

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2014

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

- Стрептококковый тонзиллофарингит
- Преждевременное половое развитие
- Острые кишечные инфекции
- Младенческие колики
- Кларитромицин в детской пульмонологии
- Суставной синдром

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Иммуотропные эффекты антибактериальных средств
- Хронический пиелонефрит
- Ишемический приапизм
- Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции

Актуальная тема

- Грипп и ОРВИ: новые методы лечения
- Анализ профиля больных вирусным гепатитом С
- Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Сахарный диабет и депрессия
- Токсоплазмоз

Клинические исследования

- Лечение детей с симптомами простуды и ночным кашлем
- Острый назофарингит

ISSN 1560-5175



Мобильная версия

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479



Январь Февраль Март Апрель

Пн	6	13	20	27	
Вт	7	14	21	28	
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	31
Сб	4	11	18	25	
Вс	5	12	19	26	

Педиатрия
Уронефрология

Пн	3	10	17	24
Вт	4	11	18	25
Ср	5	12	19	26
Чт	6	13	20	27
Пт	7	14	21	28
Сб	1	8	15	22
Вс	2	9	16	23

Кардиология
Гастроэнтерология
Гепатология

Пн	3	10	17	24	31
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Вс	2	9	16	23	30

Эндокринология
Гинекология

Пн	7	14	21	28	
Вт	1	8	15	22	29
Ср	2	9	16	23	30
Чт	3	10	17	24	
Пт	4	11	18	25	
Сб	5	12	19	26	
Вс	6	13	20	27	

Аллергология
Ревматология

Май Июнь Июль Август

Пн	5	12	19	26	
Вт	6	13	20	27	
Ср	7	14	21	28	
Чт	1	8	15	22	29
Пт	2	9	16	23	30
Сб	3	10	17	24	31
Вс	4	11	18	25	

Психоневрология
Дерматовенерология

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пн	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29

Педиатрия
Нутрициология

Пн	7	14	21	28	
Вт	1	8	15	22	29
Ср	2	9	16	23	30
Чт	3	10	17	24	31
Пн	4	11	18	25	
Сб	5	12	19	26	
Вс	6	13	20	27	

Кардиология
Ангиология
Ревматология

Пн	4	11	18	25	
Вт	5	12	19	26	
Ср	6	13	20	27	
Чт	7	14	21	28	
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Вс	3	10	17	24	31

Гастроэнтерология
Гепатология

Сентябрь Октябрь Ноябрь Декабрь

Пн	1	8	15	22	29
Вт	2	9	16	23	30
Ср	3	10	17	24	
Чт	4	11	18	25	
Пт	5	12	19	26	
Сб	6	13	20	27	
Вс	7	14	21	28	

Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

Пн	6	13	20	27	
Вт	7	14	21	28	
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	31
Сб	4	11	18	25	
Вс	5	12	19	26	

Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

Пт	3	10	17	24	
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Вс	2	9	16	23	30

Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

Пт	1	8	15	22	29
Вт	2	9	16	23	30
Ср	3	10	17	24	31
Чт	4	11	18	25	
Пт	5	12	19	26	
Сб	6	13	20	27	
Вс	7	14	21	28	

Гинекология
Эндокринология

**Обоснованный выбор
для лечения ОРВИ и гриппа**

Эргоферон

Новый препарат для лечения ОРВИ, гриппа.
 Обеспечивает три основных эффекта:
 противовирусный, противовоспалительный
 и антигистаминный



ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
 Тел./факс (495) 684-43 33
 Россия, 127473, г. Москва
 3-ий Самотечный пер., дом 9
 www.materiamedica.ru
 Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

Лечащий Врач

№1 январь 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1526

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 .



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Новый год мы начинаем традиционно — с выпуска тематического номера «Педиатрия. Уронефрология». Для педиатров несомненный интерес представляют статьи сотрудников одной из ведущих педиатрических кафедр страны под руководством профессора Натальи Анатольевны Геппе. Статьи «Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофаригите у детей» и «Клиническая фармакология кларитромицина: актуальные вопросы детской пульмонологии» посвящены выбору антибиотика. Детально описаны не только показания к назначению препаратов, но и такой важный аспект, как безопасность их применения. Приведена частота встречаемости кожных аллергических реакций, отдельно рассмотрен вопрос гепатотоксичности.

Еще одна статья коллектива этой же кафедры «Суставной синдром при хронических воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд ревматолога», в которой показана взаимосвязь между болезнью Крона, язвенным колитом, с одной стороны, и серонегативными спондилоартропатиями, с другой. Прошлый год ознаменовался для этой кафедры большим событием — введен в эксплуатацию новый корпус, куда вошли отделения патологии новорожденных и детей раннего возраста, инфекционная реанимация. Таким образом, в стране стало больше еще на одну клинику, в которой работают профессионалы высокого уровня.

Уважаемые педиатры, среди самых значимых событий года — XVII Конгресс педиатров России, который будет работать с 14 по 16 февраля в ЦМТ. Мы ждем вас у стенда журнала «Лечащий Врач»!

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Январь 2014, № 1

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

Новости	Достижения, события, факты	5
News	Achievements, developments, facts	5
Симпозиум	Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите у детей/ И. А. Дронов, Н. А. Геппе, У. С. Малявина	7
Symposium	Choice of antibacterial therapy of childish streptococcic tonsillitis-pharyngitis/ I. A. Dronov, N. A. Geppe, U. S. Malyavina	7
	Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение (часть 2)/ В. В. Смирнов, А. А. Накула	12
	Precocious sexual development: causes, diagnosis, treatment (part 2)/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula	12
	Энтеросорбционная терапия острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей раннего возраста/ С. Е. Чашина, Е. В. Старцева	17
	Enterosorbition therapy of acute intestinal infections with invazive type of the diarrhea in infants/ S. E. Chashina, E. V. Startseva	17
	Младенческие колики — лечить или ждать?/ И. Н. Холодова	22
	Infant colik — treat or wait?/ I. N. Kholodova	22
	Клиническая фармакология кларитромицина: актуальные вопросы детской пульмонологии/ Н. А. Геппе, И. А. Дронов	26
	Clinical pharmacology of clarithromycin: pressing problems of childish pulmonology/ N. A. Geppe, I. A. Dronov	26
	Суставной синдром при хронических воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд ревматолога/ А. В. Мелешкина, С. Н. Чебышева, Е. С. Жолобова, М. Н. Николаева	30
	Articular syndrome under chronic inflammatory bowel disease from the point of view of rheumatologist/ A. V. Meleshkina, S. N. Chebusheva, E. S. Zholobova, M. N. Nikolaeva	30
	Под стекло	34
	Under the glass	34
Коллоквиум	Поиск клинических эквивалентов иммунотропных эффектов антибактериальных средств (на примере антибактериальной терапии острого обструктивного пиелонефрита)/ Е. Н. Карева, С. К. Яровой, Н. С. Александров	36
Colloquium	Search for clinical equivalents for immunotropic effects of antibacterial preparations (on an example of antibacterial therapy of acute obstructive pyelonephritis)/ E. N. Kareva, S. K. Yarovoi, N. S. Aleksandrov	36
	Патогенетические особенности морфологической картины фаций мочи больных хроническим пиелонефритом/ С. Н. Шатохина, Л. А. Дасаева, И. С. Шатохина, В. Н. Шабалин, Е. М. Шилов	43
	The pathogenetic characteristics of morphological picture facies urine of patients with chronic pyelonephritis/ S. N. Shatokhina, L. A. Dasaeva, I. S. Shatokhina, V. N. Shabalin, E. M. Shilov	43

	Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме/ P. A. Хромов, С. К. Яровой	46
	Urological emergency aid tactics with ischemic priapism/ R. A. Khromov, S. K. Yarovoi	46
	Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции — актуальная проблема современного здравоохранения/ С. К. Яровой, М. В. Странадко	50
	Urogenital system diseases against HIV — topical problem of today health care/ S. K. Yarovoi, M. V. Stranadko	50
Актуальная тема	Новое в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций	
Topical theme	апротинином с помощью ручного пропеллентного мини-ингалятора дозированного типа/ О. П. Жирнов, Н. А. Малышев	57
	New trends in treatment of influenza with aprotinin by means of portable propeller dozing mini inhalator/ O. P. Zhirnov, N. A. Malyshev	57
	Анализ профиля больных вирусным гепатитом С, поступавших в инфекционные стационары г. Москвы в 2010 году/ Н. Д. Ющук, Н. Х. Сафиуллина, А. Е. Юрьева, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, Д. О. Ленкова, Н. А. Малышев, В. А. Мясников, П. А. Белый, Е. И. Келли	63
	Analysis of profile of acute viral hepatitis C patients went to Moscow infectious hospitals in 2010/ N. D. Yuschuk, N. Kh. Safiullina, O. O. Znoiko, K. R. Dudina, D. O. Lenkova, N. A. Malyshev, V. A. Myasnikov, P. A. Belyi, E. I. Kelli	63
	Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов (часть 2)/ Д. Ш. Мачарадзе	68
	Hypersensitivity to the Food Additive Content of Medicinal Products (part 2)/ D. Sh. Macharadze	68
	Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии/ С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте	75
	Evolution of global initiative on chronic obstructive lungs disease and new approach to antiinflammatory therapy of GOLD/ S. I. Ovcharenko, Ya. K. Galetskaite	75
	Сахарный диабет и депрессия/ Н. В. Ворохобина, С. Н. Фогт, Е. А. Волкова, Ф. В. Шадричева	81
	Diabetes mellitus and depression/ N. V. Vorokhobina, S. N. Fogt, E. A. Volkova, F. V. Shadricheva	81
	Скрининговое обследование беременных и новорожденных для диагностики, лечения и профилактики токсоплазмоза/ Н. М. Беляева, С. Х. Зембатова, Л. П. Иванова, Ф. К. Дзутцева, Ю. В. Борисенко	84
	Pregnant women and newborns screening for diagnostics, treatment and prophylaxis of toxoplasmosis/ N. M. Belyaeva, S. Kh. Zembyatova, L. P. Ivanova, F. K. Dzutseva, Yu. V. Borisenko	84
Клинические исследования	Сравнительное исследование различных методов лечения детей	
Clinical trials	с симптомами простуды и ночным кашлем/ I. M. Paul, J. S. Beiler, T. S. King, E. S. Clapp, J. Vallati, Ch. M. Berlin	87
	Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms/ I. M. Paul, J. S. Beiler, T. S. King, E. S. Clapp, J. Vallati, Ch. M. Berlin	87
	Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом/ М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко	93
	Using of Miramistin® preparation in treatment of children with acute nasopharyngitis/ M. A. Khan, N. A. Lyan, Ye. L. Vakhova, N. A. Mikitchenko	93
Alma mater	Последипломное образование	96
	Postgraduate education	96

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов / A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико / N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин / A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев / V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФГПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов / I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь / I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина / N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин / V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко / G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова / T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГПОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова / L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФГПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов / E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева / G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова / V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская / V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг / G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина / G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова / V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник / V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков / G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин / V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин / A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук / N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии / Editorial team:

- М. Б. Анциферов / M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева / N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов / Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер / S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров / Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова / N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина / G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова / Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе / N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова / T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин / S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина / G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин / S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова / E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова / E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин / Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан / M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук / E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе / D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев / S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина / Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин / Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян / A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода / S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик / G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина / V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова / E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников / A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников / A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов / V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский / Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб / T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова / G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина / L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова / N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филова / E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова / N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров / M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило / V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов / A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник / L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov / P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев / P. A. Scheplev** (Москва)

Прогноз развития мирового рынка здравоохранения на 2014 г.

Информационные технологии в здравоохранении и конвергенция между смежными отраслями — определяют развитие рынка здравоохранения на ближайший год.

В новом обзоре Frost & Sullivan представляется три основные тенденции характерные для мирового рынка здравоохранения, данный прогноз основан на результатах опроса «Пути развития в 2013 году» (2013 Search for Growth), в котором приняли участие 1835 руководителей компаний более чем из 40 стран мира. Согласно полученным данным, в 2014 г. и далее основными темами на повестке дня предприятий данной отрасли будут мобильные и облачные технологии в сфере здравоохранения, а также нормативно-правовое регулирование.

«На основании результатов данного исследования эксперты Frost & Sullivan определили ключевые факторы, способствующие развитию этого рынка, — объясняет Дорман Фоллоуилл (Dorman Followwill), партнер Frost & Sullivan. — Кроме того, исследование позволило сформулировать прогноз развития таких секторов здравоохранения, как фармацевтика, биотехнологии, клиническая диагностика и медицинские устройства, а также определить основные регионы роста данной отрасли на карте мира».

Основным драйвером роста сектора mHealth стало беспрецедентное распространение мобильных технологий, а также новые пути использования подобных решений (например, мобильных телефонов, портативных устройств для мониторинга состояния пациентов, персональных электронных помощников (PDA) и т. д.) в медицинских целях. Наибольшие перспективы технологии mHealth имеют в следующих областях: беспроводной контроль состояния пациента, системы телемониторинга с учетом местоположения и медицинские датчики, оснащенные Bluetooth. Эти технологии откроют массу новых возможностей для роста в отрасли здравоохранения. Благодаря им медперсонал и сами пациенты получают в свое распоряжение целый ряд инновационных решений.

По мере внедрения новых решений в сфере ИТ и мониторинга состояния пациентов каждое медучреждение будет вынуждено приобрести платформу беспроводных коммуникаций. Те мобильные решения, которые более других будут удовлетворять специфическим требованиям индустрии здравоохранения, станут эталоном для данного сектора.

Внедрение облачных сред поможет учреждениям сферы здравоохранения повысить качество медицинских услуг и эффективность операционной деятельности, улучшить системы обмена информацией между медицинскими центрами и управления расходами. Облачные технологии найдут себе самое разное применение. Например, они могут использоваться для хранения данных и защиты от утечек информации, ведения записей пациентов и защищенного обмена подобными сведениями.

Облачные технологии и обеспечиваемые ими преимущества в будущем могут изменить саму динамику развития отрасли «медицинских ИТ». В частности, ключевым драйвером роста сектора облачных технологий для медицины может стать потребность в эффективном и синхронизированном обмене информацией.

Что касается нормативно-правового регулирования, недавние реформы сферы здравоохранения и новые политики в данной области, принятые во многих странах, выдвинули на первое место качество медицинских услуг. В отсутствие надежных свидетельств эффективности медицинского обслуживания получение государственных дотаций медучреждениями может быть затруднено.

Подводя итог, три основных прогноза можно сформулировать следующим образом:

- в условиях перехода к модели персонализированного обслуживания вспомогательные средства диагностики смогут кардинальным обра-

зом изменить процессы разработки и коммерциализации лекарств. Сочетание биомаркеров и лекарственных средств повысит эффективность и безопасность лечения;

- в нынешнем десятилетии мы станем свидетелями дальнейшего сближения индустрии здравоохранения и медицинской науки. В частности, многие компании «Большой фармы» будут искать альтернативы популярным маркам лекарственных препаратов;
- распространение новых технологий, позволяющих объединить прежде разрозненные медицинские устройства в единую платформу, поможет расширить функциональность устройств, уменьшить нагрузку на персонал и свести количество ошибок к минимуму.

Руслан Гаттаров рекомендовал Минздраву РФ доработать программное решение диспетчеризации скорой помощи

В Совете Федерации состоялось заседание Временной комиссии СФ по развитию информационного общества, посвященное обсуждению программного решения диспетчеризации скорой помощи, разработанного для Министерства здравоохранения России.

В ноябре по запросу председателя Временной комиссии СФ, заместителя председателя Комитета СФ по конституционному законодательству, правовым и судебным вопросам, развитию гражданского общества Руслана Гаттарова Минздрав РФ провел демонстрацию решения членам Временной комиссии СФ. Однако ряд проблем в его функционировании так и не был устранен, в этой связи было намечено дополнительное обсуждение проблемы на площадке Совета Федерации.

В ходе заседания было отмечено, в частности, что четыре региона из пяти, где должно проводиться пилотное тестирование продукта, сообщили, что в круглосуточном режиме решение еще не запускалось. Эксперты Временной комиссии СФ отметили, что созданное решение не учитывает организационных особенностей самого процесса диспетчеризации, а его интерфейс плохо продуман и неудобен для работы в авральном режиме, в каком зачастую действуют диспетчеры.

Кроме того, отмечалось, что на интеграцию и сопровождение решения, на создание подробных карт местности и их поддержание в актуальном состоянии, на создание или аренду серверных мощностей и каналов связи регионам придется тратить бюджетные деньги, хотя изначально решение анонсировалось как бесплатное.

«Если в диспетчерском пункте пропадет связь, диспетчеризация перестанет работать. Это значит, что скорая помощь уже не сможет вовремя приехать к больному. Значит, это решение может быть опасно», — подчеркнул Руслан Гаттаров. По его словам, это еще один пример неэффективного расходования бюджетных средств в сфере информатизации здравоохранения. «Мы неоднократно подчеркивали на начальном этапе разработки решения, что следует изменить подход к его созданию. Его нужно было тщательно тестировать, проводить экспертизу и дорабатывать. На данный момент ситуация довольно сложная, и мы рекомендуем Минздраву серьезно отнестись к приемке работ и привлечь к процессу как экспертов, так и реальных пользователей системы».

Участовавшие в заседании представители Минздрава РФ выразили готовность к конструктивному сотрудничеству и доработке технического задания в соответствии с предложениями экспертов Временной комиссии СФ. Решено продлить тестирование продукта за свой счет еще на полгода. Стороны также договорились о включении в состав приемочной комиссии экспертов Временной комиссии СФ.

Заклучены контракты на поставку лекарственных препаратов по программе «Семь высокочатратных нозологий»

Для обеспечения поставок лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных по программе «Семь высокочатратных

нозологий», Министерством здравоохранения Российской Федерации проведены открытые аукционы и заключено 40 государственных контрактов с учетом утвержденных потребностей на 2014 год, на основании возможности поставки поставщиками.

По большинству государственных контрактов препараты уже поставлены в субъекты РФ, до конца декабря все поставки лекарственных средств будут полностью завершены. Для пациентов это означает, что они гарантированно в срок получают свои жизненно необходимые лекарства.

По состоянию на 1 декабря 2013 года число граждан, больных заболеваниями, требующими лечения дорогостоящими лекарственными препаратами в рамках программы «Семь высокозатратных нозологий», составило около 130 тысяч человек.

С 2008 года предусмотрено отдельное финансирование из федерального бюджета расходов на централизованную закупку дорогостоящих лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей («Семь высокозатратных нозологий»).

Согласно Федеральному закону от 25 ноября 2013 г. № 317-ФЗ внесены поправки, предусматривающие с 1 января 2015 года передачу органам государственной власти субъектов РФ полномочий по организации обеспечения лиц лекарственными препаратами по программе «Семь нозологий». Таким образом, закупки лекарств в рамках данной программы будут осуществляться централизованно (на федеральном уровне) еще год.

Россия и Италия: эмоции управляют здоровьем!

Италия занимает вторую строчку сводного индекса здоровья стран мира. Итальянцы, действительно, следят за своим здоровьем, а порой — даже чрезмерно, в связи с чем главной «болезнью» Италии в шутку считают ипохондрию. В действительности же, согласно имеющимся данным Центра здоровья в Милане, 7 из 10 итальянцев довольны своим самочувствием. А наиболее пристальное внимание уделяют своему здоровью люди в возрасте от 35 до 54 лет. При этом чувствовать себя хорошо для итальянца означает не только не иметь никаких болезней. Большую роль для них играет также «погода в доме», отношения с друзьями и, конечно, дела на любовном фронте.

Как самочувствие?

Что касается жителей крупных российских городов, то основными влияющими на здоровье факторами наши соотечественники называют экологию и стресс. Постоянные высокие психологические нагрузки, напряжение и ускорение темпа жизни, в свою очередь, являются для жителей нашей страны препятствием для ведения здорового образа жизни. При этом стоит отметить основательность подхода россиян к вопросам здоровья. Важность посещения врача для поддержания своего хорошего самочувствия осознают 59% респондентов. В целом жители крупных городов считают себя достаточно компетентными в вопросах назначения лекарств, и, несмотря на то, что 48% из них стараются принимать только те средства, которые им посоветовал врач, 69% респондентов будут просить специалистов заменить препарат на другой в случае, если сочтут его неэффективным.

Ответственные или самостоятельные?

Большинство жителей России (64%), приходя в аптеку, уже знают, какой препарат для лечения им нужен. Но это далеко не всегда означает, что на руках у них есть рецепт врача. Узнать достоверно, какая доля из них предварительно проконсультировалась у специалиста, довольно трудно — ведь большая часть препаратов, реализуемых в аптеках, — 54% — являются безрецептурными и такого подтверждения не требуют. В Италии же 80% продаваемых препаратов отпускаются по рецепту, т. к.

большинство лекарств в той или иной мере покрываются страховым обеспечением.

Удивительно в этой ситуации то, что при диаметрально противоположных принципах организации лекарственного обеспечения, Россия и Италия практически делят первое место в мире по использованию Интернета в качестве инструмента для поиска разнообразной медицинской информации. Что же ищут 81% итальянцев в Интернет? Нередко это информация о методах лечения или лекарственных средствах, в том числе и тех, что были выписаны врачами, а итальянские врачи, к слову сказать, чаще других выписывают антибиотики. Зачастую итальянцы отказываются от выгоды и приобретают лекарства, которые не будут покрываться страхованием. Стремление выбрать лучшую из нескольких возможных схем, а также постепенно развивающийся интерес жителей России к натуральным методам и лекарствам (72%) приближает нас к европейцам. Возможно ли надеяться, что мы медленно, но верно поднимемся в рейтинге «здоровых» стран мира?

Программа «Пuls жизни» подвела итоги года

Результаты скринингов показали, что порядка 40% обследованных имеют крайне высокие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 59% населения не обращаются к врачу и сами делают выводы о состоянии своей сердечно-сосудистой системы, 97% руководителей предприятий согласны с тем, что организация должна нести ответственность за здоровье своего трудового коллектива.

В рамках III Международного форума по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни «За здоровую Россию» состоялась секция «Общество и бизнес за здоровую Россию», на которой были подведены итоги Всероссийской социально-образовательной программы «Пuls жизни».

Программа «Пuls жизни» стартовала в 2013 году и за это время ее возможностями воспользовались различные организации в 7 городах Российской Федерации. Цель программы «Пuls жизни» — это развитие профилактической медицины и повышение уровня знания населения и руководителей предприятий о рисках, связанных с развитием ССЗ.

Выявленный в ходе обследования уровень риска развития ССЗ показал, что несмотря на активные меры, принимаемые в последние годы органами здравоохранения, ситуация все еще остается напряженной. Уровень артериального давления, выходящий за границы нормы, отмечался у 53,1% (64,7% — мужчины, 47,6% — женщины) сотрудников предприятий, повышенный уровень общего холестерина (≥ 5 ммоль/л) наблюдался у 51,1% (39,1% — мужчины, 56,7% — женщины), уровень глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л был зафиксирован у 12,7% (13,7% — мужчины, 12,3% — женщины), избыточная масса тела зарегистрирована у 37,3% (46,1% — мужчины, 33,1% — женщины) и признаки ожирения наблюдались у 29,2% (23,1% — мужчины, 32,1% — женщины).

Распределение обследованных работников по уровням суммарного риска ССЗ согласно российской модели (ОРИСКОН) выявило низкий риск у 22,7% (7,4% — мужчины, 30% — женщины), средний и умеренный риск — у 36,5% (34,9% — мужчины, 37,3% — женщины), повышенный — у 40,8% (57,7% — мужчины, 32,8% — женщины).

«Результаты скринингов на промышленных предприятиях в рамках программы «Пuls жизни» показали, что порядка 40% обследованных имеют высокие риски развития ССЗ. Подобная картина с отдельными допущениями в целом характерна для российской популяции трудоспособного возраста. Воздействие профилактическими мероприятиями на эту группу населения может оказать наиболее ощутимый результат и, в конечном счете, повлиять на снижение уровня смертности в стране», — заявил директор ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, главный специалист по профилактической медицине Минздрава России и вице-президент Российского кардиологического общества Сергей Анатольевич Бойцов.

Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите у детей

И. А. Дронов¹, кандидат медицинских наук
Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор
У. С. Малявина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Тонзиллофарингит является частым заболеванием в детском возрасте. Среди бактериальных возбудителей основную роль играет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Установлено, что эффективность коротких курсов ряда антибиотиков сопоставима с 10-дневным курсом пенициллина. Клинические исследования показали, что пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим обладает высокой эффективностью при стрептококковом тонзиллофарингите у детей, в том числе при использовании коротких курсов.

Ключевые слова: дети, тонзиллофарингит, β -гемолитический стрептококк группы А, антибактериальная терапия, пенициллин.

Abstract. Tonsillitis-pharyngitis is frequent childish disease. Among pathogenic bacteria the main role plays A group β -hemolytic streptococcus (GAS). Effectiveness of short courses of treatment with antibiotics may be compared with 10-days course of treatment with penicillin. Clinical trial showed that oral intake of III generation cephalosporin — cefixime is highly efficient with children with streptococcus tonsillitis-pharyngitis including treatment by short courses.

Keywords: children, tonsillitis-pharyngitis, A group β -hemolytic streptococcus, antibacterial therapy, penicillin.

Жалоба на боль в горле является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью к педиатру. Основной причиной боли в горле является воспаление небных миндалин и слизистой оболочки глотки — тонзиллофарингит. Данный термин широко используется в научной литературе, несмотря на то, что согласно Международной классификации болезней тонзиллит и фарингит являются отдельными нозологиями.

Ключевой проблемой антибактериальной терапии при тонзиллофарингитах у детей является определение показаний к ее назначению. Установлено, что чаще всего острый тонзиллофарингит является проявлением острой вирусной инфекции (ОРВИ) и, соответственно, не требует назначения антибактериальной терапии. Среди бактериальных возбудителей тонзиллофарингита у детей безусловным лидером является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), на долю которого приходится 15–36% случаев острого тонзиллофарингита [1–3]. В 2012–2013 гг. мы обследовали 119 детей с острым тонзиллофарингитом с помощью экспресс-теста на БГСА с высокой диагностической точностью (Стрептатест), положительный результат получен у 19% больных.

Необходимость обязательного назначения антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите не вызывает сомнений. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества (2013 г.), в который вошли десятки исследований (начиная с 1951 г.), было показано, что назначение антибиотиков при боли в горле существенно снижает вероятность осложнений — как поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка), так и ранних гнойных (средний отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс) [4].

Решение обозначенной проблемы кроется в своевременной верификации стрептококкового тонзиллофарингита. В многочисленных исследованиях показано, что внедрение методов

экспресс-диагностики, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет непосредственно при осмотре всего за несколько минут пациента выявить заболевание, вызванное БГСА, дает возможность, с одной стороны, своевременно назначить антибактериальную терапию при стрептококковом тонзиллофарингите, а с другой стороны — значительно снизить частоту необоснованного назначения антибиотиков [5–6].

В то же время существует еще целый ряд актуальных проблем антибактериальной терапии при тонзиллофарингитах у детей, которые требуют обсуждения. Это проблемы, связанные с выбором антибактериального препарата, и режима его применения.

Бактерии рода *Streptococcus*, в том числе БГСА, не способны продуцировать β -лактамазы. Кроме того, данный возбудитель не обладает и другими механизмами резистентности к β -лактамам антибиотикам. До настоящего времени в мире не выделено ни одно штамма БГСА, резистентного к пеницилинам, цефалоспорином и карбапенемам. Также возбудитель в 100% случаев сохраняет чувствительность к гликопептидам и оксазолидинонам. В то же время наблюдается резистентность БГСА к макролидам, линкозамидам, фениколам, тетрациклинам, фторхинолонам, сульфаниламидам [7].

В ходе многоцентровых российских исследований, проводившихся в 2001–2005 гг., была оценена резистентность более 1000 штаммов БГСА (табл. 1): выявлен очень высокий уровень резистентности БГСА к тетрациклинам, высокий к хлорамфениколу, небольшой уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам (менее 10%), минимальная резистентность к 16-членным макролидам и линкозамидам (менее 2%) и отсутствие резистентности к фторхинолонам [8].

Учитывая высокую стабильную активность пенициллина в отношении БГСА, этот антибиотик (феноксиметилпенициллин перорально, а также бензатинпенициллин внутримышечно) в течение многих лет рассматривается как препарат выбора для лечения стрептококкового тонзиллофарингита и в отечественных, и в зарубежных руководствах [9–12]. В ряде

¹ Контактная информация: dronow@yandex.ru

Резистентность БГСА к антибактериальным препаратам в России [8]

Препарат	2001–2003 гг., n = 683		2004–2005 гг., n = 374	
	Умеренно чувствительные штаммы, %	Резистентные штаммы, %	Умеренно чувствительные штаммы, %	Резистентные штаммы, %
Пенициллин	0	0	0	0
Эритромицин	2,9	5,3	4,0	4,8
Кларитромицин	3,1	3,8	1,6	2,9
Азитромицин	0,4	8,3	4,4	5,3
Мидекамицин	2,0	0	0	0,3
Спирамицин	2,0	0	0	0,3
Клиндамицин	0	0,7	0,3	0,3
Левифлоксацин	0	0	0	0
Моксифлоксацин	0	0	0	0
Линезолид	0	0	0	0
Хлорамфеникол	1,0	13,0	0,8	12,6
Тетрациклин	1,6	44,5	4,0	43,1

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Алгоритм выбора препарата для антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита

Критерии	Аллергия на пенициллины	
	Нет	Да
Недавнее лечение пенициллинами и/или рецидивирующий тонзиллофарингит	Нет	Пенициллин Амоксициллин
	Да	Ингибиторозащищенные аминопенициллины Цефалоспорины
		Макролиды
		Линкозамиды

руководств в качестве препарата выбора также рассматривается амоксициллин [10–11].

Однако в 80-х годах XX века была выявлена серьезная проблема — нарастающая частота клинической и микробиологической неэффективности пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите, по данным отдельных исследований эрадикации БГСА не удавалось достичь у каждого четвертого пациента [13]. Вместе с тем было установлено, что другие антибиотики превосходят пенициллин по эффективности, в частности, если частота формирования носительства БГСА у детей после стрептококкового тонзиллофарингита при лечении пенициллином составила 11,3%, то при использовании макролидов и цефалоспоринов она была существенно меньше — 7,1% и 4,3% соответственно [14].

Изучение несоответствия эффективности пенициллина *in vitro* и *in vivo* при стрептококковом тонзиллофарингите позволило определить ключевую причину данного феномена — наличие в миндалинах у пациентов ко-патогенных бактерий (*Bacteroides* spp., *Staphylococcus aureus* и др.), которые продуцируют β-лактамазы и, соответственно, разрушают природные пенициллины и аминопенициллины [15–16]. Поэтому у пациентов, недавно получавших β-лактамы антибиотики, а также в случае рецидивирования тонзиллофарингита, в современных руководствах рекомендуется назначение препаратов, которые устойчивы к действию β-лактамаз, — ингибиторозащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов, а в отдельных случаях — линкозамидов [9–12].

Дополнительным фактором, ограничивающим применение пенициллина при тонзиллофарингите, является возможная аллергическая реакция на данный препарат, которая по данным различных исследований составляет от 1% до 20% слу-

чаев [17]. В случае аллергии на пенициллин рекомендуется применение макролидов или линкозамидов [9–11].

Суммированные рекомендации по антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите в современных руководствах можно представить в виде алгоритма (табл. 2).

Данный алгоритм основывается на двух основных факторах, определяющих выбор антибиотика. Однако в научной литературе представлены данные еще о ряде факторов, влияющих на эффективность антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита. В частности, показано, что эффективность антибактериальной терапии зависит от частоты носительства штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы, в целом в популяции, а не только у больных тонзиллофарингитом. В исследовании, проводившемся в течение года, была проанализирована по месяцам эффективность амоксициллина при стрептококковом тонзиллофарингите у детей и частота выявления в ротоглотке у здоровых детей штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы. Частота неудач при использовании амоксициллина в течение года колебалась от 8% до 32%, и при этом прослеживалась очевидная корреляция с частотой носительства штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы (рис. 1) [18].

В качестве одной из возможных причин неэффективности пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите рассматривается подавление пенициллинами α-гемолитических стрептококков, которые являются представителями нормальной микрофлоры ротоглотки и препятствуют колонизации БГСА [19].

Немаловажным фактором, определяющим выбор антибактериальной терапии при тонзиллофарингите, является трудность дифференциальной диагностики по клиническим данным между стрептококковым тонзиллофарингитом и инфекционным мононуклеозом. Использование аминопенициллинов при инфекционном мононуклеозе приводит у подавляющего большинства пациентов (75–100%) к развитию токсической пятнистопапулезной сыпи (так называемая «ампициллиновая сыпь») [20]. В исследовании нежелательных реакций на антибактериальные препараты, включавшем анализ около 20 тысяч случаев применения антибиотиков, было установлено, что применение амоксициллина при инфекционном мононуклеозе увеличивает вероятность появления сыпи в 58 раз [21].

Учитывая названные дополнительные факторы, влияющие на выбор антибактериального препарата, большой интерес

представляет применение цефалоспоринов в лечении стрептококкового тонзиллофарингита у детей. Препараты данной группы устойчивы к действию многих β-лактамаз [20], они оказывают меньшее по сравнению с пенициллинами влияние на α-гемолитические стрептококки, что способствует более эффективной эрадикации БГСА [22, 23].

Данные 35 доказательных клинических исследований (более 7000 пациентов), оценивавших эффективности различных цефалоспоринов при стрептококковом тонзиллофарингите у детей, были обобщены в метаанализе. В анализированных исследованиях сравнивался 10-дневный курс перорального цефалоспорины 1–3 поколения и перорального пенициллина. Данные метаанализа показали, что цефалоспорины значительно превосходят пенициллин по клинической и микробиологической эффективности ($p < 0,00001$) (рис. 2) [24].

Одним из препаратов, показавших существенно большую эффективность, чем пенициллин, является пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании было проведено сравнение эффективности и безопасности 10-дневных курсов цефиксима и пенициллина у 154 детей от 2 до 12 лет со стрептококковым тонзиллофарингитом. Клинический эффект был достигнут у всех пациентов. Микробиологическая эффективность составила 83% для группы детей, получавших цефиксим, и 77% — для группы детей, получавших пенициллин. Нежелательные явления в обеих группах были единичными [25]. В аналогичном рандомизированном исследовании, включавшем 110 детей со стрептококковым тонзиллофарингитом, микробиологическая эффективность цефиксима была существенно выше, чем у пенициллина, — 94% против 77% ($p < 0,05$) [26].

При стрептококковом тонзиллофарингите важно не только обеспечить выздоровление пациента от инфекционного заболевания, но и предотвратить развитие поздних осложнений и распространение инфекции. Поэтому целью антибактериальной терапии является эрадикация возбудителя. Проведенные исследования показали, что высокий уровень эрадикации достигается при использовании 10-дневного курса лечения пенициллином. Такая же длительность курса лечения рекомендуется и при использовании большинства других антибиотиков [10, 27]. Установлено, что в случае нарушения назначенной врачом длительности курса лечения пенициллином эффективность терапии при стрептококковом тонзиллофарингите снижается в среднем на 20% [28]. Еще более 50 лет назад были проведены исследования, которые показали, что назначенный 10-дневный курс лечения не выполняют подавляющее большинство больных. В одном исследовании было показано, что только 46% детей с тонзиллофарингитом продолжают получать пенициллин на 3-й день терапии, 31% — на 6-й день и 8% — на 9-й день [29]. В аналогичном исследовании показатели были лучше: 81% пациентов принимали пенициллин на 5-й день лечения и 56% — на 9-й день. Авторы изучили факторы, которые влияют на выполнение рекомендаций врача. Было показано, что длительность курса терапии не зависела от возраста и пола ребенка, оцененной врачом тяжести заболевания и длительности сохранения симптомов. Одновременно было установлено, что на длительность лечения влияли оценка матерью тяжести состояния ребенка, назначение терапии врачом, длительно наблюдающим ребенка, или другим врачом, а также отношение матери к врачу [30].

Учитывая низкую комплаентность при 10-дневном курсе антибактериальной терапии тонзиллофарингита, а также неодинаковую эффективность различных антибиотиков, большой интерес представляют клинические исследования эффек-



Рис. 1. Частота неудач терапии амоксициллином при тонзиллофарингите у детей и частота выделения штаммов бактерий, продуцирующих β-лактамазы, у здоровых детей в течение года (%) [18]

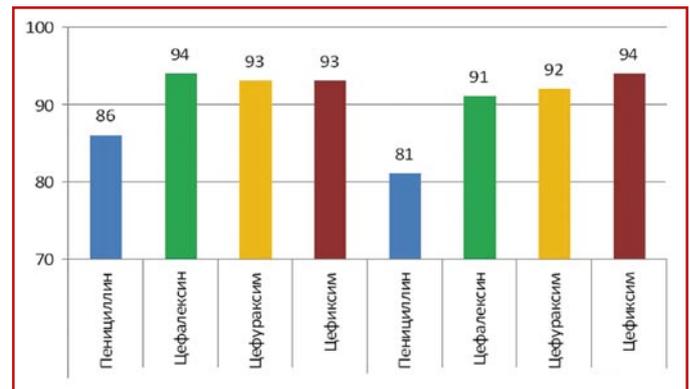


Рис. 2. Сравнительная эффективность цефалоспоринов и пенициллина при стрептококковом тонзиллофарингите у детей (%) [24]

тивности сокращенных курсов лечения стрептококкового тонзиллофарингита. В ряде исследований было показано, что 6-дневный курс амоксициллина, 4–5-дневный курс цефалоспоринов и 5-дневный курс азитромицина сопоставимы по эффективности с 10-дневным курсом пенициллина. При этом отмечен ряд преимуществ коротких курсов: более высокая комплаентность, меньшая частота нежелательных эффектов, лучшее отношение родителей пациента к лечению, снижение стоимости лечения [31]. В 2009 г. был опубликован систематический обзор Кокрановского сотрудничества, в котором проведено сравнение эффективности при остром стрептококковом тонзиллофарингите у детей коротких курсов антибактериальной терапии по сравнению с 10-дневным курсом пенициллина. В обзоре проанализированы 20 исследований, включавших более 13000 пациентов. Короткие курсы более эффективных антибиотиков характеризовались более быстрым прекращением лихорадки и боли в горле. По частоте рецидивов тонзиллофарингита 10-дневный курс пенициллина и короткий курс других исследованных антибактериальных препаратов не имели достоверных отличий [32].

Одним из препаратов, эффективность короткого курса которого доказана при стрептококковом фарингите, также является цефиксим. В рандомизированном исследовании, включавшем 160 детей со стрептококковой ангиной, сравнивалась эффективность 5-дневного курса цефиксима и 10-дневного курса пенициллина. Клиническая эффективность была достигнута у 96% пациентов, которые лечились цефиксимом, и у 97,4% пациентов, получавших пенициллин, эрадикация БГСА достигнута соответственно у 82,8% и 88,2% детей. В течение 4 недель после окончания лечения рецидивы заболевания отмечены

у 6 пациентов, получавших цефиксим, и у 8 пациентов, получавших пенициллин. В целом достоверных отличий результатов лечения в исследуемых группах не выявлено, что позволило авторам сделать вывод о сопоставимой эффективности короткого курса цефиксима и стандартного курса пенициллина [33]. Важной фармакокинетической особенностью цефиксима является относительно длительный период полувыведения, который позволяет принимать препарат 1 раз в сутки [34], что способствует повышению приверженности к лечению.

В нашей клинике был обобщен опыт применения цефиксима (Супракс®) с оценкой клинической эффективности и безопасности в качестве препарата эмпирической терапии при инфекции дыхательных путей у детей в возрасте от 1 до 12 лет, в том числе у пациентов с острым тонзиллитом и обострением хронического тонзиллита. У всех детей с тонзиллитом была отмечена быстрая положительная динамика. В целом в исследовании была отмечена хорошая переносимость цефиксима — у 8,3% больных отмечены нежелательные явления в виде легкой диареи, которая не требовала отмены препарата [34].

