования метода количественного сенсорного тестирования, как дополнительного метода обследования в диагностике хронических болевых синдромов лица.

1. При отсутствии патологии при исследовании тепловой и холодовой чувствительности, а также если имеется холодовая или тепловая гипералгезия и/или гипоалгезия — можно говорить о невралгии тройничного нерва.
2. Если имеется гипестезия как на стороне болевого синдрома, так на стороне без болевого синдрома, с преобладанием холодовой гипералгезии или тепловой гипоалгезии на стороне болевого синдрома, — вероятнее всего, имеет место миофасциальный болевой синдром лица.
3. При тепловой и/или холодовой гипестезии на стороне болевого синдрома, возможной гипоалгезии или гипералгезии — можно говорить о диагнозе невропатии тройничного нерва. Данный алгоритм представлен на рис.

Исходя из всего вышеописанного нами был предложен новый термин, который учитывает вариацию сенсорных паттернов при различных хронических болевых синдромах. Дифференцированная сенсорная альятерация — дифференцированная заинтересованность С- и А-дельта-волокон, которые отвечают за оценку организмом тепловой и холодовой чувствительности, в развитии хронических болевых синдромов.

Таким образом, метод количественного сенсорного тестирования может быть использован как дополнительный метод диагностики при хронических болевых синдромах лица. ■

Литература

1. Baad-Hansen L., Pigg M. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia — a controlled multicenter quantitative sensory testing study // *Pain*. 2013, Aug; 154 (8): 1287–1294.
2. Brown J. A. The neurosurgical treatment of neuropathic facial pain // *Otolaryngol Clin North Am*. 2014, Apr; 47 (2): 343–349.
3. Cruz-Almeida Y., Fillingim R. B. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? // *Pain Med*. 2014, Jan; 15 (1): 61–72.
4. De Tomasso M. Laser-evoked potentials in primary headaches and cranial neuralgias // *Expert Rev Neurother*. 2008. 8 (9). P. 1339–1345.
5. Landmann G. et al. Nondermatome somatosensory deficits in chronic pain patients // *Schmerz*. 2011 Dec; 25 (6): 632–642.
6. May A., Rodriguez-Raecke R. et al. Within-session sensitization and between-session habituation: a robust physiological response to repetitive painful heat stimulation // *Eur J Pain*. 2012, Mar; 16 (3): 401–409. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00023.x. Epub 2011 Dec 19.
7. Puta C., Schulz B. et al. Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients // *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58885.
8. Rolke R., Baron R. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values // *Pain*. 2006, Aug; 123 (3): 231–243.
9. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system // *Clin Neurophysiol*. 2005. 116 (10). P. 2255–2265.
10. Yang G., List T., Svensson P. et al. Reliability of intra-oral quantitative sensory testing (QST) in patients with atypical odontalgia and healthy controls — a multicentre study // *J Oral Rehabil*. 2015, Feb; 42 (2): 127–135.

Психосоматические аспекты клиники и терапии хронической тазовой боли в сексологической практике

М. И. Ягубов¹, доктор медицинских наук

И. Ю. Кан, кандидат медицинских наук

ФГБУ ФМИЦПН им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье проанализированы результаты обследования 75 мужчин, обратившихся в отделение сексологии и терапии сексуальных дисфункций с болевыми ощущениями в тазовой области, с которыми пациенты связывали сексуальные нарушения. В ходе проведенного исследования авторами были изучены клинические аспекты этих нарушений с учетом диагностической сложности квалификации сходства и отличия имеющихся симптомов от проявлений соматического заболевания. Представлены принципы и тактика лечебно-реабилитационных мероприятий, разработанных с учетом структуры психической и сексуальной патологии.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, соматоформные расстройства, сексуальные нарушения, мужчины.

Psychosomatic aspects of the clinical picture and therapy of chronic pelvic pain in sexological practice

M. I. Yagubov, I. Yu. Kan

Abstract. The article analyzes the results of a survey of 75 men who addressed to the department of sexology and therapy of sexual dysfunctions with pains in the pelvic region with which patients associated sexual disorders. In the course of the study, the authors studied the clinical aspects of these disorders, taking into account the diagnostic complexity of the qualification of similarity and the difference of the existing symptoms from the manifestations of a physical illness. The principles and tactics of therapeutic and rehabilitation measures, developed taking into account the structure of mental and sexual pathology, are presented.

Keywords: chronic pelvic pain, somatoform disorders, sexual disorders, men.

Вопросы клиники, диагностики и терапии хронической тазовой боли, сопровождающейся возникновением сексуальных нарушений, при соматоформных психических расстройствах у мужчин являются сферой пересечения интересов психиатров, сексологов и врачей других специальностей (урологов, эндокринологов, терапевтов и др.), к которым больные обращаются в первую очередь. В связи со своеобразием жалоб на субъективные тягостные ощущения, локализующиеся в области таза, и сексуальные дисфункции пациенты в течение длительного времени не попадают в поле зрения психиатра и не получают адекватной помощи. Даже в случае выявления соматических (чаще урологических) отклонений

их наличие не объясняет субъективной тяжести, обширности, вариабельности и упорства жалоб на боли и сексуальные расстройства [15, 20–22]. Диагностические сложности и отсутствие своевременного адекватного лечения способствуют их затяжному течению, что в свою очередь приводит к супружеской дисгармонии, распаду семьи и антивита́льному поведению [2, 4, 11]. Таким образом, расстройства, сопровождающиеся длительными тягостными ощущениями в области таза, интерпретируемые больными как причины или проявления сексуальных нарушений, требуют диагностического анализа и распознавания, поскольку часто не осознаются, не предъявляются пациентами и не фиксируются врачами, не имеющими специальной сексологической и психиатрической подготовки [5, 8].

В современных классификациях психических расстройств (DSM-IV, МКБ-

10) [16, 19] соматоформные расстройства выделяются как самостоятельная диагностическая категория. Ранее отечественные ученые относили данные состояния к маскированным депрессиям, неврозам (в том числе вегетоневрозам, «органным неврозам», «системным неврозам» и ипохондрическим неврозам), сенестопихондрическому синдрому при малопрогрессирующей и параноидной формах шизофрении [1, 3, 12]. Зарубежными авторами эти расстройства чаще описывались в рамках истерии или синдрома Брике [6].

Под соматоформными расстройствами (F45) [19] понимается повторяющееся возникновение физических симптомов, заставляющих предположить соматическое заболевание, которое не подтверждается объективными данными медицинского обследования [17]. Популяционная распространенность соматоформных расстройств остается точно неизвестной, однако по некото-

¹ Контактная информация:
yagubov@mail.ru

рым данным [12] ими могут страдать 20–25% всех больных общей практики.

Целью настоящего исследования является анализ клинических особенностей сексуальных дисфункций у мужчин с преобладанием тягостных ощущений в тазовой области при соматоформных психических расстройствах и разработка комплекса терапевтических мероприятий.

Материал и методы

Проанализированы материалы обследования 75 пациентов мужского пола в возрасте в среднем $35,2 \pm 12,2$ года, обратившихся в отделение сексологии и терапии сексуальных дисфункций ФМИЦПН. У каждого пациента было получено информированное согласие. Признаком, по которому пациенты включались в изучаемую группу, являлось наличие у них множественных, часто видоизменяющихся ощущений в тазовой области, исчезающих и повторно возникающих, усиливающихся на фоне сексуальной активности, имевших место на протяжении ряда лет вне рамок диагностированного соматического заболевания. В работе применялся клинко-сексологический и клинко-динамический метод, использовались результаты лабораторно-инструментальных методов обследования (анализ мочи, сока простаты, эякулята), дополнительное исследование предстательной железы. Проведенный обобщенный анализ включал оценку клинической динамики психических и сексуальных расстройств у пациентов, характера партнерской ситуации, конституциональных особенностей больных. Телесные сенсации, являющиеся одним из основных проявлений клинической картины, оценивались по следующим признакам: особенностям возникновения, характеру, способу их распространения, локализации по внутренним органам. В соответствии с классификацией патологии общего чувства [18] они были отнесены к гомономному типу. Эти ощущения, сходные по проявлениям с симптомами соматической патологии, могли выступать в рамках моносимптома — алгии (психалгии) либо сочетаться с истероконверсионными расстройствами, такими как спазмы в горле, удушье, озноб, тремор конечностей, — истероалгии. Исследование половой конституции [3] показало, что среди пациентов с соматоформными расстройствами преобладали лица со слабым и ослабленным вариантом средней половой кон-

ституции (52 больных (69,3%)). Таким образом, анализ полученных данных показывает, что наличие изначально слабого соматобиологического преморбиды, возможно предопределяя слабость адаптационных механизмов, способствует формированию как сексуальных, так и соматоформных расстройств.

43 (57,3%) пациента на момент обращения состояли в браке, а остальные 32 (42,7%) не были женаты, из них 15 (20%) были разведены. Супружеские отношения в 47 (62,7%) случаях характеризовались как «неудовлетворительные», в 16 (21,3%) — как «частично удовлетворительные/неудовлетворительные» и лишь в 12 (16%) — как «удовлетворительные». Несмотря на неудовлетворительные отношения в семье, больные предпочитали сохранять брак, опасаясь остаться одинокими. Диагностическая оценка имеющихся у больных расстройств проводилась согласно МКБ-10 по ведущему нарушению. Для сравнения характерных клинко-психопатологических особенностей сексуальных дисфункций у мужчин с хроническими тазовыми болями при соматоформных психических расстройствах в рамках различных вариантов психической патологии в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 больные были распределены на две группы.

Более многочисленную группу из 50 (66,7%) человек составили больные с соматизированным расстройством. Помимо сексуальных нарушений в клинической картине заболевания у этих больных отмечались имеющиеся на протяжении ряда лет вне рамок соматического заболевания множественные и часто видоизменяющиеся ощущения в тазовой области, интерпретируемые пациентами как основные причины их сексуальной несостоятельности. Нередко эти ощущения возникали повторно или усиливались на фоне сексуальной активности. Жалобы на боли являлись одним из наиболее часто встречающихся симптомов. Их появление и выраженность зависели от психического состояния. Они были непродолжительны, изменчивы, меняли локализацию и сочетались с вегетативными и псевдоневрологическими проявлениями. Эти ощущения периодически возобновлялись, чаще всего в психотравмирующей ситуации семейно-сексуального характера, и сохранялись непрерывно от нескольких минут до 6–8 недель. Сексуальные нарушения возникали на фоне наблюдающихся

в клинической картине заболевания тревожных, депрессивных и астенических расстройств, проявляющихся снижением настроения, подавленностью, обеспокоенностью и фиксированностью на ощущениях в тазовой области, снижением активности, невозможностью расслабиться и периодическим расстройством сна.

При более детальном опросе было установлено, что эти пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью к врачам других специальностей с жалобами на желудочно-кишечные расстройства (тошнота, боли в животе), болевые симптомы (боли в спине, во время мочеиспускания, в грудной клетке) и др., подробное обследование и лечение которых значимых результатов не давало. По поводу неприятных ощущений в тазовой области и сексуальных дисфункций пациенты неоднократно уже обращались за сексологической помощью к урологам. Неэффективность проводимой терапии вынуждала больных искать помощи у представителей нетрадиционной медицины (экстрасенсов, знахарей) и без опасений «экспериментировать», принимая разнообразные препараты, в том числе рекомендованные знакомыми и рекламируемые в средствах массовой информации.

Сексуальные дисфункции у больных с соматизированным расстройством проявлялись в основном снижением сексуального влечения (у 36 (48%)). Остальные 14 (18,7%) пациентов страдали расстройством эрекции. Значимое место в клинической картине соматизированных расстройств у пациентов занимали коиталгии — болезненные ощущения во время полового акта.

Сексуальное влечение у пациентов снижалось на фоне депрессивной симптоматики и тягостных ощущений в области таза. Патологическая фиксация и тревожное ожидание возможного возникновения этих ощущений приводили к снижению настроения и сопровождалась вегетативной симптоматикой. На этом фоне эрекция или вообще не возникала или ослабевала в ходе полового акта. Даже после успешного проведения полового акта, который происходил очень редко, у пациентов усиливались болевые ощущения. После каждого такого полового акта пациенты начинали бесконтрольно принимать на протяжении нескольких дней антибиотиков, якобы для снятия воспаления. В конце концов больные полностью прекращали сексуальные попытки.

Ведущими переживаниями больных с соматизированными расстройствами являлись озабоченность наличием болевой и соматовегетативной симптоматики, а также неудовлетворенность эмоциональными отношениями с партнером или одиночество. Они включали как переживания собственной невосприимчивости, недостатка любви, внимания к себе, идеи ревности, фрустрации вследствие высокого уровня притязаний, так и отсутствие любви к партнеру вплоть до чувств безразличия, неприязни, отвращения. В группу больных с сексуальными дисфункциями, обусловленными ипохондрическим расстройством, вошли 25 (33,3%) мужчин. Основным признаком, объединяющим этих больных, была постоянная озабоченность наличием возможного тяжелого и прогрессирующего заболевания. Причиной возникновения ипохондрических идей с сексуально-тематическим оформлением стали факторы, имеющие психогенную связь с половой сферой. Так, источником ощущений, привлекающих внимание пациентов, стали перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), неспецифический острый простатит в результате переохлаждения, травмы, полученные во время фрикционной стадии, орогенитальных ласк и после удара ногой в область паха. У акцентуированных личностей эти ощущения приобретали особую актуальность и сопровождались патологической фиксацией внимания на половых органах и области таза. Постоянные переживания, связанные с провоцирующими факторами и неприятными ощущениями в тазовой области, приводили к снижению настроения разной степени выраженности, тревоге и доминирующим идеям о наличии серьезного заболевания или физического повреждения. Со временем присоединялась астеническая симптоматика, нарушение сна и общего самочувствия. Пациенты постоянно следили за сексуальными проявлениями и были убеждены в наличии сосудистой и неврологической патологии, полученной в результате воспаления, инфекции и травмы. На этом фоне возникали и сексуальные расстройства.

Большинство пациентов с ипохондрическими расстройствами негативно относились к приему медикаментов с целью купирования болей и использовали различные формы ограничительного поведения: особые позы, изменения положения тела, уменьшение различных

видов активности. Они отрицали наличие эффекта от любого способа борьбы с болью и сексуальными расстройствами («ничего не помогает») и не верили в помощь врачей. Мотивацией обращения за медицинской помощью для большинства больных является желание всестороннего обследования и подтверждения собственных опасений, что и определяет особенности внутренней картины болезни этих пациентов.

Сексуальные дисфункции при ипохондрии формировались на фоне тревожно-депрессивного аффекта.

Сексуальные дисфункции у 16 (21,3%) пациентов с ипохондрическим расстройством проявлялись снижением полового влечения, а у 9 (12%) — расстройством эрекции. Нерегулярные спонтанные эрекции, которые на фоне возникшей астенической симптоматики становились слабее и реже оценивались больными как признак, подтверждающий органическую патологию в половых органах.

Пациенты были направлены в отделение сексологии и терапии сексуальных дисфункций психиатрии урологами после обследования и даже в некоторых случаях безуспешного лечения. Больные проявляли настойчивость в проведении обследования на современном оборудовании, хотя после посещения урологов не были категоричны в отрицании роли психогенных факторов в формировании у них сексуальной патологии.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Лечебно-реабилитационные мероприятия в отношении данного контингента включают три этапа и носят комплексный характер. Терапевтическая тактика строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в ее формировании. В связи с этим на первом этапе терапии основной акцент делается на психофармакотерапии и психотерапии. Последовательность и объем этих мероприятий зависят от характера психической патологии. При выборе психотропных средств учитываются патогенез и клинические проявления психических расстройств [10]. Для предупреждения отрицательного их действия на половую функцию препараты назначаются в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбираются те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность [9, 13, 14].

Больным с соматизированным и ипохондрическим расстройством назначали в сочетании антидепрессанты и нейролептики [7]. Нейролептики назначались в малых дозах. При их выборе учитывалось как их активизирующее действие, так и эффективность при патологических ощущениях.

Психотерапевтическая работа с больными начинается с момента первого посещения, продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывается на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). На первом этапе пациента постепенно подводят к мысли о целесообразности приема психотропных средств как необходимого звена в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. Факт неэффективного лечения ранее у врачей других специальностей используется для убеждения пациента в наличии психической патологии и необходимости ее коррекции. Так как межличностные конфликты между супругами предшествуют во многих случаях развитию сексуальных дисфункций или развиваются вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий являются и семейно-сексуальные отношения. Любые нарушения партнерских отношений могут негативно влиять на сексуальное функционирование индивида. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применяются приемы и техники семейной психотерапии. Применение данных психотехник направлено на улучшение взаимной адаптации супружеской пары. Для выполнения этой задачи определяются основные поведенческие паттерны, приводящие к усилению негативных тенденций во взаимоотношениях супругов. Их определение помогает выработать и закрепить на практике более продуктивные формы общения друг с другом; повысить уровень коммуникации между партнерами, что способствует их переходу от конфронтации к сотрудничеству, а также росту взаимопонимания и доверия, открытости в выражении собственных чувств и желаний по отношению друг к другу. Работа с парой, проводимая параллельно с индивидуальной психотерапией, создает очевидные предпосылки для более гармоничного сексуального взаимодействия партнеров.

К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукции тревожной и соматовегетативной симптоматики возобновляются и учащаются спонтанные эрекции. На этом фоне появляется интерес к сексуальным отношениям. Прослеживается тенденция к постепенной нивелировке патологических ощущений в тазовой области (утрата чувствительности, болевые ощущения), но они еще сохраняются. Улучшение настроения и повышение активности этими пациентами расценивается как положительный результат терапии. Хуже поддаются терапии больные с ипохондрическим расстройством, что объясняется природой их синдромологической структуры.

На втором этапе терапии, по мере редукции психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики, дозировки препаратов постепенно снижаются. При значительном ослаблении психопатологической симптоматики в схему лечения добавляются средства, повышающие адаптивные возможности пациентов, с целью более полной редукции астенической симптоматики и усиления сексуальной активности. Препараты со стимулирующим, активизирующим и тонизирующим действием применяются в утреннее и дневное время.

Пациенты с положительной динамикой в психической и сексуальной сфере на первом этапе к концу второго этапа терапии, на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих средств и продолжающегося психотропного лечения, отмечают дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукции патологических ощущений и повышении сексуального влечения. На этом фоне учащается и улучшается качество как спонтанных, так и адекватных эрекции.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадaptацию пар. С этой целью применяются методы рациональной терапии, включающие секс-терапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей пары. Анализ динамики клинической картины расстройств сексуального влечения показывает, что в первую очередь редуцируется аффективная симптоматика. Уже на этом фоне появляется интерес к сексуальной активности с учащением спонтанных эрекции. Сексуальная

предприимчивость повышается на втором этапе терапии и сопровождается дальнейшим улучшением психического состояния с нивелированием выраженности патологических ощущений в тазовой области. На начальных этапах психофармакотерапии у части больных может наблюдаться некоторое усугубление сексологической симптоматики в виде урежения и ухудшения эрекции и затруднения семяизвержения с последующим улучшением, начиная со 2–3 недели лечения. После 1-й и 2-й недели терапии больные отмечают улучшение сна, повышение настроения, активности и успокоение. Они начинают оптимистичнее оценивать возможность начала или возобновления половой жизни. На последующих этапах психофармакотерапии и терапии, активизирующей сексуальную активность в сочетании с психотерапией, наряду с улучшением психического состояния улучшаются и показатели сексуальной активности. Возобновляются спонтанные эрекции, они возникают чаще и сильнее, даже у тех больных, у которых отмечалось их исчезновение в начале психофармакотерапии. Порой улучшение спонтанных эрекции сопровождается появлением ранее присущего либидозного сопровождения. За улучшением спонтанных эрекции следуют положительные изменения и в качестве адекватных эрекции.

Заклучение

В результате проведенного исследования было установлено, что возникновение сексуальных дисфункций у мужчин с преобладанием тягостных ощущений в тазовой области при соматоформных психических расстройствах и специфика клинической картины определялись их психопатологической структурой. При дальнейшей разработке терапевтических мероприятий необходимо, чтобы они были направлены не только на нормализацию сексуальной функции, но и на редукцию психопатологической симптоматики, обуславливающей наличие хронической тазовой боли. ■

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных. М., 1988. 527 с.
2. Агарков С. Т. Сексуальные расстройства как причина развития супружеской дезадаптации (Обзор) // Сексология и сексопатология. 2005; 1: 2–9.
3. Васильченко Г. С., Агаркова Т. Е., Агарков С. Т. и др. Сексопатология: Справочник / Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. С. 17, 18.

4. Доморацкий В. А. Сексуальные нарушения и их коррекция: краткое диагностическое пособие по диагностике и лечению психогенных сексуальных дисфункций. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. 288 с.
5. Кан И. Ю., Кибрик Н. Д. Сексуальные дисфункции при соматизированных расстройствах у мужчин // Социальная и клиническая психиатрия. 1999. Т. 9, вып. 3. С. 45–49.
6. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия / Пер. с англ., доп. Под ред. проф. Дмитриевой Т. Б. М., 1998. С. 180.
7. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с соматоформными расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, вып. 3. С. 54–57.
8. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И., Кан И. Ю. Клиника и терапия сексуальных дисфункций при соматоформных расстройствах у мужчин. М., 2007. 32 с.
9. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И., Кан И. Ю. Нарушения полового влечения у мужчин в клинике психических расстройств не психотического уровня: Методические рекомендации. М., 2017. 23 с.
10. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича. М., 2000. 223 с.
11. Кришталь В. В., Григорян С. Р. Сексология. Учебное пособие. М.: ПЕРСЭ, 2002. 879 с.
12. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. М., 1995. 565 с.
13. Ягубов М. И., Кибрик Н. Д., Кан И. Ю. Расстройства либидо у мужчин: вопросы терапии // Андрология и генитальная хирургия. 2017, № 1, т. 18, с. 23–27.
14. Ягубов М. И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с невротическими расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия». 2006. Т. 16, вып. 3. С. 46–53.
15. Beutel M. Psychosomatic aspects in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction // J. Andrologia. 1999, 31, suppl. P. 37–44.
16. Diagnostic and statistical manual of mental disorders — DSM-IV, Forth edition. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994. 886 p.
17. Ford C. V. The somatizing disorders. Illness a way of life. Elsevier Biomedical. New York, 1983. P. 265.
18. Glatzel J. Klin. Med. 1974. Bd 69. S. 1333–1338.
19. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии / Пер. с англ. СПб: АДИС, 1994. 208 с.
20. Kellner R. Somatization // J. Nerv. Ment. Dis. 1990. Vol. 178. P. 150–160.
21. Shader R. I. Manual of psychiatric therapeutic. — 2 nd ed. Little Brown and Comp. (Inc.). Washington, D.C., 1994. 378 p.
22. Wise T. N. The somatizing patients // Ann. Clin. Psychiat. 1992. № 4. P. 9–17.

Головокружение в нейрорпедиатрии

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

ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», Москва

Резюме. В лекции рассматриваются основные виды головокружения, рутинно встречающиеся в детской неврологии. Представлены современные принципы подхода к их диагностике и лечению у пациентов педиатрического возраста.

Ключевые слова: головокружение, нейрорпедиатрия, диагностика, лечение, дети.

Vertigo in neuropediatrics

V. M. Studenikin

Abstract. Main types of vertigo regularly observed in child neurology are covered in the lecture. Contemporary principles of approach to its diagnostics and management in pediatric patients are considered.

Keywords: vertigo, neuropediatrics, diagnostics, management, children.

В нейрорпедиатрии многие патологические состояния сопровождаются головокружением (их не менее ста) [1]. С. В. Морозова и соавт. (2002) указывают, что головокружение является одним из наиболее частых симптомов, встречающихся в медицинской практике (около 3–4% причин от общего числа обращений к врачам) [2].

Головокружением (*vertigo*) называют чувство отклонения или кружения как собственного тела, так и окружающих предметов. В первом случае речь может идти о субъективном (несистемном) головокружении, а во втором об объективном (системном) [1].

В целом головокружение — это ощущение кажущегося вращения, смещения окружающих предметов или собственного тела, то есть проявляющегося признаками нарушения пространственной ориентации [1, 3, 4].

Этиологические и патогенетические факторы

Основная причина головокружения — дисбаланс информации, поступающей от сенсорных стабилизирующих систем (вестибулярной, зрительной, соматосенсорной), приводящий к нарушению пространственной ориентации.

Головокружение возникает при неадекватном проведении нервного импульса от вестибулярного анализатора в головной мозг (особенно в его кору), когда отсутствует согласование с тем или иным реальным движением. В результате несогласованности данного импульса с другими, исходящими от глаз и соматосенсорной системы, возникает галлюцинаторное восприятие собственных и внешних движений.

Головокружение развивается в результате нарушения баланса сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем, обеспечивающих пространственную ориентацию (вестибулярной, зрительной, проприоцептивной), но значительная роль принадлежит нарушениям центральной обработки информации и эфферентного звена двигательного акта. Патологические изменения опорно-двигательного аппарата менее значимы.

Частыми причинами центрального головокружения являются травмы, воспаление, демиелинизация и экзогенно-токсические поражения центральной нервной системы (ЦНС), опухоли ЦНС. Центральное головокружение возникает при повреждении/дисфункции моста мозга и/или мозжечка.

Периферическое головокружение возникает при повреждении/дисфункции лабиринта или VIII пары черепных нервов. При периферическом головокружении компенсация наступает быстрее и в более полном объеме, чем при центральном.

Частыми причинами головокружения у детей являются болезни евстахиевой трубы среднего уха, но истинное головокружение может также вызываться лабиринтитом, перилимфатической фистулой между внутренним и средним ухом (дефект внутреннего уха), травмами, холестеатомой сосцевидного отростка или среднего уха, вестибулярным нейронитом, доброкачественным пароксизмальным постуральным головокружением, болезнью Меньера или заболеваниями ЦНС [1, 3, 4].

Ряд авторов предлагает в качестве причин головокружения рассматривать панические атаки (индуцированные гипервентиляцией), атрофию мозжечка, вестибулярный нейронит и др. [1].

Подходы к классификации

К физиологическим относят головокружения, возникающие, например, при просмотре фильмов со сценами погони, при взгляде на движущийся поезд (или другой вид транспорта), «морскую» болезнь, ощущение укачивания при подъеме на самолете или скоростном лифте, при взгляде с высоты вниз и т. д.

Патологическое головокружение возникает при поражении вестибулярной, зрительной и соматосенсорной систем. Может появляться при диплопии, неправильно подобранных очках или контактных линзах, нарушениях проприоцептивной чувствительности.

Общепринято деление головокружения на системное и несистемное. Системное головокружение характерно для поражения вестибулярной системы, которая состоит из органа равновесия во внутреннем ухе, отводящего нерва, ядер вестибулярного нерва в продолговатом мозгу, связанных с ядрами блуждающего нерва, с красным ядром, мозжечком, ядрами глазодвигательного нерва, а также с клетками передних рогов спинного мозга. Системное головокружение встречается в сочетании с другими кохлеовестибулярными расстройствами (тошнота, рвота, нистагм, шум в ушах) и нередко служит признаком поражения вестибулярного анализатора на самых различных уровнях (патология среднего уха, нейропатия преддверно-улиткового нерва, сегментарные и супрасегментарные нарушения) [1, 3, 4].

Несистемное головокружение — расстройство в картине липотимического состояния. Причиной синкопа могут служить кар-

диогенные и вазодепрессорные расстройства, гипервентиляция, гипогликемия, никтурия, ортостатические обмороки и т. д. При несистемном головокружении часто отмечается артериальная гипотензия, астенизация (после острых или обострений хронических заболеваний). Несистемное головокружение может возникать при резких поворотах головы, в душных помещениях.

Среди разновидностей головокружения выделяют следующие: 1) слуховое (болезнь Меньера); 2) желудочное (признак заболевания желудка, синдром Труссо); 3) лабиринтовое (эндолимфатическая водянка, болезнь Меньера); 4) зрительное (нарушения рефракции, дисбаланс наружных мышц глаза); 5) органическое (при поражении ЦНС); 6) постуральное (синоним: позиционное), возникающее при изменении положении тела, обычно из положения сидя или лежа [1, 3, 4].

Классификация причин головокружения, предложенная G.R.Holt и J.R.Thomas (1980), включает 8 основных групп этиологических факторов: 1) воспалительные и невоспалительные заболевания среднего/внутреннего уха; 2) заболевания ЦНС; 3) поражение органов шеи, в том числе дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника; 4) метаболические и гематологические нарушения; 5) нарушения, индуцированные лекарственными веществами; 6) инфекционные поражения; 7) кардиогенные причины; 8) прочие причины. К числу последних относится не более 10% случаев [1].

Дополнительно выделяют головокружение постоянное и непостоянное, приступообразное и неприспущообразное, позиционное (зависящее от положения тела) и установочное (зависящее от перемещения головы) [1].

Клинические проявления

Симптомы зависят от особенностей тех или иных видов неврологической или соматической патологии, они довольно вариabельны. Так, дети старшего возраста могут описывать возникающие ощущения вращения и кружения, а дети меньшего возраста чаще демонстрируют нарушение равновесия при падениях, в виде спотыканий или неуклюжести движений.

Центральное головокружение чаще проявляется единичными приступами различной продолжительности; возможны дизартрия, диплопия, онемение, слабость, реже — выраженный нистагм.

При периферическом головокружении обычно отмечаются тошнота и рвота; при поражении уха им сопутствуют снижение слуха, чувство заложенности и шум в ухе, оталгия. Приступы могут быть единичными или рецидивирующими.

При поражении вестибулярного аппарата наблюдается неуверенность при ходьбе, частые падения, боязнь и избегание резких и быстрых движений. Шаткость походки, неуверенность при ходьбе и ощущение опьянения не всегда являются симптомами нарушений со стороны вестибулярного аппарата. Эти симптомы могут указывать на тяжелое диффузное поражение мозга [1, 3–5].

На основании описания детьми ощущений при головокружении М.Хертл (1990) систематизировал их (шкала ощущений головокружения): 1) вращательное головокружение — ощущение кажущегося вращения окружающих предметов и собственного тела в направлении, противоположном друг другу; 2) колебательное головокружение — больной ощущает, как будто пол колеблется под ним; 3) ощущение «лифта» — впечатление падения в шахту лифта; 4) латеропульсия — чувство падения в сторону [5].

Поражения ЦНС воспалительного генеза

Поражения ЦНС воспалительного генеза нередко сопровождаются головокружением. При энцефалитах, вентрикулитах, гидроцефалии возникает ощущение покачивания, неустойчивости, иногда с нарушениями пространственного восприя-

тия — величины, формы предметов или собственного тела (синдром «Алисы в стране чудес»).

Причиной системных периферических вестибулярных расстройств у детей являются бактериальные поражения внутреннего уха, вирусный нейрорабиринтит, нарушения циркуляции эндолимфы, травматические повреждения, болезнь Меньера и меньероподобные синдромы.

Бактериальное, вирусное или инфекционно-токсическое поражение лабиринта может быть осложнением острого или хронического отита (тимпаногенный лабиринтит), гнойного менингита (менингогенный лабиринтит), гриппа, эпидемического паротита или проявлением гематогенного метастазирования при сепсисе (гематогенный лабиринтит). Прогрессирование среднего отита с распространением воспалительного процесса на внутреннее ухо часто сопровождается вестибулярными нарушениями, неукротимой рвотой, ощущением вращения и качания, нистагмом. Гнойный лабиринтит может приводить к необратимым нарушениям равновесия и слуха. Прогностически более благоприятен серозный лабиринтит, развивающийся вследствие токсического раздражения нейрорабиринта.

При герпетическом поражении наблюдаются общие признаки вирусного заболевания, пузырьковые высыпания на ушной раковине, в слуховом проходе и даже на барабанной перепонке, иногда на передних двух третях одноименной половины языка. В таких случаях развивается односторонняя глухота или тугоухость, вращательное головокружение с нистагмом, рвота, сильная боль, односторонний парез мимических мышц вследствие истинной невралгии тройничного нерва и паралича лицевого нерва [1, 3–5].

Нарушения циркуляции эндолимфы

Нарушения циркуляции эндолимфы проявляются приступами системного головокружения, тошнотой, рвотой без изменения слуха. У этих больных всегда положителен тест Барани. Частой причиной изменения циркуляции эндолимфы во внутреннем ухе является поступление холодного воздуха или воды в полость среднего уха при перфорации барабанной перепонки травматического или воспалительного генеза. Плавание и ныряние опасны для этих детей, если наружный слуховой проход не закрыт герметично (например, ватой, смоченной жиром). Другой причиной может послужить купулолитиаз канала, в этих случаях тампонада канала купирует головокружение и нистагм [1].

Экзогенно-токсическое поражение лабиринта

Значительной ототоксичностью обладают аминогликозидные антибиотики (амикацин, гентамицин, тобрамицин и др.), противопухолевые и противоглистные средства, а также препараты салициловой кислоты, хинин и пр. В неврологической практике широко применяются бензодиазепины, антиконвульсанты (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), нейрорептики (галоперидол, фенотиазины), которые, воздействуя на центральные звенья локомоторной системы, могут вызывать головокружение. Токсическое поражение лабиринта оказывает ботулинический токсин, некоторые грибы и укусы ядовитых змей [1, 3, 4].

Болезнь движения

Встречается особенно часто у детей в возрасте 2–12 лет (у 10% мальчиков и 30% девочек). Клиническая симптоматика вариabельна: легкая форма (вялость, сонливость, дискомфорт в желудке, бледность или гиперемия лица, гиперсаливация с повышенным потоотделением, умеренное повышение уровня артериального давления), среднетяжелая (одышка, тошнота, рвота, метеоризм, извращение вкуса, озноб или ощущение жара, головная боль в области лба, тревожность, шум в ушах), тяжелая (нарушения сердечного ритма, дезориентация в пространстве, обморочное состояние) [1, 3, 4].

Болезнь Меньера

Характерна триада симптомов: 1) системное головокружение («вращательное»); 2) звон в ушах; 3) различные нарушения слуха. Длительность приступов в среднем составляет 2–5 ч (от 10 мин до 48 ч). Нередко у пациентов возникает ощущение давления в ушах. Болезнь Меньера носит пароксизмальный характер и возникает на фоне полного благополучия. Это заболевание наблюдается преимущественно у детей старшего возраста. Помимо описанной триады симптомов, могут наблюдаться вегетативные нарушения, тошнота, рвота, нистагм, ощущение «заложенности» в ушах [1, 3, 4].

В практической деятельности чаще встречаются меньероподобные синдромы, обусловленные сосудистой дисциркуляцией при вегетативной дисфункции, вертебрально-базилярная недостаточность при остеохондрозе шейного отдела позвоночника.

Вертебрально-базилярная недостаточность

Дисциркуляторные нарушения возникают при наличии деформаций/аномалий позвоночных артерий. Характерны нарушения равновесия, увеличивающиеся при повороте головы. Имеются субъективные вестибулярные проявления, зрительные и глазодвигательные расстройства, статические и координаторные нарушения [1, 3–5].

Мигрень

Атипичные приступы мигрени с головокружением чаще отмечаются у детей, чем у взрослых. Головокружение может предшествовать мигрени или сохраняться по окончании цефалгического приступа. В некоторых случаях повторные пароксизмальные головокружения могут с течением времени трансформироваться в типичные приступы мигрени.

При синдроме мигрени базилярной артерии помимо головокружения отмечаются атаксия, шум в ушах, дизартрия, диплопия (они предшествуют приступу головной боли). Первый приступ болезни может отмечаться в любом возрасте (от младенческого до подросткового), а его продолжительность может составлять до нескольких часов [1, 3–5].

Травматические повреждения вестибулярного аппарата

Вывих стремечка возникает при воздействии острых предметов, неудачном удалении инородного тела или проведении парацентеза. В этих случаях внезапно появляется настолько выраженное головокружение, что ребенок может упасть. При черепно-мозговых травмах с переломом пирамиды височной кости, сотрясением лабиринта нередко наблюдается головокружение с потерей слуха.

Центральное вестибулярное головокружение наблюдается при переломах основания черепа, проходящих через пирамиду височной кости, сопровождающихся повреждением перепончатых полукружных каналов и кровоизлиянием в лабиринт. Сотрясение или ушиб головного мозга могут сопровождаться повреждением ушно-го лабиринта. В этих случаях головокружение носит преходящий характер и провоцируется движением головы. Обычно оно сохраняется длительно (в течение нескольких месяцев-лет) [1, 3–5].

Рассеянный склероз (РС)

Из демиелинизирующих заболеваний наиболее часто головокружение «меньероподобного» типа встречается при РС с поражением моста головного мозга. Головокружение и чувство неуверенности при ходьбе могут появляться в качестве начальных проявлений болезни. Диагноз РС устанавливают на основании клинико-лабораторных и инструментальных признаков [1, 3, 4].

Нейрогенетические состояния

Такие пороки развития ЦНС, как агенезия и атрофия мозжечка, синдром Арнольда–Киари, помимо атаксии, нередко сопровождаются головокружением. При наследственной спинocerebellарной атаксии Фридрейха возникают головокружения с частыми падениями [1, 3–5].

Опухоли головного мозга

Внезапное появление приступов головокружения, головной боли с рвотой, брадикардией, судорогами может являться симптомами опухоли головного мозга. Чаще обнаруживаются опухоли мостомозжечкового угла, обычно нейрофибромы (невриномы) при нейрофиброматозе Реклингхаузена. Значительно реже при описываемой симптоматике встречается опухоль IV желудочка и новообразования иной локализации [1, 3–5].

Сирингобулбия

Сирингобулбия — патология, при которой отмечается тубулярное образование полости (кавитация) спинного мозга, когда кистозное поражение распространяется на мозговое вещество и мост. В детском возрасте при сирингобулбии иногда прослеживается связь с мальформацией Арнольда–Киари I и II типов [1, 3, 4].

Доброкачественное пароксизмальное головокружение

Доброкачественное пароксизмальное головокружение обычно возникает у детей в возрасте 12–36 мес. Приступы возникают внезапно и характеризуются атаксией, вызывающей падения, отказ идти или сидеть. На протяжении всего приступа у ребенка может отмечаться горизонтальный или вращательный нистагм. Чаще головокружение возникает в утреннее время, причем усиливается при переходе в горизонтальное положение из положения сидя, а также при поворачивании в кровати [1, 3–5].

Эпилепсия

Несистемное головокружение часто наблюдается у детей, страдающих этим заболеванием. Аура перед большим (генерализованным) эпилептическим припадком может сопровождаться выраженным головокружением. Абсансы с кратковременной потерей тонуса и непродолжительные психомоторные припадки могут производить впечатление головокружения. При височно-долевой эпилепсии могут возникать кратковременные приступы несистемного головокружения, сопровождающиеся безотчетным страхом, явлениями деперсонализации и дереализации [1, 3–5].

Диагностика

Прежде всего следует попытаться уточнить, идет ли речь о единичном (эпизодическом) или рецидивирующем головокружении, а также каково его происхождение (центральное или периферическое).

Системное головокружение наблюдается при поражении периферических и центральных вестибулярных структур. К периферическим структурам вестибулярного аппарата относятся полукружные каналы, ампулы преддверья, вестибулярная порция преддверно-улиткового нерва. При периферическом поражении вестибулярного аппарата головокружение сопровождается горизонтальным нистагмом, который в большинстве случаев подавляется фиксацией взгляда. Центральные вестибулярные структуры представлены ядрами вестибулярного нерва в продолговатом мозге, мозжечком, красным ядром. При поражении центрального вестибулярного аппарата головокружение сопровождается преимущественно нистагмом с ротационным или вертикальным компонентом и не подавляется фиксацией взгляда.

Несистемное головокружение диагностируют, когда нарушения равновесия развиваются вторично, на почве каких-либо вневестибулярных заболеваний. В таких случаях дети жалуются на потемнение в глазах, расплывчатость окружающих предметов, шум в ушах, «оцепенелость», головную боль. Нередко у них развивается сопутствующее коллаптоидное состояние [1, 3–5].

Физикальный осмотр

Заподозрить поражение вестибулярного аппарата у детей грудного и раннего возраста можно при наличии таких симптомов,

как тошнота и рвота, возникающих при кормлении, пеленании, а также любом изменении положения ребенка. Упорная рвота зачастую приводит к экзикозу и ацетонемии. Из клинических симптомов при осмотре обращает на себя внимание спонтанный нистагм, дети часто фиксируют голову в наклонном положении, обычно в сторону, где развился лабиринтит [1, 3, 4].

Анамнез

При сборе анамнеза выясняют: 1) сопровождается ли головокружение вращением, наличие при этом ощущения падения и имеет ли определенное направление падения; 2) связь головокружения с изменением позы, физическим напряжением; 3) длительность приступа головокружения; 4) наличие сопутствующих признаков, указывающих на вовлечение в патологический процесс ЛОР-органов (уха) или головного мозга; 5) сопровождается ли головокружение снижением слуха или звоном в ушах; 6) наличие/отсутствие паралича (присутствует при транзиторных ишемических атаках); 7) прием лекарственных средств пациентом [1, 3, 4].

Координационные пробы

Всегда проверяются при рутинной оценке неврологического статуса и включают указательную пальце-носовую и колено-пяточную пробы, указывающие на сохранность или нарушение координации движений.

При помощи пробы Ромберга оценивается степень нарушения равновесия в пространстве.

Тест Барани: при резком повороте головы кзади и в сторону пораженного лабиринта возникает нистагм в ту же сторону. Описываемый тест положителен при купулолитиазе (синдроме Барани).

Проба Бабинского–Вейля («звездная» проба): если при ходьбе с закрытыми глазами больной периодически поворачивается на 180°, то в связи с отклонением его при ходьбе в сторону следы его ног формируют фигуру, напоминающую звезду. Тест указывает на поражение мозжечка, а сторона отклонения позволяет определить сторону пораженного полушария.

Вспомогательной диагностической пробой является маршевый тест Унтербергера (40 шагов на месте с закрытыми глазами).

Тест Дикса–Холлпайка подтверждает наличие доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения: из положения сидя пациента быстро переводят в лежащее, чтобы его голова свисала с края кушетки (одновременно повернув голову вправо или влево). Тест считается положительным, если в течение 30 сек после описанного маневра отмечается головокружение в сочетании с вращательным нистагмом [1, 5].

Инструментальные методы исследований

При изучении состояния церебральной гемодинамики транскраниальная доплерография и/или динамическая ангиосцинтиграфия могут дать дополнительную информацию о мозговом кровотоке, уточнить локализацию, характер и выраженность имеющегося поражения нервной системы.

Методы нейровизуализации, такие как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга, позволяют не только выявить локализацию и уровень поражения ЦНС, но и установить наличие и степень поражения среднего и внутреннего уха.

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование необходимо преимущественно для выявления эпилептического генеза пароксизмов, сопровождающихся головокружением [1].

ЛОР-исследование

Необходимо для исключения воспалительных, токсических и травматических поражений среднего и внутреннего уха, лабиринтита, новообразований в слуховом проходе и т.д. Иногда возникает необходимость в проведении специализированного

отоневрологического исследования (с использованием специальных методов), например, при болезни Меньера [1, 3, 4].

Подходы к лечению

Немедикаментозные

Лечение положением (придаванием определенной позы) применяется при постуральном головокружении, так как при этом необходимость в назначении медикаментозных средств отсутствует. При головокружении вследствие патологии шейного отдела позвоночника применяются многочисленные методы физиотерапии, включая иглорефлексотерапию, а также лечебную физкультуру и т.д. [1].

Медикаментозные

В лечении головокружения используются холиноблокаторы, вазодилататоры, нейролептики, антагонисты ионов кальция, антигистаминные и седативные средства. Многие из них обладают выраженным побочным действием. Ниже приводятся препараты, применение которых при головокружении у детей сравнительно безопасно и эффективно.

Пирацетам широко используется в качестве стартового средства для лечения головокружения преимущественно сосудистого генеза. Винпоцетин имеет такие показания к применению, как головокружения, связанные с дисциркуляторной или посттравматической энцефалопатией, а также болезнь Меньера и головокружение лабиринтного происхождения. Гидроксизин назначается при головокружении, сопровождаемом тревожным расстройством и нарушениям невротического уровня.

При головокружении на фоне панических атак применяются трициклические антидепрессанты, клоназепам, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — с учетом возраста пациентов [1, 3, 4].

Дети с серийными доброкачественными пароксизмальными головокружениями хорошо реагируют на назначение дименгидрината [1].

Бетагистин занимает отдельное место в лечении головокружения. Препарат обладает гистаминоподобным действием, оказывает эффект преимущественно на H1- и H3-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС. Он увеличивает регионарный кровоток в артериях внутреннего уха, блокирует синаптическую передачу в вестибулярных ядрах. М.А.Лобов и соавт. (1998) применяли бетагистин в лечении у детей головокружения различного генеза (болезнь Меньера, кохлеарная нейропатия, вертебрально-базилярная недостаточность, синдром бульбия и т.д.) в комплексе с рутинными медикаментозными средствами (31 пациент) и в виде монотерапии (11 детей), достигнув положительного эффекта в 40 случаях (у 30 детей эффект удовлетворительный и хороший, у 10 пациентов головокружение полностью регрессировало) [6].

Препараты ноотропного ряда широко применяются в РФ для лечения синдромов, сопровождающихся головокружением различного генеза. ■

Литература

1. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Быкова О. В., Высоцкая Л. М. Головокружение в детском возрасте // Справочник педиатра. 2006; № 11: 18–29.
2. Морозова С. В., Зайцева О. В., Налетова Н. А. Головокружение как медико-социальная проблема // ПМЖ. 2002; 10 (16): 725–729.
3. Nelson textbook of pediatrics. Kliegman R. M., Stanton B. F., St Geme III J. W. et al, eds. 20 th ed. Philadelphia. Elsevier, 2016. 3474.
4. Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L. (eds.) 7 th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia-Baltimore, 2006. 1286.
5. Хертил М. Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2 т. Пер. с нем. М.: Медицина. 1990. Т. 1. 255–258.
6. Лобов М. А., Якушин М. А., Борисова М. Н., Мисиков В. К. Бетасерк: коррекция головокружения при неврологических заболеваниях // Вестник практической неврологии. 1998; № 4: 198–199.

Латентные тенденции сексуального влечения у женщин как причина коитальной аноргазмии

И. Р. Айриянц¹, кандидат медицинских наук

М. И. Ягубов, доктор медицинских наук

ФГБУ ФМИЦПН им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье на основании анализа литературных данных обосновывается актуальность предпринятого нами исследования по изучению 56 пациенток женского пола с коитальной аноргазмией. В ходе проведенного исследования авторами проанализированы связь этих нарушений с латентными девиациями сексуального влечения, особенностями психосексуального развития и эрогенной реактивности пациенток. Выявлена роль би- и гомосексуальных тенденций либидо в формировании оргастического расстройства и дисгамии. Представлена тактика психотерапевтических мероприятий для данного контингента пациенток.

Ключевые слова: коитальная аноргазмия, сексуальное влечение, латентные девиации, терапия.

Latent tendencies of sexual attraction in women as a cause of coital anorgasmia

I. R. Airiyants, M. I. Yagubov

Abstract. The article based on the analysis of the literature data substantiates the relevance of our study of 56 female patients with coital anorgasmia. In the course of the study, the authors analyzed the relationship of these disorders with latent deviations of sexual desire, characteristics of psychosexual development and erogenous reactivity of patients. The role of bi- and homosexual tendencies of the libido in the formation of the orgasmic disorder, and disharmony in a pair. The tactics of psychotherapeutic measures for this group of patients is presented.

Keywords: coital anorgasmia, sexual attraction, latent deviation, therapy.

В патогенезе практически всех сексуальных расстройств у женщин (аноргазмий, диспареунии, дисгамии и т. д.) важную роль играют нарушения полового влечения.

Классификация сексуальных расстройств в DSM-5 претерпела изменения: присутствовавшее в DSM-4 «Расстройство гипоактивного полового влечения» (Female hypoactive desire disorder) и «Расстройство сексуальной реактивности/возбуждения» (Female arousal disorder) были объединены в одну рубрику: «Расстройство сексуального интереса/возбудимости у женщин» (Female sexual interest/arousal disorder), что клинически оправдано, так как сексуальная реактивность напрямую зависит от сексуального влечения. В этой же классификации

подчеркивается, что эти расстройства обязательно вызывают «выраженный дистресс и/или ухудшение межличностных отношений».

Являясь «серым кардиналом» при самой распространенной сексуальной патологии у женщин — коитальной аноргазмии, нарушения либидо в виде его снижения и искажения не сразу выявляются. Объяснить это в какой-то степени можно тем, что женщины часто диссимилируют, воспринимая отсутствие сексуального желания как «постыдное» явление, тогда как повсеместно возвышается привнесённый волнами феминизма и сексуальной революции прошлого века идеал сексуальной, активной современной женщины. Варианты направленности полового влечения в виде би- и гомосексуальности, несмотря на толерантность общества, большинством не воспринимаются как норма и нередко порицаются. В связи с этим подобные интересы пациентками вытесня-

ются. Основной жалобой в этих случаях они предъявляют «допустимое» и распространенное отсутствие оргазма, вину за которое можно разделить или переложить на партнера.

В литературе приводятся различные данные распространенности расстройств оргазма у женщин. По мнению Н. Michel-Wolf fromm [20], аноргазмия наблюдается у 40% женщин Франции; из 1500 женщин, обследованных в Вене Н. Stourzh [26], треть никогда не испытывала оргазма, причем 65% из них имели постоянные связи с разными мужчинами; не испытывала полового удовлетворения и треть женщин, опрошенных Н. Malevska [19] в Польше; 44% из 2000 женщин, опрошенных S. Schnabl [24] в Германии, не испытывали оргазма или испытывали крайне редко. По данным З. В. Рожановской [5], из 412 женщин, регулярно живших половой жизнью не менее 3 лет, испытывали оргазм изредка — 27,4%, никогда — 18%.

¹ Контактная информация:
nira69@mail.ru

Практически все сексологи, изучающие женскую оргастичность, отмечают, что аноргазмией чаще страдают молодые женщины, не имеющие постоянного партнера. Так, по S. Schnabl [24], начали испытывать оргазм в течение первого года половой жизни лишь 19% женщин, второго года — 15%, третьего — 11%, на четвертом-пятом — 14%, шестом-девятом году — 11%, на десятом году или позже — 9% женщин; никогда не пережили оргазма 11% (10% не ответили на вопросы). По данным З. В. Рожановской и А. М. Свядоша [5], оргазм испытывали в первые 3 месяца после замужества 22% женщин, к концу первого года — 42%, к 5 годам замужества — 72% и свыше 10 лет — 89%. Оргазм возник вскоре после родов у 30%, значительно позднее родов (некумулятивные показатели) — у 11% женщин; у 18% опрошенных оргазм впервые наступил при смене партнера. Исследования R. E. Nappi, E. Martini, E. Terreno, F. Albani, V. Santamaria, S. Tonani, L. Chiovato и Polatti [22], включавшие 31 000 женщин в возрасте старше 18 лет в США, показали, что сексуальные расстройства, включая гиполибидемию (это наиболее распространенная дисфункция, ее частота среди респонденток 18–45 лет — 8,9%), в 12,3% приходится на возраст 45–64 лет и в 7,4% встречаются у женщин 65 лет или старше. Распространенность гиполибидемии варьирует от 6–13% в Европе и 12–19% в США. При этом доля женщин с низким желанием, связанным с дистрессом, была значительно выше у молодых женщин, чем у пожилых.

Известно, что «аноргазмия часто сочетается со снижением полового влечения или его отсутствием — алибидемией» (А. М. Свядош, И. А. Попов [6]). По мнению ряда авторов [9], несмотря на лояльное отношение к проявлениям сексуальности, особенно женской, и так называемой сексуальной революции, за последние 5 лет более 11% российских женщин и 7,2% мужчин сознательно избегали интимной близости. По проведенному в России социологическому опросу [9] 5,2% супружеских пар также заявили, что воздерживаются от близости, и при этом больше половины чувствуют себя «вполне счастливо». Примечательно, что людей с высшим образованием среди них гораздо больше, чем тех, кто окончил лишь среднюю школу. Примерно те же цифры исследователи получили и в Западной Европе, исклю-

чая Испанию и Италию (ранее аналогичные результаты были получены и в США [14, 25]).

Данные английских ученых также подтверждают рост алибидемии в современном обществе: E. Frank, C. Anderson, D. Rubenstein [12] в своем исследовании приводят следующие данные: частота проблем со сниженным либидо среди пар возросла с 32% до 55% за десять лет (1970–1980 гг.).

Американский ученый K. A. Montgomery [21] считает, что распространенность расстройств либидо часто недооценивается. Национальный социальный опрос «Здоровый образ жизни» выявил, что у 32% женщин и 15% мужчин отмечалось снижение сексуального интереса на протяжении нескольких месяцев в году. Популяционные исследования мужчин и женщин в возрасте от 18 до 59 лет показали, что как HSDD (гиполибидемия), так и SAD (алибидемия) имеют более высокий коэффициент распространенности среди женщин, чем среди мужчин, хотя это расхождение больше в SAD (аверсии, алибидемии) [17].

Связь гиполибидемии и коитальной аноргазмии у женщин с нарушениями психосексуального развития и латентной гомосексуальностью описывается рядом авторов. А. Лоуэн в своей книге «Любовь и оргазм» пишет: «Одна из моих пациенток сделала верное замечание, проясняющее связь между сексом и любовью: «Мужчина не сможет полюбить женщину, если он не любит женщин». То же самое можно сказать и о женщине: она может полюбить мужчину, только если ей нравятся мужчины вообще. Любовь к другому полу определяет способность к сексуальному отклику на его призыв. Это явление тесно связано с биологическим побуждением к сексу, которое не дискриминируется подсознанием. Можно сказать, что сила сексуального чувства мужчины прямо пропорциональна силе положительных чувств, испытываемых им к женскому полу. «Гомосексуалист и женоненавистник обычно импотентны в определенной степени; это верно и по отношению к женщинам» [3].

Отечественные авторы А. А. Столяров, А. В. Столяров [7] пишут: «Низкое половое влечение возможно при девиациях, перверсиях, наличии скрытых садомазохистических и гомосексуальных наклонностей». А. М. Свядош приводит описание «фригидных» женщин: «Встречаются совершенно асексуаль-

ные натуры, никогда не испытывавшие полового влечения к мужчинам, никогда ни в кого не влюблявшиеся, никогда не получавшие никакого удовольствия от ласк, поцелуев или половой близости, и есть женщины общительные, кокетливые, женственные, любящие мужское общество, танцы, ухаживания, поклонения, но никогда не испытывавшие оргазма при половой жизни, хотя она и не является для них неприятной. Раздражение половых органов, как бы длительно и интенсивно оно ни проводилось, не ведет к возникновению у них оргазма и может быть одним из диагностических критериев. Причина этой формы фригидности неясна. Возможно, что иногда (весьма редко) в основе лежит скрытая, несознаваемая гомосексуальная установка». При этом они подчеркивают, что «этому предположению, однако, противоречит то, что женщины гомосексуалистки не фригидны (А. М. Свядош, Е. М. Деревинская [1]) — половое влечение у них достаточно сильное, но направлено на лиц одноименного пола». Польский сексолог Z. Lew-Starowicz [2, 18] также выделяет скрытые гомосексуальные тенденции как возможную причину алибидемии: «Случается, что гомосексуальные склонности блокируют влечение женщины к мужчинам, но одновременно по разным причинам не допускаются до сознания. С виду похоже на то, что такая женщина асексуальна от природы, а на самом деле ее сексуальность заблокирована в не принятом подсознанием направлении».

K. A. Montgomery [21], рассматривая шесть компонентов сексуальности (половую идентификацию, ориентацию, намерения (стремления), желание, возбуждение, оргазм и эмоциональное удовлетворение), утверждает, что пожизненная гиполибидемия может являться проявлением проблем идентификации (половой идентификации, ориентации или парафилии) или стагнации в сексуальном развитии (из-за чрезмерно консервативного окружения, аномалий развития или сексуальных домогательств, насилия).

Вот что пишут американские исследователи E. Real, Á. Montejo, P. Alonso, J. M. Menshon [23] о вышеупомянутой проблеме отношения пациентов к собственной латентной гомосексуальности: «В рамках изучения навязчивых идей с сексуальным содержанием, проблемам сексуальной ориентации уделяется особое место. Они включают в себя опасения стать гомосексуалом, опасения, что окружающие могут

подумать, что пациент гомосексуал, или повторяющиеся сомнения, размышления о том, является ли пациент гомо- или гетеросексуалом. У таких больных обнаруживаются трудности в достижении оргазма (33% против 7% в популяции), «неудовлетворительный» оргазм (20% против 4%), нехватка или отсутствие вагинальной смазки (25% против 4%) и отсутствие удовольствия от сексуальной активности (10% против 0%). Навязчивые идеи с сексуальным содержанием включают в себя несколько типов нежелательных и неприемлемых когнитивных вторжений с эгодистоническим компонентом, которые могут варьировать от мыслей о семье или детях до озабоченности по поводу сексуальной ориентации».

Сам термин «латентная гомосексуальность» был предложен Зигмундом Фрейдом, который, в частности, отмечал в «Общей теории невроза» [8], что те, кто называет себя гомосексуалами, — это лишь сознательные и явные инверты, количество которых несоизмеримо с латентными гомосексуалами. Существует психоаналитическая концепция возникновения «комплекса Дианы», который проявляется в нежелании иметь сексуальные связи с противоположным полом, семьей и детьми. Среди причин его возникновения называются воспитание девочки властной и мужеподобной матерью или слабохарактерным и безвольным инфантильным отцом. В таких семьях царит матриархат. Мужчина-«подкаблучник» ненавидит сильную женщину и поощряет в дочери мужские начала. Может стать толчком к развитию комплекса Дианы и противоположная ситуация, когда отец семейства является тираном и деспотом, третирующим семью. В результате у девочки формируется невосприятие мужского пола, она ненавидит мужчин и подсознательно завидует им, подавляет в себе любые проявления женственности, становится замкнутой, «бессознательно вытесняет в себе женское начало». Причиной могут быть также страхи, запугивания, жестокое обращение. Фактором риска является воспитание в неполной семье. Комплекс Дианы может развиваться по причине воспитания девочки как мальчика. Такая ситуация часто наблюдается в семьях, где родители ждали мальчика. В результате она стремится во всем походить на мужчин, становится мужеподобной. В ее сознании форми-

руется ошибочное мнение, что женщины неполноценны, у них нет пениса, они более слабые. С точки зрения психоаналитиков, на этом фоне у женщин могут развиваться гомосексуальные влечения к своему полу. «У женщин с комплексом Дианы могут наблюдаться транссексуальные и гомосексуальные наклонности. Их не интересует противоположный пол. В пубертатном периоде у девочки формируются гомосексуальные наклонности. Поощрение родителями типично мужских черт характера приводит к нарушению целостности самовосприятия женщины».

Ряд авторов указывают на роль психической патологии, в частности, шизофрении, шизотипического расстройств в нарушении силы, направленности либидо у женщин. Так, Е. В. Мединский [4] пишет: «Патогенетические механизмы феноменов сексуального дизонтогенеза при шизофрении следующие: выпадение периодов любопытства к половым органам другого пола и дистинкции связаны с гипертрофией платонического либидо, а выбор социальной роли, более характерной для мужского пола, связан со стремлением к физическому сходству с мужчинами. Психологическое исследование показывает, что при шизофрении полоролевая идентичность характеризуется сочетанием выраженных маскулинных и фемининных черт, отмечается тенденция к одновременному отождествлению себя и с мужчиной, и с женщиной или отсутствие идентификации с женщиной. Для женщин, больных шизофренией, характерно отрицательное отношение к образу женщины; слабая когнитивная дифференцированность половых ролей; положительное, реже отрицательное эмоциональное отношение к мужской половой роли; гомосексуальные и аутоэротические тенденции».

Если предположить, что часть пациентов, обратившихся с жалобами на коитальную аноргазмию, страдают не гипо- или алибидемией, а латентной или эгодистонической би- или гомосексуальностью, важно знать, как различаются по силе сексуальное влечение у нормально ориентированных женщин и женщин с подобными его девиациями. Западными коллегами предпринимались попытки изучить и сравнить оргастичность гетеро-, би- и гомосексуальных женщин. Однако выявить значительной разницы между

уровнем сексуальной удовлетворенности у гомо- и гетеросексуально ориентированных женщин не удалось (D. F. Hurlbert, C. Apt, S. M. Rabehl, A. P. Pierce [15]), но при этом были отмечены значимые различия в роли, которую секс играет в парных отношениях в этих группах. «Лесбиянки демонстрируют большую зависимость, совместимость и близость в своих сексуальных отношениях, в то время как гетеросексуалки больше расположены к фантазированию, более сексуально напористы (активны) и имеют сильное либидо и частую сексуальную активность».

На основании сравнительного исследования оргастичности у женщин с разной сексуальной ориентацией D. A. Frederick, St. H. K. John, J. R. Garcia и E. A. Lloyd [13] установили, что частота оргазма у лесбиянок 86%, у бисексуальных женщин — 66% и у гетеросексуальных респондентов — 65%. Авторы объясняют это большим количеством оральных и мануальных ласк у гомосексуальных женщин и меньшей влагилищной стимуляцией.

По данным B. N. Breyer, J. F. Smith, M. L. Eisenberg, K. A. Ando, T. S. Rowen, A. W. Shindel [10], у гетеро- и бисексуально ориентированных женщин выше риск развития сексуальных дисфункций (51% и 45% соответственно, по сравнению с гомосексуально ориентированными — 29%). Но при этом они указывают, что болевые ощущения при коитусе чаще наблюдаются у лесбиянок и бисексуалок и половое влечение к партнеру, как правило, у них ниже, что свидетельствует о меньшем стремлении лесбиянок к «сексуальному самовыражению».

Важную роль в достижении оргазма при контакте играет степень выраженности сексуального возбуждения в ответ на эротические стимулы. E. W. Dolan [11], проанализировав реакции женщин с различной направленностью либидо на визуальные стимулы (эротические сцены), обнаружил, что бисексуальные и гетеросексуальные женщины были одинаково неспецифичны в своих ответных реакциях. Ни в одной из групп не было предпочтений по просмотру эротических сюжетов с участием мужчин или женщин. Однако гомосексуальные женщины отличались специфичностью, предпочитая визуальные сексуальные стимулы с женщинами. Автор также подтвердил полученные данные

результатами вагинальной фотоплетизмографии.

Таким образом, несмотря на то, что первичное расстройство полового влечения и коитальная аноргазмия являются наиболее частыми жалобами у пациентов, обращающихся за сексологической помощью, механизм их возникновения порой сложно выявить. Именно поэтому и лечение пациенток с этой патологией наименее эффективно из всех видов половых расстройств. Сексуальные девиации и латентные парафильные тенденции, нередко лежащие в основе этих нарушений, трудно выявляются. Нами было проведено исследование, целью которого являлось выявление связи между сексуальными расстройствами и вызванными ими дисгамиями и скрытыми, иногда неосознаваемыми и непризнаваемыми пациенткой гомо- и бисексуальными тенденциями и разработка терапевтических мероприятий, направленных на повышение качества сексуальной жизни и адаптацию в паре.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 56 пациенток с первичной коитальной аноргазмией в возрасте от 22 до 43 лет.

При обследовании пациенток применялись клинико-психопатологический, клинико-сексологические методы с использованием шкалы СФЖ (сексуальная формула женская), карты В.И. Здравомыслова (эрогенная реактивность), SFQ (Sex Fantasy Questionnaire) Г. Уилсона — опросника по сексуальным фантазиям с применением 7-балльной шкалы Ликерта.

Опросник по сексуальным фантазиям Г. Уилсона (SFQ) в отечественных исследованиях ранее не использовался, и поэтому для понимания полученных данных приводится полный вариант опросника.

1. Мне хотелось бы испытывать романтические эмоции во время сексуальных отношений.
2. Я фантазировала, что участвую в фелляции/куннилингусе.
3. Я фантазировала о сексе в необычном месте (офис, общественный туалет и т. п.).
4. Атмосфера и обстановка играют важную роль в моих сексуальных фантазиях.
5. Я фантазировала о сексе в романтическом месте (например, на уединенном пляже).
6. Я фантазировала о сексе с кем-то, кто не является моим мужем (партнером).