Цефалоспорины III поколения для перорального применения цефиксим обладает высокой активностью в отношении многих клинически значимых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Хорошая биодоступность препарата после приема внутрь (около 50%) позволяет создать высокую сыровоточную концентрацию и эффективные концентрации в тканях. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности цефиксима при тонзиллофарингите, препарат входит в Стандарт Министерства здравоохранения Российской Федерации по оказанию первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите у детей и взрослых в амбулаторных условиях [35]. На российском фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат цефиксима — Супракс®, который выпускается в виде гранул для приготовления суспензии, диспергируемых таблеток и капсул, что дает возможность использовать его у детей начиная с раннего возраста. ■

Литература

1. *Bisno A. L.* Acute pharyngitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, № 3, p. 205–211.
2. *Linder J. A., Bates D. W., Lee G. M., Finkelstein J. A.* Antibiotic treatment of children with sore throat // *JAMA.* 2005. Vol. 294, № 18, p. 2315–2322.
3. *Schroeder B. M.* Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 67, № 4, p. 883–4.
4. *Spinks A. B., Glasziou P. P., Del Mar C. B.* Antibiotics for sore throat // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 18. CD000023.
5. *Maizja A., Letrilliart L., Colin C.* Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study // *Presse Med.* 2012. Vol. 41, № 4, p. 195–203.
6. *Дронов И. А., Тенне Н. А.* Роль экспресс-диагностики в выборе рациональной терапии тонзиллофарингита у детей // *Доктор.Ру.* 2012, № 9, с. 43–48.
7. *Шпынев К. В., Кречикова О. И., Кречиков В. А., Козлов П. С.* *Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам // *КМАХ.* 2007. Т. 9, № 2, с. 104–119.
8. *Kozlov R., Sivaja O.* Antimicrobial resistance of *S. pyogenes* in Russia: results of prospective multicentre study PEHASus — 17 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, 31 Mar — 04 Apr 2007. Abstract number: 1733_255.
9. *Баранов А. А., Богомильский М. Р., Волков И. К.* и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике: практические рекомендации // *КМАХ.* 2007. Т. 9, № 3, с. 200–210.
10. *Насонова В. А., Белов Б. С., Страчунский Л. С.* и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // *КМАХ.* 1999. Т. 1, с. 78–82.
11. *Gerber M. A., Baltimore R. S., Eaton C. B.* et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics // *Circulation.* 2009. Vol. 119, p. 1541–1551.
12. *Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M. Jr.* et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 35, № 2, p. 113–125.
13. *Gastanaduy A. S., Kaplan E. L., Huwe B. B.* et al. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis // *Lancet.* 1980. Vol. 6, № 2, p. 498–502.
14. *Pichichero M. E., Marsocci S. M., Murphy M. L.* et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999. Vol. 153, № 6, p. 624–628.
15. *Brook I.* The role of beta-lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection // *Rev. Infect. Dis.* 1984. Vol. 6, № 5, p. 601–607.
16. *Pichichero M. E.* Empiric antibiotic selection criteria for respiratory infections in pediatric practice // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997. Vol. 16, Suppl 3, p. 60–64.
17. *Pichichero M. E.* A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115, № 4, p. 1048–1057.
18. *Brook I., Gober A. E.* Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria // *Acta Paediatr.* 2008. Vol. 97, № 2, p. 193–195.
19. *Roos K., Grahn E., Holm S. E.* Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis // *Scand. J. Infect. Dis.* 1986. Vol. 18, № 4, p. 313–319.
20. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Современная антимикробная химиотерапия. Рук-во для врачей. М.: Боргес, 2002. 432 с.
21. *Van der Linden P. D., van der Lei J., Vlug A. E., Stricker B. H.* Skin reactions to antibacterial agents in general practice // *J. Clin. Epidemiol.* 1998. Vol. 51, № 8, p. 703–708.
22. *Brook I., Foote P. A.* Effect of penicillin or cefprozil therapy on tonsillar flora // *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. Vol. 40, № 5, p. 725–728.
23. *Brook I., Foote P. A.* Efficacy of penicillin versus cefdinir in eradication of group A streptococci and tonsillar flora // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49, № 11, p. 4787–4788.
24. *Casey J. R., Pichichero M. E.* Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113, № 4, p. 866–882.
25. *Adam D., Hostalek U.* Effectiveness and tolerance of cefixime in comparison with penicillin V in bacterial pharyngitis and tonsillitis in children // *Klin. Padiatr.* 1994. Vol. 206, № 1, p. 26–29.
26. *Block S. L., Hedrick J. A., Tyler R. D.* Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992. Vol. 11, № 11, p. 919–925.
27. *Pichichero M. E.* The Importance of Bacteriologic Eradication in the Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis // *Clin. Pediatr.* 2007. Vol. 46, p. 3–16.
28. *Green J. L., Ray S. P., Charney E.* Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin // *J. Pediatr.* 1969. Vol. 75, № 2, p. 292–294.
29. *Bergman A. B., Werner R. J.* Failure of children to receive penicillin by mouth // *Engl. J. Med.* 1963. Vol. 268, p. 1334–1338.
30. *Charney E., Bynum R., Eldredge D.* et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice // *Pediatrics.* 1967. Vol. 40, № 2, p. 188–195.
31. *Brook I.* Antibacterial therapy for acute group a streptococcal pharyngotonsillitis: short-course versus traditional 10-day oral regimens // *Paediatr. Drugs.* 2002. Vol. 4, № 11, p. 747–754.
32. *Altamimi S., Khalil A., Khalawi K. A.* et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 21, № 1. CD004872.
33. *Adam D., Hostalek U., Tröster K.* 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V // *Klin. Padiatr.* 1996. Vol. 208, № 5, p. 310–313.
34. *Тенне Н. А., Дронов И. А., Малявина У. С., Афонина Е. Ю.* Применение цефиксима для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей // *Педиатрия.* 2010, № 6, с. 108–113.
35. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1205 н от 20.12. 2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите».



СУПРАКС®

цефексим

**Пероральный
цефалоспорин III поколения**

Дети¹

- Инфекции дыхательных путей / ЛОР-органов
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей у детей

1. Адаптировано, инструкции по медицинскому применению препарата Супракс®, гранул для приготовления суспензии (ПН013023/02-010610), препарата Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10-250610)



Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Накула

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Преждевременное половое развитие является частым нарушением полового созревания у детей и по своей этиологии и патогенезу является гетерогенным заболеванием. В статье обобщены современные данные о причинах нарушения становления гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений, вызывающих преждевременное половое развитие. Приведена классификация диагностики и лечения этой патологии.

Ключевые слова: дети, половые гормоны, преждевременный пубертат.

Abstract. Precocious sexual development is the frequent violation of puberty in children and in their etiology and pathogenesis is a heterogeneous disease. The article summarizes the current data on the causes of violations of formation of the hypothalamic-pituitary-gonadal relationships cause premature sexual development. A classification of diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: children, sex hormones, premature puberty.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 11, 2013 г.

Ложное ППР

Под ложным или ЛГ-РГ-независимом ППР понимают развитие вторичных половых признаков, связанных с автономной избыточной продукцией стероидов надпочечниками и гонадами. Наиболее частой причиной этой формы ППР является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Реже — гормонально активные опухоли, исходящие из вышеназванных органов, а также опухоли, секретирующие ХГЧ (хорионэпителиомы, гепатомы, тератомы).

Врожденная дисфункция коры надпочечников — группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Главное звено патогенеза — нарушение синтеза кортизола и/или альдостерона. Постоянный дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), что служит причиной гиперплазии коры надпочечников, продуцирующей избыточное количество андрогенов.

В подавляющем числе случаев встречается дефицит фермента 21-гидроксилазы, в 10 раз реже — дефицит 11 β -гидроксилазы. В настоящее время обнаружены многочисленные точеч-

ные мутации генов, определяющие тот или иной дефицит, коррелирующий с клиникой глюко- и минералокортикоидной недостаточностью и выраженной вирилизацией.

При рождении наружные половые органы девочек имеют гетеросексуальное строение: различная степень гипертрофии клитора, сращенные большие половые губы напоминают мошонку, образуя единое мочепооловое отверстие у основания клитора (урогенитальный синус).

Формирование наружных половых органов у мальчиков проходят по изо-сексуальному типу: половой член увеличен, мошонка морщиниста и пигментирована, рано появляется эрекции. В первые годы жизни, вследствие анаболического действия андрогенов, дети быстро растут, у них развивается скелетная мускулатура, грубеет голос, появляется оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях. У лиц обоего пола значительно ускоряется дифференцировка скелета.

При дефиците альдостерона болезнь протекает остро. Заболевание проявляется с первых недель после рождения и представляет серьезную угрозу для здоровья. Клинически это форма характеризуется рвотой, дегидратацией, снижением артериального давления (АД). В крови снижается количество натрия и повышается калий, уровень ренина высокий.

При дефиците 11 β -гидроксилазы наряду с вышеописанными симптомами выявляется повышение АД, которое может осложнить течение заболевания. У девочек в препубертате и пубертате отсутствуют вторичные женские половые признаки и менструации.

В крови уровень ренина снижен, а натрия — может быть повышен.

Гормональная диагностика основывается на определении уровня 17-гидроксипрогестерона. При 21-гидроксилазной недостаточности он многократно превышает нормальные показатели. У больных с дефицитом 11 β -гидроксилазы повышение 17-гидрооксипрогестерона меньше.

Основной задачей лечения является подавление избыточной продукции АКТГ. С этой целью проводят подбор глюкокортикоидов или совместно с минералкортикоидами [11].

Синдром Ван-Вика–Громбаха встречается у детей с длительно не диагностированным первичным гипотиреозом. К моменту появления симптомов ППР дети имеют классическую картину тяжелого гипотиреоза: хондродистрофическое телосложение, значительное отставание в росте, мышечную гипотонию, низкий грубый голос, задержку психомоторного развития.

Диагноз подтверждался низкими уровнями тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) и резким повышением содержания тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

У девочек первыми признаками ППР являются увеличение молочных желез, у некоторых с лактореей, появление менархе. Аденокарцинома (лобковая и аксиллярная оволосение) нехарактерно. У всех больных выявляются высокие показатели пролактина, что касается гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), то они умеренно увеличивались. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза во всех случаях визуализируется поликистоз яичников.

Особенностью клиники ППР у мальчиков с этим синдромом является умеренное увеличение тестикул со слабой андрогенизацией организма, что соответствует умеренному повышению уровня тестостерона.

У обоих полов костное созревание отставало от биологического возраста.

Заместительная терапия тиреоидными препаратами вызывает обратное развитие симптомов ППР.

Андрогенсекретирующие опухоли надпочечников (андростеромы) относятся, как правило, к аденокарциномам. У детей встречаются редко. В раннем подростковом возрасте частота аденокарцином увеличивается у детей с синдромом Видемана–Беквита (висцеромегалия, макроглоссия, гемигипертрофия) и синдромом Ли–Фраумени (множественные злокачественные новообразования).

У детей с аденокарциномами выявлена аномальная экспрессия онкомаркеров и снижение экспрессии факторов, подавляющих рост опухоли, гены которых локализованы на длинном плече 11-й хромосомы. Аномалии этой хромосомы выявляются у большинства больных с аденокарциномой.

У мальчиков наблюдается клиническая картина по типу изосексуального полового развития: увеличивается мышечная масса, скорость роста, появляется вторичное оволосение, эрекции, изменяется тембр голоса. Однако объем тестикул не увеличивается.

У девочек обнаруживаются признаки вирилизации: активизируются апокриновые железы (потовые, сальные, волосяные фолликулы), увеличивается масса тела за счет мышечной ткани, гипертрофируется клитор. У мальчиков и девочек рост ускоряется.

Эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников (кортикоэстрома) у детей встречаются очень редко. У девочек в этом случае они протекают по типу изосексуального ППР, а у мальчиков в клинике ведущим симптомом является гинекомастия.

При исследовании гормонального профиля характерно увеличение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) и ювенильные уровни ЛГ и ФСГ. В некоторых случаях увеличивается концентрация тестостерона, эстрадиола. В диагностике опухоли надпочечников применяется УЗИ.

Стероидсекретирующие опухоли гонад в детском возрасте встречаются нечасто. У девочек старшего возраста обнаруживаются арренобластомы (злокачественные опухоли), располагающиеся в корковом слое или воротах яичника. Недифференцированные опухоли обладают более выраженным вирилизующим действием, в то время как дифференцированные оказывают как слабо выраженное маскулинизирующее, так и феминизирующее влияние. Гранулезоклеточная опухоль яичников, чаще доброкачественного генеза, секретирует большое количество эстрогенов, вызывая ППР по изосексуальному типу. Избыток эстрогенов вызывает менструальный синдром — от скудных кровянистых выделений до обильных, пигментацию ареол, уплотнение железистой ткани, гипертрофию и отечность вульвы. Количество эстрадиола резко увеличено при допубертатных показателях ЛГ и ФСГ.

У мальчиков редко встречаются лейдигомы, секретирующие тестостерон. Это доброкачественная опухоль, которая поражает одно яичко. Внешне оно увеличено, бугристое, плотной консистенции. Синдром андрогенизации развивается быстро.

Сертолиома — новообразование, содержащее клетки Сертоли. В этом случае повышается выброс в кровь эстрадиола, который формирует гинекомастию у мальчиков, ускоряет рост и костное созревание.

Уровень гонадотропных гормонов при обеих опухолях тестикул соответствует возрасту детей [12].

Фолликулярные кисты яичников — частая причина ППР у девочек. Однако они обнаруживаются и у здоровых девочек в препубертатном периоде. Диаметр этих кист от 0,5 до 1,5 см. Наличие кисты в яичниках не является признаком патологии. Но в некоторых случаях кистозная ткань начинает преждевременно и избыточно продуцировать эстрадиол. Как правило, эти кисты имеют размер 3–4 см. Фолликулярные кисты могут сопровождаться нерегулярными скудными сукровичными выделениями из половых путей, гипер-

трофией и отечностью кожи вульвы, увеличением складчатости влагалища, умеренной пигментацией и набуханием сосков. Размеры матки и костное созревание соответствуют паспортному возрасту. Причиной, вызывающей формирование и персистенцию фолликулярных кист, может быть транзиторный подъем гонадотропинов (в основном ФСГ). Кисты яичника обнаруживаются при УЗИ малого таза. В большинстве случаев фолликулярные кисты через 1,5–2 месяца самопроизвольно регрессируют и клиника ППР исчезает. Хирургическому лечению подлежат кисты больших размеров или протекающих с осложнениями [13].

Неполные формы ППР

Преждевременное изолированное телархе (ПТ) — увеличение молочных желез у девочек — является наиболее часто встречаемым доброкачественным вариантом ППР. В большинстве случаев наблюдается в возрасте 6–24 месяцев у девочек, находящихся на грудном вскармливании, у маловесных и недоношенных. Реже обнаруживаются после достижения 3-летнего возраста.

Причиной увеличения молочных желез считается высокий уровень гонадотропных гормонов (особенно ФСГ). Пиковая концентрация ФСГ после рождения сохраняется до 6 месяцев и затем медленно начинает снижаться к 2–3 годам. В дошкольном возрасте у таких пациенток в яичниках выявляются фолликулы, достигающие размеров как у взрослых женщин. Некоторые авторы это связывают с дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы. ФСГ активирует фермент ароматазу, что приводит к усиленной выработке эстрогенов из тестостерона в гранулезной ткани фолликула. Другими причинами изолированного телархе могут быть периодические выбросы эстрогенов либо повышенная чувствительность рецепторного аппарата молочных желез к эстрогенам.

Увеличенные молочные железы пальпируются с одной или двух сторон. У части девочек отмечается умеренная эстрогенизация вульвы. Другие вторичные половые признаки отсутствуют.

При изолированном телархе скорость роста не нарушается (5–6 см в год), костный возраст соответствует хронологическому. Чаще всего процесс регрессирует самостоятельно и не требует медикаментозного вмешательства, но в то же время появившееся телархе

может быть первым признаком истинного или ложного ППР, поэтому всех девочек с телархе необходимо повторно обследовать (не реже 2 раз в год).

Если телархе сочетается с ускорением костного возраста, но при этом нет никаких других признаков преждевременного полового развития, это состояние оценивается как промежуточная форма ППР и требует более тщательного наблюдения (ежеквартально) с контролем УЗИ яичников, костного возраста.

Преждевременное адренархе (ПА) — это появление изолированного оволосения на лобке и/или подмышками у девочек до 8 лет, а у мальчиков до 9 лет. Чаще встречается у девочек в возрасте 6–8 лет. ПА может быть вариантом нормы, учитывая, что созревание сетчатой зоны коры надпочечников начинается с 6 лет. В то время как секреция гонадолиберина, ответственных за начало пубертата, запускается позже. Причиной пубертатного оволосения является увеличение выработки надпочечниками дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его ДГЭА-С, а также дельта-4-андростендиона — предшественников тестостерона, которые стимулируют лобковое и подмышечное оволосение. У девочек ПА может быть связано с избыточной периферической конверсией тестостерона в дигидротестостерон (повышенная активность ароматазы). При отсутствии других признаков андрогенизации организма — ускорение роста, созревания скелета, допубертатных размеров матки и яичников, а у мальчиков тестикул, нормальных показателей тестостерона и умеренно увеличенных ДГЭА-С, прогноз благоприятный и половое развитие не отклоняется от нормы.

Однако у некоторых детей ПА может быть спровоцировано избыточной продукцией АКТГ (гидроцефалия, менингиты и др.). Появляется все больше доказательств связи ПА с неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) и, в частности, дефицита активности фермента 21-гидроксилазы и реже 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы.

При наличии вирилизирующего заболевания появляются клинические признаки андрогенизации: у девочек — гипертрофия клитора, высокая задняя спайка промежности, гирсутизм, развитие мышечной системы; у мальчиков — изменение голоса, увеличение полового члена, активация сальных

и потовых желез. У таких детей наблюдается ускорение роста и костного возраста.

Девочки с преждевременным адренархе должны находиться в группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников. Этой группе больных требуется корригирующая терапия глюкокортикоидами [14].

Дифференциальная диагностика

Первичная диагностика основывается на тщательном сборе анамнеза и оценки степени полового развития ребенка согласно классификации Таннера–Маршала. Ранний пубертат у мужчин в семье по материнской и отцовской линии характерен для тестостоксикоза. Наличие в семье братьев с ППР или сестер с симптомами вирилизации чаще встречается при ВДКН.

Из анамнеза следует выяснить время появления вторичных половых признаков, быстрота их прогрессирования. У девочек оценивается степень развития молочных желез и ареолы, состояние кожи, наружных гениталий, наличие кровянистых выделений.

У мальчиков — степень маскулинизации, наличие оволосения на лобке и подмышками, степень изменения наружных гениталий (размеры пениса, тестикул).

У обоих полов оценивают показатели роста с подсчетом коэффициента стандартного отклонения (SD).

Раннее начало заболевания и быстрое нарастание симптомов типично для тестостоксикоза и гипоталамической гамартотомы. Клинические симптомы гипотиреоза, сочетающиеся с ППР, позволяют предположить синдром Ван-Вика–Громбах.

При указании в анамнезе на врожденные аномалии ЦНС, травмы, воспаления — следует подумать о церебральной форме ППР.

Исследование костного возраста (рентгенограмма кисти), более чем другой показатель, коррелирующий со стадией полового развития ребенка, является обязательным для оценки степени ППР. Если костный возраст опережает паспортный более чем на 2 SD, это свидетельствует об избытке половых стероидов. Значительное ускорение костного созревания характерно при центральных формах ППР, а также андрогенсекретирующих опухолях надпочечников, ВДКН. При изолированных формах ППР (преждевре-

менное телархе и адренархе) костный возраст соответствует хронологическому.

Опухолевый вариант церебрального ППР исключают с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти методы исследования входят в обязательный стандарт плана обследования.

УЗИ тазовых органов следует проводить всем девочкам с подозрением на ППР. Размеры яичников и матки должны быть сопоставимы с уровнем половых гормонов. Двустороннее увеличение яичников — достоверный признак центральной формы ППР.

Структура яичников, диаметр фолликулов, соотношение дна и шейки, длины матки и эндометрия являются важными оценочными параметрами, но многие эксперты считают, что они не являются определяющими в дифференциальной диагностике между ПТ и центральными формами ППР. Яичники могут быть асимметрично увеличены у девочек с периферическими формами ППР [15].

У мальчиков для выявления объемных образований надпочечников предпочтительнее применение МРТ или КТ.

Для уточнения формы ППР определяют уровни гонадотропных гормонов, эстрогенов и андрогенов. Уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола отражают состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, концентрация ДГЭА и ДГЭА-С — секреторную активность надпочечников.

Для дифференциальной диагностики между центральной и ложной формами ППР во всех случаях следует провести функциональную пробу с ЛГ-РГ. При истинном ППР проба с Диферелином вызывает пубертатный ответ ЛГ и ФСГ. У детей с периферическими формами ППР гонадотропины не реагируют на стимуляцию.

Повышение ДГЭА-С характерно для преждевременного адренархе. Избыток надпочечниковых андрогенов возможен при вирилизирующих формах ВДКН, опухолях надпочечников и яичников [16].

Опухолевая причина ППР требует проведения исследования на наличие АФП, бета-ХГЧ, РЭА.

Лечение

Основная цель лечения ППР — это устранение клинических симптомов заболевания, нормализация секреции стероидных гормонов, ускоряющих

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ – универсальный крем-эмолянт

- увлажняет
- восстанавливает кожный барьер
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

- релипидирует кожу
- восстанавливает кожный барьер
- интенсивно увлажняет и смягчает
- обладает насыщенной текстурой
- моментально возвращает коже комфорт

КСЕМОЗ СИНДЕТ – пенящийся
гель-крем без мыла

- мягко очищает и смягчает кожу
- защищает от сухости кожи,
вызванной жесткой водой

**КСЕМОЗ
КРЕМ ДЛЯ ЛИЦА**

- успокаивает
- интенсивно увлажняет
- восстанавливает кожный
барьер

Высокотехнологичная
формула



ω-3 - керамиды, ω-6 - керамиды
Фитостеролы

URIAGE
EAU THERMALE

Source of Care



Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ»
www.afarm.ru

костное созревание и закрытие зон роста для достижения социально приемлемого роста.

Лечение истинного ППР предполагает блокирование импульсной секреции ЛГ-РГ. Показанием к назначению синтетических аналогов гонадолиберина является ранний возраст и быстрая динамика костного созревания. При медленно прогрессирующем заболевании следует осторожно подходить к данному лечению.

В России прошел клиническую апробацию препарат трипторелин. Препарат вводится внутримышечно, кратность введения 1 раз каждые 28 дней. Детям весом менее 20 кг — 1,875 мг, более 20 кг — 3,75 мг.

Нормализация уровня ФСГ отмечается через 3 недели, уменьшение размеров тестикул и матки с 6-го месяца лечения. Торможение скорости роста и скелетного созревания наблюдается к концу 1-го года лечения. Улучшается ростовой прогноз. Препарат хорошо переносится больными. В ходе лечения необходим постоянный контроль изменения костного возраста, скорости роста, коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста [17].

Данные подтверждают целесообразность медикаментозного изолированного телархе на фоне сниженной функции щитовидной железы, при синдроме Ван-Вика–Громбаха показана заместительная гормональная терапия тиреоидными гормонами. Критерием адекватности лечения служат нормальные показания ТТГ и свободного Т4.

При синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева патогенетическая терапия не разработана. В случаях частых массивных кровотечений возможно применение ципротерона в суточной дозе 70–100 мг. Препарат оказывает антипролиферативное влияние на эндометрий, что приводит к прекращению менструаций. Для снижения гиперэстрогемии используют ингибитор ароматазной активности — тестостерон в дозе 20–40 мг/кг в сутки или тамоксифен, блокирующий рецепторы к эстрогенам.

Тактика лечения тестостоксикоза предполагает назначение, во-первых, медроксипрогестерона (торможение синтеза тестостерона), во-вторых, кетоканазола (торможение синтеза гормонов половых желез и надпочечников) или комбинацию тестостерона и спиронолактона (ингибирование ароматазы и блокада рецепторов андрогенов). Кетоканазол назначается в дозе

30 мкг/кг в сутки *per os*. Применение препарата может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью и нарушением функции печени. При позднем начале лечения, при костном возрасте, достигшем 12–13 лет, может развиваться картина истинного ППР, в этом случае проводится терапия синтетическими аналогами ЛГ-РГ [10].

Функциональные кисты яичников в большинстве случаев подвергаются самостоятельному обратному развитию в течение четырех месяцев. При образовании фолликулярных кист внутриутробно или у новорожденных девочек лечение обычно не проводится. Резекция яичника или лапароскопическое вылущивание с ушиванием стенок проводится при обнаружении кист диаметром более 8 см.

Хирургические методы лечения применяют у детей с ППР, развивающимся на фоне гормонально активных опухолей надпочечников, яичников, объемных образований ЦНС, однако у части больных удаление новообразований не приводит к регрессу ППР. Гипоталамическую гамартому удаляют только по строгим нейрохирургическим показаниям. При наличии очаговой и общемозговой симптоматики проводится соответствующее виду опухоли оперативное вмешательство или лучевая терапия. Необходимо помнить, что лучевое воздействие на область дна 3-го желудка может провоцировать ППР [10]. По этой причине такие дети должны постоянно наблюдаться у эндокринолога. В случаях, когда ведущим клиническим проявлением заболевания являются только симптомы ППР, возможно проведение только консервативного лечения.

У девочек с гетеросексуальным преждевременным половым созреванием на фоне ВДКН при необходимости проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов. Пенисообразный или гипертрофированный клитор рекомендуют резецировать сразу после установления диагноза независимо от возраста ребенка [17].

Дальнейшее ведение больных

Всех детей с диагнозом преждевременного полового созревания следует постоянно наблюдать (не реже 1 раза в 3–6 мес) до начала и на протяжении всего периода физиологического пубертата. Лечение истинного ППР

трипторелином проводят непрерывно до начала пубертата, так как прекращение введения его вызывает возобновление болезни. Исследование костного возраста контролируют с любой формой ППР один раз в год. ■

Литература

1. Prete G., Couto-Silva A., Trivin. C. et al. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors // PMC. 2008.
2. Кобозева Н. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А. Гинекология детей и подростков. СПб, 1988. 295 с.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
4. Jospe N. Precocious Puberty. MD, 2012. www.merckmanuals.com.
5. Kotwal N., Yanamandra U., Menon A. S. et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl // PMC. 2012.
6. Upreti V., Bhansali A., Mukherjee K. K. et al. True precocious puberty with vision loss // PMC. 2009.
7. Pagon R. A., Adam M. P., Bird T. D. et al. GeneReviews™, Russell-Silver Syndrome. University of Washington, Seattle, 1993–2013.
8. Stephen M. D., Zage P. E., Waguespack S. G. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations // PMC. 2011.
9. Berberoglu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009, June, 1 (4): 164–174.
10. Петеркова В. А., Семичева Т. В., Горельшев С. К., Лозовая Ю. В. Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 2013. 40 с.
11. Лоу Л., Вонг К. Преждевременное половое развитие мальчиков. www.urolog.kz.
12. Ли П. Преждевременное половое развитие девочек. www.urolog.kz.
13. Faizah M. Z., Zuhani A. H., Rahmah R. et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings // PMC. 2012.
14. Семичева Т. В. Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные, молекулярно-генетические аспекты. Дис. док. мед. наук. М., 1998.
15. Bajpai A., Menon P. S. N. Contemporary issues in precocious puberty // PMC. 2011.
16. Reisch N., Hogler W., Parajes S. et al. A diagnosis not to be missed: Non-classic steroid 11β-hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism // PMC. 2013.
17. Precocious puberty By Mayo Clinic staff. 2011. www.mayoclinic.com.

Энтеросорбционная терапия острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей раннего возраста

С. Е. Чашина*,¹, кандидат медицинских наук
Е. В. Старцева**

* ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, Екатеринбург

** МБУ ДГБ № 15, Екатеринбург

Резюме. Исследована клиническая эффективность энтеросорбционной терапии при бактериальных кишечных инфекциях с инвазивным типом диареи. Включение фитосорбента Мукофальк® в патогенетическое лечение 45 детей с бактериальными кишечными инфекциями приводило к сокращению длительности инфекционного токсикоза, диареи и гемоколита. Клиническая эффективность препарата Мукофальк® подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу и Б. А. Рейсу, улучшением копрологических данных.

Ключевые слова: бактериальные кишечные инфекции, дети, гемоколит, фитосорбент, патогенетическая терапия.

Abstract. Clinical efficiency of therapy for bacterial enteric infection with invasive type of diarrhea was studied. Turning Mukofalk® (phytosorbents) in pathogenic treatment 45 children with bacterial intestinal infections lead to a reduction duration of infectious toxicity, diarrhea and hemocolitis. Clinical efficiency Mukofalk® confirmed decrease leukocyte index of intoxication by J. J. Kalf-Caliph and B. A. Reys, improvement the coprologyc analyses.

Keywords: bacterial intestinal infections, children, hemocolitis, phytosorbents, pathogenetic therapy.

Несмотря на повсеместный рост в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) значимости диарей вирусной этиологии, в нашей стране до настоящего времени не потеряли своей актуальности такие бактериальные кишечные инфекции, как сальмонеллез, клебсиеллез, протеоз, энтеробактериоз и другие условно-патогенные кишечные инфекции. Введение новых диагностических методик в последние годы позволило установить значение микроорганизмов рода *Campylobacter* spp. как одной из основных причин бактериальных диарей у людей. Бактериальные кишечные инфекции характеризуются частотой их распространения, тяжестью течения, возможностью неблагоприятных исходов, в том числе длительного бактериовыделения [1]. Современные бактериальные ОКИ чаще развиваются у детей раннего возраста и дошкольников, протекают в основном по «инвазивному» типу диареи. Клетками-мишенями для инвазивной диареи являются эпителий желудка, кишечника. Проникновение энтеробактерий в кишечник сопровождается продукцией факторов патогенности, обеспечивающих адгезию, колонизацию и инвазию в эпителиальные клетки кишечника, внедрение возбудителей через собственный слой, фагоцитоз их макрофагами с развитием местных иммунологических, аллергических реакций, дисбактериоза кишечника, с резко выраженным бактериальным воспалительным процессом в толстом кишечнике, сопровождающихся деструкцией слизистой, часто с образованием эрозий и язв. В результате одним из основных клиниче-

ских проявлений бактериальных ОКИ является гемоколит. Заболевания обладают широким диапазоном клинических проявлений — от легких кишечных дисфункций до тяжелых «дизентериеподобных» форм с возможной генерализацией инфекции [2, 3]. От своевременности и адекватности назначения терапии при инвазивных диареях зависят длительность заболевания и исходы. По современным представлениям, терапия у детей должна быть комплексной и этапной с индивидуальным подходом к выбору препаратов с учетом этиологии, тяжести, фазы и клинической формы болезни, возраста ребенка и состояния макроорганизма к моменту заболевания. Учитывая рост лекарственной резистентности сальмонелл, кампилобактеров, клебсиелл к широко применяемым антибактериальным препаратам (налиндиксовая кислота, гентамицин, амикацин, цефалоспорины II поколения), а также возрастные ограничения в отношении эффективных антибиотиков (фторхинолоны, рифаксимин), одним из важных методов этиопатогенетической терапии инвазивных диарей является энтеросорбция. В многочисленных клинических исследованиях установлено, что при ОКИ инвазивного типа диареи (шигеллез, сальмонеллез и др.), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия, цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, энтеросорбенты, в отличие от антибактериальных препаратов, оказывают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [4–6]. При этом за счет сорбции и элиминации из кишечника конкурентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры энтеросорбенты не оказывают отрицательного воздействия на микробиоценоз кишечника. Большой интерес представляют фито-

¹ Контактная информация: chaschina.51@mail.ru

Таблица 1

Частота клинических симптомов в начальном периоде ОКИ с инвазивным типом диареи

Симптомы	Основная группа, % (n = 35)	Контрольная группа, % (n = 45)	p
Лихорадка	94,3	95	> 0,05
Снижение аппетита	93,0	80,0	> 0,05
Вялость	100	79,2	> 0,05
Бледность	94,2	91,7	> 0,05
Мраморность	51,4	58,3	> 0,05
Снижение диуреза	12,5	20,8	> 0,05
Рвота	14,3	62,5	< 0,05
Диарея	100	97,3	> 0,05
Гемоколит	82,9	42,2	< 0,05

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Продолжительность клинических проявлений ОКИ с инвазивным типом диареи при терапии препаратом Мукофальк®

Симптомы	Основная группа (M ± m), сутки	Контрольная группа (M ± m), сутки
Лихорадка: интенсивность длительность	38,5 ± 0,14 1,034 ± 0,12*	37,9 ± 0,2 5,35 ± 0,15
Интоксикационный синдром	2,6 ± 0,31*	5,3 ± 0,3
Диарея	2,3 ± 0,2*	12,8 ± 0,3
Гемоколит	1,7 ± 0,1	2,8 ± 0,15
Рвота	1,13 ± 0,05*	3,52 ± 0,12
Метеоризм	2,8 ± 0,1*	7,1 ± 0,13

Примечание. * p < 0,05.

сорбенты — естественные растительные препараты (пищевые волокна). Пищевые волокна являются натуральными сорбентами, которые давно применяются в клинической

практике в качестве лекарственных препаратов [7]. Один из таких препаратов — псиллиум (Мукофальк®) является источником уникальных пищевых волокон, состоящих из трех фракций: фракция А (около 25%) — нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями, являясь своего рода балластным веществом (наполнителем), обеспечивает нормализацию моторики кишечника. Активная, частично ферментируемая бактериями, гелеобразующая фракция В (55–65%) формирует матрикс, связывающий энтеротоксины и желчные кислоты. Фракция С (не более 20%) — вязкая, но быстро ферментируемая — обладает выраженными пребиотическими свойствами. Прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника, связывание микробных токсинов, продуктов метаболизма в тонкой и толстой кишке и пребиотическое действие с образованием короткоцепочечных жирных кислот (прежде всего бутирата) обеспечивает противовоспалительный эффект псиллиума (Мукофальк®). В частности, было показано, что псиллиум достоверно уменьшает частоту рецидивов при неспецифическом язвенном колите [8]. Одним из механизмов действия псиллиума является выраженное снижение рН в просвете кишечника (до 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов [9]. Согласно многочисленным исследованиям рост сальмонелл прекращается в течение двух дней при уровне рН < 4,5. Второй механизм действия заключается в непосредственной адсорбции патогенных микроорганизмов. Наличие у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии кишечных инфекций «инвазивного» типа.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности псиллиума (Мукофальк®) в комплексной терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Работа осуществлена на кафедре детских инфекционных болезней и клинической иммунологии УГМА в инфекционных отделениях МБУ ДГБ № 15 г. Екатеринбурга. Проведено

Таблица 3

Динамические изменения общих показателей крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у наблюдаемых пациентов

Показатели	До лечения		После лечения		P ₁	P ₂
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа		
Эритроциты	4,63 ± 0,05	4,58 ± 0,13	4,08 ± 0,06	4,75 ± 0,17	> 0,05	> 0,05
Гемоглобин	122,01 ± 1,14	110,4 ± 3,65	124,8 ± 1,09	102,9 ± 9,7	> 0,05	> 0,05
Лейкоциты	9,73 ± 0,5	9,25 ± 0,69	8,81 ± 0,42	9,03 ± 0,76	> 0,05	> 0,05
Эозинофилы	0,171 ± 0,04	0,291 ± 0,27	0,178 ± 0,03	0,20 ± 0,05	> 0,05	> 0,05
Нейтрофилы	4,41 ± 0,48	4,34 ± 0,48	3,25 ± 0,30	2,73 ± 0,59	> 0,05	> 0,05
Лимфоциты	4,19 ± 0,31	3,94 ± 0,51	4,55 ± 0,26	4,42 ± 0,54	> 0,05	> 0,05
Моноциты	0,72 ± 0,04	0,63 ± 0,05	0,86 ± 0,09	0,55 ± 0,07	> 0,05	> 0,05
СОЭ	20,57 ± 1,76	13,5 ± 3,69	8,86 ± 0,68	8,36 ± 0,94	< 0,05	> 0,05
ЛИИ по КК	0,9798 ± 0,08	0,91 ± 0,08	0,5135 ± 0,01	0,4 ± 0,01	< 0,05	< 0,05
ЛИИр	0,8658 ± 0,07	0,94 ± 0,1	0,5807 ± 0,02	0,45 ± 0,01	< 0,05	< 0,05

Примечание. P₁ — достоверность показателей до и после лечения у больных группы 1; P₂ — достоверность показателей до и после лечения у больных группы 2; ЛИИ по КК — лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу; ЛИИр — лейкоцитарный индекс интоксикации по Б. А. Рейсу.

клиническое наблюдение за 80 детьми в возрасте от 1 года до 3 лет с клиническими проявлениями инфекционного энтероколита с инвазивным типом диареи. В дизайн исследования вошли две группы пациентов: основная группа (n = 35), в которой дети получали псиллиум (Мукофальк®), в контрольной группе (n = 45) энтеросорбция проводилась диоктаэдрическим смектитом. Мукофальк® назначался по 1/2 порошка 2 раза в сутки в стационаре. Дети младшего возраста получали Мукофальк® в виде геля (препарат растворяли в 75–100 мл воды и выстаивали в течение 30–40 мин, образовавшееся желе давали детям с ложки), дети более старшего возраста принимали препарат в виде раствора, приготовленного ex tempore согласно инструкции.

После выписки из стационара за детьми основной и контрольной групп проводилось диспансерное наблюдение. Курс препарата Мукофальк® был продолжен в течение 14 дней в стандартной дозировке (1/2 пакета 2 раза в сутки). Через месяц после выписки было проведено контрольное бактериологическое исследование кала у детей обеих групп.

Критериями исключения исследования являлись возраст до 1 года, легкая форма заболевания, непереносимость компонентов препарата. У родителей детей основной группы перед проведением лечения было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В результате проведенных общепринятых диагностических мероприятий установлены клинические диагнозы: в основной группе сальмонеллез составил 17% случаев и кампилобактериоз — 83%, в контрольной группе в 11,1% диагностирован энтероколит, вызванный условно-патогенной микрофлорой (клебсиелла, цитробактер, кишечная палочка с гемолитическими свойствами), в 88,9% — сальмонеллез. В среднетяжелой форме заболевание протекало в 80,0% у детей 1-й и в 75,6% — 2-й группы (p > 0,05). Тяжесть состояния детей при поступлении в стационар в обеих группах была обусловлена интоксикационным синдромом (74,3% и 42,5%), эксикозом I степени (31,4% и 12,5%), гемоколитом (82,9% и 42,2%). Из анамнеза жизни установлено, что 18 детей (51,4%) основной группы и 21 ребенок из контрольной группы (46,7%) болели острой кишечной инфекцией на первом году жизни.

В ходе динамического наблюдения оценивались частота регистрации, интенсивность и длительность как общеинфекционного синдрома, так и местного воспалительного процесса с явлениями гемоколита. Интенсивность общеинфекционного синдрома оценивалась не только по клиническим проявлениям, но и на основании лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу и Б. А. Рейсу. Обследование детей через месяц после выписки из стационара позволило выявить удельный вес формирования бактерионосительства в сравниваемых группах. Кроме того, велся дневник наблюдения родителей. Статистическая обработка проведена с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0, Excel.

Результаты и обсуждение

Начальная клиническая картина заболевания в основной и контрольной группах носила схожий характер: в обеих группах отмечались острое начало, лихорадка, рвота и диарея, снижение аппетита, вялость, бледность и мраморность кожного покрова, снижение диуреза, а также примеси крови в стуле (табл. 1).

В обеих группах преобладал стул энтероколитного характера (I — 53,3%, II — 48%), что подтверждалось копрологи-

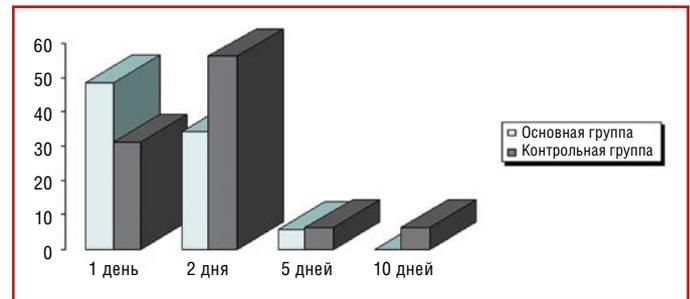


Рис. 1. Продолжительность гемоколита у детей в основной и контрольной группах

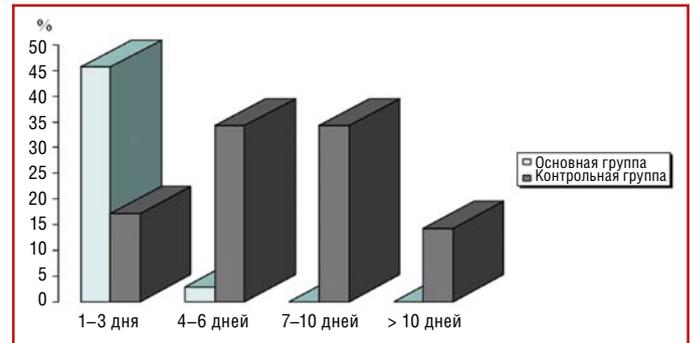


Рис. 2. Наличие патологических примесей в стуле у детей основной и контрольной групп

ческим исследованием. Гемоколит наблюдался у 29 детей основной группы и 19 — контрольной группы. Следует отметить, что при кампилобактериозе практически у всех детей отмечали гемоколит.

Большим обеих групп проводилась этиотропная терапия, преимущественно цефтриаксоном (66% и 40%) и, реже, — амикацином (11,5% и 18%). Патогенетическая терапия включала в себя регидратацию, дезинтоксикацию (77% и 78%) и энтеросорбцию (100%).

Включение препарата Мукофальк® в патогенетическую терапию инвазивных диарей позволило сократить длительность интоксикационного синдрома на 2,7 дня, лихорадки на 4,3 дня, диареи — 10,5 дней и гемоколита на 1,1 дня (табл. 2).

Общие показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу и Б. А. Рейсу в нашем случае свидетельствовали о легкой степени интоксикационного синдрома. Снижение показателей индексов на фоне приема сорбентов в обеих группах совпадало с исчезновением клинических признаков интоксикации (табл. 3).

Следует отметить, что у детей в основной группе самый длительный срок гемоколита составил 5 дней, а в контрольной группе — 10 дней (рис. 1).

В дневниках наблюдения родители отметили, что у детей, получавших Мукофальк®, уже на третий день лечения в стуле исчезали слизь и зелень. В контрольной же группе детей патологические примеси в стуле сохранялись в отдельных случаях более 10 дней (рис. 2).

Копрологическое исследование, проводимое детям при поступлении, позволило выявить не только признаки воспаления, характерные для инфекционных энтероколитов (слизь, лейкоциты, единичные эритроциты), но и дисбаланс микрофлоры кишечника за счет увеличения йодофильных бактерий и дрожжей. На фоне лечения в обеих исследуемых группах отмечено значительное уменьшение

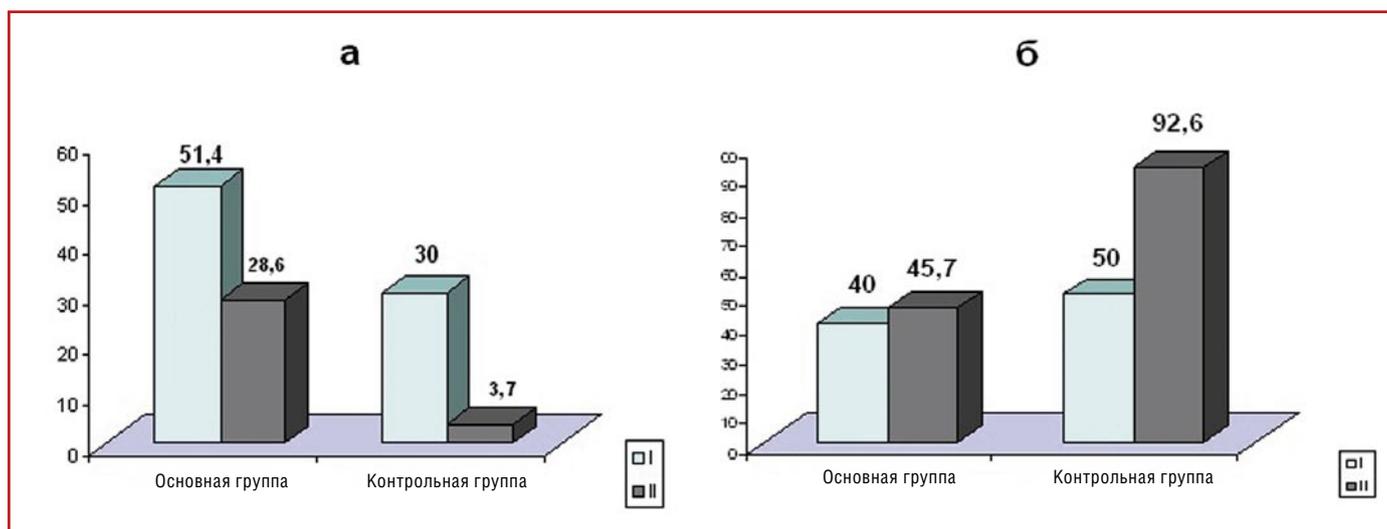


Рис. 3. Динамика копрологических показателей воспаления (а) и нарушений микрофлоры кишечника (б) через 7 суток лечения

признаков воспаления, но в то же время сохранение нарушений микробиоценоза кишечника у детей основной группы и нарастание дисбиотических явлений у детей контрольной группы (рис. 3).

Пребиотическое действие псиллиума (Мукофальк®) с образованием короткоцепочечных жирных кислот препятствовало более грубым нарушениям биоценоза кишечника, которые, как правило, сопровождают течение острых кишечных инфекций.

При наблюдении за детьми после выписки из стационара в обеих группах не наблюдались эпизоды ухудшения самочувствия, снижения аппетита, ухудшения стула, что

свидетельствовало о полном клиническом выздоровлении. При этом у 10 детей контрольной группы (18%) и у 2 основной группы (5,7%) продолжалось бактериовыделение сальмонелл, в основном *S. enteritidis*. Известно, что в уничтожении возбудителя участвуют как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета. Гуморальный иммунитет при сальмонеллезе обеспечивает нейтрализацию эндотоксина бактерий, в элиминации возбудителей принимают участие макрофаги, специфические антитела, популяции клеток, обладающие клеточной цитотоксичностью, в частности натуральные киллеры [10]. У трех детей контрольной группы, в связи с высевам сальмонелл

Таблица 4

Показатели иммунограмм у детей с длительным бактерионосительством				
Показатели	Максим Л., 1,4 г.	Георгий С., 1,1 г.	Анна М., 1 г.	Референтные значения
Лейкоциты, 10^9 г/л	12,80	7,90	8,70	5,70–9,44
Лимфоциты, 10^9 г/л	8,67	3,56	5,71	2,44–4,98
Моноциты, 10^9 г/л	0,77	0,29	0,59	0,11–0,79
Гранулоциты, 10^9 г/л	3,37	4,05	2,40	2,26–4,82
IgA, г/л	0,60	0,2	0,3	0,25–1,01
IgM, г/л	0,70	0,40	0,5	0,47–1,33
IgG, г/л	2,10	3,10	5,5	5,39–11,73
Циркулирующие иммунные комплексы, Ед	30	16	48	21,95–81,75
В-лимфоциты, 10^9 г/л	1,50	0,79	0,56	0,40–1,40
Т-лимфоциты, 10^9 г/л	6,80	2,55	4,01	2,80–4,00
Т-хелперы, 10^9 г/л	5,05	1,99	2,11	1,20–2,00
Т-лимфоциты цитотоксические, 10^9 г/л	0,97	0,43	1,89	1,10–1,90
НК-клетки, 10^9 г/л	0,19	0,06	1,14	0,33–0,65
НСТ-тест спонтанный, %	14	46	10	9,98–27,22
НСТ-тест стимулированный, %	19	68	10	24,00–80,00
Бактерицидная активность, %	45,7	43,6	7,3	
Активность фагоцитоза (моноциты): 10^9 г/л %	0,71 92,10	0,27 91,20	0,93 63,70 <	
Активность фагоцитоза (нейтрофилы) 10^9 г/л %	3,15 93,60	3,70 91,30	3,43 93,70	

от 3 до 6 месяцев, проведено исследование иммунного статуса (табл. 4).

Как следует из результатов обследования, выраженных сдвигов в иммунном статусе пациентов не обнаружено, и все-таки у двух детей снижены показатели иммуноглобулинов (IgG) и NK-клеток, у третьего ребенка низкая активность моноцитарного фагоцитоза и не достаточна бактерицидная активность. И только проведение курса препарата Виферон способствовало санации у этих пациентов. У двух детей основной группы бактерионосительство было острым, так как бактериовыделение прекратилось через месяц после выздоровления.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Мукофальк® в патогенетическом лечении детей раннего возраста, больных бактериальными кишечными инфекциями с инвазивным типом диареи. Установлены сокращение длительности инфекционного токсикоза, диареи и гемоколита. Благодаря способности уникальных пищевых волокон фитосорбента к цитомукопротекции, поглощению токсических продуктов, образуемых и синтезируемых в кишечнике, восстановлению перистальтики кишечника, у больных сокращается длительность интоксикационного синдрома и местного кишечного процесса. Пребиотическое действие препарата Мукофальк®, снижение рН содержимого кишечника, непосредственная адсорбция патогенов ускоряют санацию организма и восстановление микрофлоры кишечника. ■

Литература

1. Мензаиров В. Ф., Гришкин И. Г., Мохова О. Г. и др. Структура тяжелых форм острых кишечных инфекций у детей / Материалы I Всероссийского ежегодного конгресса по инфекционным болезням. М., 2009. С. 136–137.
2. Тихомирова О. В., Лачкова Л. В., Кветная А. С., Грудинин М. П. Клинические особенности кампилобактериоза у детей, современные подходы к диагностике и терапии // Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. № 4. С. 59–63.
3. Горелов А. В., Воротынцева Н. В. Клинические проявления кампилобактериоза у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 3. С. 37–40.
4. Мазанкова Л. Н., Павлова А. А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2006. № 4. С. 67–69.
5. Новокшионов А. А., Соколова Н. В., Ларина Т. С., Бережкова Т. В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Практика педиатра. 2008. № 5. С. 20–26.
6. Ситкин С. И. Пищевые волокна в клинической практике. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH. 2009. 24 с.
7. Ello Martin J. A., Roe L. S., Ledikwe J. H. et al. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets // Am J Clin Nutr. 2007; 85: 1465–1477.
8. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2011. № 2. С. 35–39.
9. Детские инфекционные болезни. Рук-во. Часть I. Под ред. В. В. Фомина, Э. А. Кашубы, М. О. Гаспарян, С. Н. Козловой, О. П. Ковтун, А. У. Сабитова. Екатеринбург. 2000. С. 78–90.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



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

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® НМХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



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

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД

Реклама



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

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

Младенческие колики — лечить или ждать?

И. Н. Холодова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются вопросы этиологии, механизма развития младенческих колик. Подчеркивается роль ранней диагностики, необходимость проведения дифференциального диагноза. Особое внимание уделено лечению младенческих колик, при этом автор, обосновывая его необходимость, перечисляет последствия нелеченных колик у детей. Важным моментом в коррекции данного состояния является соблюдение матерью диетотерапии, нормализация психологического климата в семье, режима вскармливания и техники кормления. В статье перечислены основные медикаментозные препараты, дана оценка их применению.

Ключевые слова: дети, младенческие колики, причины, лечение, режим вскармливания, техника кормления.

Abstract. The article discusses the etiology, mechanism of development of infant colic. Emphasizes the role of early diagnosis, the need for differential diagnosis. Particular attention is paid to the treatment of infant colic, and the author, justifying its necessity, lists the consequences of untreated colic in children. An important factor in the correction of this condition is to respect mother dietetics, normalization of psychological climate in the family, feeding mode and feeding equipment. This article describes the basic medication drugs evaluation of their application.

Keywords: children, infant colic, causes, treatment, feeding mode, feeding equipment.

Наиболее часто в структуре патологии органов пищеварения у детей разных возрастных групп встречаются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ФНЖКТ). Под ФНЖКТ подразумевают наличие клинических симптомов при отсутствии органических изменений (структурных аномалий, воспалительных изменений, опухолей, инфекции) со стороны ЖКТ. По данным различных авторов ФНЖКТ встречаются у 65–75% детей в зависимости от возраста [1–4], при этом в клинической картине доминирует абдоминальная боль. У детей раннего возраста диагноз функциональной абдоминальной боли не ставится, а состояние с похожими симптомами называют младенческими коликами (от греческого «коликос», что означает «боль в толстой кишке»). В первые три месяца жизни более чем у 70% детей отмечаются функциональные кишечные колики. Согласно Римским критериям III (2006 г.) под младенческими коликами понимаются «эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, которые продолжаются 3 часа в день и более по меньшей мере 3 дня в неделю, на протяжении не менее одной недели».

Колики у детей раннего возраста — полиэтиологический синдром функционального происхождения, нарушающий общее состояние ребенка, ухудшающий качество жизни не только ребенка, но и его родителей. Именно данный синдром является наиболее частой причиной обращения родителей к педиатру в первые месяцы жизни детей [2].

До конца причины возникновения кишечных колик у детей первого года жизни не выяснены. Среди основных причин: морфофункциональная незрелость периферической иннервации кишечника, дисфункция центральной регуляции, поздний старт ферментативной системы органов ЖКТ, повышенное газообразование, лактазная недостаточность, недостаток соляной кислоты, нарушения становления микробиоценоза кишечника, характер питания матери. Нельзя исключить из причин и аллергические

и псевдоаллергические реакции, переход с естественного вскармливания на искусственное, включение в рацион пищевых добавок. Кроме этого нарушение техники кормления (быстрое сосание, неправильный захват соска, заглатывание воздуха, перекорм, перегрев) также может вызвать развитие колик. Редкими причинами являются врожденные аномалии развития (заячья губа, незаращение твердого неба, трахеопищеводные свищи).

Механизм развития колик связан прежде всего с нарушением двигательной функции кишечника и повышенным газообразованием. При этом перистальтическая волна охватывает не всю кишечную трубку, а лишь некоторые ее участки, что приводит к тому, что в определенных отделах тонкого кишечника возникает резкий спазм кишки и, соответственно, боль в виде колики. Незрелость ферментной системы и особенности становления микробиоценоза с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов определяют неполное расщепление жиров и углеводов, что приводит к более выраженному газообразованию. Последнее способствует раздуванию отдела тонкой кишки и возникновению колики. Таким образом, повышенное газообразование, нарушение моторики кишечника, локальные спазмы играют ведущую роль в развитии синдрома колик. У недоношенных детей по сравнению с доношенными кишечные колики, как правило, более выражены и носят более затяжной характер.

Важно знать, что младенческие колики начинаются обычно на 2–3 неделе жизни и заканчиваются в 3–4–6 месяцев. Для диагностики кишечной колики у младенцев используют так называемое «правило трех» — плач в течение трех и более часов в сутки, не менее трех дней в неделю, на протяжении трех недель подряд. В клинической картине доминируют нарушение аппетита, боли в животе, метеоризм, плаксивость, крик, возбудимость, нарушение сна, нарушение характера стула. Приступ, как правило, начинается неожиданно, на фоне полного благополучия, чаще во время или вскоре после кормления, сопровождается длительным плачем. Ребенок пронзительно кричит, беспокоится, сучит ножками, стопы часто холодные на ощупь, руки прижаты к туловищу. Живот вздут и напряжен, возможны неча-

стые срыгивания. Однако после окончания приступа колик у детей никогда не отмечается болезненности при пальпации живота, всегда есть улучшение состояния после отхождения газов, дефекации, вне приступа дети хорошо едят, прибавляют в весе, есть общий позитивный эмоциональный настрой.

Необходимо помнить, что диагноз кишечной колики устанавливается только после того, как были исключены более грозные состояния, сопровождающиеся возникновением абдоминальной боли. Кроме изучения клинических симптомов важно изучить копрологию, оценить уровень кальпротектина, которые могут указать на воспаление в кишечнике у ребенка.

Если речь идет о функциональных расстройствах, то, как правило, врачебная тактика сводится к наблюдению. Закономерно возникает вопрос, нужно ли лечить младенческие колики? Конечно, нужно. Колики у ребенка — это эмоциональный стресс для всей семьи, особенно для мамы. Отрицательное психологическое воздействие на маму и других членов семьи оказывают беспокойство и крик малыша, что приводит к раздражительности, нервозности, разбитости, следствием чего может быть развитие гипогалактии у матери, нарушение психологического климата в семье.

Со стороны малыша могут наблюдаться следующие негативные последствия: нарушение пристеночного пищеварения и усвоения питательных веществ (вязкая слизь пузырьков), развитие синдрома срыгивания и рвоты вследствие повышения внутрибрюшного давления. Все это может привести к развитию гипотрофии и рахита, а в последующем быть причиной формирования гастроэзофагеального рефлюкса, вторичной ферментативной недостаточности, колического синдрома.

Как лечить колики у новорожденных? В некоторых случаях колики проще предупредить, соблюдая режим питания кормящей матери: ограничить употребление в пищу сырых и квашеных овощей и фруктов, особенно винограда. Растительная пища в сыром виде, квашеная капуста и яблоки усиливают перистальтику и вызывают вздутие кишечника. По этой причине фрукты и овощи лучше запекать, варить или тушить. С этой же целью рекомендуется исключить из пищи квас, бобовые продукты; молочные продукты кормящая мама должна употреблять каждый день. Однако если у матери после употребления молока возникает вздутие кишечника, вследствие дефицита фермента, который необходим для усвоения лактозы молока, то от него нужно отказаться. Черный хлеб — полезный продукт, но он также вызывает процесс брожения в кишечнике. Необходимо отказаться от шоколада и ограничить сладкое, мягкую сдобу. Провести коррекцию психоэмоционального состояния матери и окружающих родственников. Необходимо придерживаться следующих рекомендаций по лечению колик у новорожденных: перед каждым кормлением выкладывать ребенка на животик на 5–10 минут, а потом поглаживать по часовой стрелке. Данная процедура улучшает перистальтику кишечника и отхождение газов. Профилактика аэрофагии заложена в опыте и сноровке кормления как грудью, так и из бутылочки. Необходимо, чтобы ребенок при кормлении захватывал не только сосок, но и околососковую область, не делал перерывов. Также, с этой же целью, после кормления следует подержать ребенка вертикально 10–15 минут, чтобы отошел воздух, попавший в желудок ребенка при кормлении. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, необходимо правиль-



XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ
с международным участием
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ
IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
14 – 16 февраля 2014 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **III Евразийского форума по редким болезням и IV Форума детских медицинских сестер**. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса – 14 февраля 2014 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефону в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса:
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»
14 – 16 февраля 2014 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

• Лекарственные средства	• Витамины
• Медицинское оборудование	• Детское питание
• Медтехника	• Средства по уходу за детьми
• Лабораторное оборудование и приборы	• Средства гигиены для женщин
• Медицинские инструменты	• Контрацептивы
• Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов	• Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефону: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru РЕКЛАМА

но подобрать смесь (например, NAN Комфорт, Nutrilon Комфорт и др.).

Для того чтобы вывести газы из организма ребенка, родители часто прибегают к газоотводным трубочкам или клизмам, что бывает небезопасным, особенно у недоношенных детей с легко ранимой слизистой оболочкой кишечника.

Наиболее «древним» средством борьбы с коликами являются фенхель или укроп. Специально для малышей он продается в виде гранулированного чая или укропной водички. Препарат Плантекс и средства БейбиКалм, Хеппи-Беби также содержат в своем составе эфирное масло фенхеля, которое обладает слабыми ветрогонным и спазмолитическим эффектами и облегчает приступ колики у ребенка. Однако надо помнить, что в пакетиках Плантекс содержится лактоза, поэтому их нельзя применять детям с лактазной недостаточностью. В состав БейбиКалм и Хеппи-Беби кроме укропного масла входят еще анисовое и мятное масла, что может вызвать аллергические реакции. Кроме того, масляные капли плохо усваиваются незрелым желудочно-кишечным трактом ребенка.

К числу препаратов, применяющихся при кишечных коликах, относятся фитопрепараты, содержащие в качестве действующих веществ жидкие настойки лекарственных трав фенхеля, цветков ромашки, кориандр, например Бебинос. При применении таких препаратов следует помнить, что в их состав входит этанол, что делает невозможным их длительное применение у грудных детей.

Самым безопасным и эффективным способом лечения колик является использование пеногасителей. К ним относят препараты на основе симетикона (Эспумизан L, Эспумизан 40, Саб симплекс, Боботик). Симетикон — смесь полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния (SiO₂). Механизм действия основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, приводящем к их разрыву и последующему выведению из организма. Симетикон разрушает пузырьки газа, окруженные слизью, а высвободившийся газ свободно всасывается или эвакуируется из организма естественным путем [6–12]. Лекарственный препарат инертен, не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и не влияет на секрецию желудка или абсорбцию питательных веществ. После перорального применения препарат выводится в неизменном виде с калом [6, 7, 12–14]. Риск для грудных младенцев, матери которых применяют препарат, является пренебрежимо малым [15]. В отношении фармакологического лечения младенческих коликов, которое должно начинаться только после того, как нефармакологические меры оказались неэффективными, симетикон рассматривается как одно из наиболее часто и эффективно используемых ветрогонных средств [9, 16–18]. Привыкания к нему не развивается. Препараты симетикона применяются как во время возникновения болей, и, как правило, болевой синдром купируется в течение нескольких минут, так и с целью предупреждения развития коликов при каждом кормлении малыша.

Боботик — эмульсия симетикона, разрешен к применению у детей с 28 дней жизни, содержит малиновый ароматизатор и лимонную кислоту, дозировка 8 капель (20 мг симетикона). Саб симплекс разрешен к применению у детей с рождения, кроме симетикона в состав суспензии входят лимонная кислота, ванильный и малиновый ароматизатор, дозировка 15 капель (примерно 40 мг симетикона). Оба препарата не содержат молочного сахара. Суспензия менее стабильная и вязкая, нежели эмульсия, требует тщательного встряхивания

перед накапыванием. Необходимо применять с осторожностью у детей со склонностью к аллергическим реакциям.

Эспумизан L и Эспумизан 40 — эмульсии, разрешены к применению у детей с рождения, не содержат лактозы, в их состав входят симетикон, банановый ароматизатор. Препараты очень удобны в применении. Эспумизан 40 имеет мерную ложку, чем обеспечивается быстрота и точность дозирования (в одной мерной ложке — 40 мг симетикона), а в Эспумизан L для этого используется специальный мерный колпачок, что дает возможность не считать количество капель (1 мл содержит 40 мг симетикона). Малышу можно давать с ложечки, добавлять в молочную смесь, в молоко, в воду до или после кормления. В случае необходимости Эспумизан можно применять длительно.

Последовательное проведение всех описанных мероприятий приводит к облегчению состояния ребенка. При неэффективности лечения младенческих коликов необходимо обследовать малыша с целью выявления врожденной или органической патологии с последующим проведением соответствующего лечения. ■

Литература

1. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Хавкин А. И., Эйберман А. С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. М., 2005.
2. Захарова И. Н., Суляг Н. Г., Андрухина Е. Н., Дмитриева Ю. А. Тактика педиатра при младенческих кишечных коликах // РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия. 2010, № 1.
3. Хавкин А. И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Пособие для врачей. М., 2001. С. 16–17.
4. Хавкин А. И., Бердникова Е. К., Жихарева Н. С. Современные представления о младенческих коликах. Болезни пищеварительной системы. 2006. Т. 8.
5. Хавкин А. И. Кишечные колики у детей раннего возраста // Участковый педиатр. 2012, № 1.
6. AHFS. Drug Information — Simethicone. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. Electronic version. 2007.
7. BfArM. Mustertexte zu Simeticon Kapseln und Kautabletten/Granulat 40/80/100/120/160 mg. Fachinformation Nr. fi3800 bx.rtf; Gebrauchsinformation Nr. gi3800 d1.rtf. Stand: 21.12.2000.
8. Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. Hrsg. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe — Simethicon. HagerROM. 2006 [Monographie auf CD-ROM]. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
9. Althaus P., Mesnil M. Piptal® gouttes: produit de remplacement // Schweiz Apoth. Z. 1991; 129 (2): 43–44.
10. BfArM. Mustertexte zu Simeticon Kapseln und Kautabletten/Granulat 40/80/100/120/160 mg. Fachinformation Nr. fi3800 bx.rtf; Gebrauchsinformation Nr. gi3800 d1.rtf. Stand: 21.12.2000.
11. Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. Hrsg. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe — Simethicon. HagerROM. 2006 [Monographie auf CD-ROM]. Berlin: Springer-Verlag; 2006.
12. Martindale — The complete drug reference. Simeticone. London: Pharmaceutical Press, Electronic version. 2008.
13. Dolly C. ed. Therapeutic Drugs. Simethicone. 2 nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999, p. S35–7.
14. PDR — Physicians' Desk Reference. Maximum Strength Gas Aid Softgels. 59 th ed. Montvale: Thomson PDR. 2005, p. 1932.
15. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in pregnancy and lactation — Simethicone. A reference guide to fetal and neonatal risk. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. xxi-xxvi, 1469.
16. Edwards C., Stillman P. Childhood ailments // Pharm J. 1994; 252 (6779): 324–327.
17. Savino F., Oggero R. Trattamento delle coliche gassose del lattante // Min Pediatr. 1996; 48 (7–8): 313–319.
18. Treem W. R. Infant colic: A pediatric gastroenterologist's perspective / Pediatr Clin North Am. 1994; 41 (5): 1121–1138.

Эспумизан®

СИМЕТИКОН



Спокоен малыш – счастлива мама!

Эспумизан® уменьшает количество газов в животике и помогает справиться с кишечными коликами

Эспумизан®

- 🔥 Можно применять с первых дней жизни
- 🔥 Удобен в применении благодаря мерному колпачку и мерной ложке
- 🔥 Можно добавлять в бутылочку с детским питанием или питьем, давать с ложечки



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Клиническая фармакология кларитромицина: актуальные вопросы детской пульмонологии

Н. А. Геппе, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Дронов¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Макролидные антибиотики широко используются у детей при различных заболеваниях благодаря активности в отношении многих возбудителей инфекции и наличию целого ряда терапевтически выгодных дополнительных неантибактериальных свойств. Полусинтетический 14-членный макролид кларитромицин успешно используется в педиатрической практике в течение 25 лет.

Ключевые слова: дети, макролидные антибиотики, антибактериальная активность, фармакокинетика, безопасность, кларитромицин.

Abstract. Macrolide antibiotics are widely used for treatment of different childish diseases due to active behavior against numerous pathogenic organisms and a number of useful for therapy additional non-antibacterial characteristics. Semisynthetic 14-member macrolide clarithromycin has been effectively used in paediatric practice for 25 years.

Keywords: children, macrolide antibiotics, antibacterial activity, pharmacokinetics, safety, clarithromycin.

Макролидные антибиотики широко используются у детей при различных заболеваниях благодаря активности в отношении многих возбудителей инфекции и наличию целого ряда терапевтически выгодных дополнительных неантибактериальных свойств. Полусинтетический 14-членный макролид кларитромицин успешно используется в педиатрической практике в течение 25 лет.

Антибактериальная активность кларитромицина

Клинически важным фармакологическим отличием кларитромицина от других макролидов является образование в организме активного метаболита — 14-гидроксикларитромицина (14-ГОКМ), который также обладает антибактериальной активностью. В отношении чувствительных возбудителей у кларитромицина и его активного метаболита наблюдается аддитивный или синергический эффект. В связи с этим эффект антибиотика *in vivo* может быть выше, чем *in vitro* [1–2].

Как и другие макролидные антибиотики кларитромицин обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных бактерий — стафилококков, стрептококков (включая пневмококки), листерий, коринебактерий и др. К кларитромицину, как и к другим макролидам, чувствительны некоторые грамотрицательные бактерии — *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, нейссерии, *Campylobacter jejuni*. Активность кларитромицина против *Helicobacter pylori* выше, чем у других макролидов. Важное значение имеет активность кларитромицина в отношении *Haemophilus influenzae* — он является одним из двух макролидов (наряду с азитромицином) с клинически значи-

мой эффективностью в отношении данного возбудителя. При этом активность кларитромицина *in vitro* в отношении *H. influenzae* невелика, но она усиливается *in vivo* за счет действия 14-ГОКМ. Как и другие макролиды, кларитромицин высокоактивен в отношении атипичных бактерий — хламидий, микоплазм, легионелл, риккетсий, уреаплазмы. Клинически значимой особенностью кларитромицина является высокая активность в отношении *Mycobacterium avium* complex — возбудителя микобактериоза. Кроме того, препарат активен в отношении ряда анаэробных бактерий и токсоплазмы [1–2].

Действие кларитромицина преимущественно бактериостатическое, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах чувствительных бактерий. В то же время в высоких дозах препарат способен оказывать бактерицидное действие на ряд возбудителей респираторных инфекций — *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila* и *M. avium*. У кларитромицина ярко выражены дополнительные антимикробные свойства — постантибиотический эффект и воздействие на бактериальные биопленки. Кларитромицин и 14-ГОКМ характеризуются постантибиотическим эффектом в отношении ряда бактерий, в том числе против ключевых бактериальных возбудителей респираторных инфекций — *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [1–2]. Установлено, что кларитромицин, как и некоторые другие макролидные антибиотики, способен оказывать влияние на факторы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* — препарат подавляет двигательную активность и способность к формированию биопленок у данного возбудителя [3].

Неантибактериальные эффекты кларитромицина

В экспериментальных исследованиях были установлены механизмы действия кларитромицина, приводящие к раз-

¹ Контактная информация: dronow@yandex.ru

витию клинически выгодных неантибактериальных эффектов:

- усиление фагоцитоза апоптотических нейтрофилов альвеолярными макрофагами ведет к предотвращению выделения нейтрофильных протеаз и их воздействию на дыхательные пути [4];
- подавление экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) в эпителии дыхательных путей ведет к снижению накопления нейтрофилов в легочных альвеолах [5];
- ингибирование активации ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) в мононуклеарных клетках крови и клетках легочного эпителия сопровождается подавлением выработки провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [6];
- подавление экспрессии генов, кодирующих индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), ведет к снижению образования NO в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах [5];
- снижение уровня ИЛ-4 с повышением соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типа (Th1/Th2) [7];
- снижение влияние липополисахарида (бактериального эндотоксина) на бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей ведет к уменьшению гиперсекреции слизи [8];
- торможение гиперплазии бокаловидных клеток в дыхательных путях, индуцируемой ИЛ-13, также ведет к уменьшению гиперсекреции слизи [9].

Таким образом, у кларитромицина выявлено наличие иммуномодулирующего, противовоспалительного и муко-

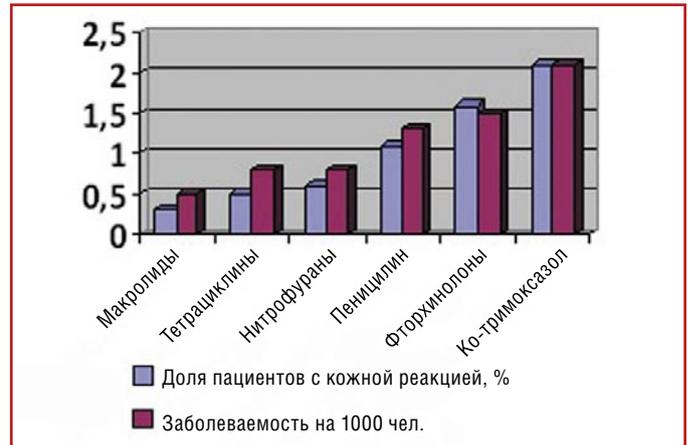


Рис. Кожная реакция при использовании антибактериальных препаратов [12]

регуляторного действия, что имеет большое значение для лечения респираторных заболеваний инфекционной природы.

Фармакокинетика кларитромицина

После приема внутрь биодоступность препарата составляет 52–55%, при этом пища не оказывает влияния на данный показатель. Максимальная концентрация кларитромицина в крови после приема внутрь наблюдается в среднем через 2–3 часа. Кларитромицин активно метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием метаболитов, основным из которых является



К XXI КОНГРЕССУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ XV ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА).



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»); включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымаются информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами реализующими ЛС.

По вопросам приобретения обращаться по адресу:
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267 5004, e-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>

Реклама 16+

ся 14-ГОКМ. Связывание препарата с белками плазмы составляет от 42% до 70% (в обратной зависимости от концентрации в крови). Как кларитромицин, так и 14-ГОКМ создают высокие концентрации в тканях и биологических жидкостях, в том числе в назальном секрете, миндалинах, жидкости среднего уха, легочной ткани, мокроте. Кроме того, большие концентрации препарата и его активного метаболита наблюдаются в фагоцитах [1–2]. В исследовании, включавшем 68 добровольцев, была изучена внутрилегочная фармакокинетика 4 антибактериальных препаратов — кларитромицина (как самого антибиотика, так и его активного метаболита), азитромицина, ципрофлоксацина и цефуроксима. Через 6 часов после однократного приема стандартной дозы каждого препаратов (500 мг) у кларитромицина и 14-ГОКМ отмечались очень высокие концентрации в альвеолярных клетках, которые превышали концентрации всех остальных антибиотиков. Кроме того, кларитромицин был единственным антибиотиком, обнаруженным в жидкости, выстилающей легочный эпителий [10]. Период полувыведения кларитромицина составляет от 3 до 8 часов, что определяется дозой препарата. От 20% до 40% препарата выводится с мочой в неизменном виде, 10–15% — в виде метаболитов. Около 40% препарата выводится с фекалиями [1–2].

Безопасность применения кларитромицина

Для педиатрической практики безопасность лекарственных препаратов имеет особое значение, поскольку у детей возможно развитие специфических нежелательных реакций, несвойственных для взрослых пациентов. Макролидные антибиотики крайне редко вызывают тяжелые нежелательные реакции и по праву считаются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов.

Безопасность кларитромицина у детей была хорошо изучена в клинических исследованиях. На фоне применения препарата чаще всего наблюдаются нежелательные реакции со стороны системы пищеварения (диарея, тошнота и рвота, боли в животе) — их частота может достигать 15%. Могут отмечаться головные боли и повышение уровня трансаминаз. Остальные реакции встречались в единичных случаях. Нежелательные явления при использовании кларитромицина обычно носят легкий непродолжительный характер и редко требуют отмены препарата [1–2].

В ретроспективном исследовании были проанализированы 300 пациентов с аллергическими реакциями на антибиотики. Показано, что пациенты с аллергией на макролиды в клинической практике встречаются существенно реже, чем пациенты с аллергией на пенициллины [11].

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование, включавшее 150 тыс. человек, в котором был оценен риск нежелательных реакций со стороны кожи на различные антибактериальные препараты [12]. За 1,5 года в указанной популяции было проведено около 20 тыс. курсов антибактериальной терапии у более 13 тыс. человек, в том числе более 2 тыс. детей. Кожные реакции были зафиксированы у 135 пациентов, что составило примерно 1%. При этом реже всего нежелательные реакции со стороны кожи отмечались при использовании макролидов (доля пациентов с кожными реакциями составила 0,3%) — в несколько раз меньше, чем на пенициллины, фторхинолоны и ко-тримоксазол (рис.).

Отдельного внимания требует вопрос гепатотоксичности макролидных антибиотиков, поскольку описаны случаи серьезного поражения печени при их использовании [1]. В 2011 г. был опубликован обзор научной литературы, в котором были изучены данные о гепатотоксичности антибиотиков. Показано, что нежелательные реакции со стороны печени при использовании макролидов, пенициллина, фторхинолонов, тетрациклинов наблюдаются существенно реже, чем при использовании амоксициллина/клавуланата, ко-тримоксазола, сульфаниламидов и противотуберкулезных препаратов. При использовании эритромицина и кларитромицина частота нежелательных гепатотоксических реакций составляет менее 4 случаев на 100 тыс. назначений, что меньше средней частоты нежелательных явлений со стороны печени на антибактериальные препараты. При этом отмечено, что гепатотоксичность антибиотиков обычно проявляется при использовании высоких доз, длительном курсе лечения, у пожилых людей, у пациентов с исходной патологией печени, при одновременном применении гепатотоксических лекарственных средств и алкоголя [13].

При использовании кларитромицина необходимо учитывать, что он оказывает ингибирующее действие на цитохром P450, который принимает участие в метаболизме многих лекарственных препаратов. При одновременном использовании с такими средствами может повышаться их концентрация в крови и возникать риск токсического эффекта, а также снижаться эффективность кларитромицина [1–2].

Применение кларитромицина в педиатрической практике

Оригинальный препарат кларитромицина Клацид® зарегистрирован в Российской Федерации для использования у детей в виде таблеток, покрытых оболочкой (250 и 500 мг) и порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл). Препарат в пероральной форме не имеет возрастных ограничений, при этом у детей до 12 лет рекомендуется применение суспензии, таблетки разрешены к использованию с 12-летнего возраста. Доза препарата у детей до 12 лет составляет 15 мг/кг в сутки в два приема с интервалом 12 часов, но не более 500 мг в сутки. У детей старше 12 лет препарат назначается по 250–500 мг каждые 12 часов. Длительность терапии в зависимости от клинической ситуации составляет от 5 до 14 дней.

В педиатрической практике кларитромицин рекомендован для лечения инфекционных заболеваний различной локализации, вызванных чувствительными бактериями:

- заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов — бактериальный тонзиллит и фарингит, бактериальный риносинусит, острый средний отит [1–2, 14];
- заболевания нижних дыхательных путей — острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония (препарат включен в стандарты медицинской помощи больным острым бронхитом и пневмонией Минздравсоцразвития в амбулаторно-поликлинических условиях) [1–2, 15–17];
- в составе эрадикационной терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori* [1–2];
- заболевания кожи и мягких тканей [1–2];
- заболевания, вызванные *M. avium* (в том числе для профилактики) [1–2].

В целом препарат кларитромицин (Клацид®) сохраняет большое значение в педиатрической практике, благодаря

Суставной синдром при хронических воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд ревматолога

А. В. Мелешкина¹, кандидат медицинских наук

С. Н. Чебышева, кандидат медицинских наук

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Николаева

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются особенности течения суставных проявлений при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, а также приводится клинический пример течения болезни Крона с дебютом с внекишечных проявлений в виде суставного синдрома.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), дети, артриты, артропатия, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, инфликсимаб.

Abstract. The article covers specifics of development of articular manifestations under chronic inflammatory bowel diseases and provides clinical example of crohn's disease development starting with un-bowel manifestations in form of articular syndrome.

Keywords: chronic inflammatory bowel disease, children, arthritis, arthropathy, ankylosing spondylitis, sacroiliitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, infliximab.

Изучение хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) является актуальной проблемой не только детской гастроэнтерологии, но и детской ревматологии вследствие частого дебюта этих патологических состояний именно с суставных проявлений и дальнейшего течения клинически взаимосвязанных кишечного и суставного синдромов.

Распространенность ХВЗК среди детского населения составляет 2,2–6,8 на 100 тыс. детей [1, 2]. С наибольшей частотой в детском возрасте диагностируются такие заболевания этой группы, как болезнь Крона и язвенный колит. Отмечено, что язвенный колит чаще встречается у мальчиков, а болезнь Крона — у мальчиков и девочек с примерно с одинаковой частотой [2].

Болезнь Крона (регионарный энтерит, гранулематозный илеит) — воспалительное заболевание с вовлечением в процесс всех слоев кишечной стенки; характеризуется прерывистым (сегментарным) характером поражения различных разделов желудочно-кишечного тракта. Для него характерна диарея

с примесью слизи и крови, боли в животе (часто в правой подвздошной области), потеря массы тела, лихорадка.

Язвенный колит (неспецифический язвенный колит, идиопатический колит) — язвенно-деструктивное поражение слизистой оболочки толстой кишки, которое локализуется преимущественно в ее дистальных отделах. В клинической картине характерны: кровотечения из прямой кишки, учащенное опорожнение кишечника, тенезмы; боли в животе менее интенсивны, чем при болезни Крона, локализуются чаще всего в левой подвздошной области. Примерно у 30% пациентов юношеского возраста язвенный колит начинается внезапно с появления болей в животе и диареи с примесью крови.

По данным разных авторов, внекишечные проявления ХВЗК отмечаются в 5–25% случаев. Наибольшая их доля приходится на тотальные формы неспецифического язвенного колита (87,5%) и болезни Крона с вовлечением в процесс толстой (29%) или толстой и тонкой кишки (58,1%) [3]. Системные проявления ХВЗК по патогенетическому принципу разделяют на три группы. К первой группе относят проявления, возникающие вследствие системной гиперсенситизации, — поражения суставов, глаз, кожи, слизистой оболочки рта; ко второй — обусловленные бакте-

риемией и антигенемией в портальной системе — поражения печени и билиарного тракта. Выделяют также явления, развивающиеся вторично при длительно существующих нарушениях в толстой кишке, — анемии, электролитные расстройства. Патогенез суставных проявлений остается неясным. Обсуждается значение повышенной проницаемости стенки кишечника, отмечающейся у больных язвенным колитом и болезнью Крона, в результате чего в кровь в большом количестве попадают компоненты оболочки стенок бактерий. Эти компоненты выступают в качестве пептидных антигенов, способных приводить к развитию артритов. Связываясь с молекулами комплексов гистосовместимости и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды приводят к возникновению воспаления суставов [3].

С точки зрения ревматолога суставные проявления ХВЗК относят к т. н. серонегативным спондилоартропатиям. Это большая гетерогенная группа клинически пересекающихся, хронических воспалительных ревматических заболеваний [4]. Помимо артритов, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника, в эту группу включают такие ревматические заболевания детского возраста, как ювенильный спондилоартрит, ювенильный реак-

¹ Контактная информация: melshkina.angel@mail.ru

тивный артрит, ювенильный псориаз, псориатический артрит, а также недифференцированные спондилоартропатии (дактилит, увеит, сакроилеит в отсутствии полного набора критериев). Несмотря на гетерогенность заболеваний данной группы, клинически серонегативные спондилоартропатии имеют общие признаки и характеризуются:

- патологическими изменениями в крестцово-подвздошном отделе и/или других суставах позвоночника;
- синдромом периферической воспалительной артропатии, проявляющейся асимметричным артритом преимущественно нижних конечностей;
- энтезопатическим синдромом;
- ассоциацией с антигеном гистосовместимости HLA-B27;
- тенденцией к накоплению этих заболеваний в семьях;
- частым наличием внесуставных симптомов (поражение глаз, клапанов аорты, кожи) [5, 6]. В МКБ-10 поражения суставов при рассматриваемых нами заболеваниях кодируются следующим образом: M07.4 Артропатия при болезни Крона (K50); M07.5 Артропатия при язвенном колите (K51).

Поражения суставов при ХВЗК встречаются в 20–40% случаев и протекают в виде артритов (периферической артропатии), сакроилеита и/или анкилозирующего спондилита [3].

Артриты

Артриты относятся к наиболее частым суставным проявлениям хронических воспалительных заболеваний кишечника. Нередко они сочетаются с поражением кожи в виде узловатой эритемы. Частота возникновения артритов, распространенность поражения толстой кишки коррелируют с воспалительной активностью основного заболевания. В некоторых случаях артриты могут предшествовать кишечным проявлениям за много месяцев и даже лет, а также сохраняться в фазу ремиссии [7].

Клиническая картина артритов при болезни Крона и язвенном колите идентична. Характерно асимметричное, мигрирующее поражение суставов чаще нижних конечностей. Преимущественно страдают коленные и голеностопные суставы, далее следуют локтевые, тазобедренные, межфаланговые и плюснефаланговые суставы. Число пораженных суставов обычно не превышает пяти. Суставной синдром течет с чередованием периодов обострений, длительность которых не превышает 3–4 месяцев, и ремиссий. Могут выявляться энтезо-

патии, талалгии. Артриты, как правило, начинаются остро. Однако нередко больные предъявляют жалобы только на артралгии, и при объективном обследовании изменения не обнаруживаются. Со временем обострения артритов становятся реже. У большинства больных артриты не приводят к деформации или деструкции суставов.

Выделяют два типа поражения периферических суставов. Для первого характерно поражение небольшого количества крупных суставов, асимметричность суставного синдрома, острое течение. Часто при этом типе суставной синдром предшествует клинической картине основного заболевания, ассоциируется с его обострениями и сочетается с другими внекишечными проявлениями ХВЗК. Второй тип протекает по типу симметричного полиартрита, его обострения не совпадают по времени с обострениями основного процесса в кишечнике и другими системными проявлениями заболевания [7, 8].