7. Я фантазировала о том, чтобы мастурбировать своему(го) партнеру(а).
8. Я фантазировала о том, что мой партнер мастурбирует меня (мне).
9. У меня были фантазии о сексе с двумя женщинами.
10. Я фантазировала о том, что наблюдаю, как две женщины занимаются любовью.
11. Я фантазировала о сексе с незнакомцем.
12. Я фантазировала об открытом сексе в публичном месте.
13. Я фантазировала, что кто-то доминирует надо мной в сексе.
14. Я фантазировала, что делаю куннилингус.
15. Я фантазировала о сексе со «звездой» или известным человеком.
16. Я фантазировала, что выполняю фелляцию.
17. Я фантазировала, что доминирую над кем-то сексуально.
18. Я фантазировала, что меня мастурбирует знакомый.
19. Я фантазировала о том, чтобы быть связанной кем-то с целью получения сексуального удовольствия.
20. Я фантазировала мастурбировать знакомого.
21. Я фантазировала о том, что незнакомый человек мастурбирует меня.
22. Я фантазировала об анальном сексе.
23. Я фантазировала о сексе с более чем тремя людьми женского пола.
24. Я фантазировала, что мастурбирую незнакомца.
25. Я фантазировала, что связываю кого-то с целью получить сексуальное удовлетворение.
26. Я фантазировала о том, чтобы наблюдать за кем-то обнаженным, когда он (она) об этом не знает.
27. Я фантазировала о межрасовом сексе (с человеком другой расы).
28. Я фантазировала о сексе с женщиной с очень большой грудью.
29. Я фантазировал об эякуляции на сексуального партнера (только для мужчин).
30. Я фантазировала о сексе с человеком, значительно старше меня.
31. Я фантазировала о сексе больше чем с тремя людьми, как мужчинами, так и женщинами.
32. Я фантазировала о сексе с двумя мужчинами.
33. Я фантазировала, что меня фотографируют или снимают во время сексуальных отношений.
34. Я фантазировала, что мой партнер эякулирует на меня.

35. Я фантазировала о сексе с кем-то значительно моложе (законно) меня.
36. Я фантазировала о петтинге с абсолютно незнакомым человеком в публичном месте (например, в метро).
37. Я фантазировала, что предаюсь сексуальному обмену (свингу) с парой, которую не знаю.
38. Я фантазировала, что шлепаю или порю кого-то для получения сексуального удовольствия.
39. Я фантазировала, что меня шлепают или порют для получения сексуального удовольствия.
40. Я фантазировала о гомосексуальном сексе.
41. Я фантазировала о сексе с женщиной с очень маленькой грудью.
42. Я фантазировала о свингерском сексе с парой, которую знаю.
43. Я фантазировала, что меня принуждают к сексу.
44. Я фантазировала о сексе с фетишем или несексуальным объектом.
45. Я фантазировала о сексе с проституткой или стриптизершей (зером).
46. Я фантазировала о сексе с более чем с тремя людьми, мужчинами.
47. Я фантазировала, что показываюсь обнаженной или полуобнаженной в публичном месте.
48. Я фантазировала, что наблюдаю, как двое мужчин занимаются любовью.
49. Я фантазировала, что сексуально воспользовалась человеком, который пьян, спит или без сознания.
50. Я фантазировала, что принуждаю кого-то к занятиям сексом.
51. Я фантазировала, что ношу одежду, принадлежащую противоположному полу.
52. Я фантазировала, что мой сексуальный партнер мочится на меня.
53. Я фантазировала, что мочусь на моего сексуального партнера.
54. Я фантазировала о сексе с животным.
55. Я фантазировала о сексе с ребенком младше 12 лет.

Для оценки интенсивности мы использовали шкалу Ликерта от 1 до 7, где: 1 — никогда; 2 — очень редко (несколько раз в жизни); 3 — редко (менее чем в 1/4 случаев); 4 — иногда (около 1/4 случаев); 5 — часто (1/2 случаев); 6 — в большинстве случаев (более половины случаев); 7 — почти всегда или всегда.

Возраст пациенток колебался от 22 до 43 лет, средний возраст $32,2 \pm 1,6$ года.

Таблица 1

Результаты опроса по SFQ Г.Д. Уилсона в 1-й группе

	Пациентки 1-й группы		Среднепопуляционные показатели для женщин	
	Интенсивность	Процент	Интенсивность	Процент
1	6,1 ± 1,4	90,4	5,53 ± 1,8	88,3
4	5,4 ± 2,1	100*	4,45 ± 2	81,2
5	4,8 ± 1,8	95,2*	4,37 ± 2,1	78,4
9	5,7 ± 2,7	80,9	5,31 ± 2,3	84,5
10	5,3 ± 1,9	95,2*	4,9 ± 2,4	82,1
14	4,7 ± 1,5	76,1	4,68 ± 2,5	78,1
23	2,4 ± 1,6	85,7	4,28 ± 2,7	75,3
28	2,1 ± 2,1	76,1	3,89 ± 2,6	68,6
31	4,2 ± 1,2	47,6**	0,96 ± 2,1	15,8
40	4,5 ± 1,6	85,7**	1,31 ± 2,4	20,6
41	2,6 ± 1,4	71,4*	3,02 ± 2,5	52,3
51	2,8 ± 1,9	28,5*	0,67 ± 1,7	10

Примечание. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Результаты опроса по SFQ Г. Д. Уилсона во 2-й группе

	Пациентки 2-й группы		Среднепопуляционные показатели для женщин	
	Интенсивность	Процент	Интенсивность	Процент
1	6,2 ± 2,1	93,3	5,53 ± 1,8	88,3
4	5,2 ± 1,9	86,6	4,45 ± 2	81,2
5	6,5 ± 2,2	100*	4,37 ± 2,1	78,4
9	5,3 ± 1,5	86,6	5,31 ± 2,3	84,5
10	5,8 ± 2,5	86,6	4,9 ± 2,4	82,1
14	5,1 ± 1,7	80	4,68 ± 2,5	78,1
23	5,6 ± 2,7	80	4,28 ± 2,7	75,3
28	4,2 ± 1,4	66,6	3,89 ± 2,6	68,6
31	3,2 ± 1,7	40*	0,96 ± 2,1	15,8
40	3,8 ± 1,6	46,6*	1,31 ± 2,4	20,6
41	1,5 ± 0,6	46,6	3,02 ± 2,5	52,3
51	1,2 ± 1,4	26,6*	0,67 ± 1,7	10

Примечание. * $p \leq 0,05$.

По уровню образования преобладали женщины с законченным высшим образованием (55,3%; $p \leq 0,05$).

По семейному положению пациентки распределились следующим образом: 51,8% находились в официальном браке, 30,3% — имели постоянного партнера или находились в гражданском браке, 7,1% имели отношения с несколькими партнерами и у 10,7% не было сексуальных партнеров на момент обращения.

Пациентки были распределены на три группы, исходя из сексопатологической симптоматики: первую группу составили пациентки с коитальной аноргазмией в сочетании с диспареунией и алибидемией, во второй группе коитальная аноргазмия наблюдалась на фоне гиполибидемии и в третьей

группе — коитальная аноргазмия без нарушений сексуального влечения.

В 1-ю группу вошла 21 (37,5%) женщина, страдающая коитальной аноргазмией в сочетании с алибидемией и диспареунией. Вторую группу составили 15 (26,7%) пациенток с коитальной аноргазмией на фоне гиполибидемии, 3-ю группу составили 20 (35,7%) женщин с изолированной коитальной аноргазмией.

При анализе этапов психосексуального развития у 46,4% пациенток была выявлена задержка на эротической фазе, у 14,2% — на платонической. По результатам опросника SFQ у 35,7% пациенток были выявлены латентные гомосексуальные тенденции: 61,9% в группе пациенток с алибидемией и диспареунией, 46,6% в группе с соче-

танием коитальной аноргазмии и гиполибидемии.

Средний возраст пациенток 1-й группы составил $33 \pm 1,7$ года. Среди особенностей психосексуального развития женщин 1-й группы — высокий процент его задержки на ранних стадиях: 28,5% на платонической, 66,6% на эротической. При анализе их ответов на вопросы SFQ (опросник по сексуальным фантазиям) Г.Д. Уилсона обращали на себя внимание высокая интенсивность и высокий процент присутствия фантазий с би- и гомосексуальным содержанием, сюжетов с платоническим компонентом.

Была также установлена задержка психосексуального развития на платонической стадии и девиации либидо, маскировавшиеся за мнимой гиполи-

Таблица 3

Результаты опроса по SFQ Г. Д. Уилсона в 3-й группе

	Пациентки 3-й группы		Среднепопуляционные показатели для женщин	
	Интенсивность	Процент	Интенсивность	Процент
1	5,2 ± 1,6	95	5,53 ± 1,8	88,3
4	5,1 ± 1,9	85	4,45 ± 2	81,2
5	4,7 ± 1,5	80	4,37 ± 2,1	78,4
9	5,8 ± 1,2	60	5,31 ± 2,3	84,5
10	5,6 ± 0,7	85	4,9 ± 2,4	82,1
14	4,7 ± 1,3	65	4,68 ± 2,5	78,1
23	4,2 ± 1,5	75	4,28 ± 2,7	75,3
28	3,5 ± 0,8	70	3,89 ± 2,6	68,6
31	2,5 ± 1,7	55**	0,96 ± 2,1	15,8
40	3,4 ± 2,1	40*	1,31 ± 2,4	20,6
41	2,8 ± 0,7	40	3,02 ± 2,5	52,3
51	2,7 ± 1,2	20	0,67 ± 1,7	10

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$.

бидемией и даже сексуальной аверсией. Достаточно высокий уровень частоты и интенсивности фантазирования у 80,1% ($p \leq 0,001$) пациенток также убеждают нас в том, что истинными причинами дисгамии и аноргазмии в этой группе являются нереализованные девиантные тенденции сексуального влечения.

23,8% пациенток из 1-й группы имели опыт отношений с женщинами, причем половина из них находила эти отношения более «возбуждающими», «комфортными» и «безопасными».

Анализ карт эрогенных зон В.И. Здравомыслова показал наибольшую реактивность клитора у 71,4% ($p \leq 0,001$) женщин и экстрагенитальных областей ($p \leq 0,01$). Интроитус и влагиальные зоны были отмечены как негативная и болезненная область у 90,4% ($p \leq 0,01$).

При клинико-психопатологическом исследовании удалось выявить наличие шизоидных черт личности у 23,8% пациенток, истерических у 28,6% и смешанных у 38%.

Именно в этой группе наибольшее количество женщин не имели постоянного партнера — 19%, что было обусловлено особенностями личности. Лишь 9% имели несколько партнеров.

Во 2-й группе средний возраст пациенток составлял $34,2 \pm 1,4$ года. У 53,3% из них выявлялась задержка психосексуального развития на эротической фазе, у 13,3 — на платонической. При анализе сексологического анамнеза ответов на вопросы SFQ Г.Д. Уилсона, как и в 1-й группе, выявлялось большее, нежели в популяции, присутствие

в фантазиях полигамной, би- и гомосексуальной тематики, а также сюжетов с платоническим (романтическим компонентом).

По карте В.И. Здравомыслова ожидаемо выявляются «лидирующие» зоны: клиторальная у 73,3% ($p \leq 0,001$) и молочные железы — у 53% ($p \leq 0,05$). Экстрагенитальные зоны (рот, шея, внутренняя поверхность бедер средне-реактивны у 46,6% ($p \leq 0,05$). Интроитус и влагиальные зоны оценивались 80% пациентками ($p \leq 0,001$) как нейтральные или слабоположительные.

Клинико-психопатологическое исследование позволило выявить наличие у 33,3% пациенток 2-й группы психастенических черт, у 40% истерических и у 26,6% шизоидных.

По партнерской ситуации картина была следующей: у 6,7% было нескольких сексуальных партнеров, 13,3% — не имели постоянного партнера.

Среди женщин из 2-й группы опыт гомосексуальных отношений имели 20% (3), они называли его «интересным экспериментом», однако предпочли традиционные гетеросексуальные.

Средний возраст пациенток 3-й группы составлял $29,5 \pm 1,6$ года. Задержка психосексуального развития на эротической фазе отмечалась у 20% (4). Результаты опросника Г.Д. Уилсона показали заинтересованность в романтическом компоненте сексуальных отношений, что объясняется фиксацией на эротической стадии либидо. Обращает на себя внимание интерес к полигамии, гомосексуальному контакту и переодеванию в одежду противоположного пола (интерес выше

среднего на 10–30%). При сборе сексологического анамнеза и обсуждении результатов анкетирования пациентки объясняли вышеупомянутый интерес и фантазии тем, что сексуальные отношения с женщинами или с парой представляются им менее «затратными» в эмоциональном и физическом плане, требующими меньше «стараний», без оргазма или, по крайней мере, без вагинального оргазма, который, с их точки зрения, необходим во время гетеросексуального коитуса и ожидаем со стороны партнера.

Среди пациенток 3-й группы 45% фантазировали на тему однополого секса, предпочитали сюжет группового сексуального контакта с участием двух женщин и одного мужчины, однако реального подобного опыта не имели.

Результаты по карте В.И. Здравомыслова в этой группе выявили большую эрогенную реактивность экстрагенитальных зон — у 75% ($p \leq 0,001$), клиторальной зоны — у 80% ($p \leq 0,001$) и влагиальных зон — у 25% ($p \leq 0,05$).

При клинико-психопатологическом исследовании у 35% пациенток были выявлены истерические черты личности, у 30% психастенические, у 15% шизоидные. Только 1 пациентка этой группы не имела постоянных партнерских отношений (встречалась с несколькими мужчинами параллельно). Остальные состояли в постоянных союзах и были заинтересованы в их сохранении и укреплении, в том числе и путем улучшения сексуальных отношений.

Терапия сексуальных расстройств пациентов с девиациями влечения,

даже в латентной форме, является одной из самых сложных задач психиатрии и сексологии. Зачастую она сводится к психотерапии, направленной на адаптацию пациента и, иногда, его окружения к его «особенностям». Однако в рассматриваемых нами примерах латентные тенденции маскируются мнимой гипобилидией, становятся причиной коитальной аноргазмии и часто приводят к сексуальной дисгамии. Ясно, что здесь когнитивная и разъяснительная психотерапия в паре и с партнером пациентки, с попыткой адаптировать его, научить «принимать партнершу» с ее би- или гомосексуальной направленностью либидо могут быть не только бесперспективны, но и разрушительны для отношений. Поэтому в первых двух группах (помимо десенсибилизирующей терапии дисперунии) велась индивидуальная психотерапия с пациенткой, направленная на осознание особенностей своего либидо, «проработка» негативных установок и запретов на сексуальное фантазирование с соответственной тематикой, разъяснение того, что происходит вытеснение нежелательного, эгодистонического сексуального влечения. На этом этапе 64% пациенток отметили повышение настроения и уменьшение переживаний, «чувство облегчения». Обучение использовать имеющиеся особенности нормально по интенсивности либидо в виде эротических фантазий во время близости улучшило качество половой жизни у 35%. Пациенткам 3-й группы проводилась индивидуальная и парная психотерапия (когнитивная и суггестивная), сеансы аутотренинга с элементами внушения, а также секстренинг, нацеленный на расширение зон эрогенной реактивности, усиление влагалищной чувствительности, включавший интеграцию мастурбаторных и оральных техник достижения оргазма в прелюдию партнеров и выработку адаптивного сценария близости, что позволяло обоим партнерам достигать большего удовлетворения в сексуальной сфере.

Выводы

1. Проведенное исследование позволило выявить, что первичная коитальная аноргазмия (F52,3) у женщин в 64,3% случаев сопровождается нарушениями сексуального влечения в виде латентной би- или гомосексуальности (возможно: множественных расстройств сексуального предпочте-

ния — F56.6 или F66.1 — эгодистонической сексуальной ориентации или F65.9 — расстройство сексуального предпочтения, неуточненное), маскирующихся под алибилидией или гипобилидией (F52.0/F52.1).

- У женщин, страдающих первичной коитальной аноргазмией, в 60,7% обнаруживается расстройство психосексуального развития (F66.0) в виде задержки психосексуального развития на платонической (14,2%) и эротической (46,4%) фазах. В особенностях их личности преобладают истерические (33,9%), шизоидные — 21,4% и психастенические — 19,6% черты личности.
- Анализ эрогенной реактивности позволил установить некоторую специфичность для данной категории пациенток: высокую чувствительность для клиторальной зоны ($p \leq 0,001$), широкий диапазон для влагалищной зоны и интроитуса от резко негативной до положительной в зависимости от особенностей сексуального влечения.
- Ведущим методом лечения женщин с коитальной аноргазмией, имеющих латентные девиации сексуального влечения, являются психотерапия и секс-терапия, направленные на проработку особенностей сексуального сценария и повышение сексуальной адаптации в паре. ■

Литература

- Деревинская Е. М. Материалы к клинике, патогенезу, терапии женского гомосексуализма. Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Караганд. гос. мед. ин-т.
- Лев-Старович З. Нетипичный секс. М.: Советский спорт, 1995. С. 3.
- Лоуэн А. Любовь и оргазм. Феникс, 1998.
- Мединский Е. В. Психосексуальный дизонтогенез у женщин, больных шизофренией. Диссертация ВАК 14.00.18. С. 48.
- Рожановская З. В., Свядоц А. М. К вопросу об оргазме у женщин. В кн.: Вопросы сексологии. М.: Медицина, 1969. С. 128–130.
- Свядоц А. М., Попов И. А. К физиологии половой жизни мужчин. В кн.: Вопросы психиатрии, психотерапии, сексологии. Караганда, 1967. С. 125–127.
- Столяров А. А., Столяров А. В. Сексология // Литрес. 5 сент. 2017.
- Фрейд З. Общая теория неврозов. Введение в психоанализ. М.: АСТ, АСТ Москва, 2010. С. 127.
- Длительное сексуальное воздержание у женщин и мужчин. <http://www.news.rin.ru> от 19.01.2018.
- Breyer B. N., Smith J. F., Eisenberg M. L.,

Ando K. A., Rowen T. S., Shindel A. W. The Impact of Sexual Orientation on Sexuality and Sexual Practices in North American Medical Students // J Sex Med. Author manuscript; available in PMC. 2013, Mar 26.

- Dolan E. W. Brain scan study: Bisexual and heterosexual women similarly aroused by male and female erotica // PsyPost. 2018, February 5.
- Frank E., Anderson C., Rubenstein D. Chapter 9. Low Sexual Desire in Women and Men. // Psychosocial Issues and HSD. Frequency of sexual dysfunction in normal couples // N Engl J Med. 1978, 299: 111–115.
- Frederick D. A., St. John H. K., Garcia J. R., Lloyd E. A. Differences in Orgasm Frequency Among Gay, Lesbian, Bisexual, and Heterosexual Men and Women in a U. S. // National Sample. 2018, January. Vol. 47, Issue 1, p. 273–288.
- Herbenick D., Reece M., Schick V. et al. Sexual Behaviors, Relationships, and Perceived Health Status Among Adult Women in the United States: Results from a National Probability Sample // Journal of Sexual Medicine. 2010. Vol. 7, s. 5: 277–290.
- Hurlbert D. F., Apt C., Hurlbert M. K., Pierce A. P. Sexual Compatibility and the Sexual Desire-Motivation Relation in Females With Hypoactive Sexual Desire Disorder // Behav Modif. 2000, Jul; 24 (3): 325–347.
- Hurlbert D. F., Apt C., Rabehl S. M. Key variables to understanding female sexual satisfaction: an examination of women in nondistressed marriages // J Sex Marital Ther. 1993, Summer; 19 (2): 154–165.
- Levine S., Tasman A., Kay J., Lieberman J. Sexual disorders. Psychiatry, Second Edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2003.
- Lew-Starowicz Z. Seks nietypowy. Intytut Wydawniczy Zwiastkow Zawodowych, 1988. 215 p.
- Malewska H. Kulturowe i psychospoleczne determinanty zacia seksualnego. Warszawa, 1967.
- Michel-Wolf from H. Cette chose. Paris, 1972.
- Montgomery K. A. Sexual Desire Disorders, Psychiatry (Edgmont). 2008, Jun; 5 (6): 50–55. Published online 2008 Jun.
- Nappi R. E., Martini E., Terreno E., Albani F., Santamaria V., Tonani S., Chiovato L., Polatti F. Management of hypoactive sexual desire disorder in women: current and emerging therapies // Int J Womens Health. 2010; 2: 167–175.
- Real E., Montejó Á., Alonso P., Menshon J. M. Sexuality and obsessive-compulsive disorder: the hidden affair // Future Medicine. 2013, p. 23–31.
- Schnable S. 100 Fragen zu Sex und Liebe. Frankfurt am Main, 1994.
- Schneidewind-Skibbe A., Hayes R. D., Koockhaki E. P. et al. The Frequency of Sexual Intercourse Reported by Women: A Review of Community-Based Studies and Factors Limiting their Conclusions // Journal of Sexual Medicine. 2008, Vol. 5, № 2: 301–335.
- Stourrz H. Die Anorgasmie der Frau. Vien, 1962.

К диагностике церебрального поражения нематодами

М. Ю. Чучин, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Резюме. 11 случаев церебральных нематодозов наблюдались в течение 2014–2017 гг. Во всех случаях нематодозов отмечались специфические радиологические симптомы туннеля и визуализации гельминта; в 9 из 11 случаев отмечен ранее не описываемый симптом «клубка в разрезе». Данный симптом может считаться специфическим для нейровизуализационной диагностики церебральных нематодозов.

Ключевые слова: дети, магнитно-резонансная томография, симптом «клубка в разрезе», симптом «туннеля», визуализация гельминта.

On the diagnostics of cerebral damage by nematodes

M. Yu. Chuchin

Abstract. 11 cases of cerebral nematodosis were observed in 2014–2017 years. In all cases of nematodosis specific radiological signs tunnel and visualization of helminth were registered; in 9 of 11 cases, previously unknown sign «clew in cross-section» was observed. This sign may be considered as specific for neuroimaging diagnosis of cerebral nematodosis.

Keywords: children, magnetic resonance imaging, «clew in cross-section» sign, «tunnel» sign, visualization of helminth.

Церебральные гельминтозы могут быть представлены как цестодами, так и нематодами. У детей за последние годы церебральные гельминтозы диагностируются все чаще, и не только в развивающихся странах [1–4].

Церебральная симптоматика гельминтозов различна, зависит от расположения гельминта (в паренхиме мозга, субарахноидальном пространстве, желудочковой системе) и характера и распространенности травматической или воспалительной иммунной реакции (при гибели паразита).

Из нейровизуализационных симптомов нематод абсолютными диагностическими критериями являются симптомы:

- а) «нити бус» (bead-stream sign) — яйца нематоды (схожая картина может наблюдаться при тесном расположении нескольких мелких цистицерков);
- б) симптом «туннеля» (tunnel sign) — ход мигрирующего гельминта;
- в) визуализация паразита [5, 6].

Ниже приводятся критерии валидности параклинической диагностики церебральных гельминтозов, правда, для плоских червей (в данном случае это пристрастие автора к определенному роду паразитов), но это положение справедливо для всего семейства гельминтов (точно так же, как принципы параклинической диагностики справедливы для любой инфекции — вирусной, бактериальной, протозойной и т. д.).

Диагностические критерии и их валидность при нейроцистицеркозе (плоские черви), предложенные Del Brutto [7, 8].

Абсолютные критерии:

- А. Гистологическая демонстрация паразита в мозге.
- Б. Наличие кисты со сколексом при нейровизуализации.
- В. Визуализация паразита при офтальмоскопическом исследовании.

Большие критерии:

- А. Наличие высокоподозрительного на паразитарный генез очага поражения мозга при нейровизуализации.
- Б. Позитивный серологический анализ (иммуноблот) на антипаразитарные антитела.
- В. Разрешение внутримозгового кистозного образования после лечения альбендазолом или празиквантелом.

Малые критерии:

- А. Наличие подозрительного на паразитарный генез очага поражения мозга при нейровизуализации.
- Б. Наличие клинической симптоматики, подозрительной на цистицеркоз.
- В. Позитивный анализ ликвора (ELISA) на паразитарный антиген или антипаразитарные антитела.
- Г. Наличие цистицерка вне нервной системы.

Эпидемиологические критерии:

- А. Проживание в эндемичном районе.
- Б. Частое посещение эндемичного района.
- В. Наличие домашнего контакта с паразитарной инфекцией.

Степени диагностической валидности (достоверности) критериев:

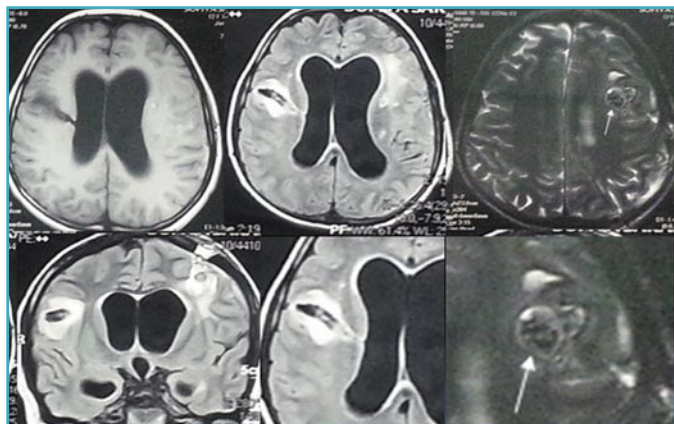
Диагноз определенный:

- А. Наличие одного абсолютного критерия.
- Б. Наличие двух больших и одного эпидемиологического критерия.

Диагноз возможный:

- А. Наличие одного большого и двух малых критериев.
- Б. Наличие одного большого, одного малого и эпидемиологического критерия.
- В. Наличие трех малых и одного эпидемиологического критерия.

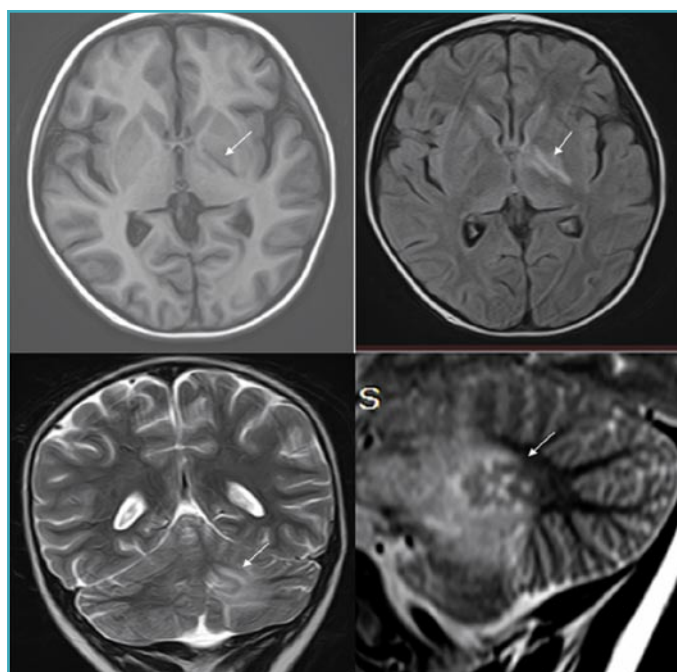
Анализируя приводимые диагностические критерии, несложно сделать вывод, что нейровизуализационное обнаружение характерного для гельминтов симптома является абсолютным критерием для достоверного диагноза и прочих критериев уже не требуется.



Верхний ряд. Левый снимок — МРТ, T1; средний снимок — МРТ, FLAIR — симптом «туннеля», в котором визуализируется нематода; правый снимок — МРТ, T2, симптом «клубка в разрезе» (стрелка).
Нижний ряд. Левый снимок — МРТ, нематода в туннеле в правом и левом полушариях; средний снимок — то же, увеличено; правый снимок — МРТ, T2, симптом «клубка в разрезе», увеличено (стрелка).

Рис. 1. МРТ головного мозга. Симптом «клубка в разрезе»

Серологическая диагностика гельминтоза осуществляется только методами иммуноблота и ELISA. Чувствительность данных методик достаточно низкая — не более 50% (о банальном иммуноферментном методе речь вообще не идет) [2, 7–10]. Высокую чувствительность и специфичность показал метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) к паразитарным антигенам в ликворе, но в РФ отсутствует ПЦР на гельминты и антигеном служит митохондриальная ДНК только погибшего паразита, но не живого.



Верхний ряд. Левый снимок — МРТ, T1; симптомы «туннеля» (стрелка); правый снимок — МРТ, FLAIR — то же.
Нижний ряд. Левый снимок — МРТ, T2, в левом полушарии мозжечка визуализируется гельминт (стрелка) и окружающий отек; правый снимок — МРТ, T2, симптом «клубка в разрезе» (стрелка), та же локализация.

Рис. 2. МРТ головного мозга. Симптом «клубка в разрезе»

Материал и методы исследования

Материал составил 31 пациент в возрасте от 8 месяцев до 15 лет (страдающих как цестозами, так и нематодозами мозга), наблюдавшихся в двух многопрофильных больницах г. Москвы (клинические базы кафедры РМАПО), в течение 2014–2017 гг. Из них нематодозы зарегистрированы у 11 пациентов.

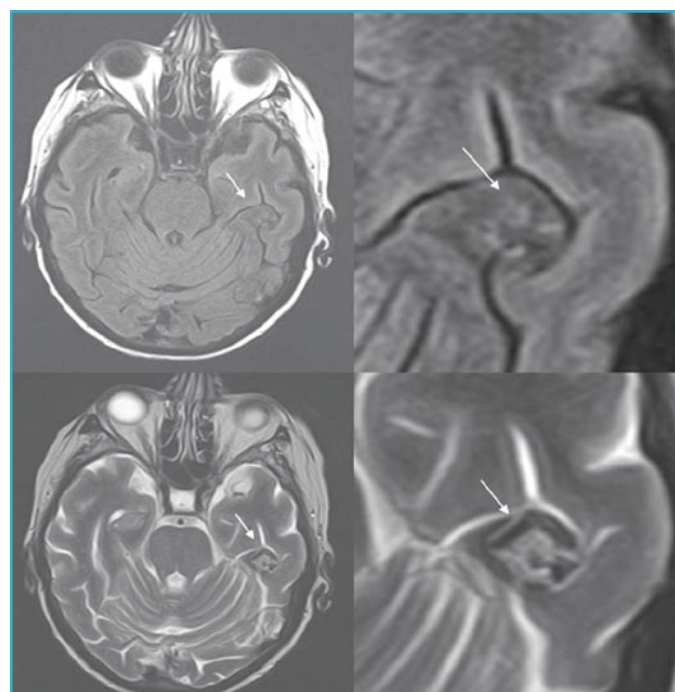
Методы исследования: основной — МРТ (Toshiba Aquilion 1,5 T, Magnetom Vision 1,5 T, GENSOV 1,5 T); дополнительные — ЭЭГ; стандартный анализ ликвора; рентгенография легких; УЗИ внутренних органов; исследование прозрачных сред глаза и глазного дна; общий анализ крови; исследования кала на яйца глист.

Полученные результаты

Ранее не описанный в литературе симптом «клубка в разрезе» («clew in cross-section»), выглядящий как несколько точек в гранулематозном очаге, представляющих свернувшуюся нематоду, наблюдался в 9 случаях из 11 поражения головного мозга круглыми червями (рис. 1–3); при этом во всех наблюдениях имелись уже известные специфические нейровизуализационные симптомы поражения мозга нематодами — симптомы «туннеля» и визуализация гельминта (помимо не во всех случаях наблюдаемого симптома «нити бус»). Такая частота выявления нового симптома (81%) может уверенно говорить о его специфичности, без всяких статистических методов анализа.

Возникает вопрос, зачем нужен данный симптом, если имеются уже известные другие специфические радиологические симптомы. Валидность описываемого симптома «клубка в разрезе» наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент Д., 9 лет, находилась в ДКБ № 9 с 27.07.16 по 03.09.16.