Проведение колэктомии у больных язвенным колитом способствует прекращению рецидивирующих артритов [3].

Сакроилеит

По данным рентгенологического исследования, сакроилеит обнаруживается примерно у 50% больных ХВЗК. При этом у 90% он имеет бессимптомное течение. Он не ассоциируется с повышенной частотой выявления у больных HLA-B27. Также наличие сакроилеита не коррелирует с активностью воспалительного заболевания кишечника. Существовая на протяжении нескольких лет, может быть предшественником язвенного колита или болезни Крона. Сакроилеит может быть единственной локализацией изменений со стороны суставов, но часто сочетается с первым типом течения артритов. Необходимо помнить, что сакроилеит может быть ранним симптомом анкилозирующего спондилита. Терапия кишечного синдрома не приводит к изменению клинической картины сакроилеита [7].

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит (АС) при ХВЗК клинически, как и сакроилеит, не отличается от идиопатического анкилозирующего спондилита. Чаще встречается у лиц мужского пола. По наблюдениям, у лиц женского пола поражение шейного отдела позвоночника манифестирует в более молодом возрасте и протекает тяжелее. Симптомы

АС обычно предшествуют манифестации болезни Крона или язвенного колита и не коррелируют с активностью воспаления в кишечнике. Отмечаются боли в позвоночнике, чувство утренней скованности, нарастает ограничение подвижности в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника. Активная терапия основного заболевания не приводит к изменению клинической картины спондилита [3, 7, 9, 10].

Клиническое наблюдение

Иллюстрацией к вышеизложенному материалу может служить клиническое наблюдение за течением болезни Крона с внекишечными суставными проявлениями у пациента подросткового возраста.

Клинический диагноз: болезнь Крона (поражение тонкого, толстого кишечника, желудка, пищевода), фаза ремиссии, внекишечные проявления (лихорадка в анамнезе, лимфаденопатия, гепатомегалия, железодефицитная анемия). Осложнения: стеноз устья баугиниевой заслонки, сужение входа в слепую кишку.

Ювенильный спондилоартрит, активность I степени, рентгенологическая стадия I–II, НФ-I.

Из анамнеза жизни следует отметить, что мальчик от 2-й беременности, протекавшей физиологически, от первых срочных родов, ослабнившихся слабостью родовой деятельности (акушерское пособие — наложение проходных щипцов). Находился на раннем искусственном вскармливании. На первом году жизни наблюдался неврологом. В дальнейшем редкие ОРВИ. Привит по календарю. Детскими инфекциями не болел. Наследственность отягощена по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Анамнез заболевания: в сентябре 2008 г. после травмы левого голеностопного сустава у ребенка отмечался отек и болезненность в левом голеностопном суставе. Получал местно мази с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Также применялось физиотерапевтическое лечение, что вызвало ухудшение состояния: появилась субфебрильная лихорадка, усилились артралгии в левом голеностопном суставе, также появилась болезненность в височно-нижнечелюстных суставах с ограничением подвижности в них. За три месяца мальчик похудел на 12 кг. Обследован по месту жительства: в анализе крови скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 47–55 мм/ч, лейко-

цитоз, в биохимическом анализе повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 2 норм, С-реактивный белок (СРБ)++. Выявлена кишечная инфекция: титр к *S. flexneri* 1:400. Проводимая терапия (НПВП, антибиотики — цефазолин, цефтриаксон, амикацин) эффекта не дала. На фоне приема антибиотиков появился неустойчивый, разжиженный стул, боли в околопупочной области. В НИИ фтизиатрии исключен туберкулез. При компьютерной томографии левого голеностопного сустава выявлено: сужение суставной щели, краевая узура в медиальной лодыжке, выпот в полость сустава. Исключена ортопедическая патология. С января 2009 г. наблюдается в Университетской детской клинической больнице (УДКБ) Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. При поступлении состояние средней степени тяжести. Бледен, выражены симптомы интоксикации. Дистрофия. Суставной синдром в виде выпота, ограничения подвижности, повышения местной температуры и болезненности в левом голеностопном суставе, ахиллобурсит слева, умеренная атрофия мышц левой голени, походка нарушена. Ригидность грудного отдела позвоночника (+ 1 см), ограничение подвижности в височно-нижнечелюстных суставах. Отмечаются боли в животе, разжиженный стул. Высокая гуморальная активность: СОЭ до 50 мм/ч, лейкоцитоз до 22000 в 1 мкл с палочкоядерным сдвигом до 24%, анемия — гемоглобин (Hb) 109 г/л, однократно повышения уровней АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5–2 норм. Обследован на артритогенные инфекции: результат отрицателен. При иммуногенетическом обследовании выявлены HLA 1-го класс: A2, В 64 (14), В38 (16). Ребенку выставлен предварительный диагноз: ювенильный спондилоартрит. Использовали пульс-терапию глюкокортикоидами, введение внутривенного иммуноглобулина, НПВП, проведена внутрисуставная пункция левого голеностопного сустава с введением Депо-медрола. В качестве базисного препарата ребенку назначен сульфасалазин 1500 мг/сутки. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика, несколько снизилась лабораторная активность, купированы боли в животе, нормализовался стул, возрос объем движений в левом голеностопном суставе, однако сохранялась отечность и утренняя скованность в нем. В марте 2009 г. вновь обострение суставного синдрома, лихорадка до 37,8 °С, боли в животе, неустойчивый стул, появилась отечность правого голеностопного

сустава. Ребенок вновь госпитализирован в УДКБ в мае-июне 2009 г.: СОЭ 29 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, СРБ ++, IgG 2150 мг/дл, в копрограмме эритроциты до 40 в поле зрения однократно. Выполнена ректороманоскопия: сигмоидит, проктит, эндоскопические признаки колита. На эзофагогастродуоденоскопии: эрозивный гастрит, дуоденит, еюнит. Рекомендовано проведение колоноскопии, от проведения которой родители ребенка отказались. Мальчику была повышена доза сульфасалазина до 1750 мг/сутки. Но состояние пациента оставалось нестабильным: сохранялись неустойчивый стул, отечность, болезненность и нарушение функции левого голеностопного сустава. В октябре 2009 г. вновь госпитализирован в УДКБ: СОЭ 34 мм/ч, нароста гипохромная анемия Hb 90 г/л, тромбоцитоз, лейкоцитоз до 16 тыс. в 1 мкл, СРБ ++. Ребенку проведена колоноскопия: болезнь Крона, глубокие язвы в ободочной кишке, язвенный терминальный илеит, проктит, колит, сигмоидит. По данным магнитно-резонансной томографии илеосакральных сочленений — левосторонний сакроилеит. Мальчику проводилась коррекция терапии: сульфасалазин отменен, назначен Салофальк 2000 мг/сутки, продолжал получать НПВП. На фоне терапии состояние с положительным эффектом — купирован кишечный синдром, нормализовался стул. Однако в декабре 2009 г. после ОРВИ вновь обострение основного заболевания: повышение температуры до фебрильных цифр, СОЭ 50 мм/ч, отек голеностопных суставов, скованность в них. С конца декабря 2009 г. отмечаются схваткообразные боли в животе, разжиженный стул. В январе 2010 г. в связи с высокой лабораторной и клинической активностью основного заболевания, неэффективностью традиционной терапии (монотерапии Салофальком), прогрессирующей инвалидизацией пациента начата терапия инфликсимабом. 3.02.2010 г. проведено первое введение, на фоне которого отмечена выраженная положительная динамика, купирован кишечный синдром, возрос объем движений в голеностопных суставах, уменьшилась экссудация в них, снизилась активность лабораторных показателей. 17.02.2010 и 17.03.2010 проведены второе и третье внутривенное введение Ремикейда по 100 мг на 1 введение. На фоне лечения отчетливая положительная динамика, полностью купирован кишечный синдром, прибавил в весе 7 кг, однако сохранялось снижение Hb до 87 г/л. При госпитализации в мае-

июле 2010 г. СОЭ 23 мм/ч, Hb 91 г/л. При повторной колоноскопии выявлено сужение поперечной ободочной кишки, не проходимое для эндоскопа. Проведена ирригоскопия: слепая, восходящая, 1/2 поперечной кишок деформированы, с выраженным спазмом, с постстенотическим расширением поперечной и нисходящей ободочной кишки. Продолжилась терапия инфликсимабом, с учетом увеличения веса пациента доза повышена. Всего мальчик получил 24 введения инфликсимаба. Состояние его полностью стабилизировалось. Он поправился на 22 кг, вырос на 25 см. Полностью купированы кишечный и суставные синдромы. Полностью нормализовались лабораторные показатели СОЭ 5–14 мм/час. Hb 151 г/л. Мальчик ведет активный образ жизни. ■

Литература

1. Яблокова Е. А. Клинические особенности и нарушение минерализации костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 185 с.
2. Tourtelier Y., Dabadie A., Tron I., Alexandre J. L., Robaskiewicz M., Cruchant E., Seyrig J. A., Heresbach D., Bretagne J. F. Incidence of inflammatory bowel disease in children in Britani (1994–1997). Breton association of study and research on digestive system diseases (Abermad) // Arch Pediatr. 2000 Apr; 7 (4): 377–384.
3. Гвидо Адлер. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
4. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Абельдяев Д. В. Серонегативные спондилоартропатии — совершенствование подходов к ранней диагностике и лечению // РМЖ. 2013, № 6, 1002–1008.
5. Справочник по ревматологии / Хаким А., Клуни Г., Хак И.; пер. с англ. Н. И. Татаркиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 560 с.
6. Dougados M., Hermann K. G., Landewe R. et al. Assess spondyloarthritis to international Society (ASAS) handbook: a guide The Assessment of spondyloArthritis // Ann Rheum Dis. 2009. Vol. 68. P. 1–44.
7. Ревматология. Национальное руководство под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
8. D'Inci R., Podwiadek M., Ferronato A., Punzi L., Salvagnini M., Sturmiolo G. C. Articular manifestation in inflammatory bowel disease patients. A prospective study // Dig Liver Dis. 2009, Mar 9.
9. Rodriguez V. E., Costas P. J., Vazquez M., Alvarez G., Perez-Kraft G., Climent C., Nazario C. M. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease/Ethn Dis. 2008, Spring; 18 (2 Suppl 2): S2–225–9.
10. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 720 с.

Bebi®

PREMIUM

НОВЫЙ
ВКУС!

Теперь сладкий сон обеспечен всем!



* Специальный комплекс пребиотиков Beneo Prebiotic



На правах рекламы

Детские молочные Каши «Для сладких снов»

Спокойный животик – хороший сон малыша и мамы на всю ночь.

3 питательных злака (овес, рис, кукуруза), которые помогают сохранить чувство сытости на долгое время и способствуют крепкому сну малыша всю ночь.

Полезные травы (ромашка и мелисса) – улучшают засыпание малыша благодаря легкому успокаивающему эффекту.

Вкусное сочетание ягод и фруктов – новая возможность в развитии ребенка через вкусовое разнообразие.

Специальное детское молочко – лучшее усвоение и максимальная польза для ребенка.

* Beneo Prebiotic – пребиотический комплекс, состоящий из инулина и олигофруктозы. Максимально полезное сочетание для улучшения пищеварения.

13 витаминов и 4 минерала – новый улучшенный комплекс витаминов и минералов. Больше пользы для здоровья малыша.

www.bebi.ru



Таблица

Клинические проявления пищевой аллергии*

Локализация	Клинические проявления
Системные	Анафилактический шок
ЖКТ	Срыгивания, тошнота, рвота, абдоминальные боли, метеоризм, диарея, запор, неустойчивый стул
Кожа	Крапивница (80%). Атопический дерматит
Респираторный тракт	Аллергический ринит. Атопическая БА
Редкие	Аллергическая гранулоцитопения и тромбоцитопения. Мигрень

* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // *Лечащий Врач*. 2012. № 6.

Таблица

Клинические проявления ПА в зависимости от возраста*

Ранний возраст	Дошкольно-школьный	Подростки
Кишечная колика Синдром мальабсорбции Энтероколит Стойкие опрелости Крапивница Атопический дерматит	Синдром циклической рвоты Орофарингеальный синдром Абдоминальные боли Диарейный синдром Крапивница Атопический дерматит Респираторная аллергия Анафилактический шок	Орофарингеальный синдром Афтозный стоматит Эозинофильный гастроэнтероколит Синдром раздраженного кишечника Риноконъюнктивит Атопический дерматит Респираторная аллергия Анафилактический шок

* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // *Лечащий Врач*. 2012. № 6.

Таблица

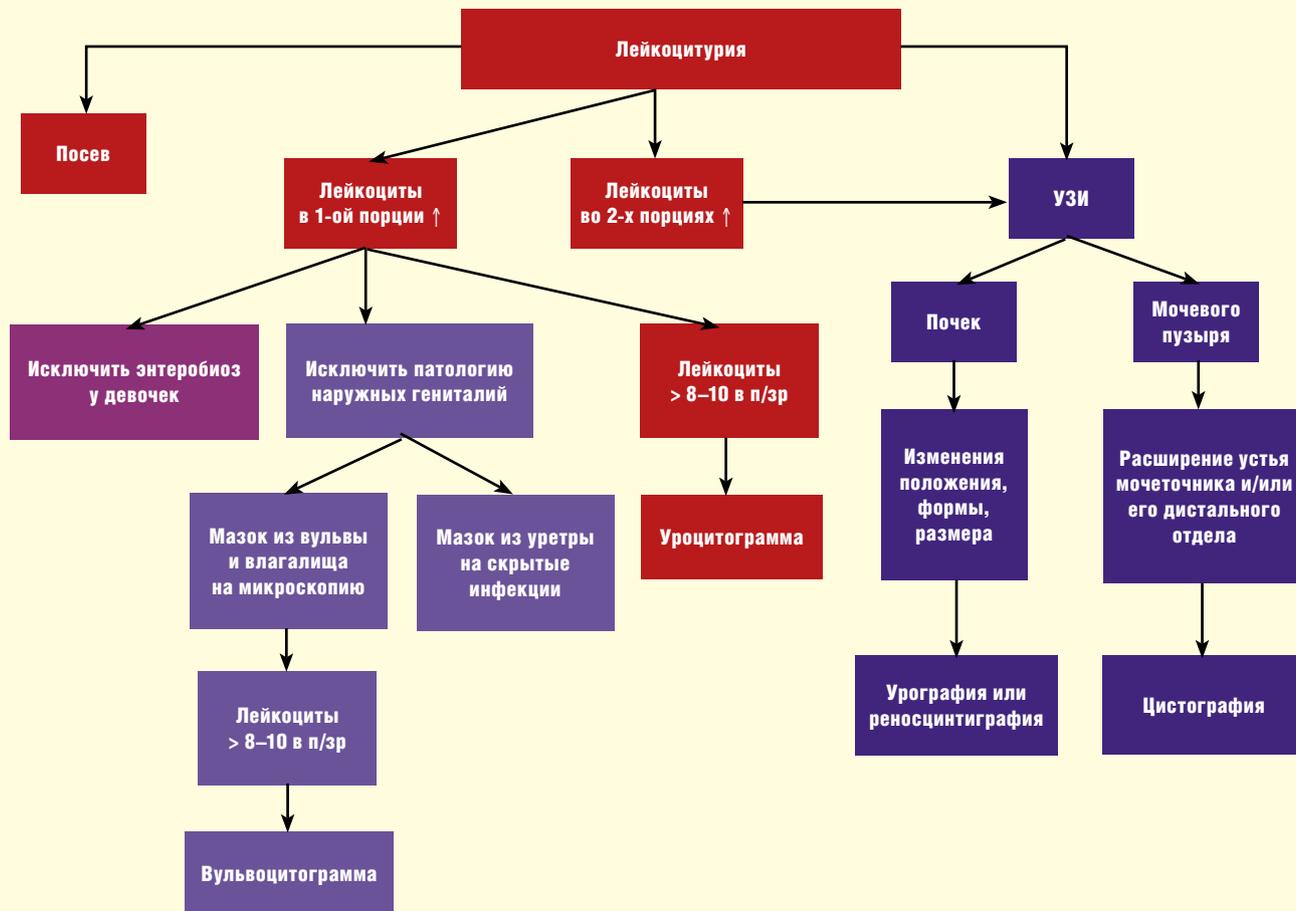
Продукты с различным аллергизирующим потенциалом*

Высокий	Средний	Низкий
Цельное молоко Яйца Рыба, икра, морепродукты Пшеница, рожь Морковь, помидоры, болгарский перец, сельдерей, клубника, земляника, малина, цитрусовые, ананасы, гранаты, киви, манго, хурма, дыня Кофе, какао, шоколад Грибы Орехи, мед	Говядина Гречиха, овес, рис Горох, бобы, соя Картофель, свекла Персики, абрикосы, клюква, брусника, вишня, черника, черная смородина, шиповник, бананы	Кисломолочные продукты Конина, кролик, индейка, постная свинина, тощая баранина Цветная, белокочанная капуста, брокколи, кабачки, патиссоны, огурцы Зеленые сорта яблок и груш, белая и красная смородина, белая и желтая черешня, желтые сорта слив Огородная зелень (петрушка, укроп)

* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // *Лечащий Врач*. 2012. № 6.

Рисунок

Алгоритм действий врача при выявлении лейкоцитурии*



* А. М. Ривкин. Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей // *Лечащий Врач*. 2012. № 1.

Таблица

Причины лейкоцитурии у детей*

Почечная лейкоцитурия	Внепочечная лейкоцитурия
Острый пиелонефрит Вторичный хронический пиелонефрит: <ul style="list-style-type: none"> • обструктивный; • необструктивный Острый и хронический интерстициальный нефрит Острый нефритический синдром	Энтеробиоз у девочек Вульвит, баланопостит Уретрит Острый и хронический цистит Кристаллурия Уринарный аллергоз Опрелость

* А. М. Ривкин. Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей // *Лечащий Врач*. 2012. № 1.

Поиск клинических эквивалентов иммуотропных эффектов антибактериальных средств

(на примере антибактериальной терапии острого обструктивного пиелонефрита)

Е. Н. Карева*, доктор медицинских наук, профессор

С. К. Яровой**, 1, доктор медицинских наук

Н. С. Александров*

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье отражена попытка связать иммуотропные свойства антибактериальных препаратов (в частности, влияние на продукцию цитокинов мононуклеарной фракцией клеток периферической крови) с клиническими феноменами. Выявлена тесная положительная корреляция между временем клинического выздоровления от острого пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни и способностью препарата (ципрофлоксацин) тормозить выработку противовоспалительного цитокина (ФНО- α) и стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10).

Ключевые слова: пиелонефрит, антибактериальная терапия, иммуотропные свойства антибактериальных препаратов.

Abstract. The article reflects the attempts to link immunotropic characteristics of antibacterial preparations (including impact on cytokines production by mononuclear fraction of peripheral blood cells) with clinical phenomena. The authors determine close positive correlation between the time of clinical recovery from acute pyelonephritis against urolithiasis and capability of preparation (ciprofloxacin) to hamper production of antiphlogistic cytokine (TNF- α) and stimulate production of antiphlogistic cytokines (IL-10).

Keywords: pyelonephritis, antibacterial therapy, immunotropic characteristics of antibacterial preparations.

В настоящее время выходит огромное количество публикаций, посвященных влиянию противомикробных средств на иммунную систему. Некоторые из иммунологических эффектов антибактериальных препаратов достаточно ярки и хорошо изучены, как, например, иммуномодулирующие свойства макролидов и нитроимидазолов, другие все еще являются предметом изучения и научной дискуссии.

Основная проблема едва ли не всех исследований, посвященных этому аспекту фармакологии, — сложность применения результатов в реальной клинической практике. В настоящей работе мы сделаем попытку связать иммунологические клинические эффекты наиболее часто применяемых в урологической практике антибактериальных средств.

Основная задача специальности «клиническая фармакология» может быть выражена одним словом: выбор.

Выбор лекарственного препарата. Точнее, помощь лечащему врачу в адекватном и обоснованном выборе лекарственного препарата для конкретного больного при конкретной клинической ситуации. Причем обоснование это не должно быть ссылкой на стандарт (рекомендации, распоряжения, иные документы). По мнению авторов, выбор лекарственного препарата должен определяться спектром его антибактериальной активности (если речь идет об антибиотиках), а также особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, в том числе и иммуотропными свойствами.

Из этого следует, что практическая рекомендация должна представлять собой схему или обоснование выбора конкретного препарата для конкретной клинической ситуации с учетом возможного влияния предлагаемого лекарственного средства на иммунную систему пациента. Вполне очевидно, что предлагаемая техника выбора препарата с учетом его иммунологических эффектов не должна противоречить ранее разработанному и доказавшему свою клиническую эффективность

методикам. Учет иммунологических эффектов может лишь дополнять имеющиеся критерии выбора лекарственных средств, выполняя роль «тонкой настройки».

Для «выхода на практику» с иммунологическими свойствами антибиотиков существует несколько путей. Первый путь «от препарата» — тот, который наиболее часто встречается в научных публикациях. Исследователь находит какие-либо иммуотропные особенности у препарата и согласно им дает рекомендации такого плана: «изучаемый препарат при данной клинической ситуации предпочтительнее, потому что он стимулирует/подавляет/не влияет на выработку провоспалительных/противовоспалительных цитокинов» (в зависимости от того, что в конкретный момент времени целесообразно). Вполне понятно, что в таком режиме почувствовать иммуотропный эффект затруднительно, если вообще возможно, так как он слишком слаб по сравнению с прямым антибактериальным.

Второй путь «от эффекта» значительно сложнее. Суть его в том, чтобы искусственно создать ситуацию,

¹ Контактная информация:
gkub47@mosgorzdrav.ru

в которой иммунологический эффект из разряда умозрительных, предполагаемых на основе результатов исследований *in vitro* перешел бы в реальный клинический. Тогда появляется возможность найти клинический эквивалент выявленных иммунологических феноменов. Для этого нужно подобрать препараты, имеющие по результатам исследований *in vitro* разные иммунологические эффекты, и назначать их при одном и том же диагнозе.

Теперь обсудим, что можно оценивать в клинике. Самый показательный вариант — процент достигнутых ремиссий или излечений. Однако, учитывая достаточно слабую выраженность иммуотропных эффектов антибактериальных препаратов, для получения статистически значимых результатов может потребоваться слишком большая выборка пациентов. При этом варианте построения исследования достаточно велик вклад субъективного влияния лечащих врачей, особенно если препарат назначается в эмпирическом режиме, по сути, посредством «угадывания».

При втором варианте объектом оценки является время достижения ремиссии или излечения. На наш взгляд, данный вариант лучше, так как воздействие на иммунную систему, если препарат назначен верно, может приблизить или отдалить ремиссию, но не предотвратить или индуцировать ее. Такой подход подразумевает жесткие критерии включения, которые должны обеспечить максимальное нивелирование сопутствующих факторов, влияющих на течение болезни. Другим положительным аспектом является низкий процент субъективного участия, так как если обсуждается время достижения ремиссии, значит, в исследование включаются только те пациенты, у которых ремиссия рано или поздно развилась, а назначенный препарат был эффективен. Выведение из исследования группы больных с неэффективной терапией позволяет свести к минимуму влияние на результаты такого параметра, как степень владения врачом методикой эмпирической антибактериальной терапии.

По последней схеме мы и построили наше исследование.

Материалы и методы исследования

Для исследования иммуотропных свойств антибактериальных препаратов *in vitro* были отобраны 10 пациен-

тов, страдающих хроническим обструктивным пиелонефритом, осложненным хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин), получающих лечение в ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ в 2011–2012 гг., и 10 призывников, не имеющих соматических заболеваний, поступивших на обследование по поводу энуреза, проходивших обследование в ГКУБ № 47 ДЗМ в 2011–2012 гг.

Выбор лекарственных препаратов для исследования осуществлялся по нескольким позициям:

- широкое применение в реальной урологической практике;
- доказанная эффективность для лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (уровень доказательности А или В);
- доступность (в том числе и экономическая) препарата на отечественном рынке.

Проанализировав имеющуюся информацию, мы пришли к выводу, что в наибольшей мере указанным требованиям отвечают фторхинолон II поколения ципрофлоксацин, цефалоспорины III поколения цефтриаксон, аминогликозид III поколения амикацин, карбапенем меропенем, гликопептид ванкомицин.

Имунологические исследования проводились на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии ГБОУ ВПО РНИМУ. Выделение мононуклеарной фракции крови проводили по методу *Woyum* [1]. Все операции проводились в температурном режиме 0–4 °С. Для инкубации клеток мононуклеарной фракции периферической крови с антибактериальными препаратами исследуемые препараты вносили в лунки 96-луночного стерильного плоскодонного планшета (COSTAR) кроме контроля так, чтобы их конечная концентрация в инкубационной среде составила от 3 до 50 мкг/мл в соответствии с C_{max} препаратов. Суспензию клеток (~1 млн/лунку) помещали в планшет и культивировали в стерильных условиях при 37 °С в условиях 5% CO₂ в течение 72 часов с использованием ламинарбокса ЛБ-В (Россия). При культивировании клеток использовали стандартную среду RPMI-1640 с добавлением 20% термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамин в концентрации 100 мкг/мл (НИИЭИМ им. Н.Ф. Гамалеи). Для стимуляции пролиферации в каждую лунку вно-

сили фитогемагглютинин до конечной концентрации в инкубационной среде 1 мкг/мл. Конечный объем инкубационной среды составил 200 мкл. Количество и жизнеспособность клеток оценивали в камере Горяева в присутствии 0,1% раствора трипанового синего. По окончании инкубации для анализа уровня цитокинов иммуоферментным методом отбирали по 100 мкл инкубационной жидкости из каждой лунки. Все исследования проводились в триплетах. Иммуоферментный анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к наборам реагентов ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-1 β («Вектор-БЕСТ», Россия). Регистрацию результатов проводили с помощью планшетного фотометра («Униплан» АИФР-01, Россия), измеряя оптическую плотность при длине волны 450 нм.

Клиническая часть исследования представляла собой ретроспективный анализ фармакотерапии 350 пациентов, страдающих острым обструктивным пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни (критерий включения), проходивших лечение ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ и ГКУБ № 47 ДЗМ в 2011–2012 гг.

Критериями исключения послужили сопутствующие заболевания, вызывающие иммунодефицит, в том числе злокачественные новообразования, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и т. д.; прием иммуносупрессантов или иммуностимуляторов/иммуномодуляторов; почечная недостаточность, независимо от этиологии и выраженности; тяжелые сопутствующие заболевания, приводящие к изменению фармакокинетических параметров лекарственных средств (например, ишемическая болезнь сердца, осложненная недостаточностью кровообращения III–IV ст., цирроз печени и т. д.); сопутствующие заболевания инфекционной этиологии, требующие приема противомикробных препаратов; гнойно-деструктивные формы пиелонефрита; а также неэффективность стартовой антибактериальной терапии вне зависимости от причины, в том числе и необходимость дополнить схему лечения вторым антибактериальным средством.

Пациенты были разделены на 3 группы согласно назначенному антибактериальному препарату: цефтриаксон (115 пациентов), ципрофлоксацин (120 пациентов), меропенем (115 пациентов).

Объектом изучения было время, прошедшее с момента начала стартовой антибактериальной терапии (эмпири-

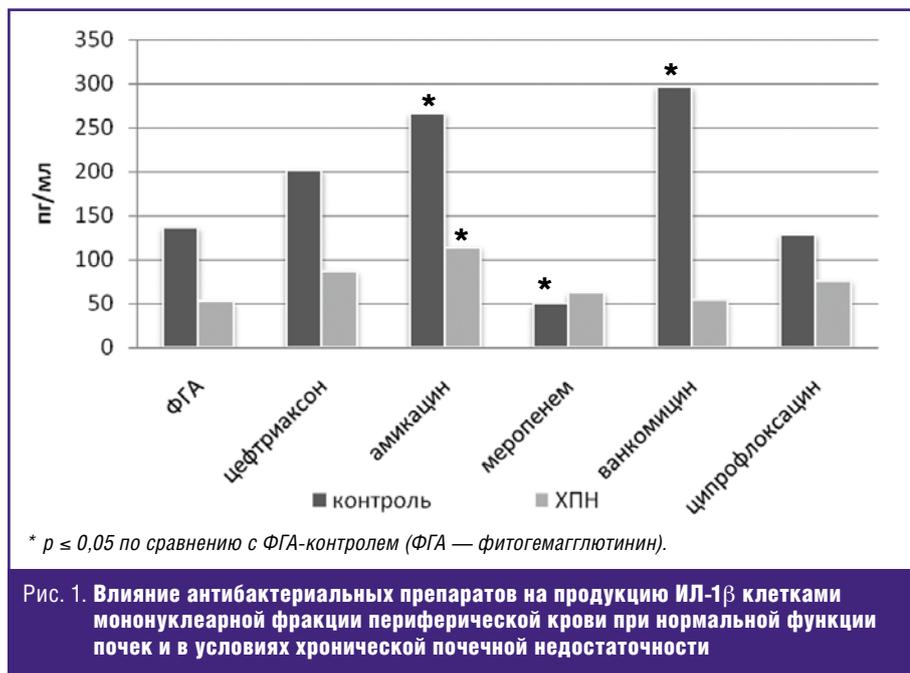


Рис. 1. Влияние антибактериальных препаратов на продукцию ИЛ-1 β клетками мононуклеарной фракции периферической крови при нормальной функции почек и в условиях хронической почечной недостаточности

ческой или согласно антибиотикограмме — не принципиально) до достижения ремиссии. Под достижением ремиссии подразумевалось исчезновение клинических и лабораторных проявлений активности воспалительного процесса в почках — нормализация общего состояния больного, исчезновение отека почки по данным ультразвукового сканирования, лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево и других гематологических индикаторов активности воспалительного процесса, лейкоцитирии.

Статистическая достоверность результатов оценивалась с помощью непараметрических критериев Уилкоксона, Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса.

Результаты

Основные продуценты ИЛ-1 макрофаги, Т- и В-клетки. У пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации амикацин и ванкомицин стимулируют секрецию ИЛ-1 β , в то время как меропенем ингибирует продукцию этого интерлейкина (рис. 1), что отчасти совпадает с литературными данными. При терминальной стадии хронической почечной недостаточности функциональная активность мононуклеарной фракции клеток периферической крови (цитокينوпродукция) значительно снижена по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек. В этих условиях стимулирующее влияние на продукцию ИЛ-1 β отмечено только у амикацина, остальные препараты не вызвали значимых изменений.

Основные продуценты ФНО- α макрофаги, Т- и В-клетки, нейтрофилы. В исследовании активность нейтрофилов не учитывается, поэтому уровень суммарного цитокина плазмы может отличаться от полученных результатов. Продукцию ФНО- α у пациентов с нормальной скоростью клубочковой фильтрации достоверно снижают меропенем, ванкомицин и ципрофлоксацин, что соответствует литературным данным. При хронической почечной недостаточности еще в большей степени, чем ИЛ-1, страдает продукция мононуклеарами ФНО- α . В этих условиях достоверного влияния исследуемых антибактериальных препаратов на продукцию цитокина выявлено не было (рис. 2).

Таким образом, стимулированная продукция провоспалительных цитокинов в мононуклеарах при ХПН снижена.

ИЛ-10 синтезируется и секретируется макрофагами, Т-хелперами 2-го типа и В-клетками. Противовоспалительный эффект ИЛ-10 заключается в блокаде продукции провоспалительных цитокинов Т-хелперами 1-го типа.

У пациентов с нормальной функцией почек ванкомицин достоверно подавляет выработку ИЛ-10 мононуклеарами; в то время как ципрофлоксацин и амикацин стимулируют ее ($p = 0,048$ и $0,052$ соответственно), что отчасти совпадает с литературными данными. При хронической почечной недостаточности продукцию этого интерлейкина стимулируют амикацин, меропенем и ципрофлоксацин (рис. 3).

Основные продуценты ИЛ-4 — тучные клетки и Т-хелперы 2-го типа. ИЛ-4 стимулирует активность тучных клеток, эозинофилов и антителопродукцию В-клетками. Все исследуемые антибактериальные средства в разной степени склонны подавлять продукцию ИЛ-4. При нормальной скорости клубочковой фильтрации амикацин и цефтриаксон в меньшей степени уменьшают выработку этого интерлейкина по сравнению с меропенемом, ванкомицином и ципрофлоксацином. При хронической почечной недостаточности наименьшее влияние на продукцию ИЛ-4 оказывает ципрофлоксацин (рис. 4).

Отношение уровня плазменного ИЛ-10 к уровню ФНО- α является индикатором воспалительного ответа и прогностическим признаком тяжести и исхода инфекционного процесса [2]. При нормальной функции почек антибактериальные препараты не влияют на соотношение продукции ИЛ-10/ФНО- α мононуклеарами периферической крови. При тяжелой почечной недостаточности выявлено достоверное повышение индикатора воспалительного ответа при использовании всех изучаемых препаратов — цефтриаксона, амикацина, меропенема, ванкомицина, ципрофлоксацина (рис. 5).

Обсуждение результатов, полученных *in vitro*

ИЛ-1 β и ФНО- α являются провоспалительными цитокинами. Под их влиянием усиливается активность воспалительного процесса, что проявляется усилением экссудации и мобилизации нейтрофилов в очаг воспаления. Высокие уровни этих цитокинов непосредственно после воздействия повреждающего фактора необходимы для формирования адекватного воспалительного ответа, однако в дальнейшем их продукция должна снижаться. В противном случае воспалительная реакция протекает излишне длительно, со склонностью к затяжному течению и аутоиммунному повреждению тканей. В реальной клинической практике необходимость назначения антибактериальных препаратов возникает в большинстве случаев при развернутой клинической картине инфекционно-воспалительного заболевания, то есть на этапе, когда процесс экссудации в самом разгаре, а уровни ИЛ-1 β и ФНО- α закономерно высоки. Следовательно, предпочтительнее, чтобы назначаемый лечебный препарат снижал продукцию указан-

ных интерлейкинов. При нормальной функции почек наиболее выраженным подавляющим влиянием на выработку ИЛ-1 β и ФНО- α обладает меропенем, что должно существенно дополнять его эффект при лечении тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний с высокой активностью процесса. Изолированный депрессорный эффект в отношении продукции ФНО- α также отмечен у ванкомицина и ципрофлоксацина.

У больных, страдающих почечной недостаточностью, ситуация диаметрально противоположная. Хроническая почечная недостаточность является очень значимым фактором, снижающим уровень провоспалительных цитокинов. В реальной клинической практике крайне редко встречаются пациенты с аутоиммунными заболеваниями, тем более с высокой активностью, возникшими на фоне предсуществующей тяжелой почечной недостаточности. Поэтому для формирования адекватного воспалительного ответа уровни провоспалительных цитокинов могут оказаться недостаточными. Отсюда следует, что подавлять их выработку в этой ситуации нежелательно. Исследуемые препараты не оказали достоверного подавляющего влияния на выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови в условиях хронической почечной недостаточности, а у амикацина выявлен статистически подтвержденный стимулирующий эффект на продукцию ИЛ-1 β . Практическое значение этого эффекта невелико, так как в связи с нефротоксичностью применение амикацина на фоне дефицита фильтрации крайне нежелательно.

ИЛ-10 обладает противовоспалительной активностью и является антагонистом ИЛ-1 β и ФНО- α . В условиях высокоактивного инфекционно-воспалительного процесса, когда назначается антибактериальная терапия, весьма желательна стимуляция выработки этого цитокина. Согласно результатам проведенного исследования, этот эффект в наибольшей степени присущ ципрофлоксацину и амикацину, причем независимо от функции почек. Стимулирующий эффект меропенема выражен слабее, статистически достоверные различия выявлены только при почечной недостаточности. Также отмечено депрессорное влияние ванкомицина на продукцию ИЛ-10, но только при нормальной функции почек. Если обратить внимание на стимулирующее влияние ванкомицина в отношении

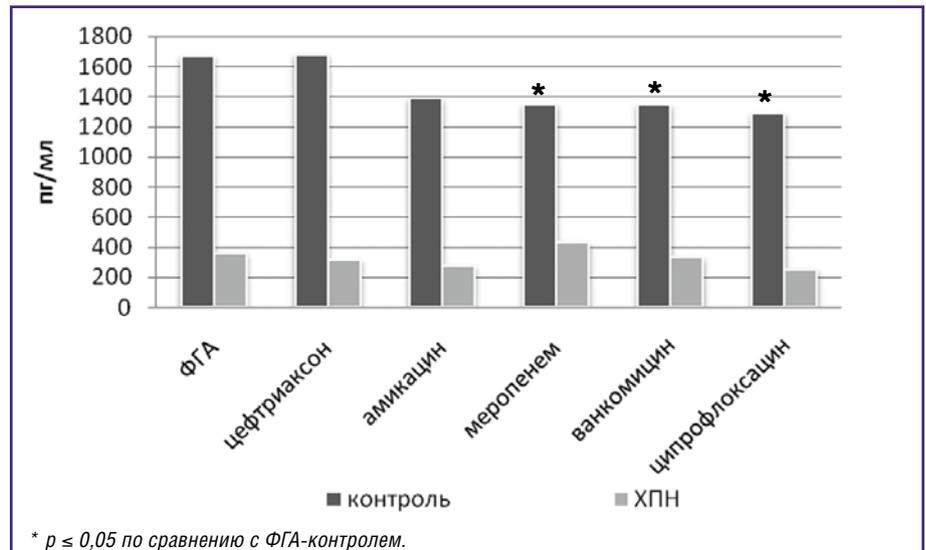


Рис. 2. Влияние антибактериальных препаратов на продукцию ФНО- α клетками мононуклеарной фракции периферической крови при нормальной функции почек и в условиях хронической почечной недостаточности

продукции провоспалительных цитокинов, то складывается впечатление, что иммунологические эффекты ванкомицина в условиях нормальной функции почек неблагоприятны. Они усиливают процесс экссудации, способствуют длительному течению воспаления с высокой активностью, создают предпосылки для аутоиммунной агрессии. Однако на фоне хронической почечной недостаточности в условиях интоксикации, иммунодефицита эти эффекты помога-

ют сформировать нормальный воспалительный ответ.

Под влиянием ИЛ-4 происходит сдвиг иммунного ответа в сторону образования антител. На сегодняшний день литературных данных о корреляции между уровнем ИЛ-4 и характеристиками воспалительного процесса мы не нашли. Однако в условиях острого инфекционно-воспалительного заболевания выработка антител к микроорганизму-возбудителю в высоком титре — процесс безуслов-

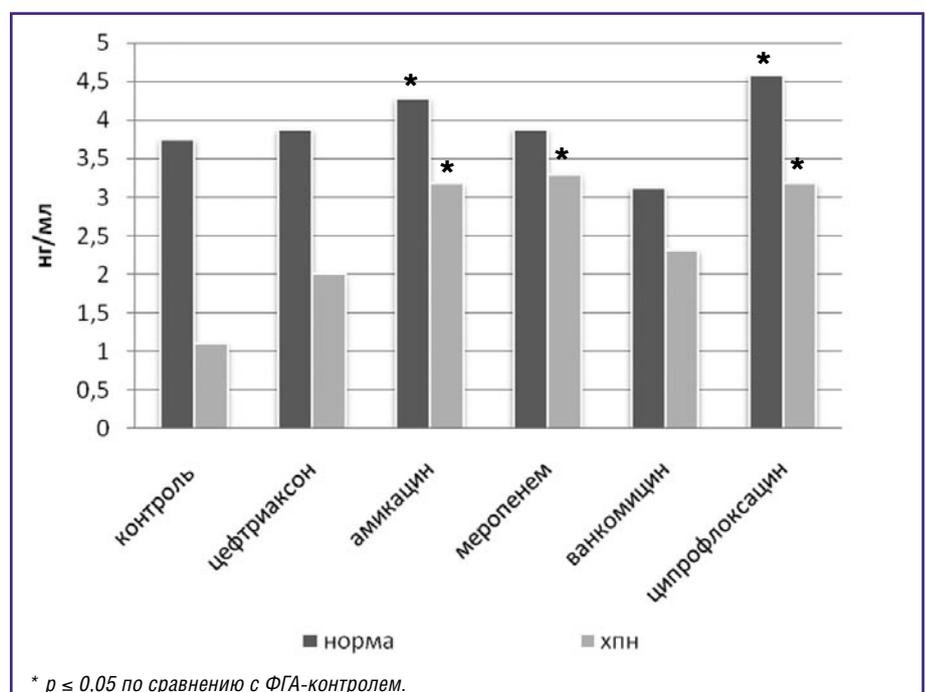


Рис. 3. Влияние антибактериальных препаратов на продукцию ИЛ-10 клетками мононуклеарной фракции периферической крови при нормальной функции почек и в условиях хронической почечной недостаточности

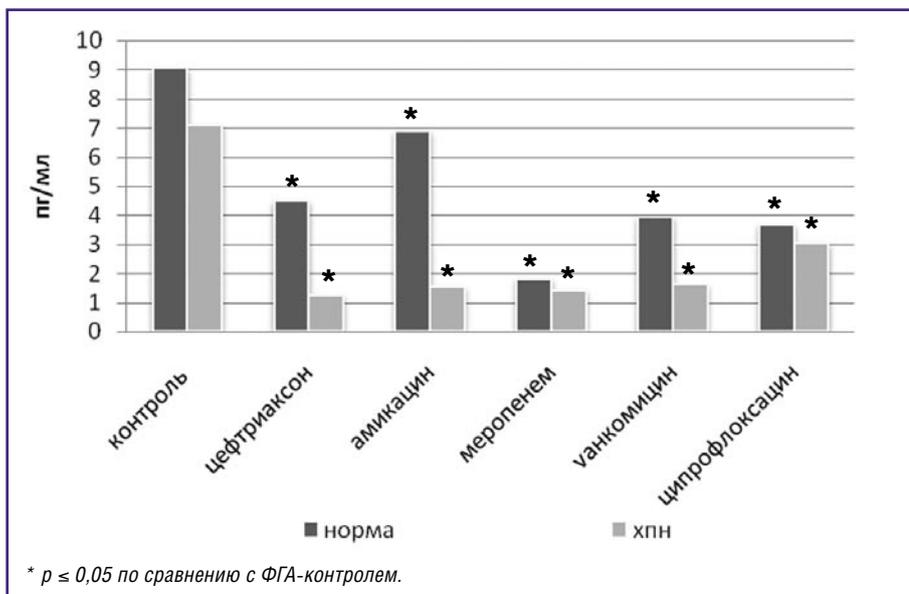


Рис. 4. Влияние антибактериальных препаратов на продукцию ИЛ-4 клетками мононуклеарной фракции периферической крови при нормальной функции почек и в условиях хронической почечной недостаточности

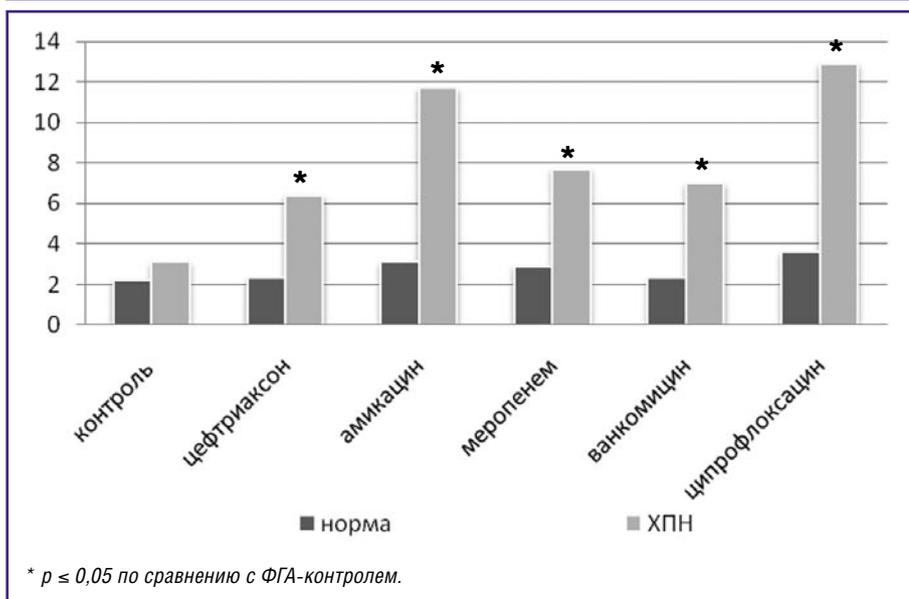


Рис. 5. Влияние антибактериальных препаратов на индикатор воспалительного ответа (ИЛ-10/ФНО-α) при нормальной функции почек и в условиях хронической почечной недостаточности на фоне антибактериальной терапии

но желательный. Как уже было отмечено выше, все исследуемые препараты вне зависимости от состояния почечной функции склонны подавлять выработку этого интерлейкина. При нормальной функции почек наименьшее влияние на выработку ИЛ-4 оказывает амикацин и цефтриаксон, при хронической почечной недостаточности — ципрофлоксацин.