Верхний ряд. Левый снимок — МРТ, FLAIR, в левом полушарии симптом «клубка в разрезе» (стрелка); правый снимок — то же, увеличено.
Нижний ряд. Левый снимок — МРТ, T2 — в той же области визуализируется гельминт (стрелка); правый снимок — то же, увеличено.

Рис. 3. МРТ головного мозга. Симптом «клубка в разрезе»

Жалобы при поступлении: на приступы онемения в правой половине тела, сопровождающиеся небольшой слабостью в правых конечностях и нарушениями речи (по типу «каши во рту»), длительностью до 5–7 минут, возникающими до 4 раз в сутки. Данные жалобы появились на фоне полного здоровья, неделю назад. Врачебное обращение первое.

Анамнез жизни — без особенностей.

Проводится дифференциальный диагноз между парциальными эпилептическими приступами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения.

При поступлении: в соматическом и неврологическом статусе патологии не выявлено. Общий анализ крови, мочи, биохимия крови — патологии не выявляют. Анализ кала на простейшие, яйца глист — без патологии.

ЭЭГ — «медленно-волновая активность в левом полушарии мозга».

Осмотр окулиста — без патологии.

УЗДГ (одномерная) сосудов мозга — «пульсовое кровенаполнение слева несколько увеличено, тонус мозговых сосудов изменен по гипотоническому типу, признаков затруднения венозного оттока нет».

Пока проходило описанное выше обследование, состояние пациента резко изменилось: 28.07 — головная боль, тошнота, однократная рвота, оглушенность, плегия в правой ноге, грубый парез в правой руке. Переведена в отделение реанимации с предположительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)».

Проведено МРТ головного мозга — заключение: «очаг ишемии в левой лобно-теменной области на фоне сосудистых аномалий». Очаг измененной интенсивности сигнала показан на рис. 4 (верхний ряд, правые снимки); «сосудистая аномалия» заключалась в умеренном сужении проксимального сегмента левой средней мозговой сонной артерии, сразу после отхождения от внутренней сонной артерии (не показано за неимением места в тексте статьи). На приведенных изображениях (рис. 4) отчетливо виден симптом «клубка в разрезе».

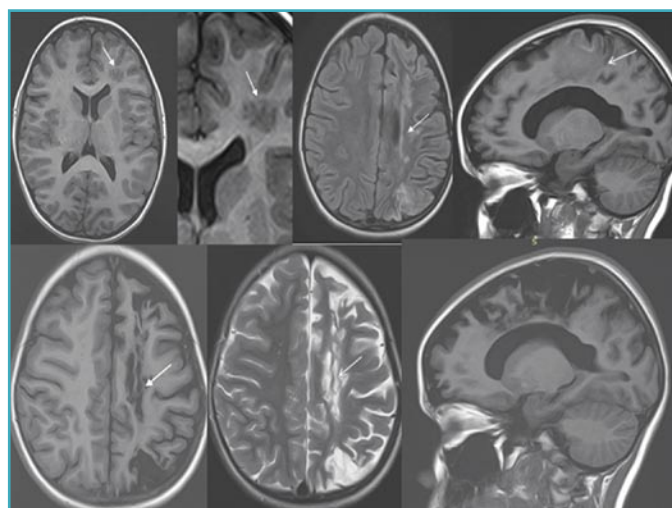
Повторная УЗДГ (одномерная) сосудов мозга: «асимметрия скорости кровотока по внутренним сонным артериям может соответствовать асимметрии диаметров сосудов $D > S$ по данным МР-ангиографии от 28.07.16. Асимметрия скорости кровотока по передним и средним мозговым артериям $D > S$, 45% и 52% в соответствии с выраженным снижением пульсационного индекса в левой средней мозговой артерии, а также усиление пульсационного сигнала по левому полушарию не исключают наличие артериовенозной мальформации небольших размеров (до 2 см в диаметре) в области бифуркации средней и передней мозговой артерии слева».

Общий анализ крови, биохимия крови — без патологии. Прокальцитонин — $< 0,5$ нг/мл. Коагулограмма — без патологии. Иммунологический статус — без патологии. Ликвор — цитоза нет, белок $0,3$ г/л; глюкоза — $2,8$ ммоль/л; возбудители стандартной диагностической панели на бактерии (латекс-тест) и вирусы (ПЦР) не выявлены. Исследование крови на бактериальные и вирусные возбудители (ПЦР) патологии не выявляет.

ЭКГ — без патологии. Эхо-КГ — «недостаточность аортального клапана 1-й ст., полости сердца не расширены, сократительная способность в норме. Диагональные трабекулы в левом желудочке».

С момента установления (по данным клиники и МРТ) диагноза ОНМК пациенту проводится лечение в соответствии со стандартами медицинского обязательного страхования, в том числе с профилактикой тромбообразования антикоагулянтами.

А что надо делать в действительности? Проводить на фоне парентерального введения кортикостероидов (для про-



Верхний ряд. Левый крайний снимок — МРТ, T1 — симптом «клубка в разрезе» (стрелка); левый средний снимок — то же, увеличено; средний правый снимок — МРТ, FLAIR — виден ход нематоды (симптом «туннеля») из лобной области перивентрикулярно в затылочную (стрелка); крайний правый снимок — МРТ, T1 — зона кортикально-субкортикального отека в теменной области с линейной кортикальной геморрагией (некротизирующий васкулит) — стрелка. Нижний ряд. Левый снимок — МРТ, T1 — виден ход нематоды («симптом «туннеля») из лобной области в затылочную (стрелка). Средний снимок — МРТ, T2 — то же. Правый снимок — МРТ, T1 — на месте очага васкулита (см. предыдущий снимок верхнего ряда) очаг атрофии мозга.

Рис. 4. МРТ головного мозга. Очаг ишемии в левой лобно-теменной области на фоне сосудистых аномалий

филактики и коррекции воспаления, которое неизбежно возникнет при гибели паразита) антипаразитарную терапию — альбендазол парентерально.

В течение месяца состояние пациента остается прежним, без клинической динамики. Анализы крови, биохимия — без патологии. МРТ головного мозга от 25.08: «МР-картина нарушения мозгового кровообращения в бассейнах левых средней и задней мозговой артерий в подострой стадии по ишемическому типу» (рис. 4, правые снимки верхнего ряда). Имевшееся сегментарное сужение левой средней мозговой артерии остается без динамики (не показано за неимением места в тексте статьи).

Симптом туннеля (специфический симптом!) вдоль стенки левого бокового желудочка от лобной доли в затылочную трактовки не получает. Очаг корково-подкоркового отека с геморрагией в левой гемисфере, соответствующий некротизирующему васкулиту [11, 12], — ситуация, давно известная при гельминтозах [6], трактовки не получает. На представленных снимках гельминт уже не визуализируется (погиб), но имеется текущее воспаление (в теменной, затылочной областях мозга), на которые можно и должно воздействовать — кортикостероиды парентерально.

Что же дальше? Несмотря на объяснения радиологической картины церебрального поражения, пациент (на основании описанной радиологической симптоматики и, в большей степени, на основании стандартов койко-дня медицинского обязательного страхования по ОНМК) выписывается 03.09.16 с диагнозом «последствия ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней и задней мозговой артерии; левосторонний гемипарез» на амбулаторное лечение с рекомендациями: «Исследование крови на факторы врожденной тромбофилии; продолжение реабилитационной терапии; направление на медико-социальную экспертизу для оформления инвалидности».

Анализ на наиболее частые мутации митохондриальной ДНК (№ 11) при тромбофилиях патологии не выявил.

Через полгода пациент поступает снова для контроля состояния и реабилитации. В статусе — левосторонний грубый гемипарез, сила в руке — 3 балла, в ноге — 3 балла, спастический тонус в левых конечностях, поза Вернике—Манна, ходьба с костылем.

На МРТ головного мозга картина очагов локальной атрофии в лобной, теменной и затылочной долях слева, сохраняется линейная атрофия на месте хода нематоды из лобной доли в затылочную (туннель) (рис. 4, нижний ряд). Имевшееся сегментарное сужение проксимальной части левой средней мозговой артерии сохраняется без динамики. Степень расстройства функции (теперь уже невзирая на данные МРТ) не позволяет надеяться на клиническое восстановление, пациент обречен на инвалидизацию...

Прочие параклинические данные (кроме МРТ) наблюдавшихся 11 пациентов уже не имеют значения для обсуждаемого материала, как не несущие достоверной информации [3, 4].

Обсуждение

Паразитарное поражение мозга гельминтами составило неожиданно актуальную проблему детской неврологии. Только за 2014–2017 гг. на двух клинических базах кафедры (многопрофильные детские больницы г. Москвы) выявлен 31 случай заболевания с поражением мозга. Откуда возникло такое количество пациентов — вопрос не к неврологу, а скорее к санитарному врачу; материал наблюдений (наличие у всех абсолютных диагностических критериев церебрального гельминтоза) ставит нас перед фактом.

Клиническая картина была чрезвычайно разнообразной, и ее описание не входит в задачи данной публикации.

Диагностика осуществлялась методами нейровизуализации — МРТ; у всех пациентов имелись абсолютные диагностические критерии, достаточные для достоверного диагноза. Особо хочется подчеркнуть не просто низкую осведомленность, а полное отсутствие таковой у практических радиологов в диагностике церебральных гельминтозов. Так, МРТ-исследование проводилось всем пациентам и не только на клинических базах кафедр, но и в других крупных неврологических стационарах г. Москвы. У пациентов диагностировались «фокальная корковая дисплазия», «острый рассеянный энцефаломиелит», «рассеянный склероз», «вирусный энцефалит», «менингоэнцефалит неясной этиологии», «ишемический инсульт», «опухоль», «митохондриальная патология» и «отсутствие морфологических изменений», но только не церебральные гельминты.

Так, у пациента на рис. 1 диагностирован «менинго- (поскольку был цитоз в ликворе) энцефалит неустановленной этиологии»; у пациента на рис. 2 — «острый рассеянный энцефаломиелит; мультифазное течение»; у пациента на рис. 3 — «менингеома» — видимо, дальнейшие комментарии не требуются...

Вернемся к публикациям Del Brutto (только потому, что он предложил развернутые критерии диагностики церебральных гельминтозов. Диагностические критерии нейроцистицеркоза — профессиональное увлечение Del Brutto, но, что справедливо для одних гельминтов, справедливо и для других (аналогично методам диагностики различных инфекционных агентов — вирусов или бактерий), и они подчеркивают приоритет методов нейровизуализации перед серологическими исследованиями.

В то же время у клиницистов бытует мнение, что для диагностики паразитоза обязательно серологическое подтверждение.

Следует подчеркнуть, что для серологических исследований рекомендуются методики ELISA и иммуноблота как более чувствительные, чем обычный иммуноферментный анализ. В г. Москве ни в одной лаборатории (как находящейся на бюджетном финансировании, так и коммерческих) методики ELISA и иммуноблота для гельминтов не применяются. Предвидя реакцию инфекционистов

по вопросам серологической диагностики, позволительно задать вопрос, насколько достоверным является иммуноферментный анализ (ИФА) при диагностике, скажем, церебрального боррелиоза или туберкулеза [13, 14]. Например, мы в сентябре 2016 г. наблюдали только в одном стационаре 7 случаев классического нейроборрелиоза (острый менингит, поражение черепных нервов и радикулопатия с периферическими парезами конечностей), и ни в одном случае в остром периоде заболевания ИФА не дал положительного результата.

При отсутствии своевременного противоотечного (при живом) и противовоспалительного (при погибающем паразите) лечения высок риск развития стойких морфологических изменений мозговой ткани — атрофии и склероза, соответственно могущих приводить к стойкому дефекту нарушенной в остром периоде функции.

В то же время специфическое лечение назначает паразитолог или инфекционист (по существующим стандартам обязательного медицинского страхования невролог самостоятельно не имеет права как ставить диагноз церебрального нематодоза, так и назначать антипаразитарные препараты), незнакомый с абсолютными диагностическими критериями церебральных гельминтозов и ориентирующийся исключительно на серологическую диагностику. И если паразит погиб, то на имеющееся воспаление невролог может воздействовать, а как быть в том случае, если паразит жив, — воздействовать только на травматический (оставляемый движением паразита по мозговой ткани) отек и оставлять в покое инфекционный агент?

Данная проблема может быть решена только усилением внимания радиологов к нейровизуализационным проявлениям гельминтозов, а также санкцией инфекционистов на проведение антипаразитарной терапии.

Вывод

Описываемый симптом «клубка в разрезе» является специфичным для диагностики церебральных поражений нематодами. ■

Литература

1. Del Brutto O. H. Neurocysticercosis in infants and toddlers: report of seven cases and review of published patients // *Pediatr. Neurol.* 2013; 48; 6: 432–435.
2. Del Brutto O. H. Neurocysticercosis // *Neurohospitalist.* 2014; 4; 4: 2005–2012.
3. Чучин М. Ю. Церебральные гельминтозы и рассеянный склероз у детей. Дифференциальная диагностика и лечение // *Клиническая неврология.* 2015; 2: 23–30.
4. Чучин М. Ю. Нейроцистицеркоз и другие церебральные гельминтозы у детей. Проблемы диагностики и лечения // *Современная медицина.* 2016; 4: 37–42.
5. Song W. S., Wang B. R., Zhou W. W. et al. CT and MR characteristics of cerebral sprangiosis // *Am. J. Neuro Radiology.* 2007; 28; 9: 1700–1705.
6. Xinou E., Lefkopoulou A., Gelagoti M. et al. CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease // *Am. J. Neuroradiology.* 2003; 24: 714–716.
7. Del Brutto O. H. Neurocysticercosis // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2012; 18: 1392–1416.
8. Del Brutto O. H. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited // *Pathol. Glob. Health.* 2012; 106; 5: 299–304.
9. Zibaci M., Fovech F., Bahrami P., Sadjadi S. M. Investigation of anti-toxocara antibodies in epileptic patients and comparison of two methods: ELISA and Western Blotting // *Epilepsy Res. Treat.* 2013. PMC 3654325; Pub. Online 2013; Apr. 22. DOI: 10.1155/2013/156815.
10. Zibaci M., Sadjadi S. M., Sarcari B., Uga S. Evolution of Toxocara cati excretory-secretory larval antigens in serodiagnosis of human toxocarosis // *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30; 3: 248–253.
11. Aviv R. I., Benseler S. M., Silverman E. D. et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitides in childhood // *Am. Journal Radiology.* 2006; 27: 192–199.
12. Benseler S. M., Silverman E., Aviv R. I. et al. Primary central nervous system vasculitis in children // *Arthritis Rheumatology.* 2006; 54: 1291–1297.
13. Sousa V. M., de Carvalho L. I., Nuncio S. M., Conceicao C., Silva R., Gouveia C. Meningomyelomalacia as an unusual presentation of neuroborreliosis in children // *Pediatr. Infect. Des.* 2015; 34; 10: 1132–1133.
14. Ramachandran R., Muniyandi M., Iyer V., Sriprya T., Priva B., Gouvindaraja T. G. Dilemmas in the diagnosis and treatment of intracranial tuberculomas // *J. Neurol. Sci.* 2017; 15; 381: 256–264.

Кожные реакции на лекарства.

Как распознать?

Ю. Г. Халиулин¹, кандидат медицинских наук
Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор
ФГАОУ ВО РUDH, Москва

Резюме. Рассмотрены причины возникновения и клинические проявления токсикодермий. Указывается, что реакции на лекарства с проявлениями на коже чрезвычайно разнообразны. В некоторых случаях врач не может отменить лекарство, и тогда задача врача — назначить лечение с целью сгладить побочные эффекты лекарства или найти замену данному препарату. Регресс высыпаний после отмены препарата тоже помогает найти причину заболевания.

Ключевые слова: дерматоз, токсикодермия, высыпания, реакции на лекарства.

Drug reactions with skin manifestations. How to discover?

Yu. G. Haliulin, D. Sh. Macharadze

Abstract. Reasons of appearance and clinical manifestations of toxicodermia were considered. It was indicated that drug reactions with skin manifestations are extremely versatile. In some cases, the doctor cannot cancel the drug, and then the doctor should prescribe the treatment in order to mitigate the side effects of the drug, or find a substitute for this preparation. Regression in the eruptions after the preparation is cancelled also helps find the reason of the disease.

Keywords: dermatosis, toxicodermia, eruption, drug reactions.

Часть 1

Высыпания на коже как проявление реакции на лекарства встречаются часто и составляют около 6% из всех случаев госпитализаций. Кожа является органом, который чаще всего участвует в реакции на лекарство. Тяжесть повреждения кожи варьирует от легких макулопапулезных высыпаний до тяжелых реакций, потенциально опасных для жизни [1].

Высыпания очень разнообразны по своим проявлениям и часто имитируют другие заболевания кожи. В связи с этим, наряду с сифилисом, грибковым микозом, чесоткой и саркоидозом кожи, лекарственно-индуцированный дерматит можно назвать великим имитатором.

Как с современных позиций объясняют развитие токсикодермий? Патогенез токсикодермии

В развитии кожных реакций на лекарства могут участвовать любые из известных типов гиперчувствительности:

- I тип — гиперчувствительность немедленного типа: иммунологическая уртикария и отек Квинке; анафилаксия.
 - II тип — антителозависимые клеточные цитотоксические реакции: экфолиативная эритродермия; многоформная экссудативная эритема/синдром Стивенса—Джонсона/синдром Лайелла (МЭЭ/ССД/СЛ); фиксированная эритема; эрозии и язвы как проявления реакции на лекарства.
 - III тип — реакции иммунных комплексов: лейкоцитокластический васкулит; красная волчанка; дерматомиозит; вулгарная пузырчатка; буллезный пемфигоид; IgA буллезный дерматоз; синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) (иногда); гепариновый некроз; возможно — фиксированная эритема.
 - IV тип — гиперчувствительность замедленного типа: аллергический контактный дерматит и системный контактный дерматит; морбиллиформная токсикодермия; DRESS; фотоаллергическая токсидермия.
- Однако не всегда развитие токсикодермии можно объяснить одним из типов гиперчувствительности по классификации Кумбса. Существует несколько

иных объяснений этиопатогенеза токсикодермий в научной литературе.

Теория гаптена

Согласно данной теории, лекарство захватывается специфическим белком, который взаимодействует с рецепторами главного комплекса гистосовместимости (МНС) иммунокомпетентных клеток, вызывая воспалительные реакции.

P-i-теория

По крайней мере, эта теория частично помогает объяснить механизмы развития токсикодермии. В начале XXI века было доказано, что не все лекарства должны ковалентно связываться с пептидами МНС, чтобы вызвать иммунный ответ. Некоторые препараты способны стимулировать специфический иммунный ответ на препарат при первой встрече. Другие реакции происходят менее чем через три дня. Эти временные интервалы слишком короткие для того, чтобы стимулировать специфический иммунный ответ. Лекарства могут связываться напрямую и обратимо с иммунными рецепторами, такими как МНС или рецепторами Т-клеток (TCR), тем самым стимулируя клетки. Эта концепция была названа «фармакологическим взаимодействием с иммунными рецепторами», или р-і-теорией, поскольку носит

¹ Контактная информация:
yuriy.khaliulin@gmail.com

скорее фармакологический, чем иммунологический характер. Такая реакция была выявлена для различных лекарств: лидокаин, сульфаметоксазол, ламотриджин, карбамазепин, фенилендиамин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, радиоаконтрастные препараты и т.д. При этом стимулирующий потенциал взаимодействия препарата с TCR существенно зависит от способности Т-клеток реагировать на сигнал минимальной интенсивности (лекарственное средство). Это особенно относится к Т-клеткам памяти, которые имеют низкий порог активации по сравнению с наивными Т-клетками. Резидентные Т-клетки в коже, которые стимулируются через р-і-механизм, поддерживаются антиген-презентирующими клетками (дендритные клетки, клетки Лангерганса). Начальная стимуляция дает сигналы кератиноцитам и местным эндотелиальным клеткам, которые направляют иммунную реакцию на кожу.

Активация Т-клеток происходит также и в лимфоузлах, которые экспрессируют рецепторы хемокина 6 (CCR6) и другие маркеры «самонаведения кожи». Считают, что локальные, CCR8+ Т-клетки, и привлеченные, CCR6+Т-клетки, вызывают преимущественно кожный воспалительный ответ к препаратам, вводимым внутрь или парентерально [2].

Генетическая теория

Предполагают, что генетические факторы могут способствовать развитию тяжелых токсикодермий, особенно в генах МНС. К лекарствам, связанным с сильным генетическим фактором риска, относятся противоэпилептические препараты, аллопуринол, абакавир, невирапин, сульфаниламиды, дапсон, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики. Однако генетические ассоциации различаются между разными этническими группами, возможно, из-за различной распространенности аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [1]. Варфаринный некроз проявляется при врожденном дефиците протеинов С и S [3]. Врожденные нарушения системы P450, а также мутации в локусе HLA-B могут способствовать развитию СЛ и ССД [4].

Вирусная теория

Токсикодермия, вызванная аминопенициллиновыми антибиотиками при инфекционном мононуклеозе, известна много лет. Такие высыпания при инфекционном мононуклеозе первоначально рассматривали как неаллергические проявления, поскольку они не рецидивировали после прекращения острой фазы инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ) [2]. Однако позже выяснилось,

что ЭБВ может способствовать развитию сенсibilизации к амоксициллину и ампициллину [5]. В связи с этим желательно по возможности избегать в дальнейшем назначения этих препаратов.

Повышенный риск лекарственной токсикодермии имеют ВИЧ-инфицированные, у которых может возникать реактивация цитомегаловируса, ЭБВ, вируса герпеса 6 типа. В нескольких исследованиях выявлена тесная взаимосвязь между вирусами герпеса и DRESS.

Есть несколько объяснений вирусной теории этиопатогенеза токсикодермий: возможно, вирус изменяет метаболизм препарата; или сам препарат может индуцировать вирусную реактивацию, которая вызывает высыпания; вирус вызывает распознавание лекарственного средства в качестве антигена; или вирусная инфекция изменяет нормальную иммуносупрессию и тем самым способствует появлению высыпаний [2].

Некоторые другие механизмы патогенеза

Фототоксические реакции развиваются вследствие изменений молекулы лекарственного препарата под воздействием световой энергии в коже с последующим повреждением кожи. Возникает дестабилизация электронов и образование свободных радикалов либо изменения самих молекул лекарственных препаратов, которые ведут к повреждению тканей организма.

Фотоаллергический дерматит возникает при участии механизмов гиперчувствительности замедленного типа в ответ на изменения лекарства, происходящих под воздействием света или ультрафиолетовых лучей. Например, под воздействием солнечных лучей у пациентов, принимающих дилтиазем, может формироваться супероксид дилтиазема, который вызывает аллергию IV типа [6].

Понять, какое лекарство вызвало ту или иную реакцию, а зачастую вообще понять, что мы имеем дело именно с реакцией на лекарство, бывает сложно. Тем более что возможности лабораторной диагностики реакции на лекарство очень ограничены.

Большую помощь может оказать гистологическое исследование кожи. Однако специфических гистологических признаков, характерных для реакций на лекарства, нет [7]. Исключение составляет фиксированная эритема [8]. Тем не менее есть признаки, которые с большой вероятностью могут указывать на этот диагноз. Разумеется, разные формы токсикодермии имеют различную гистологическую картину. Ниже представлены особенности наиболее часто встречающейся формы заболевания — морбилиформной токсикодермии:

- 1) периваскулярный и, особенно, интерстициальный воспалительный инфильтрат в дерме, преимущественно поверхностный. При этом периваскулярный инфильтрат неплотный и состоит из лимфоцитов (100%), эозинофилов (60%) и нейтрофилов (50%). В сосочковом слое дермы нейтрофилы часто преобладают над эозинофилами;
- 2) кластеры нейтрофилов и эозинофилов в просвете расширенных кровеносных сосудов без признаков поражения сосудов (если это не васкулит, вызванный лекарством);
- 3) токсикодермии, вызванные противосудорожными средствами и анксиолитиками, характеризуются преобладанием нейтрофилов и крупных лимфоцитов;
- 4) характерен отек сосочкового слоя дермы;
- 5) извитые пучки коллагеновых волокон, или фиброз, в сосочковом слое дермы встречаются очень редко [9], в отличие от начальных проявлений грибовидного микоза [10].

Возможности лабораторной диагностики реакций на лекарства

Диагностическая ценность иммунологических методов исследования реакций на лекарства ограничена. Исключение составляют лишь тесты в случае IgE-опосредованной лекарственной аллергии. Другие методы исследования, такие как реакция бласт-трансформации лимфоцитов, реакция дегрануляции эозинофилов, тест индукции ИФН-γ [11] и др., проводятся в основном с целью научных исследований и недоступны многим лабораториям.

Такие провокационные тесты, как прик-тест или патч-тест, для подтверждения лекарства как причины высыпаний, также имеют ограниченную ценность. Накожные тесты могут быть опасны для пациентов с тяжелыми реакциями. За исключением острого генерализованного экзантематозного пустулеза (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), патч-тесты имеют низкую чувствительность и специфичность и часто не являются полезными [12]. При подозрении на фотоаллергический дерматит можно провести фотопатч-тесты, однако этот метод исследования в России недоступен.

В связи с этим чаще всего приходится полагаться на знания, которые помогут врачу понять, преимущественно какой вид реакции вызывает тот или иной препарат. Следует опираться также на литературные данные, а также собственный опыт и придерживаться определенной логики в постановке диагноза.

Таблица 1

Клинические различия многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), синдрома Стивенса–Джонсона и синдрома Лайелла

	МЭЭ	ССД	ССД/СЛ	СЛ
% поражения	Менее 10%	До 10%	10–30%	Более 30%
Особенности клиники	Трехцветные эритемные пятна в виде мишени, иногда пузыри	Диффузная эритема, двухцветные неэкссудативные пятна, пузыри	Общие черты ССД и СЛ	Обширная эритема и пузыри, десквамация эпидермиса
Поражение слизистых	Поражение слизистых	Слизистые и красная кайма губ	Выраженное поражение слизистых	Выраженное поражение слизистых
Симптом Никольского	Отрицательный	Отрицательный	Чаще отрицательный	Положительный в местах эритемы и пузырей

Таблица 2

Индекс тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN)

Возраст	≥ 40 лет	1
Злокачественная опухоль	Да	1
Площадь отторжения эпидермиса	≥ 10%	1
ЧСС	≥ 120 уд./мин	1
Мочевина крови	> 10 ммоль/л (> 28 мг/дл)	1
Глюкоза сыворотки крови	> 14 ммоль/л (> 250 мг/дл)	1
Бикарбонат сыворотки крови	< 20 ммоль/л (< 168 мг/дл)	1

Таблица 3

Оценка прогноза смертности по индексу SCORTEN

Количество баллов	Риск смертности, %
0–1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
5 и более	> 90

Клинические проявления кожных реакций на лекарства

Мы не затрагиваем в нашей статье лечение токсикодермий. Чаще всего выбор метода лечения не вызывает вопросов, за исключением самого тяжелого варианта, СЛ.

Ниже кратко рассмотрим наиболее характерные проявления кожных реакций на лекарства.

Клинические проявления токсикодермии можно условно разделить на типичные формы токсикодермии и токсикодермии, имитирующие другие дерматозы. В первом случае мы знаем, что в качестве этиологического фактора следует искать лекарство. Во втором — есть сомнения в постановке правильного диагноза из-за недостаточно типичной клинической картины, различных проявлений токсикодермии и т. п.

Типичные формы токсикодермии

К ним можно отнести: морбилиформную (кореподобную) токсикодермию; МЭЭ/ССД/СЛ; фиксированную эритему; DRESS; AGEP.

Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла

Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, или синдром Лайелла, по своей природе являются одним и тем же заболеванием. Главное отличие каждого из них — площадь пора-

жения кожи. При этом есть и клинические особенности заболевания (табл. 1). Токсико-аллергическая форма МЭЭ в случае реакции на лекарство отличается от герпес-ассоциированной МЭЭ наличием поражения слизистых, и прежде всего — слизистой полости рта.

При большей площади поражения — до 10% поверхности тела — возникает ССД. Как и в случае МЭЭ, при этом есть пятна, напоминающие мишень, но они более крупные. Кроме того, при МЭЭ они трехцветные, зачастую отечные или даже с поверхностным пузырем, а при ССД — двухцветные и без признаков экссудации или отека. При этом поражение слизистых при ССД очень выражено, характерно образование пузырей, помимо слизистых полости рта поражается также слизистая оболочка гениталий.

При площади поражения кожи от 10% до 30% считается, что это переходная форма между ССД и СЛ. При поражении кожи более 30% развивается СЛ. Как известно, СЛ — самое тяжелое проявление токсикодермии, при котором до сих пор летальность может достигать 30% и даже 60% [13]. Прогноз СЛ зависит от различных факторов, и прежде всего — от наличия сопутствующей злокачественной опухоли, возраста и некоторых показателей лабораторных исследований. Для того чтобы предсказать смертность пациентов, Batuj-Garin et al. предложили систему подсчета очков для СЛ, назвав ее SCORTEN (Severity-of-illness score for Toxic Epidermal Necrolysis) [14] (табл. 2, 3).

В отличие от ССД, на коже при СЛ появляются не столько пузыри, сколь-

ко имеет место отторжение эпидермиса на фоне интенсивной эритемы. Название заболевания — токсический эпидермальный некролиз — достаточно точно отражает этот процесс.

Одним из лекарств, которые чаще всего вызывают СЛ (табл. 4), по данным литературы, является ламотридин. Так, 1 из 1000 взрослых и 1 из 50–100 детей, получавших ламотридин, развивали тяжелую реакцию на лекарство [15]. Нет другого лекарства, для которого СЛ был бы столь типичным, как для этого антиконвульсанта. Неотложные меры, предпринятые уже при первых проявлениях реакции на ламотридин, могут предотвратить развитие тяжелого течения заболевания. Первые симптомы реакции, генерализованный зуд и невыраженная распространенная эритема, требуют немедленной отмены ламотридина и введения системного кортикостероида в достаточно высокой дозе.

Синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами

Нередко в литературе используется синоним этого заболевания, Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS). Широкий спектр клинических признаков и длительный латентный период, которые характерны для DRESS, часто приводят к задержке постановки диагноза. Как правило, у пациента с лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, лейкоцитозом и повышенным уровнем печеночных ферментов врачи сначала предполагают инфекционное заболевание. Однако оценка высыпаний и характера измене-

Таблица 4

Токсикодермии и токсикоаллергические синдромы при назначении лекарств внутрь или парентерально (наиболее типичные препараты)

Нозологическая форма	Название основных потенциальных этиологических факторов
Гиперпигментация	Антималарийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин и др.) Амиодарон Гидроксимочевина Зидовудин Клофазимин Миноциклин
Фиксированная эритема	Гидроксизин, Гистазин НПВС Парацетамол Псевдоэфедрин (не оставляет гиперпигментации) Сульфаниламиды Тетрациклин Эритромицин
Синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	Антиконвульсанты (любые, реже — вальпроевая кислота) Аллопуринол (при почечной недостаточности) Дапсон (Авлосульфон) НПВС Сульфаниламиды
Многоформная экссудативная эритема/синдром Стивенса–Джонсона/синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)	А. Лекарства повышенного риска: Аллопуринол Антибактериальные сульфаниламиды Невирапин НПВС-оксикамы Ламотриджин, карбамазепин, фенитоин (антиконвульсанты) Б. Лекарства меньшего риска: Другие НПВС и парацетамол Пенициллин Тербинафин и итраконазол
Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)	Миноциклин Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Гормональные контрацептивы Триметоприм/сульфаметоксазол Третиноин, изотретиноин
Пруритус	Антималарийные препараты Гидроксиэтиловый крахмал Наркотические анальгетики
Приобретенный ихтиоз	Буторфанол Ниацин
Подострая (диффузная) кожная красная волчанка	Аллопуринол Антиконвульсанты Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, дилтиазем и др.) Гризеофульвин Даназол Дифенилгидантоин Изониазид Ингибиторы ацетилхолинэстеразы Каптоприл Литий Метилдопа Миноциклин Оральные контрацептивы Парааминосалициловая кислота Пеницилламин Пенициллин Пироксикам Практолол Примидон Прокаинамид Пропилтиоурацил Стрептомицин Сульфасалазин Тетрациклин Тиамазол Тиазидные диуретики Триметадион Фенилбутазон (Бутадион) Хлорпромазин Фенотиазины Хинидин

ний показателей периферической крови предположительно указывают на то, что заболевание вызвано лекарственным препаратом [16]. Синдром обычно развивается через 2–6 недель после начала приема лекарств. Вначале у пациента повышается температура и появляются макулопапулезные (кореподобные, то есть морбилиформные) высыпания, которые могут прогрессировать до эксфолиативной эритродермии. Лимфаденопатия, гепатит, почечная дисфункция и гематологические нарушения наблюдаются в разной степени, реже вовлекаются другие органы и системы организма. Для этого заболевания очень характерен отек лица, порой грубый. Следует помнить о том, что эти симптомы иногда могут возникать даже через несколько недель после отмены лекарства [17]. Типичным для DRESS является реактивация герпес-вирусной инфекции. Tetsuo Shiohara с соавт. считают, что этот синдром следует рассматривать как реакцию, вызванную сложным взаимодействием между несколькими герпесвирусами (ЭБВ, герпесвирус 6 или 7 типа, цитомегаловирус), антивирусным иммунным ответом и специфической реакцией организма на лекарство [18]. Наиболее типичные лекарства, способные вызвать DRESS, — антиконвульсанты, аллопуринол, дапсон, НПВС, сульфаниламиды (табл. 4).

Острый генерализованный экзантематозный пустулез

Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) развивается наиболее часто как следствие лечения бета-лактамами пенициллинами. Были также описаны случаи AGEP при приеме тербинафина [19]. Это своеобразная реакция на лекарство, которая проявляется в виде распространенных мелких эпидермальных пустул, напоминающих генерализованный пустулезный псориаз. Иногда наблюдаются повышение температуры, озноб, нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови.

Морбилиформная (кореподобная, или макулопапулезная) токсикодермия

Морбилиформная (кореподобная, или макулопапулезная) токсикодермия составляет около 95% случаев среди всех токсидермий. Проявляется в виде симметричных зудящих макулопапулезных высыпаний без вовлечения слизистой оболочки, которые появляются через 1–14 дней после начала лечения. В основном причиной морбилиформной токсикодермии являются β-лактамы антибиотиков, сульфаниламиды, аллопуринол, антиконвульсанты, НПВС.

Фиксированная эритема

Фиксированная эритема представляет собой эритему округлой формы с четкими границами, иногда возникает эпидермальный пузырь в центральной части эритемы. Реакция возникает в течение суток после введения препарата. Кроме того, при повторном приеме лекарства, вызвавшего это заболевание, эритема возникает на том же месте. Изредка возможна распространенная фиксированная эритема. Обычно после прекращения приема препарата, вызвавшего фиксированную эритему, остается гиперпигментация кожи. Типичные лекарства, вызывающие фиксированную эритему: гидроксазин, гистазин, НПВС, парацетамол, псевдоэфедрин (не оставляет гиперпигментации), сульфаниламиды, тетрациклин, эритромицин. В литературе описан случай фиксированной эритемы на цетиризин [20] и левоцетиризин [21].

Клинические проявления токсикодермий, имитирующие другие дерматозы

Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) может быть вызван такими препаратами, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гормональные контрацептивы, триметоприм/сульфаметоксазол, третиноин, изотретиноин. Чаще всего высыпания в виде эритемы, инфильтрированных болезненных бляшек и узлов возникают на лице, верхних конечностях и верхней части туловища, на фоне кратковременной высокой температуры и озноба. В периферической крови обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз.

Фоточувствительные лекарственные дерматиты

На сегодня известно много разных лекарственных препаратов, которые могут быть причиной фоточувствительных дерматозов. Однако, по мнению канадских дерматологов А.М. Drucker и С. F. Rosen, среди них есть только десять препаратов, которых следует рассматривать в качестве мощных фотосенсибилизаторов. К ним относятся: амидарон, хлорпромазин, доксициклин, гидрохлортиазид, налидиксовая кислота, напроксен, пироксикам, тетрациклин, тиоридазин и вориконазол [22].

Фототоксический дерматит

Фототоксический дерматит наиболее часто встречается среди других фоточувствительных дерматитов, вызванных лекарственными средствами (табл. 5). Такая реакция, как и простой раздражающий контактный дерматит, развивается в течение нескольких минут — нескольких часов: границы очагов четкие и соответствуют локализации облучения в соот-

Таблица 4 (продолжение)
Токсикодермии и токсикоаллергические синдромы при назначении лекарств внутрь или парентерально (наиболее типичные препараты)

Нозологическая форма	Название основных потенциальных этиологических факторов
Системная красная волчанка	Антиконвульсанты Гризеофульвин Изониазид Миноциклин Пеницилламин Прокаионамид Сульфаниламиды Этанерцепт (антагонист фактора некроза опухолей альфа)
Лимфоидная инфильтрация (псевдолимфома)	Антиконвульсанты Антидепрессанты Дапсон (Авлосульфон) Сульфаниламиды Тиазидные диуретики
Токсидермия, подобная себорейному дерматиту	Нейролептики (галоперидол и др.) Коллоидное золото Мышьяк
Неиммунологическая уртикария	Аспирин НПВС Наркотические анальгетики Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества
Иммунологическая уртикария	Пенициллин
Черный акантоз	Гормональные контрацептивы Кортикостероиды Ниацин (никотинамид) Тестостерон
Фототоксическая телеангиэктазия	Блокаторы кальциевых каналов Гормональные контрацептивы Кортикостероиды Изотретиноин
Острый генерализованный экзантематозный пустилез (AGEP)	Бета-лактамы антибиотики (пенициллин, цефалоспорины) Макролиды Ртуть Тербинафин, итраконазол
Розовый лишай	Дапсон (Авлосульфон) Иматиниба мезилат Интерферон Каптоприл Клонидин Коллоидное золото Тетрациклин Тиазидные диуретики
Эритродермия	Аллопуринол Антиконвульсанты Ванкомицин Изониазид Коллоидное золото Миноциклин Сульфаниламиды
Акне	Антиконвульсанты Ингибиторы тирозинкиназы Йод, бромиды Кортикостероиды Тестостерон Циклоспорин
Линейный буллезный дерматоз, обусловленный иммуноглобулином А	Антиконвульсанты Ванкомицин Каптоприл Пенициллин Фуросемид
Вульгарная пузырчатка	Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) Интерлейкин-2 Нифедипин Пеницилламин Пенициллин Пироксикам Рифампицин

Таблица 4 (окончание)

Токсикодермии и токсикоаллергические синдромы при назначении лекарств внутрь или парентерально (наиболее типичные препараты)

Нозологическая форма	Название основных потенциальных этиологических факторов
Буллезный пемфигоид	Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) Пеницилламин Пенициллин Сульфасалазин Фуросемид
Пеллагра (акральный фотодерматит, связанный с дефицитом ниацина)	Антиконвульсанты (редко) Изониазид 6-меркаптопурин 5-фторурацил
Узловатая эритема	Гормональные контрацептивы, гормонозамещающая терапия Йодид, бромид Сульфаниламиды Эхинацея
Кольцевидная эритема	Коллоидное золото Пенициллин Салицилаты
Временная диффузная эритема (Flushing)	Ванкомицин Блокаторы кальциевых каналов Никотиновая кислота Рентгеноконтрастные вещества в/в Химиотерапия опухолей Циклоспорин
Псориаз	1. Более вероятные: Антималарийные препараты (аминохинолоны) Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Интерферон Интерлейкин-2 Лития карбонат НПВС Системные кортикостероиды (после отмены препарата) Тербинафин 2. Менее вероятные: Бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол и др.) Блокаторы кальциевых каналов Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл)
Высыпания, подобные дерматомиозиту	Антигиперлипидемические препараты (симвастатин, правастатин и др.) Гидроксимочевина Пенициллин Хинидин
Гранулематозная интерстициальная реакция (высыпания, подобные саркоидозу)	Аллопуринол Антигиперлипидемические препараты (симвастатин, правастатин и др.) Антигистаминные Блокаторы кальциевых каналов (чаще всего) Диуретики Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) Лаксативы (средства от запора) Коллоидное золото НПВС
Антителозависимая тромбоцитопения	Гепарин Миноциклин Пенициллин Сульфаниламиды Тербинафин, итраконазол Тиазидные диуретики Цефалоспорины Этанерсепт
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Антигиперлипидемические препараты (симвастатин, правастатин и др.) Клопидогрел Такролимус Циклоспорин
Лейкоцитокластический васкулит	Аллопуринол Аспирин и другие НПВС Коллоидное золото Пропилтиоурацил Сульфаниламиды Тиазидные диуретики Цефалоспорины
Псевдопорфирия	НПВС (чаще всего — напроксен) Тетрациклин Эстрогены (в меньшей степени)

ветствии с краями одежды. Субъективно пациента беспокоит жжение и болезненность кожи. Сила побочного эффекта зависит от дозы препарата и от пороговой чувствительности кожи человека к световым или ультрафиолетовым лучам. Механизмы развития фоточувствительности на лекарства [33] представлены на рис.

Фотоаллергическая токсикодермия

Фотоаллергическая токсикодермия классически представляет собой зудящую экзематозную сыпь. Фотоаллергия встречается гораздо реже, чем фототоксические реакции. Некоторые лекарства могут вызывать как фототоксический, так и фотоаллергический дерматит (табл. 5).

Псевдопорфирия

Псевдопорфирия возникает в ответ на лечение некоторыми НПВС (чаще напроксен), а также тетрациклином и реже — гормональными контрацептивами (табл. 4, 5). Клинически она неотличима от поздней кожной порфирии, но не имеет специфических биохимических маркеров этого заболевания.

Системная красная волчанка (СКВ)

Некоторые лекарства взаимодействуют с гистонами ядер, являясь гаптенами, в результате в организме вырабатываются антигистоновые антитела, которые при участии комплемента запускают механизм красной волчанки как проявление реакции на лекарство. Типичные лекарства: антиконвульсанты, гризеофульвин, пеницилламин, прокаинамид.

Это заболевание может сопровождаться такими проявлениями, как пурпура, напоминающая васкулит мелких сосудов кожи, эритема в виде «бабочки» на лице, а также лихорадкой, недомоганием, артралгиями, миалгией, плевритом, перикардитом, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией. Возможны системные симптомы без кожных проявлений, но с положительными результатами лабораторных тестов. Наиболее характерным является наличие LE-клеток, антиядерных антител, антител против двуспиральной и односпиральной ДНК, дезоксирибонуклеопротейну и гистону. Причем последние параметры наиболее характерны для СКВ, вызванной лекарством и, как правило, отсутствуют при идиопатической СКВ [9]. Кроме того, лекарственно-индуцированная СКВ отличается от идиопатической СКВ тем, что поражение почек для нее нехарактерно, и имеет более легкое течение. Обычно такой вариант СКВ разрешается после прекращения приема причинного препарата [23]. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Патогенетические механизмы, диагностика и клиническая картина себорейного кератоза

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

А. И. Арсланова

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные об одной из самых распространенных и часто встречаемых доброкачественных опухолей кожи — себорейном кератозе. Подробно описаны патогенетические механизмы себорейного кератоза, приведена гистологическая классификация опухолей кожи ВОЗ. В статье описаны несколько особых форм этого заболевания. Приводятся дифференциальная диагностика и методы лечения пациентов с себорейным кератозом.

Ключевые слова: себорейный кератоз, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение.

Pathogenic mechanisms, diagnostics and clinical picture of seborrheic keratosis

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

Abstract. The article presents information about one of the most common and frequently encountered benign skin tumors seborrheic keratosis. Pathogenic mechanisms of seborrheic keratosis are described in detail, histological classification of skin tumors by WHO is given. The article describes several specific forms of this disease. Differential diagnostics and methods of treatment of patients with seborrheic keratosis are given.

Keywords: seborrheic keratosis, pathogenesis, differential diagnostics, treatment.

Себорейный кератоз (себорейная бородавка, старческая бородавка, базальноклеточная папиллома) — одна из самых распространенных и часто встречаемых доброкачественных опухолей кожи, которая существует в большом количестве клинических вариантов. Впервые опухоль описал S. Politzer в 1890 г. под названием «себорейная бородавка». Себорейные кератомы могут располагаться на любом участке кожного покрова, кроме ладоней и подошв. Были описаны случаи их возникновения на слизистых оболочках половых органов и на конъюнктиве. Болеют лица среднего и пожилого возраста, после 50 лет распространенность достигает до 80–100% в популяции. У афроамериканцев себорейный кератоз лица носит название папулезного черного дерматоза и встречается в 30–35% случаев. На ранней стадии заболевание характеризуется пятнами желто-коричневой окраски, далее эти элементы постепенно темнеют и превращаются в выпуклые бляшки. Они как будто приклеены к коже. Нередко с папилломатозной, с сальным блеском, поверхностью [1].

Значимость изучения себорейного кератоза диктуется практическими соображениями, так как он является факультативным предраковым новообразованием кожи, подлежит лечению и диспансерному наблюдению. На сегодняшний день анализ статистических данных последних лет указывает на рост заболеваемости населения Российской Федерации злокаче-

ственными опухолями кожи. В старческом возрасте происходят инволютивные изменения кожи, с гистологическими и функциональными сдвигами. Многие авторы делают из этого выводы и считают, что именно эти процессы приводят к возникновению себорейного кератоза. Гистогенетическая связь себорейного кератоза и эпидермиса не вызывает сомнений у исследователей. Однако до настоящего времени дискутируется вопрос о морфологической принадлежности себорейного кератоза к опухолям. Существуют и терминологические разногласия. Ряд авторов к себорейному кератозу относят сенильный кератоз и старческую кератому, другие исследователи пришли к выводу, что его следует расценивать как факультативный предрак. Также многочисленные исследователи подчеркивали сходство морфологической картины при себорейной кератоме и болезни Боуэна [2–5]. Учитывая, что кожа является объектом визуального обследования для врачей разных специальностей, возрастает ценность доклинической манифестации висцеральных бластом, основанной на знании паранеопластических дерматозов — заболеваний кожи, имеющих неспецифический характер течения, возникающих в результате опосредованного влияния злокачественного новообразования на организм и часто предшествующих клиническим проявлениям опухолевого процесса [6, 7]. У 15–63% больных злокачественными опухолями обнаруживаются те или иные паранеопластические синдромы, из которых около 70% приходится на кожные поражения, а также описываются случаи сочетания себорейного кератоза с висцеральными бластомами [8, 9].

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

У больных себорейным кератозом наследственность, повышенная инсоляция, соматические мутации третьего рецептора фактора роста фибробластов (FGFR3), а также вирус папилломы человека признаны факторами риска. По мнению большинства исследователей, заболевание вызвано задержкой созревания клеток эпидермиса на стадии базалоидных элементов. В настоящее время распространение получила теория старения кератиноцитов и нарушения апоптоза. Существуют данные, по которым заболевание встречается преимущественно с 30-летнего возраста, когда происходит истончение эпидермиса на 10%.

Эпидермальные кератиноциты стареют и становятся более устойчивыми к апоптозу. Следовательно, они в большей степени аккумулируют мутации, что увеличивает риск злокачественной трансформации [10, 11]. Исследование образцов тканей с себорейным кератозом не обнаружило фрагментаций ДНК в клетках, тогда как в контрольных образцах здоровой кожи фрагментация ДНК была зафиксирована в зернистом и роговом слое эпидермиса. Продолжительность жизни большинства культивированных клеток себорейного кератоза была отмечена на три недели дольше в отличие от нормальных кератиноцитов. Из этого можно сделать вывод, что процесс программируемой клеточной гибели удерживается в клетках себорейного кератоза. Кроме того, себорейный кератоз представляет интерес для изучения нарушений клеточного цикла, так как по существующим в настоящее время гистологическим критериям он выделен в группу доброкачественных опухолей. Однако ряд иммуногистохимических признаков, характерных для злокачественных новообразований, клинические случаи злокачественной трансформации внутри очагов делают необходимым дальнейшее целенаправленное изучение новообразования [10].

Основным механизмом нарушения пролиферации себорейного кератоза служит дефект функции генов-супрессоров. Помимо высокой пролиферации рост опухоли связан с нарушением способности клетки к регуляции апоптоза. Белки p53, p21, p27 и p16 в настоящее время являются самыми изучаемыми маркерами клеточного цикла, так как они участвуют в контроле пролиферативной потенции любой клетки. Определение их уровня экспрессии с помощью иммуногистохимических методов позволяет выявить степень нарушения пролиферации, которая неизменно сопровождается опухолевым ростом, способностью опухоли к инвазии и метастазированию. P27 ингибитор циклинзависимой киназы 1B, продукт гена-супрессора CDKN1B человека, член семейства белков Cip/Kip. Этот белок регулирует течение клеточного цикла, отвечает за его остановку в G1-фазе путем подавления активности комплексов циклин A/циклинзависимая киназа 2 и циклин E/циклинзависимая киназа 2. P27-ядерно-цитоплазматический белок, его внутриклеточная локализация регулируется посттрансляционными модификациями. Свои ингибиторные функции он выполняет в ядре, после его перемещения в цитоплазму становится возможным дальнейшее продвижение клетки по циклу. Гиперэкспрессия p27 изучена при злокачественных новообразованиях внутренних органов и является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении опухолевой прогрессии.

Особенности экспрессии белка p27 при разных формах себорейного кератоза

В патогенезе себорейного кератоза нельзя не учитывать роль нарушения регуляции клеточного цикла. По результатам многочисленных исследований было выявлено, что пролиферативная активность клеток при акантоотическом и раздраженном гистологических типах себорейного кератоза непосредственно контролируется белком p27 (Kip1), ингибитором циклинзависимых киназ. Исходя из большого количества разнообразных типов,

определение экспрессии p27 позволяет выявить характерные особенности нарушений клеточного цикла и пролиферации для каждого типа опухоли. По результатам гистологического исследования образцов опухоли, взятых у больных себорейным кератозом, были отобраны срезы разных гистологических вариантов: гиперкератотического, акантоотического, аденоидного, тонального, раздраженного. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к p27. Во всех образцах раздраженного типа себорейного кератоза присутствовала ядерная экспрессия p27. При гиперкератотическом и акантоотическом гистологическом типе положительная реакция с моноклональными антителами к p27 была снижена по сравнению со здоровой кожей. Таким образом, нарушение экспрессии белка p27 при всех типах себорейного кератоза как при избытке (аденоидный, раздраженный, клональный), так и при снижении уровня белка p27 (гиперкератотический, акантоотический) изменяет нормальное протекание фаз клеточного цикла. Данные факторы в конечном итоге приводят к неадекватному контролю за пролиферативной активностью клеток и апоптозом, тем самым оказывая поддержку медленному, бесконтрольному росту морфологических элементов себорейного кератоза [12].

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия p27 носила выраженный характер в виде диффузного окрашивания ядер клеток во всех случаях раздраженного и аденоидного гистологических типов себорейного кератоза, а также в 4 случаях клонального типа. Наряду с окраской ядер отмечено специфическое окрашивание ядерных мембран клеток в виде четко очерченных колец и слабое окрашивание цитоплазмы. Подобный характер реакции был выражен преимущественно при раздраженном типе себорейного кератоза. В некоторых препаратах количество клеток с целиком окрашенным ядром было значительно меньше клеток с окраской ядерных мембран. При гиперкератотическом, акантоотическом типах положительная реакция с моноклональными антителами к p27 была слабой, регистрировались единичные, до 2 в поле зрения, окрашенные ядра клеток, расположение которых носило неравномерный очаговый характер. Нарушение экспрессии белка p27 было выявлено при всех гистологических типах себорейного кератоза, которые участвовали в исследовании. Это говорит о его значительной роли в патогенезе заболевания. Повышенную экспрессию p27, находящегося в норме в наибольшем количестве в клетках в G1-фазе, обнаруживали при раздраженном, аденоидном и отдельных случаях клонального типах. Учитывая то, что p27 является «запасным тормозом» деления клеток, его значительное повышение при себорейном кератозе может свидетельствовать об отсутствии или недостаточном ответе первого звена регуляторов клеточного цикла — p53 и p16 на повышение пролиферативной активности клеток. Окраску ядерных мембран и прилегающих участков цитоплазмы рассматривали как снижение ядерного содержания p27 и выход его в цитоплазму. Нарушение баланса между количеством ядерного и цитоплазматического p27 является плохим прогностическим признаком и обнаруживается в основном в злокачественных новообразованиях кожи. Более 70% метастатических меланом содержат p27 в цитоплазме, тогда как меланомы без метастазов в ядре. Появление большого количества клеток с окраской ядерных мембран преимущественно при раздраженном и аденоидном типе себорейного кератоза свидетельствует о большем риске малигнизации, чем при других гистологических типах опухоли, где окраски мембран нет. Отрицательная реакция при иммуногистохимическом исследовании или обнаружении единичных положительных ядер клеток опухоли при гиперкератотическом, акантоотическом и клональном себорейном кератозе может быть расценена, с одной стороны, как отсутствие значимой пролиферативной активности клеток и невключение запасного

механизма в виде p27, с другой стороны — свидетельствовать о дефекте апоптоза, учитывая медленный, неуклонный рост элементов. Ни в одном из этих случаев не было обнаружено специфического окрашивания ядерных мембран, что свидетельствует о разных механизмах нарушений клеточного цикла при различных гистологических типах кератом. Следовательно, морфологические варианты себорейного кератоза имеют разный прогноз развития, роста и риска злокачественной трансформации. Выявленные особенности экспрессии белка p27 свидетельствуют о наличии характерных для каждого гистологического типа себорейного кератоза нарушений в регуляции клеточного типа и пролиферативной активности опухоли, что необходимо учитывать при комплексной оценке экспрессии других маркеров клеточного цикла при себорейном кератозе [12].

Клинические проявления себорейного кератоза чаще всего наблюдаются у лиц старше 50 лет, но встречаются и у молодых. Опухоль растет очень медленно и может окончательно сформироваться в течение нескольких десятилетий. Локализуется главным образом на закрытых участках тела, хотя бывает и на лице, шее. В исследованиях показано, что множественные себорейные кератомы на коже шеи и лица могут играть роль факультативного маркера висцерального рака [5, 11].

При себорейном кератозе высыпания, как правило, множественные, с тенденцией к группировке или рассеянные по всему кожному покрову. Суммарное количество очагов в основном составляет не больше 20. Также в большинстве случаев у больных с себорейным кератозом отмечается положительный семейный анамнез, что является отражением наследственности заболевания. Начинается с желтого пятна круглой, иногда овальной формы, которое по мере периферического роста начинает приподниматься и приобретает желто-коричневую или черную окраску. Элементы могут достигать иногда 4–6 см в диаметре и более. Поверхность их постепенно покрывается жирными, растрескивающимися и легко снимающимися корками. Много позднее корки становятся более плотными, образуется гиперкератотическое наложение, иногда формируется кожный рог. Субъективных ощущений дерматоз не вызывает.

Малигнизация наблюдается редко, как правило, после систематических травматизаций, раздражающих воздействий. Были опубликованы клинические случаи трансформации в болезнь Боуэна, базалиому. В своей работе Y. Yun провел ретроспективный анализ 813 гистологических препаратов с диагнозом себорейного кератоза. В результате была найдена злокачественная трансформация себорейных кератом в интраэпидермальную карциному в 4,4%. В это же время по данным P. Rajabi в 1,4% наблюдалась трансформация акантотической формы себорейного кератоза в бовеноидную форму интраэпидермального рака. Нельзя игнорировать огромное количество сообщений и о коллизионных опухолях, содержащих злокачественные новообразования и себорейный кератоз. В своем исследовании I. Thomas описывал пациента с клиническим диагнозом «себорейный кератоз». При гистологическом исследовании очага у данного больного в пределах себорейной кератомы была выявлена меланома. T. Terada с соавт. обнаружили плоскоклеточную карциному в пределах себорейного кератоза у женщины 84 лет. В результате гистологического исследования опухоль была представлена базалоидными клетками, с псевдороговыми кистами, с накоплениями меланина. Именно в центре элемента находился атипичный пул клеток, в которых наблюдались явления ядерной атипичности, митоза и апоптоза. В подтверждение малигнизации C. Hafner с соавт. обнаружили типичные онкоассоциированные мутации E542K, E545K, H1047K и значительное повышение экспрессии онкопротеина bcl-2, который участвует в развитии злокачественных образований, при себорейном кератозе. Исследователи

пришли к выводу, что повышенная экспрессия онкопротеина bcl-2 является основным механизмом, который тормозит апоптоз клеток при себорейном кератозе [5, 11].

Внезапное появление быстро увеличивающихся в размере и количестве себорейных кератом известно как синдром (симптом) Лезера–Трела. Признак описан в 1890 г. немецким хирургом E. Leser и французским хирургом U. Trelat. Патогенез этого явления не изучен. В настоящее время рассматривается как паранеопластический процесс. Синдрому Лезера–Трела могут сопутствовать черный акантоз, гемангиомы, веснушки. Кератомы появляются на тех же участках, что и обычные опухоли, но иногда они располагаются в виде дуг. Также при данном синдроме множественные себорейные кератомы могут появляться на туловище, что строго ассоциируется со злокачественными опухолями внутренних органов. Чаще всего он сочетается с аденокарциномой желудочно-кишечного тракта, реже с раком легких, молочной железы, простаты, печени, грибовидным микозом, синдромом Сезари [5, 13, 14].

Существует теория, что выработка клетками злокачественных опухолей внутренних органов цитокинов, которые являются эндогенными медиаторами (трансформирующего фактора роста, эпидермального фактора роста и др.), влияющими на пролиферацию кератиноцитов и вызывающими быстрый рост элементов, приводит к неожиданному появлению себорейных кератом. Уже в 1987 г. D. L. Ellis считал, что факторы роста в развитии паранеопластических кожных синдромов играют немаловажную роль. В свою группу исследований он брал пациентов со множественными себорейными кератомами, черным акантозом и папилломатозом. Проанализировав данные, он заметил, что во всех слоях эпидермиса, кроме рогового, наблюдается выраженная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGF-R). Не секрет, что в норме EGF-R присутствуют только в базальных кератиноцитах, и их количество медленно уменьшается по мере дифференцировки клеток. Похожие результаты были получены G. Ponti у пациента с аденокарциномой желудка и синдромом Лезера–Трела. Из этого можно сделать вывод, что имеется взаимосвязь между клиническими проявлениями себорейного кератоза, особенностями экспрессии EGF-R и присутствием онкологической патологии внутренних органов. Большую часть злокачественных опухолей, описанных при синдроме Лезера–Трела, составляют аденокарциномы, 47,7% из них поражают желудочно-кишечный тракт. Следующими по частоте являются лимфопролиферативные заболевания (лимфомы, лейкомии), имеется также небольшое количество сообщений о высыпаниях при опухолях легких и почек [14, 15]. Рядом исследователей было обнаружено, что возникновение множественных кератом, при отсутствии онкопатологии, было связано у пациентов с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, и основная роль в стимуляции синтеза ДНК и клеточной пролиферации была отведена высокой концентрации инсулина [15]. Важно отметить, что гиперинсулинемия и наличие мутаций гена, кодирующего синтез рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), также типичны и для черного акантоза, который встречается в ассоциации как с синдромом Лезера–Трела, так и с солитарными себорейными кератомами. При нахождении мутаций гена, кодирующего FGFR, и сопутствующей кожной патологии в виде черного акантоза и/или множественных себорейных кератом следует обязательно провести обследование по содержанию уровня инсулина для обнаружения гиперинсулинемии. Из-за распространенности, доброкачественного характера себорейного кератоза и его формирования в возрастной группе с высоким риском образования злокачественных новообразований, некоторые авторы не воспринимают его как истинный паранеопластический дерматоз, что требует более подробного исследования и тщательного анализа [10, 11]. Иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител было проведено обнаружение эндотелия

сосудов (CD34+ лимфоцитов), активированных моноцитов и макрофагов — CD68+ лимфоцитов, Т- и В-клеток (CD3+ лимфоцитов, CD20+ лимфоцитов), цитокератинов 5, 8, 9, 11, 14, 17, 18, антител к маркеру пролиферативной активности Ki-67 и онкопротеину bcl-2. Как итог проведенных исследований была определена вариабельная пролиферативная активность разных видов себорейного кератоза, указана прямая взаимосвязь между значением индекса пролиферации и показателем экспрессии bcl-2, обнаружено изменение дифференцировки кератиноцитов из-за неполноценного синтеза цитокинов. Исследователями установлены нарушения стромообразования, усиления ангиогенеза, присутствие иммуноклеточной реакции разной степени интенсивности, а у пациентов с онкопатологией был выражен полиморфизм клеток многослойного плоского эпителия. В исследованиях D. Broekaert с соавт. и M. Nidl с соавт. выявили нарушения клеточной дифференцировки в виде увеличения экспрессии «пролиферативных» цитокератинов 6-го и 16-го типов в кератиноцитах при себорейном кератозе. M. E. Vestergaard обнаружил появление множественных себорейных кератом у пациента с вульгарным псориазом на месте разрешившихся псориатических высыпаний после терапии эфализумабом. Множественные себорейные кератомы наблюдаются также при синдроме Хабера [5, 13, 15].

Морфологически при себорейном кератозе выделяют гиперкератотический, акантотический, аденоидный и смешанный тип. Гиперкератотический тип включает в себя такие патоморфологические процессы, как гиперкератоз, акантоз, папилломатоз. Роговой слой местами проникает в эпидермис, и, как следствие, образуются кистозные полости, наполненные роговыми массами (псевдороговые кисты). Акантотический тип характеризуется резким утолщением эпидермиса, а также небольшим гиперкератозом и папилломатозом. Образуется большое количество псевдороговых кист, окруженных базалоидными клетками. Аденоидный тип определяется разрастанием многочисленных узких ветвящихся тяжей, состоящих из 1–2 рядов базалоидных клеток, в верхних отделах дермы. Выявляют крупные роговые кисты [16, 17].

Инвертированный фолликулярный кератоз (фолликулярная кератома, инфундибулома, акротрихома) гистологически выражается присутствием толстых клеточных тяжей, сливающихся в крупные поля, увеличивающихся вширь в глубине дермы, при этом всегда отмечается связь с эпидермисом. Клетки имеют различную степень дифференцировки: от базалоидных до крупных полигональных, их количество и соотношение постоянно варьирует. Спецификой инвертированного фолликулярного кератоза стало наличие многочисленных очагов своеобразной кератинизации в виде концентрических наслоений плоскоэпителиальных клеток, уплощающихся по направлению к центру, где располагаются кератогиалиновые массы. Могут встречаться единичные мелкие роговые кисты. Пигментация практически отсутствует.

Доброкачественный плоскоклеточный кератоз (кератотическая папиллома) характеризуется небольшими элементами с пролиферацией эпидермальных элементов, скорее зрелых кератиноцитов, чем базалоидных клеток, единичными роговыми кистами.

Нередко себорейный кератоз ассоциируется с базалиомой и другими частыми формами кожного рака. Себорейный кератоз с плоскоклеточной атипией проявляется гистологически картиной себорейного кератоза с клеточной атипией и дискератозом; элементы напоминают болезнь Боуэна или плоскоклеточный рак кожи. Клинически атипичные элементы себорейного кератоза, которые имеют бурный рост, обязательно должны подвергаться гистологическому исследованию. Клеточная атипия является показанием для хирургического иссечения.

В гистологической классификации опухолей кожи ВОЗ выделяют следующие пять разновидностей.