Изменения индикатора воспалительного ответа оказались достаточно неожиданными. При нормальной функции почек создается впечатление, что он вообще не зависит от иммуотропных

эффектов антибактериальных препаратов. В условиях почечной недостаточности, на наш взгляд, этот показатель практически лишен смысла, так как он подразумевает высокий уровень провоспалительных цитокинов на ранних стадиях воспалительного процесса, который в последующем при благоприятном течении заболевания должен сменяться ростом концентрации противовоспалительных цитокинов. При почечной недостаточности стимулированные эндотоксином уровни провоспалительных цитокинов низки, что делает бессмысленным весь дальнейший расчет.

По полученным *in vitro* результатам можно сделать следующие заключения об иммуотропных свойствах антибактериальных препаратов:

- при тяжелой почечной недостаточности функциональная активность мононуклеарной фракции клеток периферической крови снижена по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек;
- ванкомицин: влияние на выработку цитокинов ванкомицина при нормальной функции почек неблагоприятно (стимуляция провоспалительных и подавление противовоспалительных цитокинов), однако при хронической почечной недостаточности эти же самые эффекты позитивны;
- цефтриаксон: цефтриаксон в наименьшей степени влияет на выработку цитокинов. В принципе, это неплохо, так как эффект от этого становится более предсказуемым;
- ципрофлоксацин: влияние ципрофлоксацина на выработку цитокинов в целом позитивно, не зависимо от состояния почечной функции, хотя и не так ярко выражено по сравнению с ванкомицином, это заключается в подавлении секреции ФНО-α при нормальной функции почек, стимуляции противовоспалительных цитокинов вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, незначительном подавлении ИЛ-4, особенно при почечной недостаточности;
- амикацин: иммунологические эффекты амикацина неоднозначны, он стимулирует выработку как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, этот эффект сохраняется и в условиях почечной недостаточности; амикацин достаточно слабо подавляет выработку ИЛ-4;
- меропенем: иммунологические эффекты меропенема при нормальной функции почек позитивны, он подавляет выработку провоспалительных цитокинов, не влияя на выработку противовоспалительных, при хронической почечной недостаточности иммунологические эффекты меропенема выражены в существенно меньшей степени и имеют слабо негативную окраску, он обладает стимулирующим влиянием на противовоспалительный ИЛ-10, что при изначально низких провоспалительных цитокинах нежелательно.

При ретроспективном анализе лекарственной терапии острого обструктивного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни было отмечено, что среднее

МОБИЛЬНАЯ ВЕРСИЯ



теперь
для Android



ПЕЧАТНАЯ ВЕРСИЯ

оплатите
прилагаемую
квитанцию

или подпишитесь на сайте
www.lvrach.ru/subscribe

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 01
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

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

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

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

Подпись плательщика _____



Рис. 6. Среднее время достижения ремиссии у больных с острым пиелонефритом и хроническим пиелонефритом в стадии обострения

время достижения ремиссии в группе пациентов, получавших терапию ципрофлоксацином, составило $8,5 \pm 2,2$ суток, в группе больных, получающих цефтриаксон, — $11,0 \pm 3,4$ суток, в группе пациентов, которым был назначен меропенем, — $10,4 \pm 3,9$ суток (рис. 6). Статистический анализ показал достоверные различия ($p < 0,05$) по изучаемому показателю между группой пациентов, получавших терапию ципрофлоксацином, по сравнению с группами больных, которым были назначены бета-лактамы антибиотиков. Достоверных различий между группами больных, получавших цефтриаксон и меропенем, не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Результаты проведенного анализа побуждают к дискуссии. С одной стороны, полученные данные подтверждают результаты исследований *in vitro*, в том числе и наших собственных, согласно которым иммунологические эффекты ципрофлоксацина в целом позитивны не зависимо от состояния почечной функции. Это заключается в подавлении секреции ФНО- α при нормальной функции почек, стимуляции противовоспалительных цитокинов вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, незначительном подавлении ИЛ-4, более выраженном при почечной недостаточности.

В то время как меропенем имеет менее яркие, по сравнению с ципрофлоксацином, также позитивные иммунологические эффекты, но лишь при нормальной функции почек. Он подавляет выработку провоспалительных цитокинов, не влияя на выработку противовоспалительных, обладает наименьшей в этой ситуации миелотоксичностью. При развитии хронической почечной недостаточности иммунологические эффекты меропенема

выражены в существенно меньшей степени и приобретают слабо негативную окраску. Он обладает стимулирующим влиянием на противовоспалительный ИЛ-10, что при изначально низких провоспалительных цитокинах в условиях сниженной почечной функции нежелательно.

Цефтриаксон по сравнению с фторхинолонами, карбапенемами, аминогликозидами и гликопептидами в наименьшей степени влияет на выработку цитокинов. Можно считать его препаратом сравнения.

С другой стороны, возможны и возращения, так как чувствительность микроорганизма к антибактериальному препарату и скорость его эрадикации в присутствии данного препарата величина непостоянная, колеблющаяся не только в рамках семейств и родов микроорганизмов, но даже разные штаммы одного вида возбудителя могут иметь радикальные отличия по этому показателю [3, 4]. Отсюда следует, что назначение среднетерапевтической дозы антибактериального средства в ситуации, когда возбудитель имеет сниженную чувствительность к нему, когда требуются высокие дозировки или особые методики введения (например, длительная инфузия карбапенемов), может приводить к замедленной эрадикации микроорганизмов и медленному развитию положительной динамики безо всякого участия иммунологических эффектов.

Подобные сомнения у нас были еще на этапе планирования исследования, поэтому целесообразно обратить внимание на неслучайность выбора нозологической формы для изучения — острого обструктивного пиелонефрита. При отсутствии адекватной медицинской помощи, в том числе и при ошибочном выборе антимикробных средств, острый обструктивный пиелонефрит склонен быстро пере-

ходить из серозной формы в гнойную, что сопровождается резким ухудшением состояния пациента, угрозой разрушения почки и развития бактериотоксического шока [5]. Поэтому все пациенты, страдающие острым обструктивным пиелонефритом, находятся под пристальным вниманием медицинского персонала. Отсутствие явной положительной динамики от назначенного антибактериального препарата в течение 1–1,5 суток при условии адекватного дренирования почки в большинстве случаев расценивается лечащим врачом-урологом как неэффективность проводимой терапии, что влечет за собой назначение препарата резерва. Отсюда следует, что большая часть случаев замедленной эрадикации возбудителя из исследования выпадает.

Заключение

Сейчас вполне очевидно, что для разработки каких-либо практических рекомендаций данных все еще недостаточно. Наряду с исследованиями *in vitro*, целесообразно изучить изменения иммунного статуса пациентов, страдающих острым обструктивным пиелонефритом в разные стадии течения болезни. Исследования иммунологических эффектов антибактериальных препаратов в реальном времени *in vivo*, вероятно, позволят разрешить возникшие сомнения. Также можно отметить, что изучение цитокинопродукции мононуклеаров периферической крови может оказаться полезным при разработке схем персонализированной терапии пациентов, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы, особенно на фоне почечной недостаточности, а также других состояний, изменяющих иммунологическую реактивность организма. ■

Литература

1. *Boyum A.* Separation of leukocytes from blood and bone marrow // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1968. Vol. 21. Suppl. 97. P. 1–9.
2. *Opal S. M., DePalo V. A.* Anti-inflammatory cytokines // *Chest.* 2000. 117: 1162–1172.
3. Справочник по антимикробной терапии / Под ред. Козлова П. С. и Дехнича А. В. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 460 с.
4. *Piccoli G. B., Consiglio V., Colla L.* et al. Antibiotic treatment for acute 'uncomplicated' or 'primary' pyelonephritis: a systematic, 'semantic revision' // *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28 (Suppl 1): S49–S63. doi: 10.1016.
5. Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н. А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021 с.

Патогенетические особенности морфологической картины фаций мочи больных хроническим пиелонефритом

С. Н. Шатохина*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Дасаева**, доктор медицинских наук

И. С. Шатохина**, кандидат медицинских наук

В. Н. Шабалин**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Е. М. Шилов***, доктор медицинских наук, профессор

* ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

*** ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Разработаны способы углубленной диагностики хронического пиелонефрита на разных стадиях течения заболевания с помощью новой диагностической технологии «Литос-система». Представлены результаты обследования 62 пациентов: 50 больных хроническим пиелонефритом (ХП) и 12 здоровых лиц. Выявление индивидуальных патогенетических особенностей течения ХП с помощью новой диагностической технологии предоставляет объективные данные для назначения целенаправленных схем лечения.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, клиновидная дегидратация, фации мочи, возрастные особенности, гипоксически-ишемическое состояние.

Abstract. The purpose of the study was to develop ways of in-depth Diagnostics of chronic pyelonephritis in different stages of disease using new diagnostic technology «Litos-system». Presented the results of the survey: 50 62 patients suffering from chronic pyelonephritis (HP) and 12 healthy people Individual identification of the pathogenic features of HP with the help of new diagnostic technologies provides objective data for the purpose of targeted treatments.

Keywords: chronic pyelonephritis, wedge dehydration, urine facies, age, hypoxic-ischemic state.

В последние годы во многих странах мира наблюдается устойчивый рост заболеваемости пиелонефритом во всех возрастных группах, особенно у пациентов пожилого возраста [1, 2]. В год среди жителей России регистрируется 0,9–1,3 млн новых случаев острого пиелонефрита. Хронический пиелонефрит (ХП) может быть исходом острого, или его развитие начинается постепенно, нередко с детского возраста. Современная диагностика пиелонефрита сложна и ограничена недостатком диагностических методов, одновременно высокочувствительных, специфичных и вместе с тем доступных для применения в повседневной клинической практике.

В основу наших исследований было положено новое учение — функциональная морфология биологических жидкостей человека. Диагностическая технология, разработанная на базе данного учения, позволяет выявлять специфические морфологические структуры в биологических жидкостях, отражающие патофизиологические особенности организма [3, 4].

Целью настоящего исследования была разработка способов углубленной диагностики ХП по морфологической картине мочи в разных стадиях развития заболевания.

Материалы и методы исследования

В данной работе представлены результаты обследования и наблюдения 62 пациентов (50 больных ХП и 12 здоровых лиц) в стационаре нефрологической клиники Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Средний возраст больных составил $58,5 \pm 1,3$ года. Все больные ХП были разделены по возрастным критериям на три возрастные группы: I — 20–39 лет; II — 40–59 лет; III — 60–79 лет.

В группу контроля вошли 12 человек в возрасте 26–48 лет, которые при диспансерном обследовании не имели отклонений от физиологических параметров, включая органы мочевой системы.

Материалом для общеклинического исследования служили:

- кровь, взятая у больных натощак при венопункции или из пальца;
- утренняя порция мочи.

В качестве специального вида исследований использован метод клино-

видной дегидратации мочи по «Литос-системе» (разрешен к применению в клинической практике в соответствии с приказом МЗ РФ от 21 января 1997 г. № 17). При данном исследовании моча собиралась через каждые 3 часа в течение одних суток. У всех больных в динамике наблюдения проводился стандартный набор диагностических исследований — клинический анализ крови, мочи, проба Реберга, проба мочи по Нечипоренко, посев мочи на микрофлору, биохимический, рентгенологический и ультразвуковой методы исследования почек.

Суть метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей [4] состоит в том, что в процессе испарения воды в капле биологической жидкости происходит перераспределение растворенных веществ в строгом соответствии с их осмотической активностью, гидрофильностью, молекулярным весом, агрегатным состоянием и другими физико-химическими параметрами. Продолжительность периода высыхания составляла 18–24 часа. Высушенная капля имеет диаметр 5–6 мм и носит название «фация». Исследование осуществляли на специальных тест-картах диагностического набора «Литос-система».

¹ Контактная информация: sv_n@list.ru

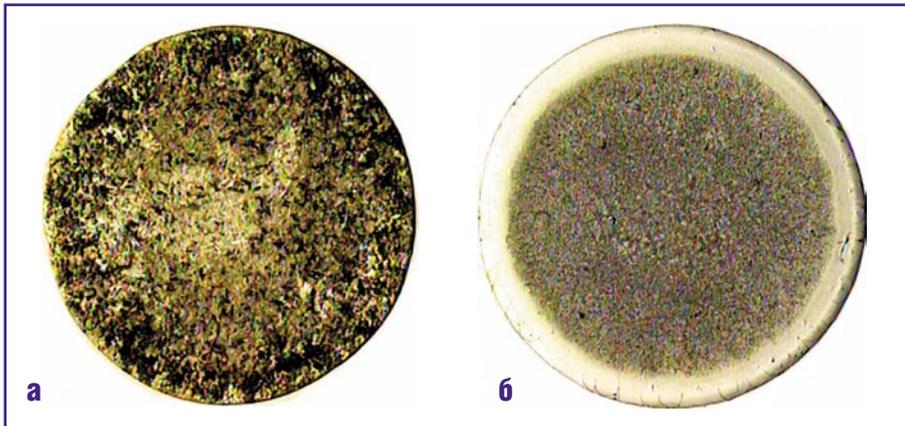


Рис. 1. Фации мочи пациентов контрольной группы, × 12: а — нативной; б — ЛР-фация



Рис. 2. Фации мочи больных хроническим пиелонефритом в стадии обострения заболевания, × 12: а — нативная; б — ЛР-фация. Замкнутый контур в центре фации — признак острого воспалительного процесса

Результаты исследования и их обсуждение

Были прослежены особенности морфологической картины фаций мочи 50 больных ХП при поступлении в стационар и изучена морфологическая картина фаций нативной мочи и фаций мочи с добавлением Литосреагента (ЛР-фаций) 12 здоровых лиц.

Морфологическая картина всех фаций нативной мочи, полученных в течение суток от каждого пациента контрольной группы, характеризовалась кристаллическим типом (рис. 1а). Все ЛР-фации имели краевую белковую зону с единичными аркадными трещинами, не выходящими за ее пределы, либо их отсутствием (рис. 1б). Такая картина соответствовала показателям физиологического состояния органов мочевой системы по результатам клинико-лабораторного и инструментального исследований здоровых лиц.

Клинико-лабораторное обследование 50 больных ХП, поступивших в стационар, позволило установить стадию обострения заболевания у 12 больных, а у остальных

38 пациентов — стадию полной ремиссии. При изучении фаций мочи были определены основные типы морфологической картины. Так, картина фаций мочи 12 больных ХП в стадии обострения в течение суток независимо от возраста больных характеризовалась однотипными особенностями, а именно: аморфизацией структур (отсутствием кристаллов солей) и наличием замкнутого контура как в фации нативной, так и в ЛР-фации мочи (рис. 2). В промежуточной зоне фаций

мочи определялись точечные скопления аморфизированных структур — продуктов жизнедеятельности микрофлоры, катаболизма собственных тканей организма; а по линии контура — клетки дрожжеподобного гриба рода *Candida*. Таким образом, картины фаций мочи 12 больных ХП в стадии обострения имели отличительные морфологические признаки, которые не определялись у пациентов контрольной группы и у больных ХП в стадии ремиссии заболевания.

Больные ХП в стадии полной ремиссии в период обследования лечения не получали. Общеклинические анализы крови и мочи в данный период у всех больных находились в пределах физиологических параметров. Нами исследована суточная динамика картин нативной и ЛР-фаций мочи у 38 больных ХП в стадии полной ремиссии (15 человек в возрасте 20–39 лет; 13 — в возрасте 40–59 лет и 10 — в возрастной группе старше 60 лет).

Результаты проведенных исследований показали, что морфологическая картина фаций нативной мочи у всех больных в стадии полной ремиссии ХП характеризовалась кристаллическим или аморфно-кристаллическим (в основном, в дневное время суток) типами (рис. 3).

Результаты анализа картины ЛР-фаций мочи, проявляющейся в течение суток у этих больных, позволили выделить три типа ЛР-фаций в зависимости от проявления того или иного морфологического признака (рис. 4).

Первый тип ЛР-фаций мочи больных ХП в стадии полной ремиссии характеризовался устойчивым проявлением в течение суток картины, которая была представлена четким разделением фации на две зоны: краевой аморфной (белковой) и центральной кристаллической (рис. 4а). В отличие от ЛР-фаций мочи здоровых людей у всех больных ХП в стадии ремиссии в краевой зоне ЛР-фаций определялись множественные аркадные трещины, которые переходили за границу краевой белковой зоны. Такой

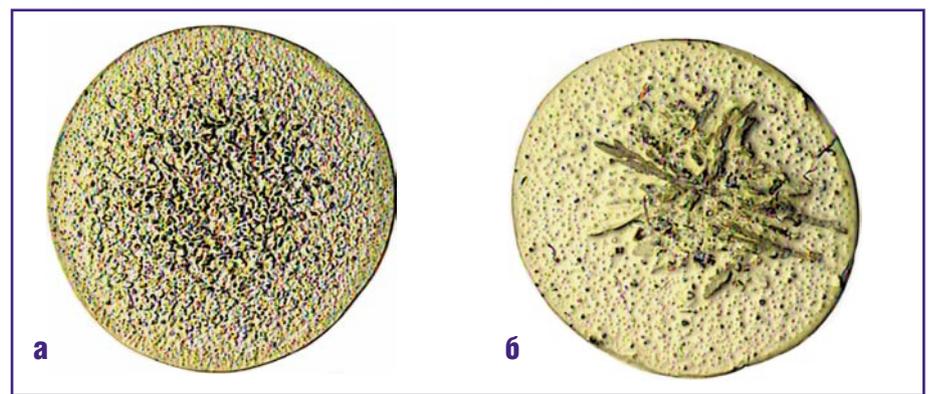


Рис. 3. Фации нативной мочи больных хроническим пиелонефритом в стадии полной ремиссии, × 12: а — кристаллический тип; б — аморфно-кристаллический тип



Рис. 4. Типы ЛР-фаций мочи больных хроническим пиелонефритом в стадии полной ремиссии, × 12: а — «стабильная ремиссия»; б — «ремиссия с камнеобразованием»; в — «ремиссия с гипоксией и ишемией»

тип динамики фаций мочи был назван нами как «фация стабильной ремиссии».

Второй тип характеризовался наличием в ЛР-фациях мочи феномена кристаллизации солей в краевой белковой зоне, известного как маркер камнеобразования в почках (рис. 4б). Такой тип ЛР-фаций мочи у больных ХП в стадии ремиссии был назван нами как «фация ремиссии с камнеобразованием».

Третий тип ЛР-фаций мочи характеризовался наличием множественных штриховых трещин в краевой белковой зоне (рис. 4в). Он проявлялся в вечерний и ночной периоды суток. Такой тип фаций мочи описан ранее и известен как «фация ремиссии с гипоксическими-ишемическими признаками» [3, 5].

В таблице представлены типы ЛР-фаций мочи, появляющиеся у больных с ремиссией ХП в разных возрастных группах, в процессе исследований суточной динамики мочи. Из данных видно, что у всех больных ХП в стадии ремиссии в возрасте 20–39 лет динамика типов ЛР-фаций указывала на стабильную ремиссию или ремиссию с камнеобразованием. Из источников литературы известно, что феномен кристаллизации солей в белковой среде (маркер камнеобразования в почках) свидетельствует о признаках защитной биоминерализации [6]. Суть ее заключается в связывании органического детрита кристаллами солей и превращении его в инертные органоминеральные микроагрегаты. Способность к связыванию детрита присуща людям с остаточным резервом общей резистентности организма, она отчетливо проявляется у больных в возрасте 20–59 лет и заметно снижена у больных старшей возрастной группы.

Обращает на себя внимание значимое число больных в старшей возрастной группе с гипоксическо-ишемическим типом ЛР-фаций мочи. Известно, что развитие гипоксического состояния пагубно отражается на процессах синтеза структурных компонентов мембран клеток, при-

Типы суточной динамики ЛР-фаций мочи у 38 больных с полной ремиссией ХП в зависимости от возраста

Таблица

Возрастная группа	Типы ЛР-фаций мочи в динамике суток		
	Ремиссия стабильная	Ремиссия с камнеобразованием	Ремиссия с гипоксией и ишемией
20–39 лет (n = 15)	9	6	0
40–59 лет (n = 13)	3	9	1
60–78 лет (n = 10)	0	3	7

Примечание. n — число пациентов.

водящих к их разрушению. Уже на ранних стадиях развития ХП наблюдаются значительные изменения во всех звеньях сосудистого русла, вызывающие гипоксию в ишемизированных участках почечной паренхимы, тем самым нарушающие обменные процессы в них. Роль гипоксии в данном механизме приобретает перво-степенное значение [5, 7–9].

У больных ХП с устойчивой полной ремиссией выявлена определенная направленность течения заболевания в зависимости от возраста. При этом значимая роль в формировании устойчивой ремиссии или развитии камнеобразования в почках определяется иммунной и общей реактивностью организма. Для большинства больных ХП старшей возрастной группы, как правило, со сниженной резистентностью организма, направленность патологического процесса сводится к обострению заболевания и развитию деструктивных процессов в ткани почек.

Таким образом, проведенные нами исследования впервые показали значение морфологического анализа фаций мочи в индивидуальной характеристике течения ХП. При этом морфологическая картина фаций мочи больных ХП, полученная в различные периоды суток, дает возможность:

- оценить активность воспалительного процесса в почечной ткани (ремиссия, обострение);
- определить направленность патологического процесса (ремиссия с камнеобразованием, ремиссия с гипоксией и ишемией ткани почек, стабильная ремиссия).

Выявление индивидуальных патогенетических особенностей течения ХП с помощью новой диагностической технологии предоставляет объективные данные для назначения оптимальных схем лечения. Это позволит длительно сохранять функциональную активность почек и значительно отдалить сроки появления признаков хронической почечной недостаточности. ■

Литература

1. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 384 с.
2. Нефрология / под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.
3. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей. М.: Хризостом. 2001. 303 с.
4. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (Литос-система) // Медицинская технология. М., 2009, с. 11–32.
5. Голубева Н.Г. Гипоксическо-ишемическое поражение почек у новорожденных детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001. 26 с.
6. Шатохина С.Н. Значение биоминерализации в норме и патологии // Мед. кафедра. 2006. № 1 (9). С. 14–20.
7. Oxford Textbook of Clinical Nephrology/Ed. A. M. A. Davison, J. S. Cameron, J.-P. Grunfeld et al. 3 rd ed. Oxford University Press, 2005. 3048 p.
8. Roberts J.A. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis // Amer. J. Kidney Dis. 1991. V. 17, № 1. P. 1–9.
9. Цветчих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я., Жмуров В.А., Казеко Н.И. и др. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейроморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом // Тер. архив. 1992. Т. 62, № 11. С. 80–82.

Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме

Р. А. Хромов*

С. К. Яровой**, 1, доктор медицинских наук

* МБУЗ ГКБ № 57 ДЗМ, Москва

** ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, Москва

Резюме. Статья представляет собой многофакторный ретроспективный анализ результатов экстренной урологической помощи 115 пациентам, страдающих приапизмом. Исследованы современные особенности этиологической структуры приапизма. Выполнена оценка эффективности различных методик оперативного лечения приапизма в зависимости от этиологии заболевания и сроков госпитализации пациента. В результате комплексного анализа полученных результатов разработан алгоритм выбора и последовательность методик оперативного лечения в зависимости от этиологии ишемического приапизма и сроков обращения пациента за урологической помощью.

Ключевые слова: приапизм, пункция кавернозных тел, спонгиокавернозный анастомоз, сафенокавернозный анастомоз.

Abstract. The article presents multidimensional retrospective analysis results of urological emergency aid for 115 patients with priapism. Modern characteristics of etiological structure of priapism were analysed. Different methods of surgical treatment of priapism depending on etiology of disease and terms of admission to hospital were evaluated. As a result of complex analysis of obtained results selection algorithm has been developed together with an order of methods of surgical treatment depending on etiology of ischemic priapism and terms of recourse.

Keywords: priapism, cavernous body tapping, spongio-cavernous anastomosis, sapheno-cavernous anastomosis.

Приапизм — длительная, болезненная эрекция, продолжающаяся более 4–6 часов, не сопровождающаяся сексуальным желанием и не исчезающая после эякуляции. По данным различных авторов, частота встречаемости приапизма составляет 0,11–0,4% среди всех больных урологического профиля, получающих стационарное лечение [1, 2].

Существует несколько классификаций приапизма. Для клинической практики наибольшее значение имеет гемодинамическая классификация, которая наиболее четко отражает патофизиологические особенности различных форм заболевания, что имеет принципиальное значение для определения тактики лечения. Выделяют две основные гемодинамические формы: венозный (ишемический) приапизм (синонимы: low-flow, ischemic, stasis, veno-occlusiv) и артериальный (неишемический) приапизм (синонимы high-flow, non-ischemic, arterial).

Ишемический приапизм характеризуется отсутствием кровотока в пещеристых телах полового члена. По своей сути он аналогичен синдрому длительного сдавления. Через 12 часов с момента развития приапизма морфологически обнаруживается интерстициальный отек и повреждение эндотелия синусоидальных пространств пещеристых тел полового члена. Уже через 48 часов могут обнаруживаться тромбы и массивный некроз гладкомышечных клеток. Ишемический приапизм — состояние, требующее неотложной помощи, поскольку способно приводить к необратимому фиброзу пещеристых тел и, следовательно, эректильной дисфункции.

Неишемический (артериальный) приапизм встречается гораздо реже и связан с нерегулируемым притоком крови к пещеристым телам. Клинически он характеризуется отсутствием болевого синдрома и менее ригидной, в сравнении с ишемическим приапизмом, эрекцией. В большинстве слу-

чаев неишемический приапизм вызван травмой, приводящей к разрыву артерии внутри пещеристого тела. Также неишемический приапизм может быть следствием хирургических вмешательств. Его развитие часто является отсроченным — в течение 24 часов после травмы. Неишемический приапизм не относится к состоянию, требующему экстренной помощи.

По данным исследований, проведенных в НИИ урологии и ГКУБ № 47, неишемический (артериальный) приапизм встречается в 50 раз реже ишемического (венозного). Практически аналогичную статистику опубликовала в 2010 году Американская урологическая ассоциация.

Этиология ишемического приапизма достаточно разнообразна. Довольно часто приапизм возникает на фоне хронической интоксикации алкоголем или наркотическими средствами. В ряде случаев он осложняет течение заболеваний нервной системы (сирингомиелия), системы крови, гемолитические анемии (особенно серповидно-клеточную), злокачественные новообразования органов малого таза, хроническую почечную недостаточность. Однако нередко достоверного этиологического фактора приапизма выявить не удается. Это первичный или идиопатический приапизм, в противоположность вторичному приапизму, осложняющему течение вышеописанных заболеваний.

При естественном течении патологического процесса исходом любой формы приапизма является разной степени выраженности фиброз, а впоследствии и склероз кавернозных тел, что в свою очередь приводит к развитию стойкой, резистентной к лекарственной терапии эректильной дисфункции [3].

В большинстве урологических клиник лечение ишемического приапизма, независимо от его длительности и этиологии, начинается с пункции и отмывания кавернозных тел растворами адреномиметиков и прямых антикоагулянтов. При развитии рецидива заболевания выполняется спонгиокавернозный анастомоз (шунт), при повторном рецидиве — сафенокавернозный анастомоз (шунт). Данная этапность опе-

¹ Контактная информация: gkub47@mosgorzdrav.ru

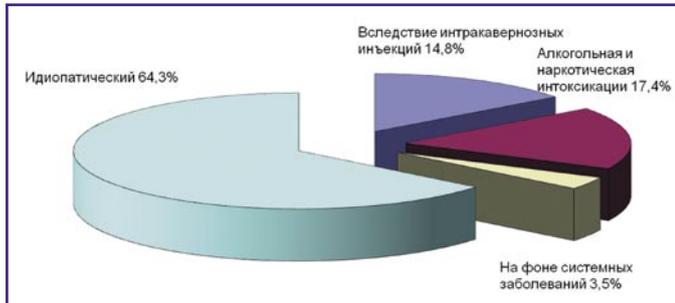


Рис. 1. Этиология приапизма

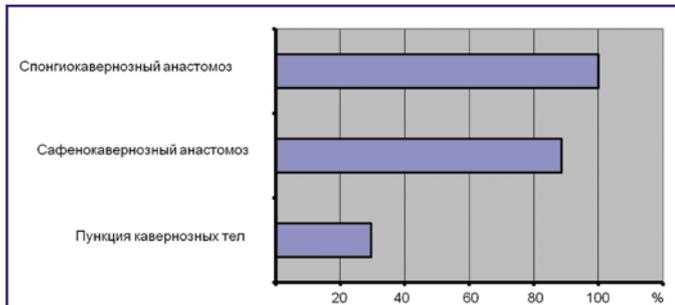


Рис. 2. Общая эффективность различных оперативных методов лечения приапизма

ративных вмешательств соответствует рекомендациям научных урологических обществ и направлена, прежде всего, на минимизацию инвазивности вмешательств [4, 5]. Однако при такой тактике значительная доля пациентов подвергается двум, а иногда и трем операциям, что в современных условиях экономически нецелесообразно, кроме того, повторные вмешательства сопровождаются повышенным риском инфекционно-воспалительных осложнений.

Несмотря на очевидную социальную значимость, проблеме лечения приапизма до последнего времени уделялось недостаточно внимания. Отчасти это связано со сравнительно низкой частотой данного заболевания. Практикующие врачи-урологи не всегда имеют подготовку, достаточную для оказания адекватной медицинской помощи этой специфической категории пациентов. В связи с этим результаты лечения этого заболевания зачастую оказываются неудовлетворительными. Ситуацию усугубляет практически полное отсутствие нормативной документации и достаточно слабое освещение проблемы приапизма в научной литературе, что приводит к хаотичности назначений и негативно отражается на качестве медицинской помощи этим пациентам.

В Москве ситуация с экстренной специализированной помощью мужчинам, страдающим острыми заболеваниями половых органов, несколько улучшилась после учреждения в 2008 г. ургентной андрологической службы на базе ГКУБ № 47. В рамках программы реорганизации здравоохранения города Москвы в сентябре 2012 года ГКУБ № 47 прекратила свое существование, правопреемником ее является ГКБ № 57, на которую возложено обязательство оказания экстренной медицинской помощи пациентам андрологического профиля.

Концентрация значительной части экстренных андрологических пациентов мегаполиса в одной клинике позволила авторам за сравнительно короткое время приобрести некоторый опыт ведения этой сложной и во многом специфической категории больных, который, в сочетании с более ранними

данными ГКУБ № 47 и ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, лег в основу настоящей статьи.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 115 больных, страдающих ишемическим приапизмом, получавших стационарную помощь в ГКУБ № 47 и ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ за период 2000–2011 гг. В исследование включались все без исключения пациенты с этим диагнозом.

Большая часть (70,4%) этих пациентов были пролечены в 2008–2011 гг. на базе ГКУБ № 47 в рамках работы ургентной андрологической службы по г. Москве.

Результаты и их обсуждение

Распределение приапизма по этиологическому фактору

Несомненный научный интерес представляет современная этиология приапизма (рис. 1). Наиболее часто встречался идиопатический приапизм — 64,3% больных. В 17,4% случаев приапизм развился на фоне хронической алкогольной или наркотической интоксикации. У 14,8% пациентов патологическая эрекция возникла на фоне самостоятельных интракавернозных инъекций вазоактивных лекарственных средств — папаверина и простагландина E₁ (Каверджект), а также введения в кавернозные тела новокаина (при нарушении техники местной анестезии) или наркотических средств. В 2,6% случаев приапизм осложнил течение болезней системы кровотока (серповидно-клеточная анемия, миелолейкоз), а в 0,9% случаев патологическая эрекция возникла на фоне органических заболеваний нервной системы (синдром миеломы).

Таким образом, было отмечено, что в современных условиях существенный процент приапизма связан с хроническими интоксикациями, особенно опиатами, а также с немедицинскими интракавернозными инъекциями, в то время как симптоматический приапизм в рамках заболеваний нервной и кровеносной систем встречается сравнительно редко (3,5% от общего числа наблюдаемых больных).

Общая оценка эффективности оперативного лечения ишемического приапизма

Всем пациентам независимо от длительности и этиологии заболевания первым этапом выполнялась пункция и отмывание кавернозных тел растворами адреномиметиков (адреналин, мезатон) и прямых антикоагулянтов (гепарина). Несмотря на то, что данный вид лечения не направлен на устранение причины заболевания и, по сути, является симптоматическим, эффективность его составила 31,3%. При рецидиве приапиз-

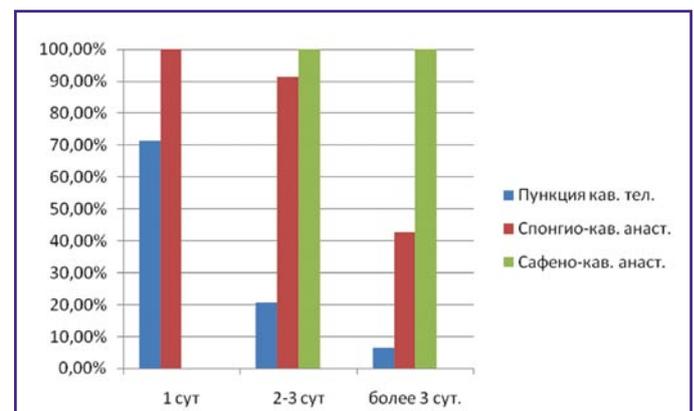


Рис. 3. Эффективность различных методик оперативного лечения приапизма в зависимости от длительности заболевания

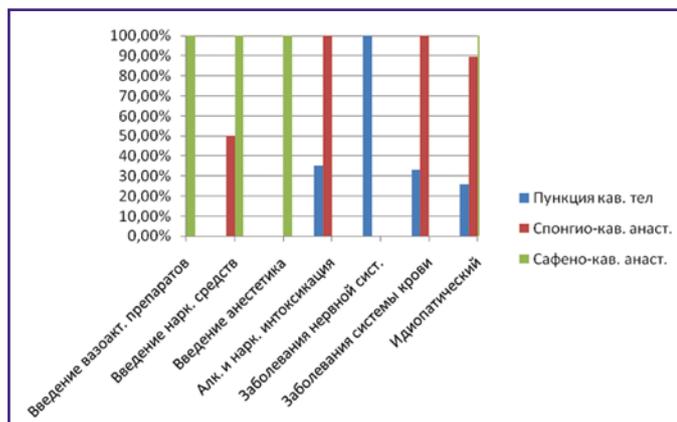


Рис. 4. Эффективность различных методик оперативного лечения приапизма в зависимости от этиологии заболевания

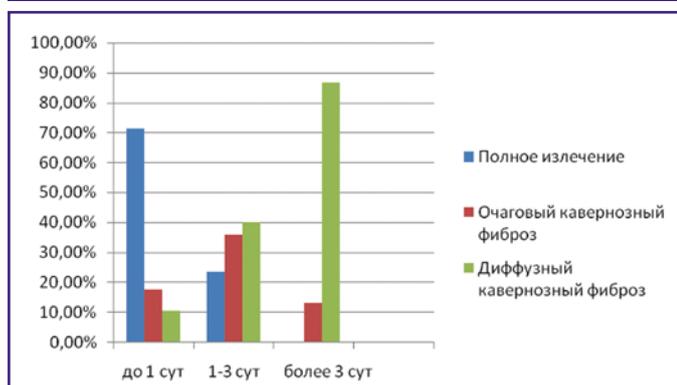


Рис. 5. Исходы приапизма в зависимости от сроков оказания урологической помощи

ма, который развился у 70,4% пациентов, накладывался спонгиокавернозный шунт по методике Al-Chorab, эффективность которого составила 88,6%. При повторном рецидиве выполнялось наложение сафенокавернозного анастомоза по методике Grayhack, эффективность которого составила 100% (рис. 2).

Озвученная во введении идея «минимальной инвазивности» хирургической помощи представляется в отношении приапизма довольно неоднозначной и дискуссионной, так как наиболее частое инфекционно-воспалительное осложнение этого заболевания — острый кавернит, который часто протекает с крайне тяжелой интоксикацией и отличается абсолютно неблагоприятным прогнозом в отношении восстановления эректильной функции. Вполне очевидно, что с каждым повторным инвазивным вмешательством вероятность инфекционно-воспалительных осложнений возрастает. С другой стороны, изначальное выполнение шунтирующих операций всем пациентам лимитировано выраженным кавернознофиброзом вследствие длительного нарушения гемодинамики полового члена, а сафенокавернозный анастомоз сопровождается риском тромбоэмболических осложнений [6]. Поэтому целесообразно разработать четкие показания к применению каждой из тактик, для чего необходим анализ их эффективности в зависимости от этиологии заболевания и сроков обращения пациента за урологической помощью.

Оценка эффективности оперативного лечения ишемического приапизма в зависимости от длительности заболевания

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от сроков поступления в урологический стационар с момента начала заболевания — менее суток, 1–3 суток, более 3 суток.

В группе пациентов, которым помощь была оказана в первые сутки с момента развития приапизма (28 человек), пункция и отмывание кавернозных тел оказались эффективными в 71,4% случаев (рис. 3). В то время как у пациентов, госпитализированных на вторые и третьи сутки течения заболевания (72 человека), пункция кавернозных тел привела к стойкому купированию патологической эрекции лишь в 20,8% случаев. При позднем обращении больного (более 3 суток) пункция кавернозных тел была эффективна только у 1 из 15 пациентов (6,7%). В то же время спонгиокавернозный анастомоз, выполненный по методике Al-Chorab, продемонстрировал высокую эффективность при его наложении в первые сутки и на вторые-третьи сутки с момента развития приапизма — 100% и 91,5% соответственно. В более поздние сроки эффективность указанной оперативной методики снижается до 42,8%. Сафенокавернозный анастомоз позволил купировать патологическую эрекцию у всех пациентов (100%), которым он был выполнен, вне зависимости от сроков начала заболевания.

Из проведенного анализа можно сделать заключение, что пункция и отмывание кавернозных тел растворами адреномиметиков и прямыми антикоагулянтами результативны лишь в первые сутки болезни, с течением времени эффективность этой методики прогрессивно снижается. Позднее вторых-третьих суток она становится бесполезной. Спонгиокавернозный анастомоз также теряет эффективность с течением времени, однако заметным это становится на поздних сроках — 3 и более суток. Сафенокавернозный анастомоз остается стабильно эффективным на любых сроках течения болезни.