- Раздраженный себорейный кератоз характеризуется присутствием выраженной лимфоцитарной инфильтрации в сосочковом слое дермы и внутри новообразования, а также более явной плоскоклеточной дифференцировкой.
- Аденоидный, или ретикулярный, себорейный кератоз состоит из тонких мелких анастомозирующих эпителиальных тяжей, формирующих петлистую сеть. Тяжи часто пигментированы, включая роговые кисты, хотя последние могут отсутствовать.
- Плоский себорейный кератоз. При этой форме образования только слегка подняты и часто имеют резко выраженную пигментацию.
- Себорейный кератоз с наличием внутриэпидермальной эпителиомы. Себорейный кератоз может включать очаги внутриэпидермальной эпителиомы (феномен Borst–Jadassohn) с формированием четких гнезд маленьких, однородных базалоидных клеток в пределах эпидермиса, резко отличающихся от смежных нормальных кератиноцитов. Эти изменения не являются самостоятельной нозологической формой.
- Меланоакантома это редкая гистологическая разновидность себорейного кератоза с большим содержанием коричневого пигмента. Однако в отличие от других форм себорейного кератоза, при которых меланин содержится почти исключительно в кератиноцитах, при этой форме специальными методами окраски обнаруживается большинство крупных отростчатых пигментосодержащих клеток-меланоцитов. Авторы, которые впервые описали данную форму себорейного кератоза, считают, что меланоакантома является доброкачественной смешанной опухолью из меланоцитов и кератиноцитов. В клинической практике мало случаев, когда себорейный кератоз озлокачивался [1].

Отечественными дерматовенерологами различают несколько особых форм себорейного кератоза [1, 17].

Бородавчатоподобная форма

Бородавчатоподобная форма себорейного кератоза характеризуется плоскими пигментированными очагами на тыле кистей и разгибательной поверхности предплечья, поверхность их шершавая, что особенно видно при боковом освещении. В некоторых случаях данную форму заболевания сложно отличить от элементов старческого лентиги. Гистологическая картина характеризуется акантозом, папилломатозом, гиперкератозом, пигментацией базального слоя эпидермиса. Лечение заключается в аппликации 25% настойкой подофиллотоксина, возможно проведение поверхностного кюретажа, легкой диссекции (для предотвращения образования рубцов с гипо- или гиперпигментацией).

Гиперкератотический себорейный кератоз

Stucco keratosis (гиперкератотический себорейный кератоз, акантотический себорейный кератоз, веррукозный себорейный кератоз) проявляется присутствием множественных поверхностных папилломатозных образований с признаками себорейной кератомы. Располагаются элементы на симметричных участках конечностей, в основном в области ахилловых сухожилий, на тыле кистей, предплечьях. Диаметр образования 1–10 мм, форма круглая, поверхность покрыта сухими тонкими серобелыми чешуйками, легко удаляющимися без признаков кровотечения и вскоре образующимися снова. Встречается в пожилом возрасте. Для лечения используется кюретаж, криодеструкция.

Сетчатый пигментированный дерматоз

Сетчатый пигментированный дерматоз сгибательных поверхностей конечностей (себорейный веррукоз) — наследственный дерматоз, который встречается очень редко. Одинаково распространен как у мужчин, так и у женщин. Излюбленная локали-

зация — сгибательные поверхности конечностей. Проявляется голубоватыми пятнами, сетчатой гиперпигментацией и коричнево-черными папулами, которые похожи на плоские бородавки. Иногда элементы слегка приподняты над уровнем кожи, могут пальпироваться, приобретая сходство с бородавчатоподобной формой себорейного кератоза: встречаются изменения, сходные с лихеноидной формой (но без папилломатоза и веррукоза), а также пигментированные черные комедоноподобные элементы или точки с рубцеванием (особенно вокруг рта). Имеются некоторые отличия проявления в юношеском возрасте. В этот период поражение кожи имеет вид коричнево-черной пятнистой или сетчатой пигментации на сгибательной поверхности конечностей, приобретающих серо-сальную или голубоватую окраску.

Себорейный кератоз необходимо дифференцировать от старческой кератомы, кератопапилломы, вульгарной бородавки, базалиомы, меланомы.

Старческая кератома отличается от себорейного кератоза прежде всего клинической картиной, которая заключается в формировании элементов старческой кератомы в основном на открытых участках кожного покрова. Морфологические элементы имеют вид отграниченных очагов поражения, покрытых плотными серовато-грязного цвета корками; у них отсутствует характерная для себорейного кератоза темная (нередко черная) окраска. Старческая кератома имеет большую склонность к озлокачествлению, чем себорейный кератоз. Гистологическая картина старческой кератомы в отличие от таковой при себорейном кератозе характеризуется выраженным акантозом вследствие разрастания клеток шиповатого слоя эпидермиса, сопровождающегося дискомплексацией клеток, ядерным полиморфизмом, гипер- и паракератозом. Роговые кисты, базалоидные клетки и пигмент, которые имеются при себорейной кератоме, отсутствуют.

Обычная бородавка (длительно существующая) может напоминать себорейный кератоз, но в отличие от последнего ее поверхность покрыта сосочковыми гиперкератотическими разрастаниями и не имеет жирных корок. Гистологические обнаруживают вакуолизацию шиповатых и зернистых клеток. Роговые кисты и базалоидные элементы, характерные для себорейного кератоза, отсутствуют.

Базалиома аденоидного типа может иметь гистологическое сходство с себорейным кератозом. Однако клинически эти новообразования легко отличить друг от друга. Базалиома чаще имеет гладкую поверхность (за исключением гиперкератотической и язвенной форм), валикообразный край, а кистозные формы имеют плотноэластическую или тестоватую консистенцию. Наличие базалоидных элементов в гистологическом препарате при себорейном кератозе делает необходимым отличать его от аденоидной базалиомы. Однако при аденоидной базалиоме отсутствуют роговые кисты, скопление меланина, имеются признаки инвазивного роста.

Меланома сходна с себорейным кератозом за счет темной, иногда черной окраски поражения. Чаще всего оно развивается на фоне пигментного невуса. Однако пигментный невус в подавляющем большинстве случаев возникает в детстве, опухоль быстро растет, в противоположность себорейному кератозу, кровоточит. Гистологически меланома отличается от себорейного кератоза наличием опухолевых гнезд из меланоцитов и отсутствием базалоидных клеток и роговых кист.

Иногда элементы себорейного кератоза со вторичными воспалительными изменениями (за счет трения одеждой, мацерации при повышенной потливости и т. д.) становятся зудящими и эритематозно-отечными, кожа вокруг них краснеет и шелушится, как при монетовидной экземе. Такой ярко-красный,

зловонный, с рыхлой крошащейся поверхностью очаг весьма напоминает меланому или пиогенную гранулему [3].

При лечении рекомендуется удаление очага путем иссечения, электроэксцизии, криовоздействия, лучами неодимового лазера. Легкое замораживание жидким азотом с последующим кюретажем позволяет производить гистологическое исследование. По мнению ряда авторов, применение лазера на парах меди может избирательно лечить дефекты кожи с минимальным повреждением окружающей ткани. Действие лазерного излучения с длиной волны 578 нм и 511 нм позволяет достичь минимальной зоны термического повреждения, бескровной стерильной раны и, следовательно, минимальных косметических потерь, дает ему значительное преимущество перед другими методами терапии новообразований кожи. Также применяют аппликации химиотерапевтическими средствами — 30% проспидиновая мазь, 5% 5-фторурациловая мазь, Солкодерм, коллодий, содержащий 10% салициловой и молочной кислоты. Перспективно использование при множественном себорейном кератозе у лиц молодого возраста ароматических ретиноидов [17, 18].

Таким образом, для предупреждения озлокачествления следует исключить травматизацию очагов поражения, избыточную инсоляцию, самостоятельное применение раздражающих веществ. Своевременная диагностика и лечение себорейного кератоза позволяют улучшить качество жизни пациентов и предотвратить малигнизацию, особенно у пациентов пожилого возраста. ■

Литература

1. Галил-Оглы Г. А., Молочкова В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех. 2005. С. 230–236.
2. Чиссов В. И., Старинского В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2004 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2016. С. 4–167.
3. Беренбейн Б. А., Студиниц А. А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. 672 с.
4. Гилев А. В. Лечение глицифоновой мазью базальноклеточного рака кожи, индуцированного радиационным излучением // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45. № 4. С. 450–451.
5. Лебедева Ю. В., Давыдов А. Б., Лебедев С. Н. Способ лечения себорейного кератоза. Новые технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: материалы науч. практ. конференции. СПб, 2008. С. 134.
6. Выхерт А. М., Галил-Оглы Г. А., Порошин К. К. Атлас диагностических биопсий кожи. М.: Медицина, 1973. 252 с.
7. Юсупова Л. А. Распространенность хронических дерматозов у больных с психическими расстройствами // Вестник последипломного медицинского образования. 2003. № 3–4. С. 46–48.
8. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. Практическое руководство. М.: Медицина, 2003. 496 с.
9. Трубин А. В., Гладыж О. В. Об использовании радиохирургического прибора Сургитрон в дерматологической практике // Военно-медицинский журнал. 2000. № 1. С. 88–89.
10. Wolff K. L., Goldsmith A. L. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2013. 2621 p.
11. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы старения кожи // Лечащий Врач. 2017. № 6. С. 17–21.
12. Александрова А. К., Суколин Г. И., Смольяникова В. А. Особенности экспрессии белка p27 при разных формах себорейного кератоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. 19 (5). С. 283–286.
13. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы ангиитов кожи // Лечащий Врач. 2013. № 5. С. 38–43.
14. Heaphy M. R. Jr., Mills J. L., Schroeter A. L. The sign of Leser-Trelat in case of adenocarcinoma of the lung // J Am Acad Dermatol. 2000. № 43. P. 386–390.
15. Saraiya A., Al-Shoha, Brodell R. T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trelat // Endocr Pract. 2013. № 19 (3). P. 522–525.
16. 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.
17. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина, 2014. Т. 2. С. 569–583.
18. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Нечаева О. С., Белова Е. А. Опыт применения лазера на парах меди (511 и 578 нм) для лечения новообразований кожи в периорбитальной области // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 3. С. 72.



Новейший российский рентгеновский цифровой мобильный универсальный комплект оборудования с функцией скрининга легких

Достоинства: высокое качество рентгеновского изображения, интервал между снимками менее 4 секунд, минимальный вес и габариты, энергопотребление 6 кВт, что позволяет использовать бытовые электросети, аккумуляторные батареи и автомобильные инверторы, для эксплуатации не требуется специальное помещение с радиационной защитой.

Комплектация: переносной рентгеновский аппарат, оптико-электронный цифровой рентгеновский приемник с высокой разрешающей способностью более 4,5 пар линий на миллиметр, универсальный передвижной многопозиционный штатив, стол-каталка с подвижной столешницей.

Компания НОЭЛСИ воплотила в современных условиях идеи основателей рентгенологии в России. Из книги профессора Полиена Григорьевича Мезерницкого, изданной в 1916 г. под названием «Физиотерапия», том II, «Рентгенодиагностика и рентгенотерапия»: «Наряду со стационарными рентгеновскими кабинетами, занимающими определенное, специально приспособленное помещение в лечебных заведениях, в последнее время получают все большее значение подвижные кабинеты, которые представляют собой переносные легкие аппараты, или прямо подключаемые к городскому току, или питаемые подвижной станцией, находящиеся в повозках или на автомобилях, в которых размещается подвижной кабинет. У нас в России подвижной кабинет, перевозящий станцию, может служить большую службу, давая возможность больницам и лазаретам, находящимся в ведении земства и не имеющим у себя проводного электричества, производить съемки и просвечивание X-лучами».

Создание мобильных портативных рентгеновских систем, независимых от внешних источников питания, не потеряло своей актуальности в наше время. Огромная территория нашего государства и большие расстояния между населенными пунктами требуют создания портативной, легкой и удобной в эксплуатации медицинской техники, которую оперативно можно доставить в любой населенный пункт на территории Российской Федерации.

Уже созданы малогабаритные кардиографы, УЗИ-аппараты, энцефалографы, которые с легкостью помещаются вместе в небольшой чемоданчик. Настало время и для портативной рентгеновской техники.

Долгое время развитие портативных мобильных рентгеновских систем было невозможно в связи с высокой стоимостью и сложностью производства рентгеновских приемных устройств, формирующих рентгеновское изображение, и малогабаритных источников рентгеновского излучения.

За последнее десятилетие сделан резкий скачок в совершенствовании различного типа компонентов для производства рентгеновского оборудования, что позволило создать рентгеновский цифровой мобильный универсальный комплект оборудования с функцией скрининга легких.

Лабораторные исследования позволили оптимизировать и значительно уменьшить необходимую дозу рентгеновского излучения, позволяющую получать изображение с высокой разрешающей способностью, не уступающей, а иногда и превосходящей по качеству изображения, полученные на высокоэнергетических рентгеновских аппаратах.

Снижение дозы излучения позволило исключить риск побочных явлений от воздействия рентгеновского излучения.

Использование в приемном устройстве элементов, усиливающих эффект преобразования рентгеновского излучения в электрические сигналы, позволило сформировать высококачественное изображение на экране цифрового монитора с разрешающей способностью более 7 пар линий на миллиметр.

Достижения в электромеханике позволили разработать малогабаритные приводы с большой мощностью, что создало условия для разработки и изготовления мобильного универсального штатива с телеуправлением. Плавная регулировка высоты расположения рентгеновского излучателя и рентгеновского приемника в зависимости от роста человека, вращение на 90° обеспечивают широкий диапазон различных видов рентгеновских исследований.

Использование для штатива сложнопрофильного металлического проката способствовало значительному снижению веса конструкции и обеспечило ее жесткость, а применение антистатических подшипниковых колес большого диаметра с фиксирующими тормозами создало условия для его легкого перемещения.

В рентгеновском цифровом мобильном универсальном комплекте оборудования с функцией скрининга легких нашлось место новейшим разработкам в области компьютерного программного обеспечения (ПО). Используемое в комплекте ПО позволяет произвести математический анализ полученного рентгеновского изображения и компенсировать недостатки, возникшие в процессе рентгенографического исследования, улучшить контрастность и яркость изображения, достигнуть наилучшей четкости и диагностической достоверности.

Небольшой вес и минимальные габаритные размеры, отсутствие необходимости в специальном помещении с защитой от рентгеновского излучения позволяют размещать оборудование комплекта в небольших помещениях, что имеет ключевое значение для районных, сельских больниц и амбулаторий, а также для частных медицинских учреждений.

Компания НОЭЛСИ не останавливается на достигнутом, и мы продолжаем совершенствование рентгеновского цифрового мобильного универсального комплекта оборудования



с функцией скрининга легких. Заканчиваются стендовые испытания оборудования, позволяющего проводить дообследование пациентов с использованием кратковременного режима рентгеноскопии, непрерывного режима просвечивания пациента в реальном времени и с использованием минимальных доз рентгеновского излучения. Планируется дополнение комплекта приставками для маммографии и УЗИ.

Несмотря на противодействие иностранных производителей рентгеновского оборудования, утверждающих, что наилучшее качество рентгеновского изображения возможно только при использовании максимальной энергии рентгеновского излучения, в России продолжают развиваться разработки малодозового оборудования и высокочувствительных рентгеновских диагностических систем. ■



Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии

Т. А. Руженцова*, доктор медицинских наук

Е. И. Милейкова**

А. В. Моженкова***

Ю. В. Новоженова***

О. М. Кобызева***

В. А. Дубравитский#

Л. Л. Гребец##

Н. А. Мешкова###

* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

** Московский филиал «Медицинского университета «РЕАВИЗ», Москва

*** ГБУЗ ГKB им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва

ГБУЗ МГНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, Москва

ГБУЗ ГП № 52 ДЗМ, Москва

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

Резюме. Повышение активности МВ-фракции креатинкиназы (КК-МВ) традиционно является диагностическим маркером острого инфаркта миокарда, но регистрируется и при других заболеваниях, в отсутствие поражений коронарных артерий. У некоторых пациентов значения КК-МВ превышают показатели креатинкиназы общей, что связывают с образованием макрокомплексов. Оценены частота, диагностическое и прогностическое значение повышения КК-МВ с вероятным образованием макрокомплексов у пациентов с экстракардиальной патологией.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, креатинкиназа общая, МВ-фракция креатинкиназы, макрокомплексы 1-го типа, макрокомплексы 2-го типа, миокардит, онкопатология.

Role of increase of MB-creatine kinase in different extracardiac pathologies

T. A. Ruzhentsova, E. I. Mileykova, A. V. Mozhenkova, Yu. V. Novozhenova, O. M. Kobyzeva, V. A. Dubravitsky, L. L. Grebets, N. A. Meshkova

Abstract. Traditionally, increase of activity of creatine kinase MB-fraction (CK-MB) is a diagnostic marker of acute myocardial infarction, but also registered in other diseases, when there are no lesions of coronary arteries. In some patients, the values of CK-MB exceed total creatine kinase indices (CK), which is related to formation of macrocomplexes. Diagnostic and forecasting value of CK-MB increase, with possible macrocomplex formation, in patients with extracardiac pathology, were evaluated.

Keywords: myocardial infarction, total creatine kinase, MB-creatine kinase, 1st type macrocomplexes, 2nd type macrocomplexes, myocarditis, oncopathology.

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа, КК) — фермент, который содержится преимущественно в клетках миокарда, скелетной мускулатуры, головного мозга, а в минимальном количестве — в щитовидной железе, легких. Повреждение клеток сопровождается

выходом различных внутриклеточных компонентов в кровотоки, что лежит в основе лабораторной диагностики большого ряда патологических процессов. КК обратимо катализирует фосфорилирование креатинина при помощи аденозинтрифосфата (АТФ), в результате образуется высокоэнергетическое соединение — креатинфосфат. КК представляет собой гетерогенный фермент, молекула которого состоит из двух субъединиц — В и М.

Комбинации этих субъединиц образуют три различных изофермента: ММ — содержащийся в скелетных мышцах, ВВ — в головном мозге и МВ — гибридный — в сердечной мышце. В норме содержание изоферментов КК в сыворотке крови составляет: КК-ММ — 94–96%, КК-МВ — 4–6%, КК-ВВ отсутствует или обнаруживается в следовом количестве [1–3].

Повышение активности КК-МВ традиционно является диагностическим

¹ Контактная информация:
ruzhentsova@gmail.com

маркером острого инфаркта миокарда, что широко используется для ранней дифференциальной диагностики. Повышение более 6% от общей КК отмечается уже через 2–4 часа после начала острого болевого приступа, максимум достигается через 12–24 часа, возврат показателя к норме происходит достаточно быстро — на 3-и сутки. При расширении зоны инфаркта нормализация происходит позднее, на 4–6 сутки, в редких случаях позднее, что позволяет диагностировать пролонгированное или рецидивирующее течение. Величина повышения активности КК и КК-МВ коррелирует с размером пораженной зоны миокарда. Повышение активности КК нередко наблюдается и при острых миокардитах, но рост показателя при этом не столь велик, а продолжительность сохранения повышенных цифр значительно дольше, чем при инфаркте [2].

Высокая активность общей КК нередко встречается при травматических повреждениях и заболеваниях скелетных мышц (например, при прогрессирующей мышечной дистрофии, миопатии, дерматомиозите, столбняке), а также при заболеваниях головного мозга (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, эпилепсии, травмах головы), после хирургических операций, при любых видах шока, гипотиреозе. КК может повышаться в результате приема больших доз кортикостероидов, психотропных или наркотических препаратов, алкоголя, после судорог, инъекций, тяжелой физической нагрузки и при беременности. Увеличение показателя возможно за счет хилеза пробы или гемолиза. Для тиреотоксикоза, напротив, характерно снижение уровня КК [1].

Повышение этого фермента отмечается при различной патологии: острых инфекционных заболеваниях, онкологических процессах, травмах, как у взрослых, так и у детей разных возрастных групп [4]. Наибольшее число вопросов вызывают ситуации, когда по результатам лабораторного обследования у пациента обнаруживаются значения КК-МВ, превышающие показатели общей КК. Этот феномен исследователи связывают с возможностью изоферментов находиться в разных формах с образованием различных макрокомплексов. К макрокомплексам 1-го типа относят молекулы КК-МВ или КК-ВВ, связанные с иммуноглобулином IgG или (реже) IgA. Макрокомплексы 2-го типа — это

олимерные формы митохондриальной КК-МВ [3, 5, 6]. Эти необычные соединения становятся причиной повышения значений КК-МВ, определяемого с помощью метода иммуноингибирования, который используется в большинстве клинических лабораторий. Электрофоретически можно четко увидеть различные варианты КК в виде отдельных зон. Заподозрить образование макрокомплексов следует в случаях, когда показатель КК-МВ становится более 0,5 от КК общей или превышает ее.

Такие ситуации требуют анализа причин, поскольку обнаружение олигомеров КК регистрируется, как правило, у пациентов с тяжелой патологией. В отличие от инфаркта миокарда динамическое наблюдение за уровнями КК и МВ-фракцией показывает их незначительные изменения во времени, что абсолютно не свойственно инфаркту [7].

Увеличение показателя КК-МВ может быть вследствие присутствия в крови ВВ-фракции, вплоть до превышения уровня МВ-фракции над общей КК. Подтвердить предположение можно после исследования сыворотки крови методом электрофореза. Причиной этого является особенность методики определения методом иммуноингибирования. Он основан на иммунном ингибировании с последующим ферментативным определением КК. Реагент содержит антитела, которые специфически связываются с М-субъединицей, ингибируя ее ферментативную активность. Определяется активность В-субъединицы. Предполагается, что количество КК-ВВ в циркулирующей крови пренебрежимо мало. Определяемая данным методом активность, умноженная на два, представляет собой показатель КК-МВ.

По литературным данным, наличие макрокомплексов 1-го типа в сыворотке крови у взрослых связывают в первую очередь с сердечно-сосудистой патологией и миозитами, ассоциированными с аутоиммунными и онкологическими процессами, а также с нежелательными явлениями при приеме ряда лекарственных средств [5, 6]. Макрокомплексы 1-го типа были обнаружены в сыворотке крови больных сахарным диабетом, сепсисом, у детей с язвенным колитом и тяжелой респираторной инфекцией [6, 8].

Макрокомплексы 2-го типа выявляют при циррозах печени (у 14% боль-

ных), мелкоклеточном раке легкого, гастроинтестинальных опухолях, гепатокарциноме (у 16% больных), раке молочной железы (в 5%), опухолях предстательной железы с метастазами в печень и кости [6, 9, 10]. Их присутствие ассоциировано с высокой смертностью больных [6].

В то же время у детей были отмечены благоприятные исходы заболеваний, сопровождавшихся появлением макрокомплексов 2-го типа. Они были выявлены у новорожденных с диагнозами «кардиомиопатия», «дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки», «перинатальная асфиксия» [8, 11].

Повышение КК-ВВ, сопровождающееся высокими значениями КК-МВ, отмечается не только при патологических процессах в головном мозге, но и у пациентов с солидными опухолями, мелкоклеточным раком легкого, аденокарциномами легких и толстой кишки [12].

Таким образом, повышение КК общей и КК-МВ требует оценки в соответствии с клинической картиной и особенностями пациента.

Целью данной работы было оценить частоту, диагностическое и прогностическое значение повышения КК-МВ с вероятным образованием макрокомплексов у пациентов с экстракардиальной патологией.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 6299 пациентов с различной некоронарогенной патологией. 4099 взрослых находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы с января 2016 по июль 2017 г. Средний возраст их составил $59,8 \pm 13,1$ года. 2200 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет (в среднем $2,9 \pm 1,9$) были госпитализированы в базовые инфекционные отделения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с апреля 2010 по июль 2017 г. Определение активности КК-МВ осуществляли методом иммуноингибирования КК-МВ овечьими поликлональными антителами. Значения КК общей получали иммуноферментным способом с помощью оптимизированного ультрафиолетового теста. Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов дополнительных обследований, проведенных в соответствии с имеющимися стандартами ведения

Таблица 1

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у пациентов с наличием онкологических заболеваний, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)

Показатели	Пациенты с колоректальным раком (12 пациентов)	Пациенты с раком желудка (8 пациентов)	Пациенты с раком молочной железы (4 пациентки)
КК общая, ЕД/л	313 $\pm$ 94,3 (57–1020)	447 $\pm$ 227 (55–1958)	377 $\pm$ 183 (81–846)
КК-МВ, ЕД/л	520 $\pm$ 183 (39–2059)	429 $\pm$ 199 (52–1640)	353 $\pm$ 198 (48–883)
КК-МВ/КК общая	1,41 $\pm$ 0,12 (0,62–2,02)	1,00 $\pm$ 0,10* (0,60–1,43)	0,77 $\pm$ 0,11* (0,51–1,04)

Примечание. * Разница достоверна, $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, больных колоректальным раком.

Таблица 2

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у пациентов без онкологических заболеваний, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)*

Показатели	Пациенты с циррозом печени (5 пациентов)	Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (3 пациента)	Пациенты с черепно-мозговыми травмами (3 пациента)
КК общая, ЕД/л	40 $\pm$ 24 (22–74)	122 $\pm$ 61 (59–180)	552 $\pm$ 475 (123–1063)
КК-МВ, ЕД/л	45 $\pm$ 23 (29–82)	154 $\pm$ 101 (39–225)	397 $\pm$ 300 (103–702)
КК-МВ/КК общая	1,19 $\pm$ 0,27 (0,72–1,41)	1,18 $\pm$ 0,56 (0,66–1,77)	0,77 $\pm$ 0,10 (0,66–0,84)

Примечание. * Достоверных различий между показателями нет, $p > 0,05$.

больных. Этиологическую диагностику осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Во всех случаях была исключена острая коронарная патология.

После получения результатов лабораторного обследования оценивали соотношение КК-МВ/КК общая.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку средних величин (m). Различия между рассчитанными показателями в группах оценивали по Z -критерию и критерию χ -квадрат, статистически значимыми считали при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Увеличение КК-МВ выше нормального значения (от 25 U/L) и соотношения КК-МВ/КК общая более 0,5 отмечали у 47 (1,1%) взрослых пациентов и 51 (2,3%) ребенка. Среди них мужчин было 23, женщин — 24, мальчиков — 29, девочек — 22.

Из взрослых пациентов имели онкологические заболевания — 36 (76,6%), которые составили группу 1), другую патологию — 11 (23,4%, которые вошли в группу 2). Среди детей больных острой кишечной инфекцией было 32 (62,7% — группа 3), острой респираторной

инфекцией — 19 (37,2% — группа 4).

В группе 1 наиболее частыми диагнозами были: колоректальный рак — 12 (33,3%), рак желудка — 8 (22,2%) и рак молочной железы — 4 (11,1%). Метастатическое поражение отмечалось у 33 (91,7%) пациентов. Чаще всего метастазы в печень — у 25 (69,4%), в легкие — у 9 (25%), в кости — у 5 (13,9%). У 18 (50,1%) пациентов были признаки диссеминированного процесса. Летальный исход в течение месяца с момента госпитализации в стационар отмечен у 18 (50%) больных. Как представлено в табл. 1, наибольшие значения МВ-КК были отмечены у пациентов с колоректальным раком, однако достоверных различий по сравнению с показателями больных онкологическими заболеваниями другой локализации мы не получили, вероятно, за счет небольшого числа пациентов в группах. В то же время превышения значений КК общей были не настолько выражены, а у некоторых пациентов оставались в пределах нормы, что свидетельствовало об образовании макрокомплексов. Соотношение КК-МВ/КК общая при колоректальном раке было достоверно выше, чем при другой онкопатологии.

В группе 2 распределение по нозологиям получилось следующее: больных циррозом печени было 5 (45,4%), с черепно-мозговыми травмами

и последствиями черепно-мозговых травм — 3 (27,3%), с тяжелыми поражениями желудочно-кишечного тракта (дивертикулез сигмовидной кишки — 2, язва желудка — 1) — 3 (27,3%). Значения исследуемых показателей были ниже у пациентов с циррозом печени и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В то же время у этих больных соотношение КК-МВ/КК общая нередко превышало 1. Высокие цифры КК-МВ при черепно-мозговых травмах понятны, обусловлены высокими значениями КК-ВВ, учитывая методику определения, что следует помнить при обследовании таких пациентов. Летальный исход в течение месяца с момента госпитализации в стационар отмечен у 8 (72,7%) больных.

Среди детей, у которых отмечали значения КК-МВ выше верхнего предела нормальных значений (от 25 ЕД/л) и соотношение КК-МВ/КК общая более 0,5, сочетанная рота- и норовирусная этиология острой кишечной инфекции была зарегистрирована у 7 (21,9%) пациентов, энтеро- и норовирусная — у 6 (18,8%), астро- и норовирусная — у 4 (12,5%), сальмонеллез — у 5 (15,6%), ротавирусная — у 3 (9,4%), неуточненная — у 7 (21,9%).

Этиологическими факторами у пациентов с острой респираторной инфекцией были парагрипп в сочетании с респираторно-синцитиальным вирусом — у 2 (10,5%) детей, респираторно-

Таблица 3

Показатели КК общей, КК-МВ и соотношение КК-МВ/КК общая у детей с острыми кишечными и респираторными инфекциями, $M \pm \sigma$ (минимум–максимум)*

Показатели	Пациенты с острыми кишечными инфекциями (32 ребенка)	Пациенты с острыми респираторными инфекциями (19 детей)
КК общая, ЕД/л	191 $\pm$ 179,7 (29–814)	242 $\pm$ 194,2 (31–901)
КК-МВ, ЕД/л	107 $\pm$ 89,5 (25–418)	133 $\pm$ 123,9 (26–459)
КК-МВ/КК общая	0,72 $\pm$ 0,21 (0,51–1,31)	0,69 $\pm$ 0,17 (0,51–1,26)

Примечание. * Достоверных различий между сравниваемыми группами нет, $p > 0,05$.

синцитиальный вирус с аденовирусом — у 1 (5,3%), парагрипп — у 4 (21,1%), респираторно-синцитиальный вирус — у 3 (15,8%), грипп — у 3 (15,8%), H1N1 — у 2, В — у 1), неуточненная этиология — у 6 (31,6%). Пневмония была подтверждена у 8 детей (42,1%), необструктивный ларингит — у 3 (15,8%).

У большинства из этих пациентов (у 45–88%) отмечали среднетяжелое течение, у 6 (12%) — тяжелое. Как видно из табл. 3, у этих детей повышенные значения КК-МВ и КК общей были в целом ниже, чем у пациентов группы 1. Высокие значения соотношения КК-МВ/КК общая, в некоторых случаях превышающие 1, также указывали на вероятное образование макрокомплексов. На электрокардиограммах у этих детей были выявлены нарушения реполяризации в 2–3 или более отведениях со слаженностью (у 39 пациентов — 76,5%) или инверсией зубцов Т (у 12–23,5%), снижение зубца R в стандартных отведениях — у 16 (31%), вентрикулярная экстрасистолия — у 4 (8%). В большинстве случаев были отмечены изменения по результатам ЭХО-КГ: диастолическая дисфункция одного (у 31–61%) или обоих (у 19–37%) желудочков, снижение фракции выброса левого желудочка — у 6 (12%). Изменения купировались на фоне терапии у 46 детей (90%) в течение 1–6 месяцев, а у 5 (10%) изменения на электрокардиограммах и ЭХО-КГ сохранялись длительно, в течение 1–5 лет наблюдения. У 4 детей, со слов родителей, отмечали повышенную утомляемость, плохую переносимость повседневных нагрузок. Летальных случаев среди них не было.

Сопоставляя полученные результаты в разных группах пациентов, можно сделать заключение о необходимости различной трактовки повышения КК-МВ и соотношения КК-МВ/КК общая при разной патологии. В рассмотренных случаях

очевиден факт, что рост КК-МВ указывал на поражение миокарда некоронарогенного генеза при нарастании интоксикации у пациентов с онкологическими заболеваниями как за счет основного процесса, так, возможно, и вследствие нежелательных явлений от проводимой терапии. Инфекционная патология у детей была причиной изменений показателей работы сердечной мышцы как из-за непосредственного влияния возбудителей на сердечную мышцу, так и в результате интоксикации и/или водно-электролитных нарушений, что описано в литературе [4]. При дивертикулезе сигмовидной кишки и язве желудка рост КК-МВ отмечался, возможно, из-за метаболических нарушений и/или воздействия патогенной микрофлоры.

Выводы

Повышение активности изофермента КК-МВ регистрируется как у взрослых, так и у детей при различной, в том числе и некоронарогенной патологии, возможны значения, превышающие уровень активности КК общей. Соотношение КК-МВ/КК общая более 0,5 было зарегистрировано у 1,1% пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, указывало на образование макрокомплексов, при отсутствии возможностей эффективной терапии являлось маркером неблагоприятного исхода. В то же время при заболеваниях с благоприятным прогнозом повышение КК-МВ и образование макрокомплексов у 2,3% детей свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс миокарда, не было ассоциировано с тяжелым течением и ростом летальности. ■

Литература

1. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.