Оценка эффективности оперативного лечения ишемического приапизма в зависимости от этиологии заболевания

Пункция и отмывание кавернозных тел были наиболее эффективны (72,7%) при приапизме, возникшем на фоне интракавернозного введения вазоактивных препаратов (рис. 4). При хронических интоксикациях, а также при идиопатическом приапизме эффективность этой методики оказалась значительно ниже — 35,0% и 25,6% соответственно. Эффективность пункции кавернозных тел при приапизме, связанном с органическими поражениями нервной системы и органов кровотока, достоверно оценить затруднительно в связи с ограниченным числом наблюдений. Вместе с тем отмечено, что пункция кавернозных тел абсолютно безрезультативна при приапизме на фоне химической травмы («химического ожога») кавернозных тел в результате интракавернозного введения наркотических препаратов или местных анестетиков.

Спонгиокавернозный анастомоз продемонстрировал высокую эффективность при идиопатическом приапизме — 89,5%, меньшую — при приапизме, спровоцированном введением вазоактивных средств, — 66,7%. Эффективность данного вида хирургического лечения при приапизме, обусловленном химической травмой кавернозных тел, составила 50,0%.

Сафенокавернозный анастомоз был стабильно эффективен вне зависимости от этиологии заболевания.

Таким образом, пункционная методика имеет существенные ограничения к применению. Она показана при приапизме, связанном с хроническими интоксикациями и введением в кавернозные тела вазоактивных препаратов, но лишь в первые сутки с момента развития патологической эрекции. Наложение спонгиокавернозного анастомоза целесообразно при идиопатическом приапизме, а также в вышеописанных клинических ситуациях, если, несмотря на проведенную пункцию и отмывание кавернозных тел, развился рецидив заболевания — в качестве второго этапа лечения. Приапизм, возникший на фоне химического ожога кавернозных тел (при интракавернозном введении

анестетиков, наркотических препаратов), подразумевает первичное наложение сафенокавернозного анастомоза.

Исходы ишемического приапизма

При изучении исходов приапизма в зависимости от срока поступления больного отмечено, что в группе пациентов (28 человек), которым оказывалась медицинская помощь в течение первых суток с момента начала заболевания, у 71,4% пациентов удалось купировать патологическую эрекцию, при этом не отмечалось инфекционно-воспалительных осложнений и стойких фиброзных изменений кавернозных тел (рис. 5). У 17,9% больных впоследствии сформировался очаговый фиброз кавернозных тел полового члена и нарушение эректильной функции различной степени выраженности. У 10,7% пациентов — тотальный кавернозный фиброз и выраженная эректильная дисфункция.

Основная часть больных приапизмом была госпитализирована в течение вторых и третьих суток с момента развития заболевания — 72 человека (62,6% от общего числа больных приапизмом). После купирования патологической эрекции лишь 23,6% больных избежали стойких органических изменений кавернозных тел. У 36,1% пациентов развился очаговый кавернозный фиброз, у 40,3% — тотальный (диффузный) фиброз кавернозной ткани.

В поздние сроки (более 3 суток с момента начала заболевания) в клинику поступили 15 пациентов (13,0% от общего числа больных приапизмом). При этом случаев полного восстановления эректильной функции не наблюдалось, у 13,3% больных выявлен очаговый кавернозный фиброз, у 86,7% пациентов — диффузный кавернозный фиброз.

В результате анализа была выявлена ярко выраженная зависимость между ранним поступлением пациента в стационар и вероятностью благоприятного исхода заболевания. Уже по прошествии суток эффективность лечебных мероприятий существенно снижается, возрастает риск развития кавернита и кавернозного фиброза. При поздней госпитализации лечебные мероприятия малоэффективны и прогноз становится сомнительным.

Алгоритм выбора тактики оперативного лечения больных ишемическим приапизмом

Для удобства практического применения полученные в результате анализа литературных источников и результатов собственных исследований выводы об эффективности оперативных методик при оказании экстренной урологической помощи больным венозной формой приапизма в зависимости от этиологии заболевания и сроков поступления пациента в стационар были обобщены в виде алгоритма (табл.).

Еще раз акцентируем внимание на наиболее принципиальных установках:

1. При поступлении пациента в стационар в течение первых суток от момента манифестации ишемического приапизма методом выбора является пункция кавернозных тел с ирригацией симпатомиметиков и прямых антикоагулянтов, за исключением случаев развития данного заболевания на фоне интракавернозного введения наркотических средств или местных анестетиков.
2. При поступлении больного в урологический стационар на вторые и третьи сутки течения заболевания пункция кавернозных тел показана только при приапизме на фоне хронических заболеваний нервной и кровяной систем, а также при интракавернозном введении вазоактивных средств. Во всех остальных случаях показано выполнение шунтирующей операции.
3. При госпитализации пациента позднее третьих суток от момента развития ишемического приапизма показано проведение спонгиокавернозного анастомоза, за исключением ишемического приапизма на фоне интракавернозного введения наркотических веществ и местных анестетиков, когда целесообразно первичное наложение сафенокавернозного анастомоза.

Применение вышеописанного алгоритма в работе ургентной андрологической службы по г. Москве позволило в 2,5 раза уменьшить частоту повторных оперативных вмешательств при рецидивах приапизма и более чем в 3 раза уменьшить риск послеоперационного кавернита, что привело к существенной экономии трудозатрат и финансовых средств на закупку лекарственных препаратов, главным образом, за счет уменьшения расхода дорогостоящих антибиотиков резерва. ■

Литература

1. Щенлев П. А., Епифанова Е. А. Приапизм // Андрология и генитальная хирургия. 2002. № 2. С. 17–28.
2. Eland I. A., van der Lei J., Stricker B. H. Incidence of priapism in the general population // Urology. 2001; 57 (5): 970–982.
3. Broderick G. A., Kadioglu A., Bivalacqua T. J. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management // The journal of sexual medicine. 2010. Jan; 7 (1 Pt 2): 476–500.
4. Montague D. K., Jarow J., Broderick G. A. American Urological Association guideline on the management of priapism // J Urol. 2003, Oct; 170 (4 Pt 1): 1318–1324.
5. Щенлев П. А., Епифанова Е. А. Принципы диагностики и лечения приапизма // Андрология и генитальная хирургия. 2002. № 4. С. 46–49.
6. Sadeghi-Nejad H., Seftel A. D. The etiology, diagnosis, and treatment of priapism: review of the American Foundation for Urologic Disease Consensus Panel // Curr Urol Rep. 2002; 3: 492–498.

Таблица

Алгоритм выбора и последовательность оперативных вмешательств при ишемическом приапизме

Этиология приапизма	Срок поступления больного в стационар с момента манифестации заболевания		
	До 1 суток	1–3 сутки	Более 3 суток
Заболевания нервной и кровяной систем	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз
Алкогольная и наркотическая интоксикация	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз
Интракавернозное введение вазоактивных средств	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз
Интракавернозное введение наркотических средств и местных анестетиков	Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз
Идиопатический приапизм	Пункция кавернозных тел Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Спонгиокавернозный анастомоз Сафенокавернозный анастомоз	Сафенокавернозный анастомоз

Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции — актуальная проблема современного здравоохранения

С. К. Яровой¹, доктор медицинских наук
М. В. Странадко

ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье отражены результаты ретроспективного анализа оказания урологической помощи 352 ВИЧ-инфицированным больным в ГКУБ № 47 ДЗМ за период 1996–2012 гг. Выполнена оценка динамики поступлений ВИЧ-инфицированных пациентов в урологический стационар, изучено распределение этих больных по урологическим нозологиям и по стадиям ВИЧ-инфекции. Статья дополнена анализом эффективности основных фармакологических групп антибактериальных препаратов для лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, острый простатит, острый пиелонефрит, острый эпидидимит, эмпирическая антибактериальная терапия.

Abstract. The article presents results of multidimensional retrospective analysis of urological aid provisioning to 352 HIV patients of SCUH No 47 of Health Protection Department of Moscow during the period of 1996–2012. Dynamics of HIV patients going to urological hospital has been analyzed, distribution of these patients for urological nosologies and HIV stages have been studied. The article also reviews effectiveness of the main pharmacological groups of antibacterial preparations for treatment of non-specific infectious-inflammatory urogenital system diseases against HIV.

Keywords: HIV carrier, acute prostatitis, acute pyelonephritis, acute epididymitis, empirical antibacterial therapy.

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Достаточно отметить, что в результате инфекционного процесса, обусловленного ВИЧ, у больного в среднем через 12 лет после заражения развивается фатальный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1].

На сегодняшний день создалась крайне благоприятная ситуация для распространения этой «медленной» инфекции. В естественных условиях основным сдерживающим фактором распространения «медленных» инфекций являются инфекции «быстрые», жизненный цикл которых успевает завершиться до формирования иммунного ответа. В случае отсутствия адекватного иммунного ответа у заболевшего значительно увеличиваются шансы погибнуть и тем самым прекратить распространение возбудителя «медленной» инфекции. Подавляющее большинство «быстрых»

инфекций превосходно лечатся антибактериальными средствами, некоторые из них легко предотвращаются вакцинопрофилактикой. Причем при классических инфекционных болезнях достаточно редко возникает проблема антибиотикорезистентности. Из «естественных врагов» ретровирусов, к которым относится и ВИЧ, в настоящее время достойна упоминания только микобактерия туберкулеза. Однако и она неплохо поддается медикаментозной терапии, причем даже в условиях иммуносупрессии и приобретенного иммунодефицита. Все это сочетается со сравнительно малопродуктивными противоэпидемическими мероприятиями. Например, в РФ нет прямого запрета на медицинское применение наркотических средств, а это один из важнейших путей инфицирования. В результате число ВИЧ-инфицированных больных прогрессивно растет, а сам возбудитель уже давно вышел за пределы групп риска в общую популяцию.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции

В России ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в 1987 году, с 1996 года заболеваемость приняла харак-

тер эпидемии. К середине 2003 года в Российской Федерации зарегистрировано более 250 тысяч ВИЧ-инфицированных [2].

По данным В. В. Покровского к 2007 году количество ВИЧ-инфицированных только в Российской Федерации достигло 370 тысяч человек. Около 60% случаев ВИЧ-инфицирования среди россиян приходится на 11 из 86 российских регионов (Иркутская, Саратовская, Калининградская, Ленинградская, Московская, Оренбургская, Самарская, Свердловская и Ульяновская области, Санкт-Петербург и Ханты-Мансийский автономный округ). Количество больных ВИЧ-инфекцией в стране за период с 1987 по 2008 гг. превысило 400 тыс. человек [3].

В последнее время в России ежегодно увеличивается число случаев заражения в результате «незащищенных» половых контактов и случаев распространения ВИЧ от ВИЧ-инфицированной матери к ребенку. Это свидетельствует о том, что эпидемия ВИЧ-инфекции/СПИДа в России начинает затрагивать не только группы высокого риска, но и широкие слои населения. По данным Федерального научно-методического

¹ Контактная информация:
gkub47@mosgorzdrav.ru

центра СПИД на 01.01.2010 г. в России зарегистрированы 516 167 людей с ВИЧ. По данным, опубликованным ВОЗ/ЮНЭЙДС (2010), реальное количество случаев ВИЧ-инфекции в России приближается к одному миллиону [4].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в РФ до 1 ноября 2011 г., составило 636 979 человек. За 10 месяцев 2011 года территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом было сообщено о 48 363 новых случаях ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации. Ориентировочное число зарегистрированных за 2011 г. новых случаев ВИЧ-инфекции составляет более 62 тыс. [5] и превосходит почти в 2 раза прогнозное значение этого показателя, указанное в 2007 году [6].

На слушаниях 2012 года в Общественной палате Российской Федерации, посвященных мерам по противодействию ВИЧ-инфекции в России и роли отечественных некоммерческих организаций в этой деятельности, отмечалась ошибочность положения о стабилизации эпидемиологического процесса, так как ежегодный прирост заболевших составляет более 10%, число обследованных снижается, а число выявленных больных растет [3].

Разработки и широкое применение этиотропной терапии привели к значительному повышению выживаемости и улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Продолжительность жизни при условии адекватного подбора антиретровирусных препаратов и постоянного контроля за их эффективностью достигла 20 лет [1]. Однако ВИЧ продолжает быть значимым источником патологических изменений практически во всех системах организма, не исключая и мочеполовую сферу [7].

Несмотря на доказанную корреляцию между высокой частотой новообразований и выраженностью иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных являются генерализованные инфекционные процессы [8, 9].

Иммунодефицит, обусловленный вирусом иммунодефицита человека, создает предпосылки для разви-

тия инфекционно-воспалительных процессов с атипичной клинической картиной и широким спектром возможных возбудителей [7]. Для любого выраженного иммунодефицита характерны микобактериозы, в том числе и туберкулез. Возможны грибковые и вирусные поражения. Что касается микозов и микобактериозов при ВИЧ-инфекции, то эта проблема настолько актуальна, что в настоящее время инфекционистами разработаны четкие критерии начала специфической профилактики и ее методики в зависимости от выраженности иммунодефицита [1].

Классификация ВИЧ-инфекции

Одна из первых классификаций ВИЧ-инфекции, рекомендованных ВОЗ (1988), рассматривала 4 стадии болезни. Все классификации более позднего времени, по сути, модернизируют ее, сохраняя основные положения. Эта классификация выделяла стадии: 1) начальная (острая) ВИЧ-инфекция, 2) персистирующая генерализованная лимфаденопатия, 3) СПИД-ассоциированный комплекс — пре-СПИД, 4) развернутый СПИД.

В Российской Федерации используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная В. И. Покровским. Первоначальный вариант ее был принят в 1989 году, а через 11 лет (2001) была составлена новая версия классификации. Согласно новой классификации, заболевание, обусловленное ВИЧ-инфекцией, последовательно проходит 5 стадий:

Стадия инкубации (стадия 1)

С момента заражения до клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител (в среднем от 3 недель до 3 месяцев).

Стадия первичных проявлений (стадия 2)

2«А» — бессимптомная, когда клинические проявления ВИЧ-инфекции или оппортунистических заболеваний отсутствуют, а ответом на внедрение ВИЧ является выработка антител.

2«Б» — острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний (разнообразные клинические проявления, в большинстве своем похожие на симптомы других инфекций).

2«В» — острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями (на фоне временного снижения CD4+ лимфоцитов развиваются вторичные заболевания — ангина, бактериальная пневмония, кандидоз, герпес — как правило, хорошо поддающиеся лечению).

Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции обычно составляет 2–3 недели.

Стадия латентная (стадия 3)

Медленное прогрессирование иммунодефицита. Единственным клиническим проявлением является увеличение лимфоузлов, которое может и отсутствовать. Длительность латентной стадии от 2–3 до 20 и более лет, в среднем 6–7 лет. Отмечается постепенное снижение уровня CD4+ лимфоцитов.

Стадия вторичных заболеваний (стадия 4)

Продолжается репликация ВИЧ, приводящая к гибели CD4+ лимфоцитов и к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) заболеваний, инфекционных и/или онкологических. Симптомы на этой стадии имеют обратимый характер, то есть могут проходить сами по себе или в результате лечения. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяют следующие подстадии:

4«А» стадия — характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

4«Б» — более тяжелые и длительные кожные поражения, саркома Капоши, потеря веса, поражения периферической нервной системы и внутренних органов, но без генерализации.

4«В» — тяжелые, угрожающие жизни оппортунистические заболевания.

Терминальная стадия (стадия 5)

Крайне тяжелый иммунодефицит, прогрессирующие, часто инкурабельные необратимые поражения внутренних органов.

По мнению автора, новая классификация более полно отражает стадии клинического течения ВИЧ-инфекции, поскольку стадии 2«Б» и 2«В» (по классификации 1989 года) отличаются друг от друга лишь выраженностью увеличения лимфатических узлов и не отличаются по прогностическому значению и тактике ведения больных [1].

Остается много спорного, неоднозначно трактуемого и условного в вопросах клинической оценки стадии болезни, определении понятий «СПИД-ассоциируемые заболевания», «СПИД-индикаторные болезни», «Стадия СПИД». Все еще нет устойчивого во времени и одобренного научным сообществом консенсуса. К примеру, нет единства в определении состояний, расцениваемых как

фаза «СПИД» и фаза «Пре-СПИД» или «СПИД-ассоциируемый комплекс».

Всем очевидно, что уровень CD4+ лимфоцитов является важным, ключевым, но не абсолютным критерием при определении стадии заболевания, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Однако на этом согласие кончается.

Например, на сегодняшний день Центр по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) активно выступает против добавления новых ВИЧ-ассоциированных состояний в определение понятий «СПИД», так как, по мнению специалистов Центра ориентироваться целесообразно на объективный критерий — количество Т-хелперов, а не на клинические критерии, ибо многие из этих состояний могут встречаться у лиц, не инфицированных ВИЧ. А в 1998 году этот же Центр занимал диаметрально противоположную позицию, предлагая расширить список СПИД-ассоциированных заболеваний. «Диагноз СПИДа правомерен, если: у ВИЧ-инфицированного диагностировано минимум одно из 23 СПИД-ассоциированных состояний и уровень CD4+ клеток менее 200/мл» [37]. В настоящее время такой уровень CD4+ клеток является одним из показаний к началу этиотропной антиретровирусной терапии, то есть это — далеко не терминальный иммунодефицит и далеко не всегда пессимистический прогноз. Значит, все решают клинические проявления?

Урологическая помощь ВИЧ-инфицированным больным

В связи с резким ростом числа ВИЧ-инфицированных возник вопрос об организации монопрофильной медицинской помощи этой специфической категории больных. Причем эта проблема затрагивает не только врачей-инфекционистов, непосредственно проводящих антиретровирусную терапию, но и специалистов смежных дисциплин. Так, согласно Приказу № 404 Департамента здравоохранения г. Москвы от 28.06.96 «О дополнительных мерах по совершенствованию профилактики ВИЧ-инфекции в г. Москве» специализированную урологическую помощь ВИЧ-инфицированным больным оказывала городская урологическая больница № 47. В связи с ее реорганизацией и сменой профиля функции городского учреждения по оказанию урологической помощи ВИЧ-инфицированным

больным с 01.09.2012. переданы ГКБ № 70.

Серьезный интерес к указанной проблеме в урологической среде появился только в 2009–2010 годах, когда популяция ВИЧ-инфицированных выросла настолько, что обращаться за стационарной урологической помощью они стали регулярно, и число их поступлений составило не менее 60–70 в год. Эта цифра свидетельствует о том, что каждый врач клиники в среднем за год пролечивал, в том числе и хирургическими методами, не менее 2 ВИЧ-инфицированных больных. Если раньше поступление ВИЧ-инфицированного было настолько редким явлением, что определение тактики его лечения обычно оценивалось консилиумом смежных специалистов, то в последнее время подобные вопросы решаются на уровне лечащего врача, заведующего отделением и службы клинической фармакологии.

Одновременно стала вероятной и ситуация, когда ВИЧ-инфицированный пациент по витальным показаниям госпитализируется в другую урологическую клинику. Действующее законодательство обязывает специализированные отделения оказывать экстренную урологическую помощь всем больным, не зависимо от наличия сопутствующих заболеваний. Поэтому в современных условиях вопрос о лечении ВИЧ-инфицированного пациента может быть поставлен перед каждым практикующим врачом-урологом.

На сегодняшний день у авторов накоплен достаточно большой клинический материал по проблеме урологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, насчитывающий 352 пациента, что позволяет проводить обобщения и делать выводы.

Оказание урологической помощи ВИЧ-инфицированным имеет свои особенности. Если техника выполнения хирургических вмешательств у этой категории больных существенных изменений не претерпевает, то терапевтическая составляющая меняется радикально. Мало кто из практикующих врачей-урологов в состоянии внятно ответить на вопросы, как меняется клиническая картина урологических заболеваний в зависимости от степени выраженности иммунодефицита и как это отражается на медикаментозной терапии, каковы возможные лекарственные взаимодействия между препаратами, направлен-

ными на подавление ВИЧ, и средствами, применяемыми для лечения урологических заболеваний, и т. д.

Для практической работы необходимо отметить следующие ключевые моменты, касающиеся ВИЧ-инфицированных пациентов любого профиля (не только урологического):

1. ВИЧ-инфицированный вне зависимости от стадии инфекционного процесса и клинических проявлений является больным — носителя ВИЧ не бывает.
2. Латентная стадия ВИЧ-инфекции — это не аналог ремиссии: на протяжении этой стадии происходит размножение вируса и постепенное подавление иммунитета до определенного критического уровня, по достижении которого при естественном течении заболевания происходит гибель пациента от инфекционно-воспалительных, реже опухолевых процессов вследствие неадекватного иммунного ответа, что носит название СПИД.

Антиретровирусная терапия существенно замедляет прогрессирование заболевания, но остановить его развитие и добиться излечения пациента она не в состоянии. Препараты антиретровирусной терапии обладают сравнительно высокой токсичностью, чаще печеночной или костномозговой, в разы, а иногда и в десятки раз превосходящей токсичность средств, применяемых в урологии. Заболевания органов мочеполовой системы не являются показанием к отмене антиретровирусной терапии, поэтому актуальной становится проблема лекарственных взаимодействий.

Ввиду сниженной реактивности организма сильно меняется клиническая картина и течение сопутствующих заболеваний. Можно отметить:

- выраженную тенденцию к затяжному течению с малой активностью;
- повышенный риск инфекционно-воспалительных осложнений;
- актуальность редких и атипичных возбудителей, практически не встречающихся у больных с условно нормальным иммунитетом (например, острый пиелонефрит, обусловленный зеленым стрептококком или гонококком, кандидоз мочевого пузыря, мочеточника и даже почечной лоханки, актиномикоз почки и т. д.);
- низкую информативность общепринятых критериев эффективности терапии (например, ВИЧ-

инфицированный может иметь субфебрильную лихорадку, изменения в анализах крови и мочи на протяжении недель и месяцев, и это зачастую никак не связано с его простатитом или пиелонефритом).

ВИЧ-инфицированный вне зависимости от стадии инфекционного процесса и клинических проявлений представляет потенциальную опасность для окружающих, в том числе и для персонала ЛПУ. Опасность эта тем актуальнее, что ВИЧ-инфекция не излечивается, а медикаментозная профилактика не гарантирует предотвращение заражения при травмах, нанесенных загрязненным инструментарием, хотя и существенно снижает его риск.

ВИЧ крайне нестойк во внешней среде, чувствителен ко всем дезинфектантам и, наоборот, феноменально устойчив в биологических жидкостях — крови, лимфе и т. д., что в сочетании с неизлечимостью заболевания, им обусловленного, предъявляет особые требования к дезинфекции и мерам безопасности. При травмах, нанесенных загрязненным инструментарием, наиболее принципиальное требование к профилактическим мероприятиям — кратчайшие сроки их начала. Если риск заражения был признан высоким и принято решение о медикаментозной профилактике, то начинать ее необходимо в течение первых суток с момента возможного контакта с ВИЧ.

Для адекватной монопрофильной помощи ВИЧ-инфицированным клиника должна обладать персоналом, имеющим опыт ведения таких больных, соответственным лекарственным обеспечением (в частности, средствами заместительной иммунной терапии, резервными антибактериальными и противогрибковыми препаратами), а также возможностью экстренной консультации инфекционистом — специалистом по ВИЧ-инфекции. При отсутствии всего вышеперечисленного возможна лишь экстренная помощь, преимущественно небольшого объема. В этой ситуации нецелесообразно браться за оперативные вмешательства большого объема, особенно реконструктивные — даже при безупречной оперативной технике результаты часто неудовлетворительны вследствие высокого риска инфекционно-воспалительных осложнений и их стойкости к медикаментозной терапии.

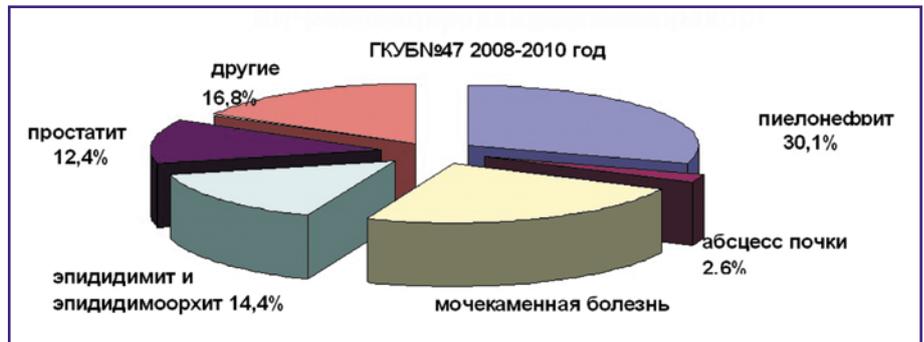


Рис. 1. Распределение урологических нозологий среди ВИЧ-инфицированных больных

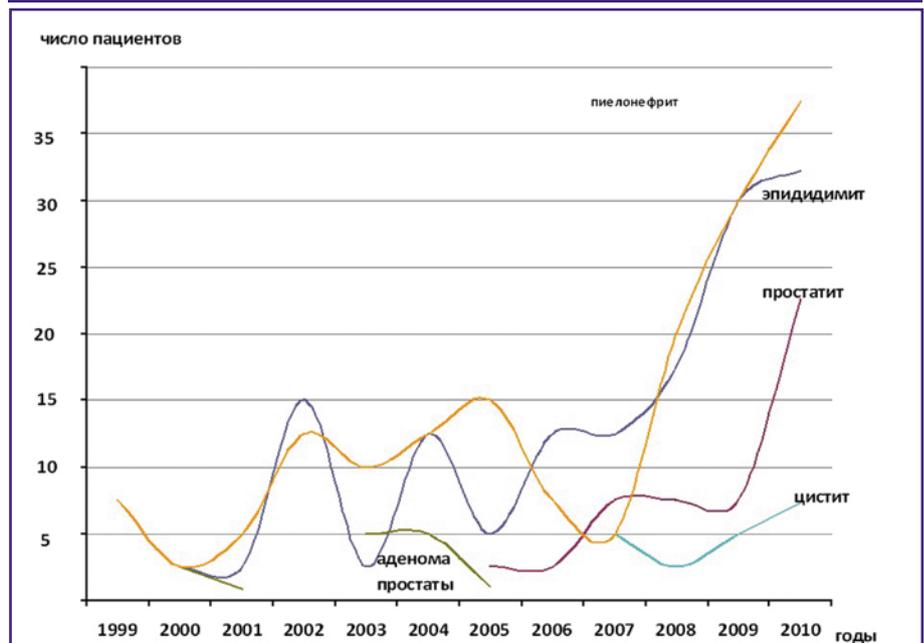


Рис. 2. Динамика поступлений ВИЧ-инфицированных пациентов в ГКУБ № 47

Анализ урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных пациентов

Изучены статистические данные за 2008–2010 гг., когда наметился резкий рост числа этих больных. За указанный период в ГКУБ № 47 пролечено 153 ВИЧ-инфицированных пациента с урологическими заболеваниями.

Основная причина обращения ВИЧ-инфицированных пациентов за стационарной урологической помощью — острые инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов — 59,5% поступлений.

При этом частоты встречаемости острых воспалительных поражений почек и мужских половых органов примерно одинаковы — 26,8% и 32,7% соответственно. Существенное место в структуре урологической заболеваемости ВИЧ-инфицированных занимает мочекаменная болезнь без

клинических проявлений острого воспалительного процесса (почечная колика), частота которой составляла 23,5% (рис. 1).

Несмотря на доказанное увеличение частоты новообразований на фоне иммунодефицита, опухоли органов мочеполовой системы, как доброкачественные, так и злокачественные, у ВИЧ-инфицированных встречаются нечасто. На долю аденомы простаты приходится всего 2,6% от общего числа поступивших ВИЧ-инфицированных. Рак мочевого пузыря и простаты на фоне ВИЧ-инфекции представлен единичными наблюдениями. Малая частота новообразований мочеполовых органов может быть объяснена тем, что большинство больных не доживают до этой патологии, погибая от генерализованных инфекционных процессов или хронических интоксикаций (многие пациенты продолжали принимать наркотические

средства вплоть до момента госпитализации) [1, 11].

Важным является факт, что 92,2% пациентов были госпитализированы по экстренным показаниям с экстренной урологической патологией. В плановом порядке госпитализировано всего 12 человек (7,8%). Показаниями к плановой госпитализации послужили мочекаменная болезнь, аденома простаты, гидронефроз. Указанные заболевания при определенных условиях (острая задержка мочеиспускания, гематурия) также могут повлечь за собой экстренную госпитализацию.

Учитывая большую социальную значимость и недостаточную изученность целесообразно подробнее остановиться на заболеваниях нижних мочевых путей и мужских половых органов на фоне ВИЧ-инфекции.

С 1996 года по май 2011 года урологическая помощь была оказана 159 ВИЧ-инфицированным пациентам, страдающим заболеваниями нижних мочевых путей и мужских половых органов.

Распределение урологических нозологий в изучаемой группе пациентов имеет принципиальные отличия по сравнению с общей популяцией больных. У ВИЧ-инфицированных доминируют острые инфекционно-воспалительные заболевания органов мошонки, на долю которых приходится 51% поступлений, что в 2,15 раза превышает частоту острого простатита (23,7%). Согласно нашим данным за 2011 год в общей популяции частота «первичного», то есть не связанного с инвазивными вмешательствами, острого простатита в 2,7 раза превышает частоту «первичного» острого эпидидимита и орхоэпидидимита, вместе взятых. Таким образом, можно отметить выявленную склонность ВИЧ-инфицированных к острым инфекционно-воспалительным заболеваниям мошонки.

Также целесообразно обратить внимание на сравнительно небольшой вклад острого цистита в структуру урологической заболеваемости на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ.

На рис. 2 отражена динамика числа поступлений ВИЧ-инфицированных больных по наиболее актуальным у этой категории пациентов урологическим нозологиям, которая наглядно демонстрирует ранее отмеченные тенденции. Рост числа ВИЧ-инфицированных лиц, требующих урологической помощи, происходит главным образом за счет

острых инфекционно-воспалительных нозологий — пиелонефрита, эпидидимита и эпидидимоорхита, в меньшей степени простатита.

Таким образом, основная проблема лечения урологических больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией — это назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии и оказание экстренной хирургической помощи.

Распределение урологических пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции

На сегодняшний день вопрос взаимосвязи между стадией ВИЧ-инфекции и особенностями течения урологических заболеваний все еще остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. По мнению ведущего отечественного специалиста по проблеме ВИЧ-инфекции В. В. Покровского, «развитие у ВИЧ-инфицированных какого-либо заболевания, даже в тяжелой форме, не означает, что эта болезнь как-то связана с ВИЧ-инфекцией и указывает на нее. Лишь четко определенные клинические формы весьма ограниченной группы заболеваний... являются достоверными признаками снижения иммунитета, вызванного ВИЧ-инфекцией, и то лишь в том случае, если исключены другие факторы, угнетающие иммунную систему» [1]. Эти указанные автором «определенные клинические формы» носят название «Определенно индикаторные для СПИДа болезни». Урологические заболевания в данный список не входят.

Однако для практической работы необходимо знать, что «Клиническая классификация ВИЧ-инфекции», предложенная В. И. Покровским (2001), относит «повторные или стойкие бактериальные поражения внутренних органов без диссеминации» к стадии 4«Б», а при наличии генерализации к 4«В».

Урологических пациентов, находящихся в инкубационном периоде ВИЧ-инфекции и острой фазе заболевания, мы не наблюдали. Основная масса ВИЧ-инфицированных, обращающихся за стационарной урологической помощью, находится в бессимптомной фазе (стадия 3) и стадии вторичных проявлений (4«А» и 4«Б») — 43,9%, 26,7%, 20,2% соответственно. Терминальные пациенты, имеющие диссеминированные микробные или опухолевые поражения, обусловленные тяжелым иммунодефицитом (стадии 4«В» и 5), в поле зрения уролога попадают редко (7,8%

и 0,8% от общего числа поступлений ВИЧ-инфицированных соответственно).

Таким образом, не менее 46,9% обратившихся за урологической помощью ВИЧ-инфицированных пациентов имели выраженный, но нетерминальный, нефатальный иммунодефицит (стадии 4«А» и 4«Б»), который оказывал влияние на характер течения урологических заболеваний, особенно инфекционно-воспалительных поражений органов мочеполовой системы.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у ВИЧ-инфицированных пациентов

Имунодефицит, обусловленный ВИЧ, создает предпосылки для развития инфекционно-воспалительных процессов с атипичной клинической картиной и очень широким спектром возможных возбудителей. Свою роль играет и внутривенная наркомания значительной доли пациентов, которая является отдельным фактором риска гематогенных инфекций, в том числе и органов мочеполовой системы. Для любого выраженного иммунодефицита характерны микобактериозы, в том числе и туберкулез, а также грибковые и вирусные поражения [1, 11].

Таким образом, наиболее принципиальным требованием к эмпирической антибактериальной схеме является широкий спектр действия. При этом если больной не принимал антибактериальные препараты в течение длительного времени, не подвергался оперативным вмешательствам и инвазивным методам исследования, то наличие полирезистентной микрофлоры маловероятно.

Вопросы эмпирической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции вплоть до настоящего времени во многом остаются дискуссионными [11–13]. Отсутствие регламентирующей документации, а также общепринятого научным сообществом единого мнения по этому вопросу привело к бесконтрольному применению самых разнообразных антибактериальных средств. В результате сейчас мы имеем данные по практически всем фармакологическим группам антибактери-

альных препаратов, которые возможно применять для лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Был проведен ретроспективный анализ эффективности различных антибактериальных препаратов, назначаемых в эмпирическом режиме, для лечения острого пиелонефрита, острого простатита и острых эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции.

Критерием включения в анализ был факт установления диагноза одного из вышеуказанных заболеваний у пациента, имеющего документальное подтверждение сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Критериями исключения из исследования послужили сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания другой локализации, требующие антибактериальной терапии, а также тяжелые гнойно-деструктивные поражения, являющиеся показаниями к немедленному хирургическому удалению органа.

За период с июня 1996 года по май 2012 года указанным критериям ответили 212 пациентов с пиелонефритом на фоне ВИЧ-инфекции, 28 больных простатитом и 54 мужчины, страдавших острым эпидидимитом или эпидидимоорхитом.

Лекарственное средство считалось эффективным, если на фоне его применения удалось подавить активность инфекционно-воспалительного процесса и достичь излечения (снятия диагноза) в случае острого заболевания или ремиссии в случае хронического заболевания.

Результаты

При эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции наиболее высокую эффективность продемонстрировали антибактериальные препараты резерва — карбапенемы и антисинегнойные цефалоспорины — 81,8% и 76,5% соответственно (рис. 3). Из нерезервных антибактериальных средств практически одинаковую эффективность показали фторхинолоны (70,7%) и комбинированная схема, включающая неантисинегнойный цефалоспорин III поколения и аминогликозид (69,4%). На монотерапии ингибиторзащищенными аминопенициллинами положительная динамика отмечена только у 61,9% пациентов. Результаты раздель-



Рис. 3. Эффективность эмпирической антибактериальной терапии пиелонефрита на фоне ВИЧ-инфекции

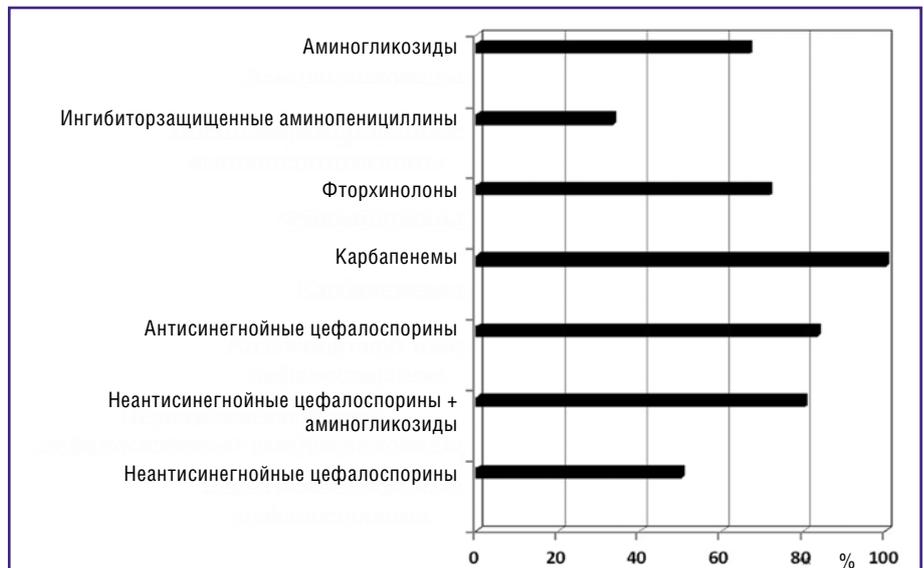


Рис. 4. Эффективность эмпирической антибактериальной терапии простатита на фоне ВИЧ-инфекции

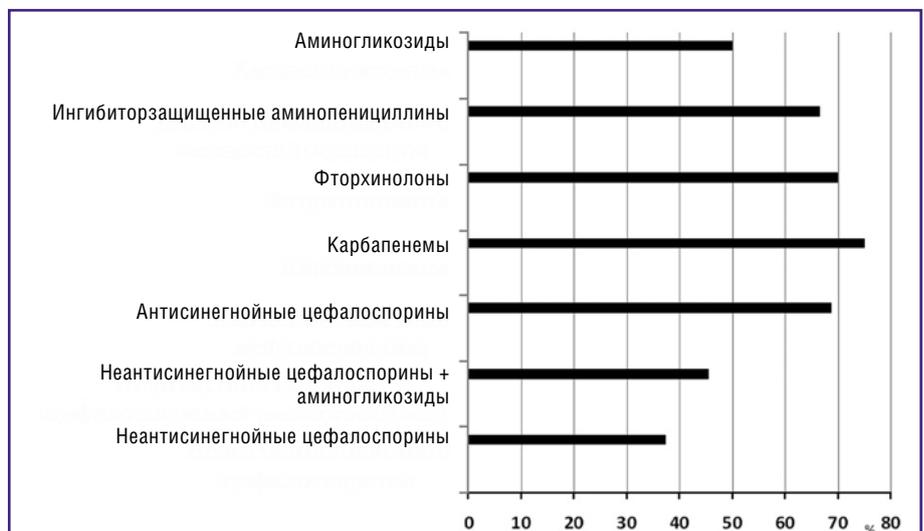


Рис. 5. Эффективность эмпирической антибактериальной терапии эпидидимита и эпидидимоорхита на фоне ВИЧ-инфекции

ного применения неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов II–III поколения еще хуже — 47,8% и 41,7% соответственно.

При лечении острого простатита на фоне ВИЧ-инфекции эффективность антибактериальных средств в целом аналогичная — 100% у карбапенемов, 83,3% у антисинегнойных цефалоспоринов, 80% у комбинированной схемы, включающей неантисинегнойный цефалоспорино III поколения и аминогликозид, 71,4% у фторхинолонов, 66,7% у аминогликозидов в режиме монотерапии, 50% у неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и 33,3% у аминогликозидов II–III поколения (рис. 4).

При оценке результатов лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов мошонки на фоне ВИЧ-инфекции обращает на себя внимание в целом более низкая эффективность лекарственной терапии, не превышающая 75% даже при стартовом назначении антибиотиков резерва — карбапенемов (рис. 5). Антисинегнойные цефалоспорины практически равноэффективны фторхинолонам и ингибиторзащищенным аминопеницилинам (68,8%, 70%, 66,7% соответственно). Использование антибактериальных средств других групп приводит к положительной динамике в еще меньшем проценте случаев — 45,5% при одновременном применении неантисинегнойных цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов, 37,5% и 50% соответственно при раздельном назначении вышеупомянутых антибиотиков.

Заключение

Анализ полученных результатов лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции в целом подтверждает ранее выдвинутые предположения о необходимости назначения антибактериальных средств возможно более широкого спектра действия. Наблюдавшиеся единичные неудачи при стартовом применении карбапенемов и антисинегнойных цефалоспоринов по всей вероятности связаны с энтерококковой инфекцией. Вместе с тем широкое применение указанных антибактериальных средств нецелесообразно по эпидемиологическим соображениям, из необходимости предотвращения селекции госпитальных полирезистентных штаммов возбудите-

лей [3]. Неприемлемо низкая эффективность антиграмотрицательных препаратов (неантисинегнойных цефалоспоринов и особенно аминогликозидов) также наводит на мысль о частой грамположительной инфекции.

Из нерезервных препаратов удивительный эффект продемонстрировали фторхинолоны и сочетание неантисинегнойных цефалоспоринов с аминогликозидами. В обоих случаях, несмотря на ярко выраженную антиграмотрицательную направленность, имеется клинически значимая активность в отношении грамположительной флоры — стафилококка у фторхинолонов, стрептококка и в меньшей мере стафилококка у комбинированной схемы, включающей цефалоспорины и аминогликозид (в последнем случае наблюдается эффект синергизма между двумя препаратами) [14].

Отсутствие явных преимуществ фторхинолонов перед бета-лактамами позволяет предположить о незначительном вкладе внутриклеточных возбудителей в структуру экстренной урологической заболеваемости на фоне ВИЧ-инфекции.

Теоретически еще более эффективным сочетанием должно являться одновременное назначение ингибиторзащищенных аминопеницилинов и аминогликозидов, особенно амикацина. Здесь в спектре практически вся негоспитальная флора, как грамположительная, так и грамотрицательная. Однако, на наш взгляд, основная ценность ингибиторзащищенных аминопеницилинов для урологической клиники заключается в их высокой активности в отношении энтерококка, который иногда выступает в роли возбудителя суперинфекции, особенно у тяжелых и осложненных пациентов. Поэтому от широкого применения ингибиторзащищенных аминопеницилинов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы целесообразно воздержаться. ■

Литература

1. Покровский В. В., Юрин О. Г., Беляева В. В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. 489 с.
2. Онищенко Г. Г. Эпидемия ВИЧ-инфекции на современном этапе и основные задачи по противодействию ее распространению / Материалы III Рос. научн.-практ. конф. по вопросам ВИЧ-инфекции и парентеральных гепатитов. Суздаль, 2003. С. 2–5.

3. Покровский В. В. Современная ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Материалы выступления на слушаниях в Общественной палате Российской Федерации 30 марта 2012 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.orgf.ru/files/dok2012/pokrovskiy30032012.pps>.
4. Абашина В. Л., Хомичук Т. Ф., Гребенькова Л. К., Евдокимова Л. П., Смирнова Н. Р., Семейкина Л. М. Эпидемиологические аспекты заболеваемости вич-инфекцией // Здоровье. Медицинская экология. Наука 1–2 (41–42). 2010. С. 114–116.
5. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2011 г. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.ru/stat/2011.shtml>.
6. Краткая характеристика действующей и (или) планируемой бюджетной целевой программы, в части, касающейся отчетного периода: ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)»: Приложение № 4 к Докладу о результатах и основных направлениях деятельности Минздравсоцразвития России на 2008 год и на период до 2010 года. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.minzdravsoc.ru/ministry/budget>.
7. Lee L. K., Dinneen M. D., Ahmad S. The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome // BJU Int. 2001; 88: 500–510.
8. Francum B. S., Savdie E. HIV and Renal Disease / Ed. G. Stewart. Managing HIV. 1997. P. 94.
9. UNAIDS/WHO. Report of Global HIV/AIDS Epidemics. Geneva, 1994. 53 p.
10. Center for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted disease // Morbidity Mortality Weekly Report. 1998; 47: 1–116.
11. Marin B., Thiebaut R., Bucher H. C. et al. Non-AIDS defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy // Aids. 2009; 23: 1743.
12. Breyer B. N., van Den Eeden S. K., Horberg M. A., Eisenberg M. L., Deng D. Y., Smith J. F., Shindler A. W. HIV Status is An Independent Risk Factor for Reporting Lower Urinary Tract Symptoms // The Journal of Urology. 2011. Vol. 185, 1710–1715.
13. Wyatt M. Ch., Morgello S., Katz- Malamed R., Wei C., Klotman M. E., Klotman P. E., Dagati V. D. The spectrum of kidney disease with AIDS in the era of antiretroviral therapy // Kidney International. 2009, 75, 428–434.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. Смоленск: МАКМАКС, 2007. 464 с.

Новое в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций аprotинином с помощью ручного пропеллентного мини-ингалятора дозированного типа

О. П. Жирнов*¹, доктор биологических наук, профессор

Н. А. Малышев**², доктор медицинских наук

* ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского МЗ РФ, Москва

** ГКУ ИКБ № 1, Москва

Резюме. Аprotинин — небольшой природный полипептид из легких коров, оказывающий ингибирующее действие на протеазы, которые отвечают за активацию вируса гриппа в инфицированном организме. В результате такого действия аprotинин подавляет размножение вируса и обуславливает терапевтический эффект. Дополнительно аprotинин оказывает противовоспалительное действие, что благотворно влияет на патогенез гриппа и способствует процессу выздоровления.

Ключевые слова: грипп, лечение, аprotинин, ингаляции.

Abstract. Aprotinin is small natural polypeptide extracted from cow lungs having inhibiting effect on proteases that activate influenza virus in infected organism. Due to this effect aprotinin suppresses virus development and provide therapeutic effect. Aprotinin has additional anti-inflammatory action that makes favorable effect on influenza pathogenesis and promotes recovery.

Keywords: influenza, treatment, aprotinin, antiviral action, inhalation.

Ежегодная заболеваемость гриппом приносит немалый урон здоровью людей и экономический ущерб экономике во всех странах мира, включая РФ. Постоянная изменчивость вирусов гриппа типа А субтипов H1N1 и H3N2 и типа В, вызывающих основную заболеваемость гриппом у людей, и угроза появления новых опасных субтипов «свиного» и «птичьего» происхождения, таких как H5N1, H7N9, H9N2, H2N2, осложняют предупредительную вакцинопрофилактику этого заболевания. В современной медицинской практике на фоне высокой изменчивости вируса гриппа и сохранения существенной заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) ощущается потребность в новых эффективных противогриппозных химиопрепаратах выбора. Согласно основополагающему принципу доказательной медицины для позиционирования противовирусных химиопрепаратов необходимо установление механизма его действия с идентификацией вирусной мишени, что позволяет формировать адекватную тактику его терапевтического или профилактического применения.

На текущий момент в медицинской практике используются три класса противогриппозных химиопрепаратов: 1) ингибиторы ионных каналов вируса (ремантадин, амантадин); 2) ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир); 3) ингибиторы протеолитической активации вируса (аprotинин, камостат). Химиопрепараты первого класса практически потеряли свою актуальность, поскольку большинство современных вирусов гриппа А обладают резистентностью к этим соединениям, а вирусы гриппа В были изначально нечувствительны к этому классу. Нейраминидазные ингибиторы второго класса, такие как осельтамивир, занамивир,

перамивир, являются базовыми в медицинской противогриппозной практике, поскольку подавляющее большинство циркулирующих вирусов гриппа типов А субтипов H1N1 и H3N2, а также вирусы гриппа типа В сохраняют высокую чувствительность к этому классу химиопрепаратов [1]. Однако в последние эпидемические сезоны уже отмечено появление как резистентных вирусных штаммов H1N1 и H3N2, так и вирусов типа В, которые в условиях широкого применения препаратов класса II могут очень быстро занять лидирующее место в популяции людей, как это имело место с препаратами класса I.

Препараты класса III появились в медицинской практике лечения гриппа лишь недавно. К этой группе относятся природный антипротеазный полипептид аprotинин [2, 3] и синтетический антипротеазный ингибитор камостат [4]. Оба препарата ранее широко применялись в инъекционной форме для лечения панкреатита и остановки кровотечений при полостных операциях [5]. Однако для лечения гриппа и других ОРВИ рациональной представляется ингаляционная форма аэрозоля этих препаратов для орошения респираторного тракта — первичного очага размножения вирусов гриппа и сходных респираторных вирусов. С этой целью в РФ на основе озон-сберегающего пропеллента А-134 разработан ручной мини-ингалятор дозированного типа, содержащий в качестве активного вещества аprotинин (торговая марка Аэрус™; регистрация ЛСР 000280/2010). Аprotинин — это 58-аминокислотный полипептид, выделяемый из легких коров, который обладает поливалентной способностью ингибировать ряд протеаз, таких как трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин, лейкоцитарная эластаза, матриптаза, эпителиазин, простагин, гранзим G, конвертаза комплемента и др. [6–8]. Важно заметить, что аprotинин коров отличается от аprotинина человека лишь по двум аминокислотам в 17-м и 18-м положениях (Arg17 → Lys17 и Ile18 → Met18) [9].

¹ Контактная информация: ikb_1@mail.ru

Механизм противовирусного действия апротинина, ингибитора трипсино-подобных протеаз

Хорошо известно, что вирус гриппа приобретает инфекционность после протеолитического разрезания вирусного белка — гемагглютинина (НА) (молекулярный вес 75 кДа) на два фрагмента НА1 (55 кДа) и НА2 (20 кДа), сохраняющих дисульфидную связь [2, 8]. Это явление, получившее название протеолитической активации вируса гриппа, осуществляется специфическими протеазами организма-хозяина. В результате разрезания гемагглютинина в субъединице НА2 высвобождается N-концевой пептид (пептид слияния) в субъединице НА2. Этот пептид делает поры в клеточных липидных мембранах при внедрении вируса в клетку-мишень, обуславливая освобождение вирусной РНК и инициацию инфекционного процесса [8].

Разрезание белка НА происходит в строго определенном месте молекулы — протеолитическом сайте. Среди множества вирусных штаммов существует два типа этого сайта. У всех эпидемических вирусов гриппа человека субтипов Н1-Н3 и умеренно вирулентных птичьих вирусов Н1-Н16 в этом сайте содержится только один остаток аргинина, так называемый моноаргининовый сайт. У высоковирулентных вирусов птиц двух субтипов Н5 и Н7, включая вирус «птичьего» гриппа Н5N1 человека, сайт протеолиза НА содержит несколько остатков аргинина, мотив Arg-X-Lys/Arg-Arg, так называемый полиаргининовый сайт [2, 8]. Разрезание данных двух сайтов осуществляют различные протеазы: либо трипсино-подобные, либо фуриновые протеазы у моно- и полиаргининовых вирусов соответственно [2, 8]. Известно также, что разрезание НА у вирусов гриппа человека могут осуществлять протеазы некоторых бактерий [10]. Такое синергидное усиление вируса гриппа бактериальными протеазами может иметь место при смешанной вирусно-бактериальной инфекции, которая нередко развивается при гриппе [8].

Эпидемические вирусы человека Н1-Н3 с моноаргининовым сайтом, а также «свиной» пандемический вирус H1N1 pdm и «птичий» вирус субтипа H7N9 активируются в респираторном тракте человека трипсино-подобными протеазами, такими как трипсино-подобная протеаза респираторного тракта человека (НАТ), эпителиазин (TMPRSS2; трансмембранная протеаза, серин 2), трансмембранная протеаза, серин 4 (TMPRSS4) и матриптаза [8, 10]. Важно отметить, что активация некоторых вирусных штаммов вируса гриппа может также осуществляться плазмином в клетках мозга и способствовать нейровирулентному действию вируса гриппа [11]. Важно подчеркнуть, что все перечисленные выше эффекторные протеазы имеют высокую чувствительность к ингибирующему действию апротинина [2, 8, 10, 12]. Вследствие такого действия апротинин эффективно подавляет протеолиз вирусного белка НА и активацию вируса гриппа в респираторном эпителии человека и вызывает более чем 100-кратное снижение размножения вируса, не оказывая при этом какой-либо токсичности на респираторный эпителий [3, 13]. Этот факт имеет важное медицинское значение, поскольку служит молекулярной основой для химиотерапевтического использования апротинина в качестве противогриппозного средства.

Противовоспалительное действие апротинина и патогенез гриппа

В последние годы появились убедительные данные о том, что апротинин наряду с прямым ингибированием размножения вируса обладает противовоспалительным действием [2, 6]. Анализ этих данных указывает на то, что противо-

воспалительный механизм апротинина имеет поливалентный характер и обусловлен ингибированием целого ряда медиаторов воспаления. В частности, апротинин подавляет такие медиаторы воспаления, как калликреин, плазмин, тромбин, оксидные радикалы, простагландин, активируемый протеазами ионно-канальный рецептор 1 и т. д. Таким образом, он способен нормализовать ряд воспалительных процессов, таких как трансмиграция лейкоцитов и трансплазмос калликреина, плазмина, тромбина из кровотока в пораженные ткани, отек тканей, окислительный стресс, водно-солевой баланс и мукоцилиарный клиренс респираторного эпителия, суперпродукция кининов, активность комплемента, плазмина, калликреина, триптазы, протеазы типа 3 и т. д. Совокупность апротинин-обусловленных противовоспалительных эффектов благотворно влияет на патологический процесс в респираторном тракте и способствует более эффективному дренированию респираторного тракта и выздоровлению от вирусной инфекции.

На основе анализа полученных данных сформулирована концепция «порочного круга» в патогенезе гриппа [14, 15]. Согласно этой концепции вирус инфицирует респираторный эпителий и в результате размножения стимулирует протеазы хозяина, которые, с одной стороны, служат пусковым элементом воспалительных калликреин-, плазмин- и тромбин-зависимых каскадов, а с другой — усиливают активацию вновь синтезированного вируса, усиливая распространение вирусной инфекции [2, 8, 16]. В ходе гриппозной инфекции дополнительно происходит снижение концентрации естественных ингибиторов протеаз [6, 8, 17], которые в норме поддерживают протеолитический баланс с протеазами в респираторном тракте [18]. Такое понижение ингибиторов усугубляет патогенез инфекционного процесса. Вполне очевидно, что апротинин может оказывать двоякое лечебное действие, заключающееся в подавлении активации вируса и торможении распространения инфекции, а также в аттенуации протеолитических каскадных реакций, лежащих в основе системного воспаления в организме и в очаге инфекции.

Клиническая эффективность ингаляций апротинина при гриппе и ОРВИ

Поскольку грипп и другие ОРВИ локализуются преимущественно в носоглотке и верхних трахеобронхиальных отделах дыхательного тракта, наиболее рациональной лечебной формой представляется местное применение в виде ингаляций аэрозоля апротинина. Проведенные испытания на стационарном (настольном) ингаляторе показали, что 3-разовые 7-минутные ежедневные ингаляции аэрозольного апротинина оказывали заметный терапевтический эффект у пациентов с сезонным гриппом и ОРВИ, вызванными парамиксовирусом и аденовирусами, или смешанными инфекциями. Клинический эффект состоял в заметном укорочении продолжительности основных симптомов болезни: головной боли, боли в горле, першении, кашля, более ранней выписке из стационара и т. д. Дополнительно установлено отсутствие каких-либо побочных реакций у пациентов и выявлена хорошая переносимость ингаляций апротинина пациентами [19–24].

Следующим шагом в усовершенствовании местного лечения гриппа апротинином стало создание компактного ручного ингалятора, содержащего в качестве активного вещества апротинин. Такой карманный ингалятор, в котором применена озон-сберегающая пропеллентная технология Modulite™ [25], был разработан в России (Аэрус™ (ЛСР-00280/2010)). Этот

лечебный препарат позволил оптимизировать индивидуальное лечение инфекционных больных и снизить риск кросс-контаминации между пациентами с различными инфекциями, которая могла иметь место при лечении на стационарном ингаляторе.

Нами проведены испытания лечебной противогриппозной эффективности аэрозольного препарата Аэрус™ во время эпидемии пандемического гриппа H1N1 pdm09. Больные вдыхали 2 аэрозольных дозы аprotинина (160 калликреин ингибирующих единиц (КИЕ)) каждые 2 часа в течение 5 дней. В качестве препарата сравнения был взят Ингавирин™ — синтетический пептидоамин, противовирусный препарат с неустановленной мишенью действия [26, 27] — в стандартной дозировке: 90 мг 1 раз в день per os, в течение 5 дней [27]. В результате исследований установлено сокращение на 1–2 дня продолжительности симптомов заболевания (насморк, боль в горле, слабость, головная боль, лихорадка, боль в грудной клетке) в группе аprotинина по сравнению с пациентами в группе ингавирина. При лечении препаратом Аэрус™ у большей части пациентов (65%) нормализация температуры наблюдалась уже к концу первого дня лечения и дальнейшее снижение после двух дней лечения. В группе с Ингавирином сходная динамика падения температуры тела наблюдалась с отставанием на 1 день в сравнении с пациентами в группе Аэрус™. У небольшой части (около 20%) в обеих группах держалась субфебрильная температура ($37,6 \pm 0,7$ °C) до 4–5 дня лечения, что могло быть связано с присоединением вторичной нозокомиальной инфекции. Важно заметить, что побочных реакций и субъективных жалоб на дискомфорт от ингаляций аэрозоля аprotинина в ходе клинических испытаний препарата Аэрус™ не отмечено.

Для оценки противовирусного эффекта аэрозольного препарата Аэрус™ определяли уровень вируса в носоглоточных смывах по количеству вирусной РНК методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в реальном времени. Уровень вирусной нагрузки в носоглотке лишь у небольшой группы пациентов в обеих сравниваемых группах достигал уровня 10^4 – 10^6 гвРНК (геном эквивалентов вирусной РНК) в мл смыва, а у подавляющего числа пациентов он находился в диапазоне 10^3 гвРНК/мл и ниже. Количество вируса у пациентов в группе аprotинина было заметно более низким, чем в группе с лечением ингавирином. Так, в группе аprotинина большинство пациентов имели 10 гвРНК/мл и ниже, тогда как преобладающая часть больных с ингавирином имела 10^3 – 10^1 гвРНК/мл, при этом средний уровень вирусной нагрузки в носоглоточных смывах в группах аprotинина и ингавирина составлял $0,6 \pm 0,4 \times 10^2$ и $6,3 \pm 0,3 \times 10^2$ ($p < 0,05$) гвРНК в мл смыва соответственно.

Наряду с местным лечением возможно системное применение аprotинина в форме внутривенных инфузий, особенно при тяжелом течении гриппа, когда имеется поражение глубоких отделов респираторного тракта и признаки системной патологии и интоксикации. Этот лечебный подход показан для угрожающего «птичьего» гриппа H5N1 с характерной генерализацией инфекции в организме, когда смертность превышает 50% для церебральных форм болезни, вызванных нейровирулентными штаммами вируса гриппа, включая птичий вирус H5N1 [28–32]. Этот подход базируется на уже разрешенном клиническом применении внутривенных инъекций массивных доз аprotинина. Известно, что до 10% аprotинина от введенной внутривенно дозы поступает из кровотока в ткани бронхолегочной системы или

мозга [33, 34]. С учетом такой диспозиции можно рекомендовать дозу $0,5$ – $3,0 \times 10^5$ КИЕ/пациент/день, которая будет поддерживать достаточную терапевтическую концентрацию препарата в легких и других важных органах для подавления репродукции вируса и снижения системного воспаления. Безусловно, что дальнейшие клинические исследования позволят оптимизировать дозировку системного применения аprotинина при угрожающих формах гриппа и ОРВИ.

Достоинства и некоторые предосторожности терапевтического применения аprotинина у людей

Применение ингаляций аэрозоля аprotинина при гриппе имеет ряд важных преимуществ: 1) поскольку феномен протеолитической активации вируса гриппа протеазами универсален для всех вирусов гриппа, аprotинин имеет активность в отношении всех штаммов вирусов гриппа А, В и С, включая угрожающий птичий вирус H7N9; 2) возникновение резистентных к аprotинину вирусных штаммов исключено, так его антивирусное действие опосредовано клеточными протеазами; 3) аprotинин обладает бинарным патогенетическим действием: (а) ингибирует размножение вируса; (б) снижает воспаление в инфекционном очаге; 4) возможно, системное применение аprotинина показано для лечения тяжелых форм течения гриппа.

Ряд предосторожностей следует иметь в виду при применении аprotинина у людей для лечения гриппа и ОРВИ. Хорошая переносимость аprotинина и очень низкий уровень общей и локальной токсичности не исключают возможности развития некоторых побочных эффектов. В последние годы появились сообщения о том, что массивное внутривенное применение аprotинина при операциях на сердце у больных с сердечной патологией может иметь несколько повышенный риск послеоперационной смерти [35]. Побочные эффекты со стороны почек, сердца, мозга ассоциировались у части пациентов при использовании массивных внутривенных доз аprotинина (начальное введение 2×10^6 КИЕ и последующая поддерживающая доза 5×10^5 КИЕ в час) [36, 37], но такая взаимосвязь была уже незначимой при снижении дозы в два раза [36]. Однако пока нет единого мнения и продолжаются дебаты о существовании корреляции между появлением угрожающих рисков и применением аprotинина у пациентов с выраженной сердечной и сосудистой патологией [1, 38, 39]. Важно подчеркнуть, что дозы, применяемые у хирургических больных, в 1000 раз выше, чем таковые для применения у больных гриппом и ОРВИ.

Аprotинин, используемый в настоящее время в медицинской практике, выделен из легких крупного рогатого скота, что несет угрозу возникновения аллергических эффектов. Процент таких осложнений при инъекционном применении аprotинина невелик и не превышает 0,1%, однако он может повышаться до 2,7% при многократных внутривенных инъекциях аprotинина [40, 41]. Крайне редко аprotинин дает тяжелые анафилактические реакции [40]. Следует подчеркнуть, что указанные побочные реакции аprotинина развивались при массивных внутривенных дозах 1 – 5×10^6 КИЕ. Более чем в 100 раз низкие дозы у гриппозных пациентов, вероятно, имеют ничтожный риск возникновения осложнений. С этим выводом согласуются обширные наблюдения по использованию в хирургических операциях на серозных оболочках так называемого фибринового клея, содержащего аprotинин [43]. Фибриновый клей с аprotинином, накладываемый на серозные оболочки, практически не дает побочных

аллергических осложнений (всего было зарегистрировано лишь 5 аллергических случаев на 1 миллион применений [44]). В нашей клинической практике около 500 пациентов получали ингаляции апротинина и при этом отмечалась хорошая переносимость и не наблюдалось побочных реакций на апротинин ни в одном из случаев [19–21, 24]. В ближайшей перспективе для снижения возможных аллергических рисков может применяться апротинин человека [9, 45], применение которого в силу физиологической комплементарности будет способствовать повышению его клинической эффективности в организме людей.

Новые возможности и перспективы клинического применения мини-ингалятора Аэрус™

Анализ поливалентного действия антипротеазного препарата Аэрус™ открывает новые возможности его применения при ряде заболеваний респираторного тракта, в патогенезе которых важное место занимает дисбаланс между протеазами и антипротеазами (так называемый протеолитический дисбаланс). К таким заболеваниям человека можно отнести муковисцидоз, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и др. [6].

В патогенезе муковисцидоза имеет место нарушение водно-солевого баланса в респираторном эпителии и дренажной функции бронхов, которые обусловлены чрезмерной активацией нейтрофилов и макрофагов, переизбытком протеаз и дефицитом ингибиторов протеаз в респираторном тракте [18]. Апротинин, как известно, обладает ингибирующим действием на две ключевые протеазы, простазин и матриптазу, которые участвуют в активации натриевых (Na⁺) ионных каналов в респираторном эпителии [4]. Такое опосредованное ингибирование каналов апротинином приводит к замедлению реабсорбции ионов натрия и жидкости эпителием респираторного тракта, снижая вязкость бронхиального секрета и усиливая дренаж респираторных путей [4, 46, 47]. Более того, апротинин способен понижать транзитоз нейтрофилов в легкие и бронхи и ингибировать протеазу-3 нейтрофилов, которые, как известно, усугубляют патогенез муковисцидоза [18]. Таким образом, перечисленные патогенетические эффекты апротинина позволяют рекомендовать аэрозольную форму апротинина для нормализации патогенеза и лечения муковисцидоза, о чем сообщили и другие авторы [48].

Имеются патогенетические показания применения аэрозольных форм апротинина для купирования астмы. В патогенезе бронхиальной астмы важную роль играет стимуляция протеазы тучных клеток, плазмينا, тромбина, кининобрадикининового каскада, оксидных радикалов и воспалительных медиаторов, таких как гистамин, простагландины, интерлейкины ИЛ-4, 5, 8, фактор некроза опухолей альфа и т. п. [6]. В результате усиливается проницаемость сосудов и инфильтрация бронхов клеточными элементами, усиливается секреция бронхиального эпителия и набухание стенки бронхов. Апротинин подавляет большинство перечисленных механизмов, что подробно рассмотрено нами ранее [6]. На этом основании предлагалось использовать апротинин для купирования астматического воспаления [7, 49], и применение препарата Аэрус™ по этим показаниям представляется рациональным и удобным.

В патогенезе ХОБЛ ведущую роль играет дисбаланс протеаз и их ингибиторов в респираторном тракте и в первую очередь дефицит альфа-1-антитрипсина, секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (secretory leukocyte peptidase inhibitor, SLPI) [49]. Многие исследователи предлагают корректировать

этот патогенетический дисбаланс для лечения ХОБЛ с помощью искусственного введения препаратов альфа-1-антитрипсина или SLPI и ряда синтетических ингибиторов [6, 51]. Заметное лечебное действие и хорошая переносимость апротинина обнаруживались у больных с ХОБЛ при лечении аэрозольным апротинином на стационарном ингаляторе [23]. Сходным образом антипротеазный препарат Аэрус™ может быть применен с целью выравнивания патогенетического дефицита ингибиторов протеаз в респираторном тракте при ХОБЛ. Более того, следует иметь в виду, что апротинин, используемый в качестве активного вещества в препарате Аэрус™, имеет ряд преимуществ в сравнении с альфа-1-антитрипсином как по механизму патогенетического действия, так и по стабильности в респираторном тракте [2, 6].

Заключение

В России создан ручной мини-ингалятор дозированного типа (Аэрус™; регистрация ЛСР-00280/10), содержащий в качестве активного вещества апротинин (58-аминокислотный полипептид из легких коров, который обладает способностью ингибировать ряд протеаз, таких как трипсин, химотрипсин, плазмин, калликреин, лейкоцитарная эластаза, матриптаза, эпителиазин, простазин, гранзим G, конвертаза комплемента и др.). Апротинин обладает двойным патогенетическим действием при гриппе и других ОРВИ. Он подавляет протеолитическую активацию вируса и купирует воспаление, вызванное избытком протеаз при вирусной инфекции. Препарат Аэрус™ применяется местно путем ингаляций через нос или рот и воздействует на патологический очаг инфекции в респираторном тракте. Такие ингаляции хорошо переносятся пациентами без какой-либо побочной токсичности, однако следует иметь в виду маловероятную возможность аллергических реакций. Аэрус™ превосходил по лечебной и противовирусной эффективности Ингавирин. Дополнительно препарат Аэрус™ имеет показания к применению при таких заболеваниях, как муковисцидоз, бронхиальная астма, ХОБЛ и др., в патогенезе которых имеет место протеолитический дисбаланс с дефицитом ингибиторов протеаз. ■

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-04-01824).

Литература

1. McEvoy M. D., Reeves S. T., Reves J. G., Spinale F. G. Aprotinin in cardiac surgery: a review of conventional and novel mechanisms of action // *Anesth Analg.* 2007. 105 (4): 949–962.
2. Жирнов О. П., Мальшев Н. А. Апротинин, ингибитор протеаз, — новая альтернатива в лечении гриппа // *Российский медицинский журнал.* 2012. № 2: 52–56.
3. Zhironov O. P., Matrosovich T. Y., Matrosovich M. N., Klenk H. D. Aprotinin, a protease inhibitor, suppresses proteolytic activation of pandemic H1N1 v influenza virus // *Antiviral Chem. Chemother.* 2011. 21: 169–174.
4. Coote K., Atherton-Watson H. C., Sugar R. et al. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease // *J Pharmacol Exp Ther.* 2009. 329 (2): 764–774.
5. Fritz H., Wunderer G. Biochemistry and application of aprotinin, the Kallikrein inhibitor from bovine organs // *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1983. 33 (1), 4: 479–494.
6. Жирнов О. П., Поляков С. В., Мальшев Н. А. Мишени противовирусного и противовоспалительного действия апротинина: перспективы нового использования // *Пульмонология.* 2009. 33 (3): 27–33.
7. Ascenzi P., Bocedi A., Bolognesi M., Spallarossa A., Coletta M., De Cristofaro R., Menegatti E. The bovine basic pancreatic trypsin inhibitor (Kunitz inhibitor): a



WAKE spol. s r.o.
výrobce léčiv

Уважаемые коллеги, наша компания **WAKE, spol. s r.o.** (Чешская Республика) производит широкую номенклатуру фармацевтических средств, в том числе все виды таблеток (блистеры, мази, суппозитории и другие препараты).

В 2004 году благодаря сотрудничеству с ОАО «ПЛАСТ» мы приступили к разработке аэрозольной формы аprotинина для лечения гриппа и ОРВИ. За два года нам удалось создать уникальный препарат, обладающий ярко выраженным терапевтическим и профилактическим эффектом для лечения широкой группы острых респираторных заболеваний вирусной этиологии.

Благодаря современному оборудованию и привлечению к работе опытных технологов нам удалось произвести стабильную водно-белковую смесь аprotинина с озон-неразрушающим газом (пропеллентом) по стандартам GMP. Благодаря глицеролу и мятному маслу наш препарат обладает тонким вкусом, столь важным для аэрозольного лекарства. Наш ингалятор компактен, удобен к немедленному использованию в любом месте, в любое время.

Уникальная особенность индивидуального ингалятора АЭРУС заключается в том, что сегодня на лекарственном рынке это единственный препарат, сочетающий в себе прямой противовирусный эффект и ингаляционный метод применения.

Сложность разработанных нами технологического регламента и рецептуры не позволяет производить препарат АЭРУС вне заводских условий, что практически исключает подделку.

АЭРУС®

— лекарственный препарат XXI века



Оптовые поставки
осуществляются
ЗАО «Русофарм»
+7 (499) 129-51-00
www.rusopharm.ru
www.aerozon.ru

Компания WAKE, spol. s r.o. благодарит ОАО «ПЛАСТ» за активное содействие при разработке лекарственного средства АЭРУС.

- milestone protein // *Curr Protein Pept Sci*. 2003. 4 (3): 231–251.
8. *Zhirnov O. P., Klenk H. D., Wright P. F.* Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza // *Antiviral Res*. 2011. 92 (1): 27–36.
 9. *Sun Z., Lu W., Jiang A., Chen J., Tang F., Liu J. N.* Expression, purification and characterization of aprotinin and a human analogue of aprotinin // *Protein Expr Purif*. 2009. 65 (2): 238–243.
 10. *Bottcher-Friebertshausen E., Klenk H. D., Garten W.* Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium // *Pathog Dis*. 2013, Jun 12. doi: 10.1111/2049–632X.12053. PubMed PMID: 23821437.
 11. *Sun X., Tse L. V., Ferguson A. D., Whittaker G. R.* Modifications to the hemagglutinin cleavage site control the virulence of a neurotropic H1 N1 influenza virus // *J Virol*. 2010. 84 (17): 8683–8690.
 12. *Bottcher-Friebertshausen E., Lu Y., Meyer D., Sielaff F., Steinmetzer T., Klenk H. D., Garten W.* Hemagglutinin activating host cell proteases provide promising drug targets for the treatment of influenza A and B virus infections // *Vaccine*. 2012. 30 (51): 7374–80.
 13. *Zhirnov O. P., Izkizler M. R., Wright P.* Cleavage of influenza A virus hemagglutinin in human respiratory epithelium is cell-associated and sensitive to exogenous antiproteases // *J. Virol*. 2002. 76: 8682–8689.
 14. *Жирнов О. П.* Протеолитическая активация миксовирусов и новая стратегия в лечении вирусных заболеваний // *Вопр. Вирусол.* 1983. № 4: 9–21.
 15. *Zhirnov O. P.* High protection of animals lethally infected with influenza virus by aprotinin-rimantadine combination // *J. Med. Virol*. 1987. 21: 161–167.
 16. *Kido H., Okumura Y., Takahashi E., Pan H. Y., Wang S., Yao D., Yao M., Chida J., Yano M.* Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure // *Biochim Biophys Acta*. 2012.1824 (1): 186–194.
 17. *Kesic M. J., Hernandez M., Jaspers I.* Airway protease/antiprotease imbalance in atopic asthmatics contributes to increased influenza A virus cleavage and replication // *Respir Res*. 2012.13: 82. doi: 10.1186/1465–9921–13–82.
 18. *Balfour-Lynn I. M.* The protease-antiprotease battle in the cystic fibrosis lung // *J R Soc Med*. 1999. V. 92, Suppl 37: 23–30.
 19. *Жирнов О. П., Киржнер Л. С., Овчаренко А. В., Малышев Н. А.* Патогенетическая терапия острых респираторных заболеваний ингаляциями аprotинина // *Терапевтический архив*. 1995. № 6: 38–42.
 20. *Жирнов О. П., Киржнер Л. С., Овчаренко А. В., Малышев Н. А.* Клиническая эффективность аэрозоля аprotинина при гриппе и парагриппе // *Вестник РАМН*. 1996. № 5: 26–31.
 21. *Жирнов О. П., Сафонова Е. А., Овчаренко А. В., Малышев Н. А.* Терапевтическая эффективность ингаляций аprotинина у больных с острой респираторной вирусной инфекцией // *Тер. архив*. 2014 (в печати).
 22. *Жирнов О. П., Бокова Н. О., Исаева Е. И., Воробьева И. В., Малышев Н. А.* Лечение гриппа аэрозолями аprotинина с помощью пропеллентного ручного ингалятора дозированного типа // *Русский мед. журнал*. 2014 (в печати).
 23. *Rasche B., Marcic I., Ulmer W. T.* Effect of the protease inhibitor aprotinin on pulmonary function and on the inhibitory activity of sputum in patients with chronic obstructive bronchitis // *Arzneimittelforschung*. 1975. 25 (1): 110–116.
 24. *Zhirnov O. P., Kirzhner L. S., Ovcharenko A. V., Malyshev N. A.* Aerosolized aprotinin is an effective drug against viral respiratory illness // *Antiinfective Drug and Chemother*. 1996. 14, 209–216.
 25. *Ganderton D., Lewis D., Davies R., Meakin B., Brambilla G., Church T.* Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers // *Respir Med*. 2002. 96 Suppl D: S3–8.
 26. *Зарубаев В. В., Слута А. В., Белявская С. В. и др.* Противовирусная активность Ингавирина на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных // *Вопр. вирусол.* 2011. № 6: 23–27.
 27. *Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю. и др.* Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Терапевтический архив*. 2009. Т. 81. № 3: 51–54.
 28. *Fujimoto S., Kobayashi M., Uemura O., Iwasa M., Ando T., Katoh T., Nakamura C., Maki N., Togari H., Wada Y.* PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis // *Lancet*. 1998. 352 (9131): 873–875.
 30. *Lyon J. B., Remigio C., Milligan T., Deline C.* Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1 N1 influenza infection // *Pediatr Radiol*. 2010. 40 (2): 200–205.
 31. *McKimm-Breschkin J. L.* Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance // *Influenza Other Respi Viruses*. 2013. Suppl 1: 25–36.
 32. *Sun S., Zhao G., Liu C., Wu X., Guo Y., Yu H., Song H., Du L., Jiang S., Guo R., Tomlinson S., Zhou Y.* Inhibition of complement activation alleviates acute // *J Respir Cell Mol Biol*. 2013. 49 (2): 221–230.
 33. *Kaller H., Patzschke K., Wegner L. A., Horster F. A.* Pharmacokinetic observations following intravenous administration of radioactive labeled aprotinin in volunteers // *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet*. 1978. 3 (2): 79–85.
 34. *Werle E., Trautschold I., Haendle H., Fritz H.* Physiologic, pharmacologic, and clinical aspects of proteinase inhibitors // *Ann N Y Acad Sci*. 1968. 146 (2): 464–478.
 35. *Fergusson D. A., Hebert P. C., Mazer C. D., Fremes S., MacAdams C., Murkin J. M., Teoh K., Duke P. C., Arellano R., Blajchman M. A., Bussieres J. S., Cote D., Karski J., Martineau R., Robblee J. A., Rodger M., Wells G., Clinch J., Pretorius R.* BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery // *N Engl J Med*. 2008. 358 (22): 2319–2331.
 36. *Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C.* The risk associated with aprotinin in cardiac surgery // *N. Engl. J. Med*. 2006. 354 (4): 353–365.
 37. *Shaw A. D., Stafford-Smith M., White W. D., Phillips-Bute B., Swaminathan M., Milano C., Welsby I. J., Aronson S., Mathew J. P., Peterson E. D., Newman M. F.* The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting // *N Engl J Med*. 2008. 358 (8): 784–793.
 38. *Hogue C. W., London M. J.* Aprotinin use during cardiac surgery: a new or continuing controversy? // *Anesth. Analg*. 2006. 103 (5): 1067–1070.
 39. *Pasquali S. K., Hall M., Li J. S., Peterson E. D., Jagers J., Lodge A. J., Jacobs J. P., Jacobs M. L., Shah S. S.* Safety of aprotinin in congenital heart operations: results from a large multicenter database // *Ann Thorac Surg*. 2010. 90 (1): 14–21.
 40. *Beirlein W., Scheule A. M., Dietrich W., Ziemer G.* Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions // *Ann. Thorac. Surg*. 2005. 79: 741–748.
 41. *Levy J. H., Adkinson N. F.* Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians // *Anesth. Analg*. 2008. 106: 392–403.
 42. *Vusicevic Z., Suskevich T.* Acute respiratory distress syndrome after aprotinin infusion // *Ann. Pharmacother*. 1997. 31: 429–432.
 43. *Busuttill R. W.* A comparison of antifibrinolytic agents used in hemostatic fibrin sealants // *J Am Coll Surg*. 2003. 197 (6): 1021–1028.
 44. *Beierlein W., Scheule A. M., Antoniadis G., Braun C., Schosser R.* An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant // *Transfusion*. 2000. 40 (3): 302–305.
 45. *Meta A., Nakatake H., Imamura T., Nozaki C., Sugimura K.* High-yield production and characterization of biologically active recombinant aprotinin expressed in *Saccharomyces cerevisiae* // *Protein Expr Purif*. 2009. 66 (1): 22–27.
 46. *Nimishakavi S., Besprozvannaya M., Raymond W. W. et al.* Activity and inhibition of prostasin and matrilysin on apical and basolateral surfaces of human airway epithelial cells // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012. 303 (2): L97–106.
 47. *Planes C., Caughey G. H.* Regulation of the epithelial Na⁺ channel by peptidases // *Curr Top Dev Biol*. 2007. 78: 23–46.
 48. *Nimishakavi S., Besprozvannaya M., Raymond W. W. et al.* Activity and inhibition of prostasin and matrilysin on human airway epithelial cells // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. V. 185: A2633.
 49. *Bruda N. L., Hurlbert B. J., Hill G. E.* Aprotinin reduces nitric oxide production in vitro and in vivo in a dose-dependent manner // *Clin Sci*. 1998. 94 (5): 505–509.
 50. *Abboud R. T., Vimalanathan S.* Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008. V. 12 (4): 361–367.
 51. *Hoenderdos K., Condliffe A.* The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013. V. 48 (5): 531–539.

Анализ профиля больных вирусным гепатитом С, поступавших в инфекционные стационары г. Москвы в 2010 году

Н. Д. Ющук*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Н. Х. Сафиуллина*, кандидат медицинских наук

А. Е. Юрьева*

О. О. Знойко*, доктор медицинских наук, профессор

К. Р. Дудина*,¹ доктор медицинских наук

Д. О. Ленкова*

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

В. А. Мясников***

П. А. Белый*, кандидат медицинских наук

Е. И. Келли**

* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

** ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

*** ГКУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

Резюме. Проанализировано 647 историй болезней пациентов, госпитализированных в 2010 году в стационары инфекционного профиля г. Москвы, с направительным диагнозом «вирусный гепатит С». Структура госпитализированных больных гепатитом С: ОГС — 6,3%, ХГС — 78,5%, ХГС с исходом в цирроз печени — 15,2%. В 16,7% случаев хроническая HCV-инфекция была выявлена впервые. Доля лиц трудоспособного возраста (18–59 лет) составила 92% среди всех больных с хронической HCV-инфекцией. Средний возраст больных ХГС составил 37 лет, больных ХГС с исходом в ЦП — 45 лет. Цирроз печени выявлен впервые в 2010 году при стационарном обследовании в 10,2% (10/98) случаев: у 50% пациентов по данным клинико-лабораторного и инструментального обследований, у 50% — по результатам морфологического исследования ткани печени. В группе риска по формированию ЦП в ближайшие 10 лет находятся 43,2% больных ХГС, у которых по данным пункционной биопсии печени зарегистрирован умеренный и выраженный фиброз печени. Социально-экономическое бремя ГС будет возрастать за счет кумулятивно нарастающей доли больных с ЦП в случае отсутствия государственных программ по лечению больных ХГС с целью предотвращения развития неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, бремя гепатита С.

Abstract. 647 case histories of patients went to Moscow infectious hospitals in 2010 with directional diagnosis «acute viral hepatitis C» were analyzed. The structure of viral hepatitis C patients is the following: acute viral hepatitis C — 6,3%, chronic hepatitis C — 78,5%, chronic hepatitis C resulting with cirrhosis — 15,2%. In 16,7% of cases chronic HCV-infection was examined for the first time. 92% of all patients with chronic HCV-infection were able to work persons (18–59 years old). Average age of chronic hepatitis C patients is 37, and 45 — of chronic hepatitis C resulting with cirrhosis. In 2010 cirrhosis was examined during hospital service for the first time for 10,2% (10/98) patients: for 50% patients according to results of examination in clinical-diagnostic laboratory and instrumental examination, for 50% according to the results of morphological examination of liver tissues. 43,2% of chronic hepatitis C patients are in risk group of the course of disease resulting in cirrhosis in 10 years. Needle biopsy of such patients showed moderate and clinically apparent hepatic fibrosis. Social and economic burden of hepatitis C will grow due to cumulatively growing share of cirrhosis patients in conditions of absence of state programs of chronic hepatitis C patients treatment to prevent development of negative results of disease.

Keywords: chronic hepatitis C, cirrhosis, hepatitis C burden.