2. Туц Н. У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: Юнимед-пресс, 2003. 960 с.
3. Stein W., Bohner J., Kraus J., Steinhart R., Eggstein M. Macro creatine kinase: Determination and differentiation of two types by their activation energies // Clin. Chem. 1982. Vol. 28. P. 19–24.
4. Руженцова Т. А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование): автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 2016. 47 с.
5. Axinte C. I., Alexa T., Cracana I., Alexa I. D. Macro-creatine kinase syndrome as an underdiagnosed cause of ck-mb increase in the absence of myocardial infarction: two case reports // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2012. Vol. 116 (4). P. 1033–1038.
6. Ruiz Ginés M. A., Calafell Mas M. F., Ruiz Ginés J. A. et al. Macro creatine kinase: illness marker. Practical guide for the management // An Med Intern. 2006. Vol. 23 (6). P. 272–275.
7. Ткачук В. А. Клиническая биохимия. М.: Медицина, 2004. 515 с.
8. Wu A. H., Herson V. C., Bowers G. N. Jr. Macro Creatine Kinase type I and type 2: Clinical Significance in Neonates and Children as Compared with Adults // Clin. Chem. 1983. Vol. 29 (1). P. 201–204.
9. Enooku K., Nakagawa H., Soroida Y. et al. Increased serum mitochondrial creatine kinase activity as a risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients // Int J Cancer. 2014. Vol. 135. P. 871–879.
10. Chang C. C., Liou C. B., Su M. J. et al. Creatine Kinase (CK)-MB-to-Total-CK Ratio: a Laboratory Indicator for Primary Cancer Screening // Asian Pac J Cancer Prev. 2015. Vol. 16 (15). P. 6599–6603.
11. Kuini J., Pipano S., Linder N. et al. Serum macro-creatine kinase type 2 in asphyxiated newborn infants // Clin Biochem. 1993. Vol. 26 (2). P. 117–120.
12. Zeng G. Q., Zhang P. F., Deng X. et al. Identification of candidate biomarkers for early detection of human lung squamous cell cancer by quantitative proteomics // Mol Cell Proteomics. 2012. Vol. 11 [Электронный ресурс] // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433890/pdf/M111.013946.pdf> (дата обращения: 10.07.2018).

Буллезный пемфигоид Левера на фоне сочетанной соматической патологии

Е. Н. Ефанова¹, кандидат медицинских наук
Ю. Э. Русак, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. Васильева
А. А. Елманбетова

БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут

Резюме. Приводится клиническое наблюдение редкого буллезного аутоиммунного дерматоза — буллезного пемфигоида — у пациентки с сопутствующей полиорганной соматической патологией. Приведены основные литературные сведения об этиопатогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению буллезного пемфигоида Левера.

Ключевые слова: буллезный пемфигоид Левера, пузырьные дерматозы, аутоиммунное заболевание, соматическая патология, полиорганное поражение, глюкокортикостероиды.

Bullous pemphigoid of Lever against the background of combined somatic pathology

E. N. Efanova, Yu. E. Rusak, E. A. Vasileva, A. A. Elmanbetova

Abstract. Clinical observation of a rare bullous autoimmune dermatosis — bullous pemphigoid — in a patient with concomitant polyorganic somatic pathology is given. The main literature information about etiopathogenesis, clinical picture, diagnostics, differential diagnostics and treatment of Lever bullous pemphigoid are given.

Keywords: Lever Bullous pemphigoid, vesicular dermatosis, autoimmune disease, somatic pathology, multiple organ dysfunction, glucocorticosteroids.

Буллезный пемфигоид (неакантолитическая пузырчатка, буллезный пемфигоид Левера) — аутоиммунный пузырьный дерматоз, характеризующийся доброкачественным течением и образованием субэпидермальных пузырей без признаков акантолиза [1, 2].

В XVIII веке, чтобы охарактеризовать пузырьные высыпания, использовался термин «пемфигус». Левер в 1953 г. на основе специфических клинических и гистологических признаков выделил буллезный пемфигоид в отдельную нозологию, отличную от других типов пузырьных дерматозов. Спустя десятилетие Jordon, Beutner с коллегами продемонстрировали, что больные буллезным пемфигоидом имеют связанные в тканях и циркулирующие антитела, направленные против зоны базальной мембраны кожи. В насто-

ящее время известно, что развитие буллезного пемфигоида вызвано продукцией аутоантител к белкам, входящих в состав полудесмосом, которые являются структурным компонентом базальной мембраны кожи [3].

Несмотря на то, что буллезный пемфигоид как отдельное заболевание описан достаточно давно, этиология заболевания до конца остается не изученной. Пусковыми факторами могут служить: прием различных лекарственных препаратов, вирусные инфекции, воздействие физических и химических факторов. Ряд авторов отмечают, что буллезный пемфигоид нередко проявляется как паранеопластический симптом. Редко буллезный пемфигоид описывался у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, дерматомиозит, системная красная волчанка и аутоиммунная тромбоцитопения. Полагают, что эти связи не случайны, а свидетельствуют о генетически

предопределенной повышенной восприимчивости к развитию аутоиммунных заболеваний. Однако одно исследование случай-контроль не выявило никакого повышенного риска аутоиммунных заболеваний для пациентов с буллезным пемфигоидом [3, 4].

Дифференцировать буллезный пемфигоид Левера необходимо с другими кожными заболеваниями, сопровождающимися образованием пузырей: вульгарной пузырчаткой, герпетическим дерматозом Дюринга, буллезной формой многоформной экссудативной эритемы [5].

Поражения кожи при буллезном пемфигоиде могут быть как ограниченными, так и распространенными. Кожные высыпания могут быть полиморфны. Клиническая картина характеризуется изолированными или сгруппированными пузырями различного размера, развитию которых нередко предшествуют эритематозные, уртикарные или папулезные элементы, сопровождающиеся зудом. Пузыри локализуются преимущественно на коже

¹ Контактная информация:
el.efanova2011@yandex.ru

туловища и конечностей. Слизистая оболочка ротовой полости поражается примерно у 1/3 больных. Покрышка пузырей плотная, содержимое серозное или серозно-геморрагическое. Образовавшиеся на месте пузырей эрозии не склонны к периферическому росту, покрываются корочкой, под которой происходит медленная эпителизация [6].

Симптом Никольского отрицательный. В связи с тем, что при буллезном пемфигоиде пузырь формируется за счет эпидермолиза, а не акантолиза, в мазках-отпечатках акантолитические клетки не обнаруживаются. Гистологически в области поражений в эпидермисе отмечается образование пузырей в результате отделения эпидермиса от дермы, что не всегда позволяет отличить буллезный пемфигоид от других заболеваний с субэпидермальным расположением пузыря [7].

Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением.

Диагностика данного заболевания основана на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении IgG-антител к белкам компонентов базальной мембраны кожи. Проводится иммуногистохимическое исследование биоптата на границе с видимо неповрежденной кожей пациента [1, 5, 8, 9].

Лечение буллезного пемфигоида Левера должно быть комплексным. Основными препаратами для лечения данного дерматоза являются пероральные и топические глюкокортикостероиды. Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2015 г. по ведению больных с буллезным пемфигоидом, начальная дозировка преднизолона должна составлять 0,5–0,75 мг на кг массы тела, с последующим постепен-

ным снижением. Также хорошим терапевтическим эффектом обладают цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат). Наружно для обработки используют антисептические растворы и высокоактивные топические глюкокортикостероиды [3, 5, 8].

Клиническое наблюдение

Пациентка 1951 г. р., больна с апреля 2017 г., когда впервые появились единичные пузырьные высыпания на коже голеней, сопровождающиеся зудом. Обратилась к дерматовенерологу по месту жительства. В связи с распространенностью кожного процесса госпитализирована в стационарное отделение кожно-венерологического диспансера с предварительным диагнозом: «Буллезная токсикодермия? Пузырчатка? Буллезный пемфигоид?»

Анамнез жизни: уроженка Республики Дагестан. Гельминтозы, вирусные гепатиты, венерические заболевания в прошлом отрицает. В настоящее время наблюдается у терапевта, кардиолога по месту жительства с диагнозами: «Аортальный порок сердца, стеноз и недостаточность аортального клапана 2 ст. Аневризма восходящего отдела аорты. Аортальная гипертензия 1–2 ст. ХСН 1. Хронический пиелонефрит, обострение. Микролиты почек. Варикозная болезнь. Стеатоз печени. Хронический холецистит, вне обострения». Постоянно принимает таблетки бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, Кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки, Аспаркам по 1 таблетке 3 раза в сутки, Диувер по 1/2 таблетки 1 раз в день. Операции, травмы в анамнезе отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена.

Общее состояние: удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Температура тела 36,5 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ритм правильный. Пульс 60 ударов в минуту. Артериальное давление 120/75 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край безболезненный. Стул ежедневный, оформленный. Симптом поколачивания справа, слева — отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеки, пастозность отсутствуют.

Локальный статус. Патологический кожный процесс носит распространенный характер, локализуется на коже верхних и нижних конечностей. Представлен единичными напряженными пузырями до 7,0 см в диаметре, с плотной крышкой, с прозрачным содержимым, единичными эпителизирующимися эрозиями до 6,0 см в диаметре (рис. 1–2). Симптом Никольского отрицательный. На видимых слизистых оболочках высыпаний не наблюдается. Придатки кожи не вовлечены в патологический процесс. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дермографизм смешанный. Других патологических высыпаний на коже и видимых слизистых нет.

Обследование на гепатиты ИФА на HBsAg, HCV: не выявлено. ИФА на ВИЧ отрицательный. ИФА на суммарные антитела к *Treponema pallidum*



Рис. 1. Высыпания на коже нижних конечностей у пациентки с буллезным пемфигоидом до лечения



Рис. 2. Высыпания на коже верхних конечностей у пациентки с буллезным пемфигоидом до лечения

отрицательный. Общий анализ крови: повышенное содержание эозинофилов 6,1%, ускорение СОЭ до 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. Коагулограмма: показатели в пределах норм. Общий анализ мочи: лейкоциты во всем поле зрения.

Мазок — отпечаток на акантолитические клетки со дна пузырей: не обнаружено. Пузырная жидкость: эозинофилы 10%. Анализ крови на антитела к десмосомам: не обнаружены.

Гистологическое исследование. Макроскопическое описание: фрагмент длиной 1 см, плотный, серого цвета, в центре белая ткань округлой формы. Микроскопическое описание: участок кожи с наличием субэпидермального пузыря, верхняя часть которого не изменена, пузырь заполнен нитями фибрина и лейкоцитами, в дерме неравномерный отек, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов и эозинофилов. Заключение: признаки буллезного пемфигоида.

Электрокардиография: синусовый водитель ритма, брадисистолия, число сердечных сокращений 56 в минуту, гипертрофия левого желудочка и левого предсердия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: жировой гепатоз, хронический холецистит, хронический пиелонефрит, микролиты обеих почек.

Фиброгастродуоденоскопия: очаговый антральный гастрит. Катаральный бульбит.

Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений.

Спирометрия: жизненная емкость легких выше нормы. При оценке форсированного выдоха нарушений проходимости дыхательных путей не выявлено.

Консультация терапевта: диагноз: «Аортальный порок сердца, стеноз и недостаточность аортального клапана 2-й степени. Аневризма восходящего отдела аорты. Артериальная гипертензия 1–2 степени. Хроническая сердечная недостаточность 1-й степени. Хронический пиелонефрит, обострение. Микролиты почек. Варикозная болезнь. Стеатоз печени. Хронический холецистит, вне обострения». Проведена коррекция терапии по сопутствующим заболеваниям.

Консультация эндокринолога: кровь на антитела к микросомальной тиреопероксидазе: 2872,76 МЕ/мл (норма



Рис. 3. Высыпания на коже нижних конечностей у пациентки с буллезным пемфигоидом после лечения

0,00–5,61); тиреотропный гормон 0,007 мМЕ/мл (норма 0,270–4,200); остальные показатели в пределах нормы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: ЭХО-признаки диффузной гиперплазии щитовидной железы. Аутоиммунный тиреоидит.

Проведенное лечение: таблетки преднизолона 30 мг в сутки по схеме (9:00 — 3 таблетки, 11:00 — 3 таблетки), до приема преднизолона за 30 мин алгелдрат + магния гидроксид 1 дозировочная ложка. Раствор хлоропирамина 2% 1 мл внутримышечно 1 раз в сутки № 14. Таблетки калия + магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день внутрь. Бисопролол 2,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день, Диувер по 1/2 таблетки 1 раз в неделю. Наружная терапия: раствор Фукорцин наружно 2 раза в день на эрозии, крем клобетазола пропионат 2 раз в день.

При выписке: кожный процесс стабилизировался, новых буллезных высыпаний нет, корочки отторглись, вторичные гиперпигментированные пятна (рис. 3). Выписана под диспансерное наблюдение дерматовенеролога кожно-венерологического диспансера по месту жительства.

Рекомендовано продолжить прием преднизолона по схеме: 9:00 — 3 таблетки, в 11:00 — 2 таблетки 10 дней, явка на осмотр к дерматовенерологу по месту жительства для сдачи контрольных общих и биохимических анализов и решения вопроса о дальнейшем снижении преднизолона до поддерживающей дозы. Перед приемом преднизолона за 30 мин таблетки алгелдрат + магния гидроксид, прием таблеток калия + магния аспарагинат по 1 таблетке 3 раза в день. Продолжить прием препаратов, назначенных кар-

диологом и терапевтом. Наблюдение и дообследование у терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, уролога, онколога и обследование больной по программе онкопоиска, санация очагов хронической инфекции, исключение травматизации кожи.

Заключение

Представленное наблюдение буллезного пемфигоида Левера у пациентки с сочетанной патологией внутренних органов представляет интерес не только для дерматовенерологов, но и врачей других специальностей. Генез кожного процесса в данном случае не обязательно связан с онкопатологией. Вероятно, что развитие данного дерматоза может быть обусловлено сопутствующей полиорганной терапевтической патологией, приемом большого количества лекарственных препаратов по поводу сопутствующих соматических заболеваний. ■

Литература

1. Ткаченко С. Б., Теплюк Н. П., Миннибаев М. Т., Алленова А. С., Куприянова А. Г., Лепехова А. А., Пятилова П. М. Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 18 (3). С. 17–22.
2. Теплюк Н. П., Алтаева А. А., Белоусова Т. А., Грабовская О. В., Каюмова Л. Н. Буллезный пемфигоид Левера как паранеопластический процесс // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 4. С. 5–10.
3. Теплюк Н. П. Буллезный пемфигоид Левера (лекция-обзор) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 1. С. 43–49.
4. Григорьев Д. В. Буллезный пемфигоид Левера // РМЖ. 2014. № 8. С. 598.
5. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы: монография. СПб: КОСТА, 2012. 144 с.
6. Чистякова И. А., Исаева Д. Р. Буллезный пемфигоид Левера: особенности диагностики и терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 4. С. 63–72.
7. Потекаев Н. С., Теплюк Н. П., Белоусова Т. А., Алтаева А. А., Грабовская О. В., Каюмова Л. Н. Аутоиммунные буллезные дерматозы как паранеопластический процесс // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 4. С. 42–47.
8. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 6. С. 47–52.
9. Берейбин Б. А., Студницин А. А., ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989, 672 с.

Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения

А. В. Кузьмина¹, кандидат медицинских наук

А. Р. Титова, кандидат медицинских наук

Т. С. Поликарпова, кандидат медицинских наук

И. Л. Асецкая, кандидат медицинских наук

В. А. Поливанов

ЦМЭБРИЛС ФГБУ ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора, Москва

Резюме. В статье приводятся данные зарубежных исследований и результаты анализа российской национальной базы спонтанных сообщений, характеризующие классовые нежелательные лекарственные реакции фторхинолонов для системного применения — нарушения углеводного обмена и нейропсихические расстройства.

Ключевые слова: фторхинолоны, гипогликемия, гипергликемия, психические расстройства, побочные эффекты, антибактериальные препараты.

Side effects of fluoroquinolone antibiotics: dysglycemia and psychical disorders

A. V. Kuzmina, A. R. Titova, T. S. Polikarpova, I. L. Asetskaia, V. A. Polivanov

Abstract. The article deals with the results of foreign studies and data from the Russian pharmacovigilance database of spontaneous reports that characterize side effects of all fluoroquinolone antibiotics for systemic use — dysglycemia and psychical disorders.

Keywords: fluoroquinolones, hypoglycemia, hyperglycemia, mental health problems, side effects, antibiotics.

Фторхинолоны используются в медицине уже более 30 лет. Тем не менее, благодаря методу спонтанных сообщений, в последние годы было выявлено много новых аспектов профиля их безопасности, в частности, разрывы сухожилий (2008 г.) [1], периферическая нейропатия (2013 г.) [2], возможность одновременного развития нескольких необратимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (2016 г.) [3], что привело к ограничению использования данной группы антимикробных препаратов (АМП) при ряде неосложненных инфекций [4, 5].

В июле 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) проинформировало общественность о том, что классовыми НЛР фторхинолонов для системного применения являются гипогликемия и психические нарушения. Данное заключение основано на новой информации, полученной

в результате проведения специалистами Агентства ретроспективного анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA — FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), а также сведений из литературных источников [6].

Фторхинолоны и риск дисгликемии

Еще в 2009 г. в исследовании S. L. Aspinall и соавт. было продемонстрировано, что вероятность развития тяжелой гипер- или гипогликемии при применении левофлоксацина выше, чем при использовании азитромицина [7]. О повышенном риске нарушений углеводного обмена при использовании фторхинолонов свидетельствуют опубликованные в 2013 г. результаты популяционного когортного исследования, проведенного учеными из Национального университета Тайваня (National Taiwan University, NTU). В исследование были включены пациенты амбулаторного звена, страдающие сахарным диабетом, которым были назначены пероральные формы следующих АМП: левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины или макролиды.

Период исследования — с января 2006 г. по ноябрь 2007 г. Всего в исследование вошло 78 433 человека. Конечными точками являлись обращение за медицинской помощью или госпитализация пациентов в связи с дисгликемическими состояниями в течение 30 дней от начала приема изучаемых антибиотиков. Было выявлено, что абсолютный риск гипергликемии при приеме моксифлоксацина составляет 6,9 случая на 1000 человек, левофлоксацина — 3,9, ципрофлоксацина — 4,0. Абсолютный риск гипогликемии для моксифлоксацина составил 10,0 случаев на 1000 больных сахарным диабетом, левофлоксацина — 9,3, а ципрофлоксацина — 7,9 случая на одну тысячу человек. Данные показатели были значительно выше, чем при применении макролидов и цефалоспоринов: абсолютный риск гипергликемии при использовании макролидов составил 1,6 на 1000 человек, гипогликемии — 3,7; для цефалоспоринов абсолютный риск развития гипергликемии составил 2,1 случая на 1000 больных, гипогликемии — 3,2. Было показано, что пациенты, получающие моксифлоксацин, имеют более высокий риск развития гипогликемии по сравнению

¹ Контактная информация:
alimova.an@yandex.ru

с пациентами, принимающими ципрофлоксацин [8].

В настоящее время указания на вероятность развития нарушений углеводного обмена, таких как гипогликемия или гипергликемия, уже внесены в инструкции к АМП группы фторхинолонов. Однако FDA получены новые данные о тяжести этих состояний. На основании недавнего анализа спонтанных сообщений выявлено, что снижение уровня глюкозы крови может быть значительным и осложняться развитием комы, особенно у пожилых пациентов, а также у людей, страдающих сахарным диабетом и принимающих сахароснижающие лекарственные препараты (ЛП).

За период с октября 1987 по апрель 2017 г. в базу данных FAERS поступило 56 сообщений о развитии у пациентов гипогликемической комы на фоне применения фторхинолонов. Еще 11 случаев описаны в литературе. Большинство больных имели факторы риска гипогликемии, такие как пожилой возраст, почечная недостаточность, сахарный диабет, прием сахароснижающих препаратов, в основном относящихся к классу производных сульфонилмочевины.

В 44 случаях в качестве подозреваемого АМП был указан левофлоксацин, в 12 случаях — ципрофлоксацин, в 9 — моксифлоксацин, еще в 2 — офлоксацин. В 47 случаях пациенты страдали сахарным диабетом, 41 из них принимал различные, в том числе комбинированные, пероральные сахароснижающие ЛП. 35 человек из 47 принимали производные сульфонилмочевины. Трое пациентов получали лечение только инсулином, у одного человека уровень глюкозы крови контролировался соблюдением диеты. В 2 случаях не представлено информации о терапии сахарного диабета. 20 из 67 пациентов, у которых развилась гипогликемическая кома, не страдали сахарным диабетом и не получали лечения ни пероральными гипогликемическими средствами, ни инсулином.

13 случаев развития гипогликемической комы закончились летальным исходом, причем некоторым из этих пациентов фторхинолоны были назначены по таким показаниям, как неосложненные инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящей системы, а также с целью профилактики послеоперационных осложнений. Необходимо отметить, что у ряда больных имелась документально подтвержденная почечная недостаточность, которая увеличивает вероятность развития гипогликемии и явля-

ется самостоятельным фактором риска смерти.

4 пациента находились в коме более месяца после нормализации уровня глюкозы крови. Еще у 5 пациентов сообщается о персистенции неврологических нарушений различной степени тяжести [6].

В российскую национальную базу данных спонтанных сообщений, подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, за период с ноября 2008 г. по июль 2018 г. поступило 2 извещения о развитии гипогликемии на фоне приема АМП фторхинолонового ряда — левофлоксацина. Сообщений о возникновении данной НЛР при использовании фторхинолонов с другими международными непатентованными наименованиями (МНН) не зарегистрировано.

Оба случая касаются лиц женского пола. В одном случае пациентка 51 года для лечения неосложненного острого бронхита самостоятельно начала прием амброксола в стандартной дозировке и левофлоксацина, 500 мг в сутки. После приема первой дозы фторхинолона пациентка отметила бессонницу, снижение аппетита, слабость. На вторые сутки терапии больная на улице потеряла сознание. Бригадой скорой медицинской помощи зафиксирована гипогликемия, проведены соответствующие лечебные мероприятия. После замены левофлоксацина на другой АМП симптомы НЛР не рецидивировали. Сопутствующие заболевания включали язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии и холелитиаз.

Во втором случае показанием к назначению АМП явилась неосложненная урогенитальная инфекция. Пациентка (возраст не указан) принимала препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней по назначению уролога. На фоне приема лекарственного средства развилась НЛР в виде головных болей и приступов гипогликемии. Дополнительной терапии не получала, хроническими заболеваниями не страдала.

Ни у одной из пациенток не было сахарного диабета в анамнезе, и никто из них гипогликемические лекарственные средства не получал. В обоих случаях адекватная медикаментозная терапия позволила купировать гипогликемическое состояние без последствий для пациенток.

Также в национальную базу данных поступило 3 сообщения о развитии

гипергликемии при антибактериальной терапии препаратами фторхинолонов.

Случай 1. У пациентки 39 лет с компенсированным инсулинозависимым сахарным диабетом после однократного приема АМП с действующим веществом моксифлоксацин, назначенного с целью антибактериальной терапии после проведенной операции по удалению полипа матки, зарегистрировано повышение глюкозы крови до 10–15 ммоль/л. Контроль над уровнем гликемии был достигнут увеличением дозы вводимого инсулина, и прием моксифлоксацина был продолжен. Никаких ЛП, помимо вышеуказанных, не получала. В анамнезе дискинезия желчевыводящих путей, других хронических заболеваний нет.

Случай 2. 38-летнему мужчине в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, совместно с пиразинамидом и амикацином, был назначен препарат с МНН спарфлоксацин. Через месяц от начала лечения у пациента была зарегистрирована гипергликемия, уровень глюкозы крови не указан. Ранее сахарным диабетом не страдал. Отмена спарфлоксацина и соблюдение диеты позволили добиться нормализации показателей углеводного обмена в течение следующего месяца. Сопутствующие заболевания включали в себя легочное сердце и хроническую HCV-инфекцию. Необходимо учитывать, что хронический вирусный гепатит С характеризуется повышенным риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [9] и, как следствие, у данного больного мог явиться альтернативной причиной гипергликемического состояния.

Случай 3. У пациентки 61 года на 17-й день приема ЛП с действующим веществом гатифлоксацин в составе комплексной противотуберкулезной терапии было выявлено повышение концентрации глюкозы сыворотки, значение уровня гликемии не представлено. В извещении нет указаний на наличие у пациентки в анамнезе сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе. На третий день после отмены гатифлоксацина наблюдалась нормализация показателей сахара в крови, прием других противотуберкулезных ЛП (пиразинамид, циклосерин и аминosalicyловая кислота) был продолжен. Следует отметить, что туберкулез не относится к официально одобренным показаниям для ЛП с МНН гатифлоксацин.

Таким образом, несмотря на то, что у первых двух пациентов имелись аль-

тернативные причины нарушения углеводного обмена, учитывая четкую временную связь с приемом препаратов фторхинолового ряда, исключить лекарственный генез гипергликемии ни в одном из представленных случаев нельзя.

Фторхинолоны и риск психических нарушений

За период с 1985 по 2002 г. в базу данных национального центра фармаконадзора Франции поступило 590 спонтанных сообщений о развитии нейропсихических расстройств при использовании фторхинолонов. В большинстве случаев регистрировались следующие НЛР: спутанность сознания (51%), галлюцинации (27%), ажитация (13%), бред (12%), бессонница (8%) или повышенная сонливость (4%) (у одного пациента могло развиваться одновременно несколько НЛР). В 21,7% случаев НЛР были отнесены к категории серьезных, в большинстве случаев в качестве критерия серьезности указывалась госпитализация. Чаще пациентами являлись люди пожилого возраста — средний возраст больных составил 66 лет (медиана 70 лет, min 12 лет, max 102 года). Расстройства деятельности центральной нервной системы были выявлены при использовании всех известных фторхинолонов, в основном в лекарственных формах для перорального применения [10].

В российской базе спонтанных сообщений зарегистрировано 44 извещения о развитии при применении фторхинолонов 57 НЛР со стороны психики (табл.).

В 20 случаях в качестве подозреваемого АМП был указан левофлоксацин, в 9 случаях — моксифлоксацин, в 8 — офлоксацин, еще в 7 — ципрофлоксацин. Следует отметить, что в 14 случаях показанием к назначению фторхинолонов являлся лекарственно-устойчивый туберкулез легких, в связи с чем длительность противомикробной терапии достигала нескольких месяцев.

Средний возраст пациентов составил $44,4 \pm 3,1$ года (медиана 43 года, min 4 года, max 84 года). Время от приема первой дозы фторхинолона до развития НЛР было указано в 38 извещениях. Чаще всего ($n = 28$) нейропсихические нарушения развивались в течение первых 10 дней приема АМП группы фторхинолонов, при этом у 14 из 28 пациентов НЛР со стороны психики были зарегистрированы в первый день лечения (медиана

Нейропсихические расстройства при применении фторхинолонов (база данных АИС Росздравнадзора)

Таблица

Нейропсихические расстройства	Количество НЛР, абс.
Депрессия	15
Галлюцинации	14
Тревожное состояние	6
Острый психоз	5
Кошмарные сновидения	4
Расстройства сна	4
Психомоторное возбуждение/ажитация	4
Нервозность	1
Временная потеря памяти	1
Агрессивное поведение	1
Изменение настроения	1
Ощущение страха	1
Итого	57

4,5 дня, мода 1 день, min 1 день, max 255 дней) (рис.).

АМП группы фторхинолонов указывались в качестве единственного подо-

зреваемого ЛП в 21 из 44 спонтанных сообщений. В 4 извещениях содержалась информация о наличии в анамнезе у пациентов психических нарушений.

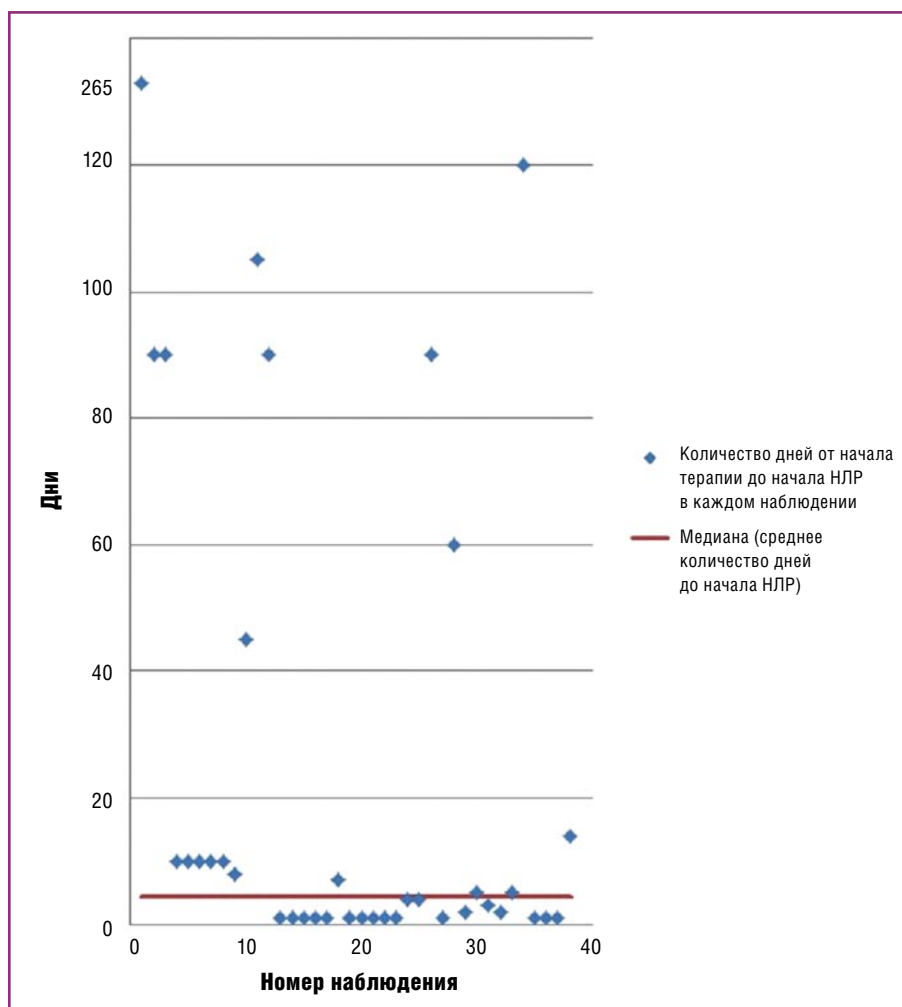


Рис. Время от начала терапии антимикробным препаратом из группы фторхинолонов до возникновения нежелательной реакции со стороны психики (база данных АИС Росздравнадзора, $n = 38$)

Еще в 5 случаях сопутствующая патология у больных могла рассматриваться в качестве альтернативной причины развития НЛР со стороны психики; к такой патологии относились, в частности, лимфома с интоксикационным синдромом, множественные очаговые образования головного мозга и распространенный атеросклероз (3 случая). Как правило, НЛР возникали во время проводимой фармакотерапии, лишь у одного пациента психическое расстройство зарегистрировано в первые сутки после отмены ЛП. В большинстве случаев ($n = 27$) отмена подозреваемого АМП сопровождалась купированием всех симптомов НЛР или выраженным улучшением самочувствия больного. Еще в 8 извещениях указано, что дополнительно были назначены психотропные ЛП, в 4 из этих случаев реакция регрессировала на 1–2 день терапии, в 2 случаях — на 12–14 сутки, еще в 2 случаях на момент подачи извещения состояние пациента оставалось без изменений. Улучшение состояния двух пациентов наблюдалось после снижения дозы АМП, в 7 сообщениях не содержится информации об исходе НЛР.

Приведем примеры развития психических нарушений на фоне приема АМП фторхинолонового ряда.

Случай 1. У пациента 25 лет при использовании ЛП с действующим веществом левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки внутривенно с целью лечения бронхита в первый день фармакотерапии возникли галлюцинации, появились тревога, ощущение страха и ночные кошмары. Никаких других лекарств пациент не получал, ранее психическими расстройствами не страдал. АМП был отменен на третьи сутки от начала лечения. Реакция купирована на 6-й день после отмены левофлоксацина без последствий для пациента.

Случай 2. Пациентке 28 лет амбулаторно был назначен препарат с МНН моксифлоксацин в дозе 400 мг 1 раз в день с целью антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. В первый день приема ЛП у больной появились мышечные судороги и галлюцинации, которые потребовали ее госпитализации. Прием АМП был прекращен, после чего в течение суток был отмечен регресс НЛР. В анамнезе у пациентки отсутствуют психические заболевания, сопутствующей терапии не получала.

Виды НЛР со стороны центральной нервной системы могут несколько

отличаться для разных препаратов, принадлежащих к фторхинолонам. Тем не менее, ряд НЛР характерен для всех представителей данной группы противомикробных средств. По заключению экспертов FDA, к классовым НЛР фторхинолонов относятся: расстройство внимания, дезориентация, агитация, нервозность, снижение памяти, бред [6].

Заключение

Нарушения углеводного обмена при применении фторхинолонов в ряде случаев являются серьезными и носят тяжелый характер. Специалистам здравоохранения следует помнить о потенциальном риске развития гипер- или гипогликемии и гипогликемической комы при применении фторхинолонов. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии, а также обсудить с больным его действия при возникновении подобных состояний. При лечении фторхинолонами инфекций у пожилых людей и лиц, страдающих сахарным диабетом, требуется проводить более частый контроль уровня глюкозы крови.

Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы могут возникнуть уже после приема одной дозы препарата группы фторхинолонов. Врачам следует предупреждать пациентов о риске развития психических нарушений. При появлении у больного психических расстройств подозреваемый ЛП необходимо незамедлительно отменить и назначить пациенту АМП, не относящийся к фторхинолонам.

Безусловно, фторхинолоны продолжают оставаться препаратами первой линии при многих заболеваниях бактериальной этиологии. Однако, как и все другие ЛП, фторхинолоны не являются абсолютно безвредными для пациента. При выборе АМП необходимо принимать во внимание не только показатели его эффективности, но и безопасность; решение должно быть рациональным, основанным на современных руководствах. При возможности использования других ЛП не рекомендуется назначать АМП группы фторхинолонов с целью терапии острого бактериального синусита, обострения хронического бронхита и для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей, так как польза применения фторхинолонов в вышеуказанных случаях не превышает потенциальные риски. ■

Литература

1. Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs [ciprofloxacin (marketed as Cipro and generic ciprofloxacin), ciprofloxacin extended-release (marketed as Cipro XR and Proquin XR), gemifloxacin (marketed as Factive), levofloxacin (marketed as Levaquin), moxifloxacin (marketed as Avelox), norfloxacin (marketed as Noroxin), and ofloxacin (marketed as Floxin)] URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101528/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm> Accessed 12 Jul 2018.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101530/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm> Accessed 12 Jul 2018.
3. EMA to review persistence of side effects known to occur with quinolone and fluoroquinolone antibiotics URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f Accessed 12 Jul 2018.
4. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> Accessed 12 Jul 2018.
5. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> Accessed 12 Jul 2018.
6. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
7. Aspinall S.L., Good C. B., Jiang R. et al. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? // Clin Infect Dis. 2009; 49 (3): 402–408.
8. Chou H. W., Wang J. L., Chang C. H. et al. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan // Clin Infect Dis. 2013; 57 (7): 971–980.
9. Hui J. M., Sud A., Farrell G. C. et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression // Gastroenterology. 2003; 125: 1695–1704.
10. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev Med Interne. 2006, Jun; 27 (6): 448–452.

Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания

Н. П. Теплюк, доктор медицинских наук, профессор
П. М. Пятилова¹

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

Резюме. Клинические характеристики 30 взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи были сопоставлены с длительностью заболевания, тяжестью кожных и системных симптомов, вовлечением в патологический процесс внутренних органов, уровнем триптазы в сыворотке крови и наличием поражения костного мозга. Наличие кожных и системных симптомов, а также уровень триптазы могут быть полезны для оценки степени поражения внутренних органов при мастоцитозе у взрослых.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, клинические проявления, системный мастоцитоз, триптаза.

Assessment of skin manifestations under mastocytosis in adults and their associations with symptoms, level of tryptase and subtype of the disease

N. P. Teplyuk, P. M. Pyatilova

Abstract. Clinical features of 30 adult patients suffering from mastocytosis with skin lesion were compared with the duration of the disease, severity of skin and systemic symptoms, involvement of the internals in the pathologic process, level of tryptase in the blood serum and presence of marrow lesion. Presence of skin and systemic symptoms, as well as the level of tryptase, can be useful for assessment of internal lesion in mastocytosis in adults.

Keywords: skin mastocytosis, clinical manifestations, systemic mastocytosis, tryptase.

Мастоцитоз — клинически и патоморфологически гетерогенная группа заболеваний, обусловленная чрезмерным ростом и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах [1–6].

Мастоцитоз считается клональным гемопоэтическим заболеванием, опосредуемым мутацией мембранного рецептора KIT (c-kit) ТК [7, 8].

Мастоцитоз может возникнуть в любом возрасте. Однако в более чем 50% случаев заболевание дебютирует в первые 2 года жизни [9, 10]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [11]. Семейные случаи встречаются крайне редко, в 2–4% [12, 13], и связаны с мутациями зародышевой линии c-kit [7, 14].

Существуют различные формы мастоцитоза в зависимости от возраста (детская или взрослая), пораженных органов (кожная или системная) и клинического течения (индолентная или агрессивная).

У большинства детей отмечается изолированное поражение кожи (кожный мастоцитоз) [15, 16]. Взрослые больные мастоцитозом в основном имеют системное поражение, а именно

Таблица 1

Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения, 2016 г. [20]

Кожный мастоцитоз (КМ):

- пятнисто-папулезный КМ (ППКМ) = пигментная крапивница (ПК);
- диффузный КМ (ДКМ);
- мастоцитома кожи (кожная мастоцитома)

Системный мастоцитоз (СМ):

- индолентный СМ (ИСМ);
- тлеющий СМ (ТСМ);
- СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН);
- агрессивный СМ (АСМ);
- лейкемия тучных клеток (ЛТК)

Саркома тучных клеток (СТК)

наличие аномальных ТК в костном мозге и/или других органах [1, 17–19].

Согласно классификации ВОЗ 2016 г., существует 7 подтипов мастоцитоза, отличающихся клинической картиной, течением и выживаемостью (табл. 1) [20]:

- кожный мастоцитоз (КМ) — изолированное поражение кожи (костный мозг интактен);
- индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) — без признаков поражения внутренних органов;

¹ Контактная информация: polinapyatilova@gmail.com

Таблица 2

Критерии выявления поражения кожи при мастоцитозе

Основной критерий	Типичные проявления мастоцитоза и/или атипичные проявления в сочетании с положительным симптомом Дарье
Малый критерий	Увеличение числа тучных клеток в пораженных участках Активация/мутация KIT в пораженных участках

Таблица 3

Диагностические критерии СМ

Главный диагностический критерий: • множественные конгломераты из ТК (> 15) в костном мозге	
Дополнительные диагностические критерии: • более 25% ТК атипичны в костном мозге; • экспрессия CD2 и/или CD25 ТК в костном мозге; • мутация KIT D816V в крови или костном мозге; • уровень триптазы более 20 нг/мл в периферической крови	
В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа): • > 30% ТК в КМ и/или уровень триптазы крови > 200 нг/мл; • признаки дисплазии или миелопролиферации не ТК, однако недостаточные для верификации гематологического заболевания не ТК (показатели крови в пределах нормы); • гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма, и/или лимфаденопатия	
С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа): • цитопения (гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты < 100×10^9 /л, нейтрофилы < $1,0 \times 10^9$ /л) без признаков неоплазии не ТК; • гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия; • остеопения/остеолизис; • спленомегалия с гиперспленизмом; • мальабсорбция, сопровождаемая потерей веса в связи с инфильтрацией желудочно-кишечного тракта ТК	

- тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ) — при наличии двух и более В-признаков;
- системный мастоцитоз, ассоциированный с другим гематологическим заболеванием не ТК (СМ-АГЗ);
- агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) — при наличии одного и более С-признаков;
- лейкопения тучных клеток (ЛТК) — при выявлении > 20% ТК в мазках костного мозга или > 10% ТК в периферической крови;
- саркома тучных клеток (СТК) — инфильтрация органа низкодифференцированными ТК с последующей деструкцией тканей.

Поражение кожи встречается как при КМ, так и СМ. Кожа вовлечена практически в 100% случаев детского мастоцитоза и около 85% взрослого мастоцитоза. Критерии определения поражения кожи при мастоцитозе опубликованы консенсусной группой в 2016 г. (табл. 2) [10].

В кожной форме мастоцитоза выделяют пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ) (так называемая пигментная крапивница), диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) и локализованную мастоцитому кожи. У некоторых больных помимо пятнисто-папулезных высыпаний визуализируются телеангиэктазии, преимущественно на коже груди, плеч, шеи и верхней части спины [21]. Телеангиэктатический подтип КМ был исключен из современной классификации мастоцитоза. Следовательно, наличие телеангиэктазий не является основанием для выделения отдельного подтипа КМ.

Сыпь при пигментной крапивнице представлена пятнами и папулами буровато-красного цвета различного диаметра, расположенными на коже туловища и конечностей, преиму-

щественно проксимальных отделов. Возможно вовлечение в патологический процесс кожи шеи и боковой поверхности лица. Количество высыпаний варьирует от единичных до состояния эритродермии. В исследовании К. Brocslow и соавт. (2003) выявлена положительная корреляция между распространенностью сыпи и системным поражением [22]. Кроме того, при наличии высыпаний в течение длительного времени возрастает риск возникновения системных симптомов (слабость, боли в мышцах и/или суставах) и поражения внутренних органов (спленомегалии и гепатомегалии).

Изначально сыпь появляется на коже бедер, подмышечных впадин или нижней половины туловища и в дальнейшем распространяется по всему кожному покрову. Симптом Дарье является важным диагностическим признаком при КМ [23, 24]. При механическом воздействии на очаг (около 5 раз), с использованием умеренного давления с помощью шпателя в течение нескольких минут, отмечается появление отека и покраснения в области высыпаний. Симптом Дарье не всегда положительный у взрослых больных, в отличие от детей. Следует отметить, что прием антигистаминных препаратов может уменьшать выраженность уртикарноподобных изменений в области высыпаний. У маленьких детей с мастоцитомой или полиморфным вариантом ППКМ выявление симптома Дарье может спровоцировать внезапное покраснение всего кожного покрова и/или системную гипотензию, в связи с чем проведение данного диагностического метода у таких пациентов не рекомендуется.

ППКМ подразделен на два подтипа: 1) мономорфный вариант, характеризующийся высыпаниями малых размеров (до 5 мм в диаметре); 2) полиморфный вариант, характеризующийся высыпаниями различного размера (часто крупными), а именно бляшками и узлами, имеющими тенденцию к трансформации в пятна и папулы [10]. У взрослых встречается преимущественно мономорфный вариант. Следовательно, только мономорфный вариант сохраняется в течение всей жизни, тогда как полиморфные высыпания обычно регрессируют в период полового созревания [10].

При ДКМ отмечается генерализованная эритема и утолщение кожи [25–27]. Цвет пораженной кожи кажется темнее здоровой кожи. В большинстве случаев наблюдается явный и стойкий дермографизм после минимального механического раздражения, в виде появления пузырей. ДКМ встречается главным образом у детей и является редкой формой КМ. Тенденция к возникновению пузырей уменьшается к 3–4 годам.

Другим подтипом КМ у детей является мастоцитом, представляющая единичный очаг, возвышающийся над уровнем кожи, коричневого или желтого цвета, от 1 до 5 см в диаметре.

Дифференцировка между различными подтипами КМ в отдельных случаях может оказаться затруднительной. Например, между генерализованным полиморфным вариантом ППКМ и ДКМ или между полиморфным вариантом ППКМ и множественными мастоцитомами.

При мастоцитозе взрослых часто поражена кожа, по данным разных исследований в 56–100% случаев [22]. Данное проявление известно как мастоцитоз в коже (МВК). Таким образом, МВК является важным диагностическим критерием СМ взрослых. Клиническая картина как при СМ, так и при КМ идентична и представлена пятнисто-папулезной сыпью.

Согласно ВОЗ (2016), существуют определенные критерии диагностики СМ (табл. 3). Для постановки диагноза необходимо наличие одного главного критерия в сочетании с одним дополнительным или трех дополнительных критериев.

Следует отметить, что у больных СМ уровень триптазы коррелирует с наличием поражения внутренних органов и степенью агрессивности процесса [28, 29]. Кроме того, постепенное увеличение уровня триптазы ассоциировано с прогрессированием заболевания и, следовательно, ухудшением прогноза [30]. Однако корреляции между фенотипом кожи и уровнем триптазы выявлено не было [31].

Когда диагноз СМ установлен, пациентов классифицируют согласно нагрузке ТК (В-признакам), клинической агрессивности (С-признакам) и поражению других линий гемопоэза.

В то время как В-критерии указывают на большую нагрузку ТК или вовлеченность нескольких линий в патологический процесс, наличие С-критериев указывает на повреждение органа, вызванное инфильтрацией ТК [32].

Несмотря на выявленную строгую связь между наличием высыпаний и системностью процесса, детальное описание поражения кожи на сегодняшний день отсутствует. Данные относительно взаимосвязи между распространенностью высыпаний, интенсивностью кожных и системных симптомов, степенью вовлеченности внутренних органов в патологический процесс, уровнем триптазы в сыворотке крови, длительностью заболевания противоречивы.

Целью настоящего исследования явилась оценка связи клинических проявлений мастоцитоза на коже со степенью агрессивности процесса и уровнем триптазы.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 больных мастоцитозом, как мужчин, так и женщин, в возрасте от 20 до 66 лет (медиана 36,5), находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (рис. 1).

Предварительный диагноз МВК был выставлен на основании типичных проявлений мастоцитоза на коже и/или результатов гистологического исследования биоптата первичного морфологического элемента. Для постановки окончательного диагноза всем пациентам рекомендовалось комплексное обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Заболевание у большинства больных начиналось с появления пятен красно-бурого цвета с гладкой поверхностью на коже бедер. Постепенно высыпания распространялись по всему кожному покрову, преимущественно на туловище и проксимальных отделах верхних конечностей. Сыпь сопровождалась зудом после воздействия различных провоцирующих факторов, таких как стресс, тепло, трение, алкоголь и другие. У всех больных выявлялся положительный симптом Дарье различной степени выраженности. Дерматоз носил хроническое прогрессирующее течение.

Во время сбора анамнеза оценивали жалобы; сопутствующую патологию, в том числе аутоиммунные заболевания; дебют и продолжительность болезни; аллергоанамнез; лекарственную непереносимость; наличие приступов анафилаксии и их провоцирующий фактор; семейный анамнез и тяжесть симптомов, опосредованных высвобождением медиаторов ТК.

При изучении симптомов, вызванных медиаторами ТК, в первую очередь оценивались кожные симптомы, в частности, зуд, внезапное покраснение лица и/или всего кожного покрова; симптомы, опосредованные поражением желудочно-кишечного тракта, такие как диарея и боли в эпигастрии; неврологические симптомы: головные боли, утомляемость, нарушение концентрации, бессонница; костно-

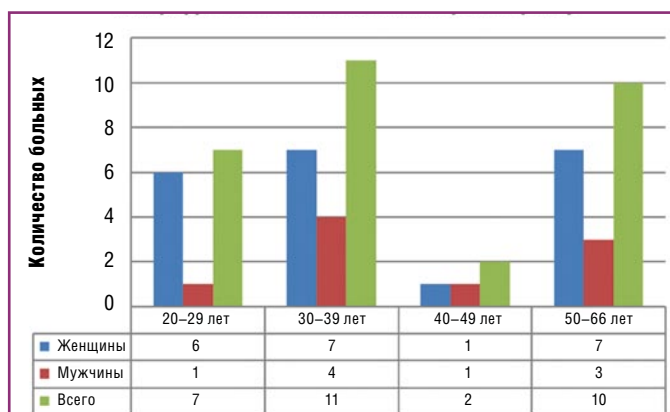


Рис. 1. Распределение больных по полу и возрасту

мышечные симптомы, в частности боли в мышцах и/или суставах. Тяжесть симптомов оценивалась по 4-балльной шкале, где 0 — совершенно не беспокоит; 1 — незначительно (умеренно, редко); 2 — в средней мере (умеренно, часто); 3 — сильно (тяжело, редко); 4 — очень сильно (тяжело, часто).

Для оценки степени поражения кожного покрова изучались распространенность, плотность, средний и максимальный диаметр высыпаний [22]. Распространенность поражений определяли при помощи правила «ладони», где площадь ладони принималась за 1% от общей площади поверхности тела, и правила «девятки», где площадь поверхности каждой части тела составляла 9% или кратное этому числу

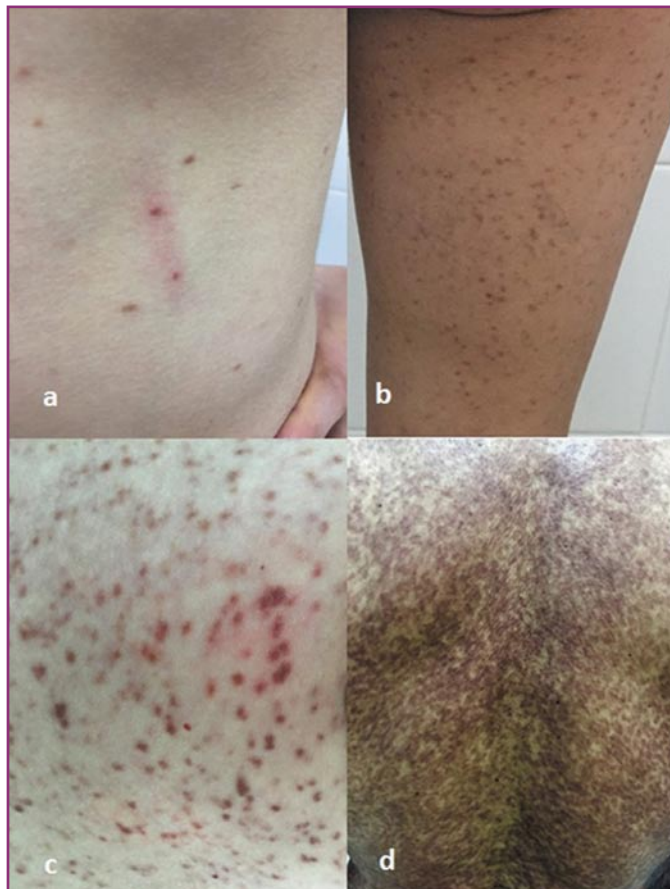


Рис. 2. Определение плотности сыпи. Примеры: а) 1%; б) 25%; в) 50%; д) 97%

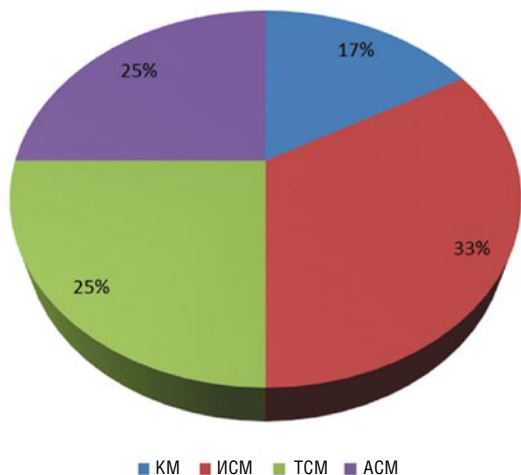


Рис. 3. Распределение больных по подтипам мастоцитоза

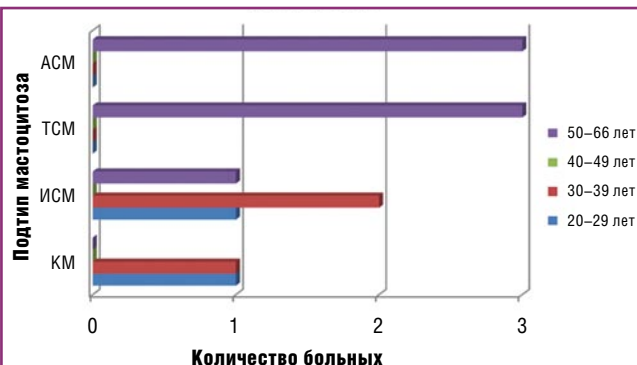


Рис. 4. Распределение больных по возрасту и подтипу мастоцитоза



Рис. 5. Системные симптомы у больных мастоцитозом

от общей площади поверхности тела (голова и шея — 9%, каждая верхняя конечность — 9%, грудь — 9%, живот — 9%, задняя поверхность туловища — 18%, каждое бедро — 9%, каждая голень со стопой — 9%, промежность и наружные половые органы — 1%). Плотность сыпи вычисляли с помощью определения процента высыпаний в области наиболее пораженного участка размером с ладонь (рис. 2).

Клинические характеристики были сопоставлены с длительностью заболевания, тяжестью кожных и системных симптомов, вовлечением в патологический процесс внутренних органов, уровнем триптазы в сыворотке крови и наличием поражения костного мозга.

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и статистического непараметрического критерия — точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя.

Результаты и обсуждение

У всех больных отмечались высыпания по типу моноформного варианта ППКМ. Костный мозг обследован у 12 из 30 больных, в результате чего у 2 (17%) диагностирован КМ, а у 10 (83%) — СМ. Среди больных с системным процессом у 4 — ИСМ, 3 — ТСМ и 3 — АСМ (рис. 3). Остальным 18 пациентам выставлен диагноз МВК.

Выявлена прямая статистически значимая корреляция между возрастом больного и подтипом мастоцитоза ($p < 0,04$) (рис. 4). Кроме того, поздний дебют и большая продолжительность заболевания были ассоциированы с агрессивностью патологического процесса.

В ходе детального изучения клинической картины корреляции между диаметром очагов (средним и максимальным), распространенностью, а также плотностью высыпаний и подтипом заболевания выявлено не было. Распространенность сыпи у больных КМ составила $83,5\% \pm 6,5$; ИСМ $91\% \pm 5,7$; ТСМ $40,3\% \pm 13,9$; АСМ $85,7\% \pm 10,6$. При ИСМ отмечалась статистически значимая большая площадь высыпаний по сравнению с ТСМ ($p < 0,01$). Однако при АСМ распространенность высыпаний была сопоставима с данными по пациентам с КМ и ИСМ. Следовательно, о тенденции к меньшей площади поражения при агрессивных формах мастоцитоза говорить нельзя.

Высокая плотность сыпи, а именно более 50%, прямо коррелировала с наличием костных симптомов ($p = 0,03$) и в меньшей степени с наличием неврологических и желудочно-кишечных симптомов, при которых статистической значимости выявлено не было. Плотность сыпи прямо коррелировала с уровнем триптазы; в группе больных с плотностью высыпаний $< 50\%$ уровень сывороточной триптазы составил 37 ± 6 , а при плотности $\geq 50\%$ — 86 ± 20 ($p = 0,004$). Следует отметить, что при длительном течении мастоцитоза наблюдалось увеличение плотности сыпи, что говорит о постепенном прогрессировании заболевания.

Максимальный диаметр очагов коррелировал с выявлением гепато- и/или спленомегалии ($5,5 \text{ мм} \pm 1$ против $15 \text{ мм} \pm 5$; $p = 0,04$).

Все больные КМ отмечали отсутствие зуда, в отличие от пациентов с СМ. Кроме того, достоверно более высокая интенсивность зуда выявлена у больных с АСМ по сравнению с ИСМ (3,3 против 1,25, $p < 0,005$).

Системные симптомы, опосредованные медиаторами воспаления ТК, были отмечены у 22 (73%) больных, включая неврологические симптомы (у 20 больных — 67%); симптомы, обусловленные поражением костной системы (у 12 больных — 40%) и желудочно-кишечного тракта (10 больных — 33%) (рис. 5). Присутствует прямая корреляция между интенсивностью неврологических, костных симптомов и подтипом мастоцитоза. Однако данные статистически не значимы. Связи между симптомами, опосредованными поражением желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии и тошнота), и агрессивностью процесса отмечено не было. При распространенности сыпи более 80% от общей площади поверхности кожи статистически реже отмечалось наличие неврологических симптомов ($p = 0,05$). Кроме того, у больных с системными симптомами выявлена статистически большая плотность высыпаний ($16,12 \pm 4,31$ к $40,64 \pm 6,97$; $p = 0,05$).

Отмечалась статистически значимая корреляция между уровнем триптазы и подтипом заболевания, наличием неврологических симптомов, а также поражением внутренних органов. У всех больных с ТСМ и АСМ была выявлена гепато- и/или спленомегалия. При наличии КМ или ИСМ, напротив, патологии органов брюшной полости отмечено не было.

Аллергические реакции и лекарственная непереносимость выявлены у 3 (10%) и 7 (23%) больных соответственно, что сравнимо с общей популяцией [33–35].

Приступы анафилаксии в анамнезе выявлены у 4 (14%) больных, что значительно выше средних показателей распространенности в общей популяции, варьирующих от 0,3% до 5,1% [36, 37]. Кроме того, у данной группы пациентов патологии органов брюшной полости выявлено не было, что может указывать на благоприятный прогноз. Следует отметить, что приступы анафилаксии статистически чаще встречались у больных без неврологических симптомов (40% против 0%; $p = 0,008$). Этиологическим фактором в развитии анафилаксии были укусы насекомых в 75% случаев и лекарственные препараты в 25% случаев.

Выводы

Таким образом, корреляции между степенью поражения кожи и подтипом мастоцитоза выявлено не было. При сборе анамнеза необходимо оценивать возраст больного на момент обращения и при дебюте заболевания, продолжительность патологического процесса, плотность высыпаний, максимальный диаметр элементов, наличие кожных и системных симптомов. В ходе нашего исследования было выявлено, что поздняя манифестация, длительное течение патологического процесса, высокий уровень триптазы, а также наличие кожных, неврологических и костных симптомов следует рассматривать в качестве критериев агрессивности мастоцитоза. Следовательно, для исключения системного процесса необходимо комплексное обследование, включающее оценку состояния органов брюшной полости и костного мозга. ■

Литература

- Valent P. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal // *Leuk Res*. 2001. 25 (7): p. 603–625.
- Valent P. et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // *Cancer Res*. 2017. 77 (6): p. 1261–1270.
- Horny H. P., Parwaresch M. R., Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis // *Hum Pathol*. 1985. 16 (8): p. 808–14.
- Valent P. et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art // *Br J Haematol*. 2003. 122 (5): p. 695–717.
- Metcalfe D. D. Mast cells and mastocytosis // *Blood*. 2008. 112 (4): p. 946–956.
- Parwaresch M. R., Horny H. P., Lennert K. Tissue mast cells in health and disease // *Pathol Res Pract*. 1985. 179 (4–5): p. 439–461.
- Bodemer C. et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-KIT mutations // *J Invest Dermatol*. 2010. 130 (3): p. 804–815.
- Garcia-Montero A. C. et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients // *Blood*. 2006. 108 (7): p. 2366–2372.
- Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. 34 (2): p. 283–295.
- Hartmann K. et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. 137 (1): p. 35–45.
- De la Hoz B. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis // *An Sist Sanit Navar*. 2008. 31 (1): p. 11–32.
- Matito A. et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. 156 (1): p. 104–111.
- Meni C. et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases // *Br J Dermatol*. 2015. 172 (3): p. 642–651.
- Fett N. M., Teng J., Longley B. J. Familial urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations // *Am J Dermatopathol*. 2013. 35 (1): p. 113–116.
- Hartmann K., Metcalfe D. D. Pediatric mastocytosis // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000. 14 (3): p. 625–640.
- Wiechers T. et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 136 (6): p. 1581–1590 e3.
- Akin C., Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014 // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. 34 (2): p. 207–218.
- Valent P. et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives // *Wien Klin Wochenschr*. 2012. 124 (23–24): p. 807–814.
- Valent P. et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria // *Eur J Clin Invest*. 2007. 37 (6): p. 435–53.
- Arber D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood*. 2016. 127 (20): p. 2391–2405.
- Williams K. W. et al. Telangiectasia macularis eruptiva perstans or highly vascularized urticaria pigmentosa? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. 2 (6): p. 813–815.
- Brockow K. et al. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology // *J Am Acad Dermatol*. 2003. 48 (4): p. 508–516.
- Galen B. T., Rose M. G. Darier's sign in mastocytosis // *Blood*. 2014. 123 (8): p. 1127.
- Skrabs C. C. Darier sign: a historical note // *Arch Dermatol*. 2002. 138 (9): p. 1253–1254.
- Lange M. et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. 26 (12): p. 1565–1571.
- Neri I. et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: a heterogeneous disease // *Arch Dis Child*. 2013. 98 (8): p. 607.
- Wawrzynski B. et al. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn // *Dermatol Ther*. 2013. 26 (2): p. 176–179.
- Jogie-Brahim S. et al. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. 113 (6): p. 1086–1092.
- Schwartz L. B. et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis // *J Clin Immunol*. 1994. 14 (3): p. 190–204.
- Escribano L. et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. 124 (3): p. 514–521.
- Chan I. J., Tharp M. D. Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis // *Clin Exp Dermatol*. 2018.
- Valent P. et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria // *Leuk Res*. 2003. 27 (7): p. 635–641.
- Sousa-Pinto B., Fonseca J. A., Gomes E. R. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. 119 (4): p. 362–373 e2.
- Gomes E. R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. 5 (4): p. 309–316.
- Passali D. et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions // *Asia Pac Allergy*. 2018. 8 (1): p. e7.
- Tejedor Alonso M. A., Moro Moro M., Mugica Garcia M. V. Epidemiology of anaphylaxis // *Clin Exp Allergy*. 2015. 45 (6): p. 1027–1039.
- Gorska A. et al. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis // *Pol Arch Med Wewn*. 2015. 125 (1–2): p. 46–53.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Психиатрия-наркология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета, Москва	Психиатры-наркологи	29.10–24.12	2 мес
Психиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики лечебного факультета, Москва	Психиатры	15.10–26.11	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	12.11–21.12	1 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра болезней уха, горла и носа лечебного факультета, Москва	Оториноларингологи	29.10–24.12	2 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии ИПО, Москва	Ревматологи	16.10–13.11	1 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи	12.11–07.12	1 мес
Клиническая эхокардиография в практике терапевта	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра терапии ФДПО, Москва	Терапевты, кардиологи, врачи общей практики, врачи функциональной диагностики	26.11–07.12	2 нед
Пульмонология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФДПО, Москва	Пульмонологи	22.10–30.11	1 нед
Рефлексотерапия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Москва	Рефлексотерапевты	19.11–14.12	1 мес
Актуальные проблемы диагностики и лечения пограничных психических расстройств	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты	22.10–27.10	1 нед
Новые наркотики, диагностика, лечение, новые подходы к терапии зависимости	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи, врачи-психиатры	29.10–03.11	1 нед
Применение мануальной терапии в вертеброневрологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней лечебного факультета, Москва	Неврологи, ортопеды-травматологи, терапевты, педиатры	15.10–20.10	1 нед
Актуальные вопросы современной терапии обструктивных заболеваний органов дыхания	МГМСУ, кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.11–01.12	1 нед
Неврология	РМАНПО, кафедра неврологии терапевтического факультета, Москва	Неврологи	30.10–27.11	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии терапевтического факультета, Москва	Психиатры-наркологи	06.11–03.12	1 мес
Психиатрия	РМАНПО, кафедра психиатрии терапевтического факультета, Москва	Психиатры	22.10–19.11	1 мес



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK*

* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

3–7 декабря 2018



За здоровую жизнь

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



Здравоохранение

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



Здоровый образ жизни

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

2–5 декабря 2018



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

2-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

www.mte-expo.ru

Реклама 12+



Организаторы:

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

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)



ЭКСПОЦЕНТР

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).

РЕКЛАМА



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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.