Вирусный гепатит С (HCV-инфекция) относится к социально значимым инфекционным заболеваниям, поскольку может приводить к таким неблагоприятным исходам,

как гепатоцеллюлярная карцинома и цирроз печени (ЦП), у лиц трудоспособного возраста. В 2012 г. впервые в РФ был выполнен поперечный анализ бремени гепатита С (ГС) в РФ за 2010 год с учетом прямых медицинских и непрямых (социальных) затрат. Полученная консервативная оценка бремени ГС (48,47 млрд руб.) продемонстрировала, что эта сумма только

на 35,28% состоит из прямых медицинских затрат. Расходы из бюджета на выплаты по инвалидности составляют 46,25%, а потери внутреннего валового продукта (ВВП) — 53,75% от суммарного бремени ГС в РФ в 2010 году, что подчеркивает социальную значимость ГС. Наибольшие затраты и потери приходились на больных ХГС на стадии ЦП — 38 млрд руб. (78,34%), из кото-

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

Характеристика групп больных ХГС, включенных в исследование

Показатель	ИКБ № 1 (n = 470)		ИКБ № 2 (n = 136)		Нозология (ИКБ № 1 + ИКБ № 2)		Всего (n = 606)
	ХГС (n = 414)	ХГС с исходом в ЦП (n = 56)	ХГС (n = 99)	ХГС с исходом в ЦП (n = 37)	ХГС (n = 513)	ХГС с исходом в ЦП (n = 93)	
Средний возраст, лет	37,6 ± 9,1 (18–80)	49 ± 12 (30–70)	36,3 ± 11,7 (18–76)	42,2 ± 12 (26–76)	37 ± 10,4 (18–80)	45,6 ± 12 (26–76)	41,3 ± 11,2 (18–80)
Мужчины, абс. (%)	295 (71,3%)	26 (46,4%)	74 (74,7%)	21 (56,8%)	369 (71,9%)	47 (50,5%)	416 (68,6%)
Женщины, абс. (%)	119 (28,7%)	30 (53,6%)	25 (25,3%)	16 (43,2%)	144 (28,1%)	46 (49,5%)	190 (31,4%)
Средняя давность инфицирования	9,8 ± 7,1 (3–36)	13,5 ± 9,6 (2–32)	10 ± 7,0 (0,5–43)	16,5 ± 10,6 (1–30)	9,9 ± 7 (0,5–43)	15 ± 10 (1–32)	12,45 ± 8,5 (0,5–43)
Пациенты с известной давностью инфицирования	78/414 (18,8%)	33/56 (58,9%)	71/99 (71,7%)	19/37 (51,4%)	149/513 (29,0%)	52/93 (55,9%)	201/606 (33,2%)
Данные эпиданамнеза — точка отсчета							
ОГС в анамнезе	10/78 (12,8%)	–	4/71 (5,6%)	–	14/149 (9,4%)	–	14/201 (7,0%)
Гемотрансфузии	13/78 (16,7%)	3/56 (9,1%)	9/71 (12,7%)	2/19 (10,5%)	22/149 (14,8%)	5/52 (9,6%)	27/201 (13,4%)
В/в употребление наркотиков	40/78 (51,3%)	25/56 (75,8%)	42/71 (59,2%)	8/19 (42,1%)	82/201 (55,0%)	33/52 (63,5%)	115/201 (57,2%)
Оперативное лечение	15/78 (19,2%)	5/56 (15,2%)	16/71 (22,5%)	9/19 (47,4%)	31/149 (20,8%)	14/52 (26,9%)	45/201 (22,4%)

Примечание. n — число пациентов.

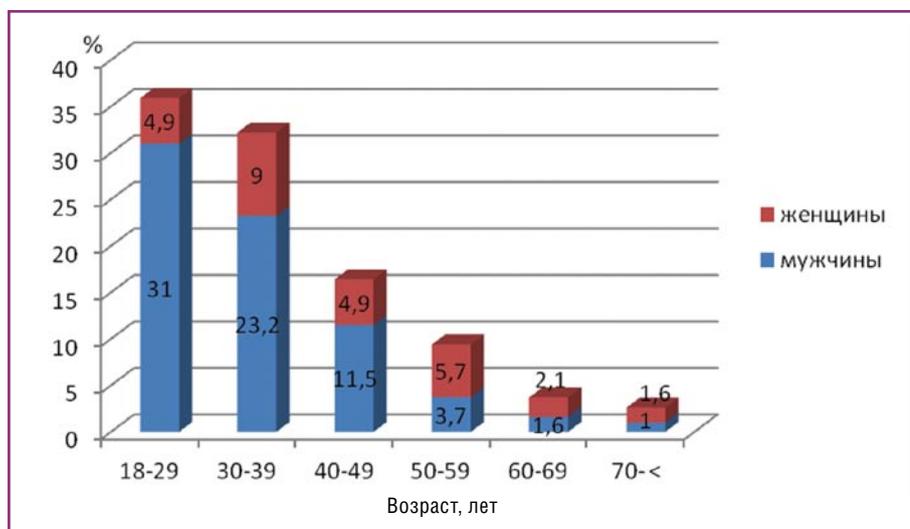


Рис. 1. Распределение больных ХГС по полу и возрасту

рых 20,77 млрд руб. (42,85%) приходилось на ЦП класса В. Бремя в расчете на пациента возрастает с 29,4 тыс. руб. у пациентов со 2–3 стадией фиброза печени до 695,2 тыс. руб. у пациентов с ЦП класса С [1].

Современное состояние регистрации больных гепатитом С и отсутствие единой для РФ системы учета результата противовирусной терапии ХГС делают затруднительным понимание реальной ситуации по заболеваемости и распространенности ГС, а также его неблагоприятных исходов, что не позволяет оценить истинные масштабы социально-экономического

бремени гепатита С. В частности, в настоящее время невозможно оценить заболеваемость ЦП вирусной этиологии. Это связано с тем, что отсутствует возможность кодирования в МКБ-10 ЦП в исходе хронических вирусных гепатитов В и С, ЦП кодируется в рубрике «болезни органов пищеварения» без уточнения этиологии процесса. В связи с этим представляется актуальным определение профиля больных ХГС с исходом в ЦП и оценка среди них доли лиц трудоспособного возраста. Данное исследование посвящено анализу профиля больных вирусным гепатитом С, проходивших стаци-

онарное лечение в двух инфекционных стационарах г. Москвы в 2010 г.

Проанализировано 647 историй болезни пациентов, госпитализированных в 2010 году в два стационара инфекционного профиля, с направительным диагнозом «вирусный гепатит С». В ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ было госпитализировано 470 больных хроническим гепатитом С (ХГС) и 10 больных острым гепатитом (ОГС), в ГКУЗ ИКБ № 2 ДЗМ — 136 и 31 соответственно.

В целом среди госпитализированных больных вирусным гепатитом С в 93,7% (606/647) случаев регистрировались различные варианты хронической HCV-инфекции: доля больных ХГС составила 79,3% (n = 513), ХГС с исходом в ЦП — 14,4% (n = 93). Доля острого гепатита С составила 6,3% (n = 41).

Поводом для госпитализации больных ХГС были: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 10 норм — 44,3% (n = 227), проведение диагностической пункционной биопсии печени — 33,3% (n = 171), обследование при впервые выявленном вирусном гепатите С — 22,4% (n = 115). В группе больных, которым проведена пункционная биопсия печени, было 56 (10,9%) пациентов с наличием анти-HCV в крови, госпитализированных по направлению военкомата для углубленного обследования с целью определения степени активности вирусного гепатита С; из них 7 больным (12,5%)

проведена диагностическая пункционная биопсия печени. Среди больных ЦП в исходе ХГС в 80,6% (n = 75) случаев причиной госпитализации была декомпенсация заболевания, в 19,4% (n = 18) — повышение активности АЛТ > 10 норм. В 1,1% случаев выявлено очаговое поражение печени, в связи с чем для исключения гепатоцеллюлярной карциномы пациенту при выписке было рекомендовано дообследование у онколога. Распределение больных ЦП по Чайлд-Пью было следующим: класс А — 10,7% (10 человек), класс В — 26,9% (25 человек), класс С — 62,4% (58 человек). Течение хронической HCV-инфекции на фоне алкогольного поражения печени диагностировано у 10,5% (54/513) больных ХГС и у 52,7% (49/93) больных ЦП.

С целью проведения пункционной биопсии печени госпитализировано 160 больных ХГС в ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ (в ГКУЗ ИКБ № 2 ДЗМ биопсия печени больным ХГС не проводилась). При морфологическом исследовании биоптата печени выявлены стадии фиброза печени F0 по шкале METAVIR в 6,8% (n = 11), F1 — в 50% (n = 80), F2 — в 32% (n = 51), F3 — в 8,1% (n = 13), F4 — в 3,1% (n = 5) случаев. У пациентов со стадией фиброза печени F4 отсутствовали признаки ЦП по клинко-лабораторным данным и результатам УЗИ органов брюшной полости. В целом по данным пункционной биопсии печени прогрессирующее течение ХГС (F2-F4) зарегистрировано у 43,2% пациентов. Среди всех больных с хронической HCV-инфекцией, госпитализированных в два инфекционных стационара г. Москвы, доля больных ЦП в исходе ХГС по клинко-лабораторным данным составила 15,3% (93/606). Суммарная доля больных с ЦП, с учетом данных биопсии печени, составила 16,2% (98/606), а в общей структуре больных вирусным гепатитом С — 15,2% (98/647).

С целью мониторинга фиброза печени и определения прогноза заболевания 13,1% (21/160) больных были госпитализированы в 2010 году для проведения повторной пункционной биопсии печени (интервал времени от первой биопсии печени составил 3–5 лет). При повторной биопсии печени диагностированы стадии фиброза по шкале METAVIR: F0 — у 19,1% (n = 4), F1 — у 33,3% (n = 7), F2 — у 33,3% (n = 7), F3 — у 4,8% (n = 1), F4 — у 9,5% (n = 2).

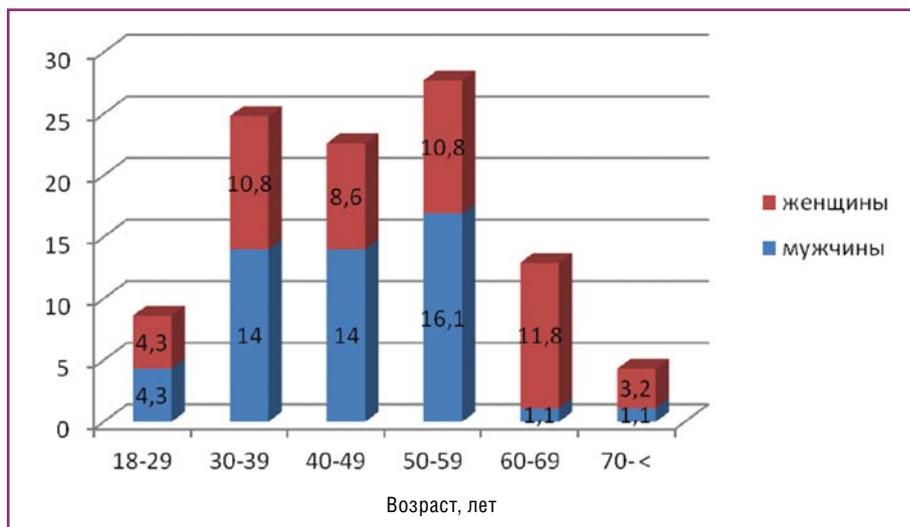


Рис. 2. Распределение больных ХГС с исходом в ЦП по полу и возрасту

По данным повторных биопсий печени зарегистрировано прогрессирование заболевания только в 14,3% случаев (3/21): у одного пациента через три года на одну стадию (с F1 на F2), у второго больного через 3 года на 2 стадии (с F2 на F4), у третьего больного на 3 стадии (с F0 на F3) через 5 лет после первой пункционной биопсии печени. Все пациенты были мужского пола, возраст на момент выявления HCV — более 40 лет, предполагаемая давность инфицирования составила 4–8 лет.

Средний возраст больных, госпитализированных с диагнозом ХГС, в т. ч. с исходом в ЦП (n = 606), составил 41,3 ± 11,2 года, и среди них в 68,6% случаев были лица мужского пола. В то же время средний возраст больных ХГС без ЦП (n = 513) составил 37 ± 10,4 года и сохранялось значимое превышение (71,9%) мужчин в данной группе. Средний возраст больных ХГС с исходом в ЦП (n = 93) составил 45,6 ± 12 лет, а соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковое (50,5% и 49,5% соответственно). Средний возраст женщин с ЦП — 52,4 ± 11,6 года (от 29 до 70 лет), мужчин — 45,7 ± 13,8 года (от 28 до 70 лет). Доля женщин с ЦП среди больных ХГС женского пола составила 24,2% (46/190), а доля мужчин с ЦП среди больных ХГС мужского пола — 11,3% (47/416).

Характеристика больных ХГС, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Распределение по возрасту больных ХГС, включая ЦП, было следующим: в возрасте 18–29 лет — 31,7% (n = 192), 30–39 лет — 31% (n = 188), 40–49 лет — 17,4% (n = 105), 50–59 лет — 12% (n = 73),

60–69 лет — 5,1% (n = 31), 70 и более лет — 2,8% (n = 17) соответственно. Большая часть (62,7%) больных ХГС, госпитализированных в инфекционные стационары, была в возрасте от 18 до 39 лет.

Больные ХГС без ЦП распределились по возрасту следующим образом: 18–29 лет — 35,9% (n = 184), 30–39 лет — 32,2% (n = 165), 40–49 лет — 16,4% (n = 84), 50–59 лет — 9,4% (n = 48), 60–69 лет — 3,7% (n = 19), 70 и более лет — 2,5% (n = 13).

Распределение по возрасту больных ХГС с исходом в ЦП: в возрасте 18–29 лет — 8,6% (n = 8), 30–39 лет — 24,7% (n = 23), 40–49 лет — 22,6% (n = 21), 50–59 лет — 26,9% (n = 25), 60–69 лет — 12,9% (n = 12), 70 и более лет — 4,3% (n = 4) соответственно. Большинство (74,2%) больных с ЦП, госпитализированных в инфекционные стационары, были в возрасте от 30 до 59 лет.

Доля пациентов с ЦП среди больных ХГС (n = 606) в возрастной группе от 18 до 29 лет составила 1,3% (n = 8), от 30 до 39 лет — 3,8% (n = 23), от 40 до 49 лет — 3,5% (n = 21), от 50 до 59 лет — 4,1% (n = 25), 60–69 лет — 2% (n = 12), 70 и более лет — 0,7% (n = 4).

Распределение госпитализированных пациентов по полу, возрасту и доля больных ЦП на фоне ХГС представлены на рис. 1 и 2.

Таким образом, в целом среди больных ХГС, в том числе с исходом в ЦП, доля лиц трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) составила 92% (558/606), при этом у 12,7% (77/606) больных уже сформировался ЦП. Из чего следует, что 82,8% (77/93) больных ЦП — люди трудоспособного возраста.

Возрастная структура стационарных больных с впервые выявленным вирусным гепатитом С в 2010 г.

Параметр	Кол-во пациентов	Возраст, лет						Всего
		18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 – >	
ИКБ № 1	ХГС, абс.	44	22	8	4	2	3	83
	ЦП, абс.	0	1	2	–	–	–	3
ИКБ № 2	ХГС, абс.	5	6	1	1	–	–	13
	ЦП, абс.	–	2	–	–	–	–	2
Больные ХГС	Абс.	49	28	9	5	2	3	96
	%	51,0	29,2	9,4	5,2	2,1	3,1	100
Больные ЦП	Абс.	–	3	2	–	–	–	5
	%	–	60	40	–	–	–	100
Всего	Абс.	49	31	11	5	2	3	101
	%	48,5	30,7	10,9	4,9	2,0	3,0	100

Средняя длительность пребывания больного ХГС в стационаре

Стационары	Показатель	ХГС	В том числе госпитализация по поводу ПБП	В том числе госпитализация по направлению из военкомата	ЦП	Всего (ХГС + ХГС с исходом в ЦП)
ИКБ № 1	Средний койко-день	7,1 ± 6,3 (от 1 до 48)	3,8 ± 2,4 (от 1 до 14)	5,4 ± 2,5 (от 2 до 7)	19,1 ± 2,2 (от 2 до 94)	13,1 ± 4,6 (от 1 до 94)
	Количество больных	414	160	53	56	470
ИКБ № 2	Средний койко-день	12,8 ± 11,3 (от 1 до 71)	–	6,7 ± 2,1 (от 4 до 9)	30 ± 27 (от 1 до 142)	18 ± 12 (от 1 до 142)
	Количество больных	99	–	3	37	136
Всего по двум стационарам	Средний койко-день	10 ± 8,8 (от 1 до 71)	3,8 ± 2,4 (от 1 до 14)	6,1 ± 2,3 (от 4 до 9)	24,5 ± 14,6 (от 1 до 142)	15,5 ± 8,3 (от 1 до 142)
	Количество больных	513	160	56	93	606

Предположить данность инфицирования можно было у 201 больного среди пациентов с различными вариантами хронической HCV-инфекции. Точная длительность заболевания известна только у 7% (14/201) пациентов, перенесших ОГС в анамнезе. Предположительная давность инфицирования у остальных больных ХГС определена в 57,2% (115/201) случаев от года начала внутривенного введения психоактивных веществ, в 13,4% (27/201) случаев — по дате гемотрансфузии и в 22,4% (45/201) — по дате проведения полостных операций. В среднем предположительная давность инфицирования у больных ХГС составила 9,9 ± 7,1 года, у больных ЦП — 15 ± 10 лет.

В 2010 г. среди госпитализированных пациентов с хронической HCV-инфекцией в 16,7% (101/606) случаев вирусный гепатит С был выявлен впервые, среди них у 5% (5/101) больных ХГС выявлен уже на стадии ЦП.

Возрастная структура больных с впервые выявленным вирусным гепатитом С представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, большинство (79,2%) больных с впервые выявленным гепатитом С в 2010 г. были в возрасте 18–39 лет. Все больные с впервые выяв-

ленным ЦП в исходе ХГС были в возрастной группе 30–49 лет, в то время как доля больных ХГС в этом возрастном диапазоне составила 38,6%.

Средняя длительность пребывания (средний койко-день) в стационаре составила 10 ± 8,8 дня в группе больных ХГС и 24,5 ± 14,6 дня в группе больных ЦП (табл. 3). Пребывание одного пациента с ХГС (71 день) и другого больного ХГС (43 дня) было обусловлено высокой активностью цитолитического и холестатического синдромов. Средняя длительность пребывания в стационаре больных ХГС, госпитализированных для проведения пункционной биопсии печени и обследования по направлению военкомата, составила 3,8 ± 2,4 и 6,1 ± 2,3 дня соответственно.

В случае госпитализации с целью проведения пункционной биопсии печени (ПБП) у одного больного ХГС пребывание в стационаре составило 14 дней, что было обусловлено обострением хронического сопутствующего заболевания (хронического эрозивного гастродуоденита). Двум больным, госпитализированным по направлению военкомата, была произведена биопсия печени для определения степени активности ХГС, в связи с чем их

длительность пребывания в стационаре была больше средней и составила 9 дней (при морфологическом исследовании биоптата печени в обоих случаях диагностирован фиброз печени 1-й стадии по шкале METAVIR) (табл. 3).

Доля больных ХГС, неоднократно госпитализированных в течение 2010 года, составила 16,3% (99/606), из них двукратно — 84,9% (84/99), трехкратно — 10,1% (n = 10), более трех раз — 5,0% (n = 5).

Среди госпитализированных больных с хронической HCV-инфекцией 46 пациентам ранее проводилась противовирусная терапия без формирования устойчивого вирусологического ответа, из них у 13% (n = 6) сформировался ЦП.

Исходами госпитализации больных ХГС в 99,2% (n = 601) случаях была выписка домой, в 0,7% (n = 4) — летальный исход, в 0,2% (n = 1) — перевод в другой стационар.

Обсуждение полученных результатов

Известно, что вирусный гепатит С широко распространен в мире, характеризуется высокой частотой хронизации (до 80%) и возможностью развития неблагоприятных исходов: ЦП

у 10–25% больных и ГЦК у 4% через 20 лет после инфицирования [2]. По данным учетной статистической формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с 2001 г. отмечена стойкая тенденция к снижению заболеваемости острым гепатитом С и сокращение в 12 раз этого показателя к 2011 г. (2000 г. — 22,2, 2001 г. — 16,7, 2011 г. — 1,8 на 100 тыс. населения). В то же время заболеваемость ХГС увеличилась с 12,9 в 1999 г. до 40,2 в 2010 г. на 100 тыс. населения (в 2011 г. этот показатель составил 39,9 на 100 тыс. населения). Однако, несмотря на предполагаемое увеличение доли больных с ЦП в связи с увеличением заболеваемости ХГС, в настоящее время оценить реальное количество больных с неблагоприятными исходами заболевания и их средний возраст не представляется возможным ввиду отсутствия регистрации данной категории больных в каких-либо статистических формах учета инфекционных заболеваний. Учитывая отсутствие регистрации заболеваемости ЦП вирусной этиологии, нами проведен анализ структуры больных вирусным гепатитом С, поступивших в инфекционные стационары г. Москвы в 2010 г., для оценки среди них доли ЦП в исходе ХГС и лиц трудоспособного возраста.

Проведенный анализ историй болезни показал, что подавляющее большинство (93,7%) пациентов в структуре больных вирусным гепатитом С, госпитализированных в два инфекционных стационара г. Москвы в 2010 году, составили лица с различными вариантами хронической HCV-инфекции, из них у 15,2% уже на стадии ЦП в исходе ХГС. В нашем исследовании у 16,7% больных гепатит С впервые был выявлен в 2010 г., и большинство из них (79,2%) были в возрасте 18–39 лет. При стационарном обследовании в 10,2% (10/98) случаев ЦП был выявлен впервые: в 50% случаев по данным клинико-лабораторного и инструментального обследований и в 50% — по данным морфологического исследования выявлена стадия F4 по METAVIR.

По данным Управлений Роспотребнадзора, в субъектах РФ в 2010 г. максимальные показатели заболеваемости ХГС зафиксированы в группе 30–39 лет (92,4 на 100 тыс. населения). Группа 20–29 лет находится на втором месте — 70,3 на 100 тыс. населения. В целом заболевшие ХГС в возрасте от 20 до 39 лет составляют 61% всех случаев заболеваний ХГС в 2010 г. [3].

В проведенном исследовании в группе больных ХГС без ЦП большинство (68%, 349/513) пациентов были в возрастной группе 18–39 лет, т.е. это те лица, у 25–30% которых через 20 лет следует ожидать развитие неблагоприятных исходов заболевания. В то же время частота развития неблагоприятных исходов ХГС будет нарастать и в возрастной группе 40–59 лет. В нашем исследовании доля ЦП у лиц в возрасте 40–59 лет составила 49,4% (46/93). В целом лица трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) среди больных с хронической HCV-инфекцией составили 92%, а среди больных ЦП — 82,7%. Кумулятивно количество больных с ЦП в ближайшие 10 лет будет прогрессивно увеличиваться. Ситуация может измениться в будущем только в случае своевременного начатой противовирусной терапии больным ХГС на ранних стадиях фиброза печени.

По данным российских исследователей, доля больных ХГС с умеренным и выраженным фиброзом печени (F2–4 по шкале METAVIR) составляет от 27% [4] до 30% [5] от общего числа больных ХГС. В нашем исследовании умеренный и выраженный фиброз печени зарегистрирован у 43,1% (69/160), а в 3,1% случаев была выявлена стадия фиброза печени F4 без клинико-лабораторных признаков ЦП.

По данным анализа региональных регистров по хроническим вирусным гепатитам общее число больных ХГС, у которых определена стадия фиброза печени, составило только 14% (n = 26017), из них у 31,8% (n = 8276) фиброз отсутствует, у 21,2% (n = 5521) имел место слабовыраженный фиброз, у 18,5% (n = 4817) — умеренный фиброз, у 11% (n = 2669) — выраженный фиброз и у 18,1% (n = 4707) — цирроз печени [6]. Т.е. как и в нашем исследовании, практически у половины больных ХГС была выявлена стадия фиброза печени ≥ 2 , что является показанием для проведения противовирусной терапии.

В нашем исследовании показано, что в 2010 г. средняя длительность пребывания больного ХГС с исходом в ЦП была максимальной и составила в среднем 24,5 дня. Среди госпитализированных в два инфекционных стационара больных ГС кандидатами для проведения трансплантации печени являлись 62,4% больных с ЦП (класс С по Чайлд-Пью). По данным НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В.Склифосовского в 2010 г. в 43,2% (16/37) случаев трансплантация печени проводилась в связи

с HCV-ассоциированными заболеваниями [7]. Таким образом, за счет кумулятивно нарастающей доли больных с ЦП в случае отсутствия государственных программ по лечению больных ХГС с целью предотвращения развития неблагоприятных исходов заболевания будет возрастать социально-экономическое бремя ГС.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Анализ профиля больных вирусным гепатитом С, проходивших стационарное лечение в двух инфекционных стационарах г. Москвы в 2010 году, продемонстрировал доминирование различных вариантов хронической HCV-инфекции над ОГС.
2. Среди больных ХГС значительную долю (16,2%) составляли лица с ЦП в основном трудоспособного возраста (18–59 лет) — 82,8%, средний возраст которых 45 лет.
3. В группе риска по формированию ЦП в ближайшие 10 лет находятся 43,1% больных, имеющих стадии фиброза печени по METAVIR ≥ 2 . ■

Литература

1. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Якушечкина Н. А. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в РФ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013, № 2 (69), с. 18–33.
2. Thompson C. J., Rogers G., Hewson P., Wright D., Anderson R., Cramp M. et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis // Health Technol Assess. 2007, 11, 1–206.
3. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012, № 3, с. 4–10.
4. Пирогова И. Ю. Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С и ее клиническое значение. Автореферат дисс. д.м.н. М., 2011.
5. Ющук Н. Д., Знойко О. О., Дудина К. Р. и др. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012, № 4, с. 46–51.
6. Письмо министра здравоохранения РФ № 24–0/10/2–4915 от 10 декабря 2012 года.
7. Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Хомяков С. М., Ибраимова О. С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011, т. XIII, № 2, с. 6–20.

Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ГОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. В обзорной статье рассматриваются основные пищевые наполнители с аллергенным потенциалом, которые обычно входят в состав лекарственных препаратов (альбумин, лактоза, казеин, лизоцим, масла, фруктовые добавки и т.п.). Обсуждается их роль в развитии аллергических реакций у sensibilized пациентов, которым назначают такие лекарства. В связи с этим особенно актуальна информация о полном составе лекарственных средств (активный и вспомогательный ингредиенты), что позволит избежать неблагоприятных реакций у больных с пищевой аллергией.

Ключевые слова: пищевые наполнители, пищевая аллергия, лекарственная аллергия, протеины яиц, протеины молока, пищевые аллергены.

Abstract. In a review article discusses the basic food additive with allergenic potential, usually included in the composition of medicinal products (albumin, lactose, casein, lysozyme, oil, fruit additives, etc). Discusses their role in the development of allergic reactions in sensitized patients who prescribe such medicines. In this regard, particularly relevant information about all of its drugs (active and additive ingredients), that will allow to avoid adverse reactions in patients with food allergies.

Keywords. Food additive, food allergy, drug allergy, egg proteins, milk proteins, food allergens.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 8, 2013 г.

Пищевые аллергены как вспомогательные вещества (коровье молоко, яйцо, рыба, кунжут, арахис, соя, пшеница, фрукты)

Аллергены коровьего молока

Из молока идентифицировано более 40 протеинов, которые можно разделить на два основных класса: казеины (80%) и сывороточные белки (20%). Каждый из них может быть специфическим антигеном, но реакция на отдельные белки является редкостью: у 75% пациентов с аллергией на коровье молоко обнаруживают полисенситизацию к нескольким его протеинам.

Самые важные аллергены молока — это казеины (Bos d 8), β -лактоглобулин (Bos d 5) и α -лактоглобулин (Bos d 4), хотя аллергия на другие незначительные белки (например, бычий сывороточный альбумин, Bos d 6) также описана. Ученые считают, что казеин — именно тот белок, который лучше всего различает состояние между персистирующей и транзиторной аллергией на коровье молоко [14]. Даже если пациенты с ПА находились на так называемой безмолочной диете, чаще всего причиной реакций был казеин. Аллергенами могут быть также бычий сывороточный альбумин (основной аллерген говядины, который в коровьем молоке встречается в небольшом количестве и по иммунологическим свойствам подобен человеческому альбумину сыворотки крови) и лактоферрин — белок молочной кислоты, обладающий способностью специфически связывать ионы железа. Потенциальными аллергенами могут оказаться и те из них, которые присутствуют в молоке в следовых количествах (например, сывороточный бычий альбумин, иммуноглобулины, лактоферрин). При обычной промышленной переработке молока белки не удаляются, а их аллергенность снижается лишь частично. Даже в гидролизованных молочных смесях часто присутствуют белки, которые могут из кишечника

попасть в общую циркуляцию крови. Высокая концентрация α -лактоглобулина была обнаружена в сыворотке детей с аллергией на коровье молоко, а также в грудном молоке матерей, не потребляющих молоко [14]. Тяжелые аллергические реакции были отмечены на крайне низкое содержание казеина в мясных продуктах; сывороточных белков в замороженных десертах; лактоза может присутствовать в продуктах детского питания.

Молоко может содержать такие скрытые аллергены, как антибиотики [15].

Описаны анафилактические реакции (через 1 ч) на прививки АКДС у некоторых детей с аллергией на белки коровьего молока (эта вакцина может содержать наногаммы казеина) [18]. Вакцина Сэбина полиомиелитная живая пероральная (тип I, II, III) — живой аттенуированный вирус полиомиелита — тоже содержит α -лактальбумин. Недавно аргентинские ученые описали аллергическую реакцию на эту вакцину у 4 детей с аллергией на молоко, что объяснили сенситизацией к α -лактальбумину [19].

Как известно, побочные реакции на вакцину могут быть вызваны и другими причинами (реакция на латекс, тиомерсал, антибиотики, бычий сывороточный альбумин (только антирабическая вакцина), сыворотка плода коровы, свиная желатина и ее гидролизат, компоненты дрожжей и т. п.) [20].

Йод-актив также содержит молоко сухое обезжиренное; лактозы моногидрат; Йодказеин (йод, встроенный в молекулу казеина), кальция стеарат одноводный. Препараты железа в пероральной форме могут содержать казеин, что следует учитывать при их назначении больным с аллергией на коровье молоко [21].

Выводы экспертов: следует указать, содержит ли препарат казеин как активное вещество, что потенциально опасно для больных с аллергией на белки коровьего молока [11].

Лактоза

Когда лактозу используют в технологии лекарств как наполнитель в порошках, таблетках и экстрактах, это позволяет усилить стабильность, растворимость, эффективность и без-

Таблица 1

Список некоторых препаратов, содержащих глютен

Аэровит, ацетилсалициловая кислота, амилорид HCl/гидрохлортиазид
Бисакодил; Бисептол — таблетки всех дозировок
Валериана — драже; витамин Е — таблетки
Галоперидол — таблетки 1 мг, 5 мг; гидрохлортиазид таблетки 25 мг, 50 мг; глутаминовая кислота
Декаметазон — таблетки 0,5 мг, 1,5 мг; диклофенак натрия таблетки 25 мг, 50 мг; Дигоксин таблетки 0,0625 мг, 0,125 мг, 0,250 мг; дипиридамола (Ангинал) драже 25 мг, 75 мг; Джунгли; Декамевит
Ибупрофен; Имован, Соннат таблетки
Оксазепам — таблетки 10 мг, 50 мг
Парацетамол детский — жевательная таблетка 60 мг; лития карбонат; пентоксил; пefлоксацин таблетки 400 мг; пипрам таблетки 400 мг; пропранолола гидрохлорид таблетки 10 мг, 40 мг, 80 мг; пиридоксина гидрохлорид таблетки 100 мг, 50 мг
Теofilлин таблетки 125 мг; Тразикор таблетки 20 мг, 40 мг; триамтерен таблетки 50 мг
Фенистил драже, фенобарбитал таблетки; фолиевая кислота таблетки 5 мг; фуросемид таблетки 20 мг, 40 мг; Фестал — драже

опасность активного вещества. Лактоза встречается в других формах лекарств (флаконы, суспензии, ингаляторы). В фармацевтической промышленности лактоза формирует основу более чем 20% лекарств, отпускаемых по рецепту и ~65% безрецептурных препаратов. По данным испанских экспертов, 808 препаратов содержали лактозу как наполнитель [11].

Некоторые авторы сообщили об аллергических реакциях на лекарства, содержащие лактозу, у пациентов с аллергией на коровье молоко [22, 23]. Однако здесь важно знать: контаминация белками коровьего молока может происходить только в том случае, если лактоза — животного происхождения, но не синтетического.

Недавно S. Savvatiianos и соавт. сообщили о двух случаях IgE-опосредованной реакции на внутривенный метилпреднизолон, который ввели детям с тяжелым обострением бронхиальной астмы, имеющим в анамнезе ПА на коровье молоко [24]. Сразу после введения препарата у больных отмечались усиление бронхообструкции, уртикарная сыпь, гипотензия. Через несколько месяцев им поставили кожные пробы с использованием различных кортикостероидов и экстракта коровьего молока. Результаты были положительными в тех случаях, если препарат содержал лактозу (например, метилпреднизолон сукцинат 125 мг). Таким пациентам следует назначать стероиды, не содержащие лактозу, считают авторы. Иными словами, лактоза, используемая в качестве наполнителя в кортикостероидных препаратах, может привести к ятрогенной анафилаксии у больных с аллергией на белки коровьего молока [25].

Вообще IgE-опосредованная аллергическая реакция на кортикостероиды встречается довольно редко. Ее причиной могут быть сама нативная молекула стероида или фармакологические добавки (чаще всего эфир сукцината, связывающегося с метилпреднизолоном или гидрокортизоном), считают ученые.

Другая причина анафилаксии на глюкокортикостероиды — карбоксиметилцеллюлоза (E466), которую используют как стабилизатор эмульсий [15].

Выводы испанских экспертов: лучше учитывать наличие лактозы в качестве наполнителя, если у больного есть аллергия на белки коровьего молока [11]. Фармацевтические компании должны указывать в информационном листе, является ли лактоза природного или синтетического происхождения. Это позволит полностью исключить риск у пациентов, чувствительных к следовым количествам молока.

Пшеница

К злакам относятся: пшеница (пшеничная мука, которая содержит глютен); рожь; ячмень; кукурузный крахмал, кукурузное масло, кукурузный сахар.

Большое количество протеинов пшеницы охарактеризовано как аллергены. Аллергены пшеницы включают два вида: растворимые соединения (альбумины и глобулины) и глютеиновые (глиадины и глютеины).

Пшеница и другие зерновые имеют гомологичные белки. Тот факт, что большинство пациентов с аллергией на пшеницу может потреблять другие зерновые культуры (рис, кукуруза) показывает, что доминирующие аллергены и IgE-эпитопы пшеницы не обладают перекрестной реактивностью с ними.

Аллергия на пшеницу и целиакия — два наиболее распространенных заболевания, которые связаны с воздействием глютена. Среди больных встречаются также случаи реакций на глютен, в которых не участвуют ни аллергические, ни аутоиммунные механизмы. Такое состояние определяют как глютенную чувствительность. Пациенты с глютенной чувствительностью не переносит глютен, но в отличие от целиакии это не приводит к повреждению в тонком кишечнике. Гастроинтестинальные симптомы у них могут быть как при целиакии, однако общая клиническая картина не сопровождается обнаружением аутоантител, конкретно связанных с целиакией.

ПА на пшеницу подразделяют на четыре типа, в патогенезе которых IgE-антитела играют центральную роль:

- 1) классическую ПА, которая сопровождается вовлечением кожи, желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей;
- 2) пшеница-зависимую анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой;
- 3) профессиональную бронхиальную астму (астма пекаря) и ринит;
- 4) контактную крапивницу [26].

В практическом руководстве ВОЗ по целиакии сказано о том, что общей трудностью при соблюдении безглютеновой диеты является наличие скрытого глютена в приготовляемой пище и/или медикаментах (хотя и очень редко) [27].

«Скрытый» глютен может присутствовать во многих на первый взгляд «безобидных» продуктах: колбасах, полуфабрикатах из мяса и рыбы, во всех видах консервов, в томатной пасте, кетчупе, в мороженом, йогуртах, сыре, маргарине, в некоторых видах соусов и майонезов, сухих супах, бульонных кубиках, имитациях морепродуктов (крабовые палочки и др.), некоторых пищевых добавках (краситель аннато E160b, карамельные красители E150a-E150d, мальтол E636, изомальтол E953, малитит и мальтитный сироп E965, моно- и диглицериды жирных кислот E471), квасе и некоторых алкогольных напитках (водка, пиво, виски) [28].

Для больных с сенсibilизацией к белкам пшеницы опасность представляют определенные лекарства из-за присутствия в них глютенных добавок (табл. 1). Недавно японские ученые описали анафилаксию на мыло, содержащее глютен в виде гидролизованного белка пшеницы, у больного с аллергией на пшеницу.

Кукуруза

У больных с аллергией на кукурузу недавно A. Perez-Mercado и N. Jimenez описали контактную крапивницу на кортизоновый крем, который содержал кукурузный крахмал [29]. Авторы напоминают о том, что Кларитин и Эриус тоже содержат кукурузный крахмал (другие вспомогательные вещества кларитина: лактоза, магния стеарат; а у Эриуса еще — фосфат кальция двузамещенный, микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, тальк, гидроксипропилметилцеллюлоза, диоксид титана, алюминиевый лак голубой FD&C № 2, поли-

этиленгликоль, карнаубский воск, белый воск), что следует учитывать при их назначении больным с аллергией на кукурузу. Иными словами, вспомогательное вещество этих антигистаминных препаратов — кукурузный крахмал может быть причиной рефрактерности к проводимой терапии.

Ячменный крахмал, как и любой другой вид крахмала, используется в пищевой промышленности для приготовления хлебобулочных, колбасных изделий и соусов. В медицине его применяют в качестве наполнителя таблеток и пилюль; в косметологии — как питательный и увлажняющий крем.

М. Nettes и соавт. изучали безопасность сиропа, содержащего ячменный крахмал, у 15 у больных с аллергией на пшеницу, ячмень, рожь и овес [30]. Исследование двойным слепым плацебо-контролируемым пищевым провокационным тестом с 98% уверенностью подтвердило, что пациенты с аллергией на зерновые крупы не будут давать аллергическую реакцию на сироп, содержащий ячменный крахмал.

Среди зерновых культур пшеница, рожь, ячмень и овес могут вызвать контактный дерматит. Из-за высокой проницаемости кожи наружные средства, содержащие пищевые протеины, необходимо с осторожностью использовать у детей, особенно страдающих atopическим дерматитом. По мнению F. Codreanu и соавт., пищевые аллергены, входящие в состав косметических и других наружных средств, стали причиной IgE-опосредованной контактной уртикарии и контактно-го дерматита в 11 случаях (7 младенцев и 4 женщины) [31].

В последние годы несколько исследований было проведено для оценки эффективности лечебных косметических средств на основе овса в дополнение к основному лечению atopического дерматита. Так называемые коллоидные системы на основе овса используют в терапии atopического дерматита и других зудящих дерматозов, а также при сухой коже уже более десятилетий.

Эмоленты (лечебные смягчающие средства) — важная часть терапии atopического дерматита. Согласно рекомендациям международного руководящего документа, эмоленты являются препаратами первой линии при лечении atopического дерматита всех степеней тяжести [32]. Они улучшают барьерную функцию кожи, уменьшают ксероз и даже потребность в топических глюкокортикостероидах [33].

Некоторые эмоленты содержат экстракты овса, что может привести к дополнительной сенсибилизации у детей с atopическим дерматитом из-за незрелости эпидермиса кожи. Так, по данным P. Boussault и соавт. 14,6% детей с atopическим дерматитом имели положительные патч-тесты с овсяным экстрактом и 19,2% — положительные результаты прик-тестов с пылью овса [34]. Авторы объясняют это широким использованием эмолентов на основе овса в раннем возрасте у детей с atopией. Такой вывод, однако, противоречит другим исследованиям. J. Fowler и соавт. недавно опубликовали метаанализ по безопасности эмолентов на основе овса при лечении детей в возрасте 3 месяцев и взрослых, страдающих легкой и умеренной степенью тяжести atopического дерматита [35]. Анализ показал, что ежедневное использование увлажняющих кремов и/или очищающих средств на основе овса способствует достоверному улучшению многих клинических симптомов atopического дерматита, что подтверждено их влиянием на зуд, сухость и площадь поражения кожи, индекс тяжести (EASI) заболевания и качество жизни больных. Все средства имели хорошую переносимость у младенцев, детей и взрослых, страдающих atopическим дерматитом.

Желатин

Источник сырья для получения желатина (коллаген) — крупный рогатый скот, чешуя рыб, домашние птицы. В основе белковой молекулы желатина лежит полипептидная цепь, образованная несколькими аминокислотами (глицин, пролин,

оксипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин). Кроме того, желатин содержит красители, консерванты, вещества, снижающие прозрачность, скользящие и т. п.

Белок желатина — широко распространенный компонент пищевых продуктов (желе, конфеты, замороженные десерты, зефир, мясные деликатесы, соки, вино). В медицине желатин используют в качестве компонента заменителей плазмы, а также как материал для изготовления капсул, таблеток, свечей, хирургической губки. Чаще всего используют бычий или свиной желатин, реже — рыбий (в основном для придания окраски бульонам). Возможно приготовление карамельного сиропа с желатином.

Желатин как стабилизатор содержится в антирабических, некоторых гриппозных, коревых, паротитных, краснушных и ветряночных, дифтерийно-столбнячно-коклюшных бесклеточных вакцинах в дозах 15–16 мкг [20]. Замена малогидроллизованного бычьего желатина на свиной глубокого гидролиза (до 5–6 кDa) или полное его устранение позволило снизить частоту аллергических реакций от весьма малой (1:1 800 000) до неопределяемой. Таким образом, сенсибилизация к желатину — не противопоказание к вакцинации [20].

Однако некоторые больные с сенсибилизацией к говядине и свинине могут быть сенсибилизированы к желатину. По этой причине эти пациенты подвержены риску реакций на желатинсодержащие вакцины. Кроме того, желатин входит в препарат Панзинорм, более того, он состоит из панкреатина свиньи, что ограничивает его использование при аллергии на свинину.

В литературе описаны случаи анафилаксии и/или крапивницы из-за реакции на желатин при в/в инфузии плазмозаменителей, вакцинации, использовании свечей и хирургической губки [11].

Недавно был описан случай анафилаксии, развившейся у ребенка с ПА на желатин, содержащийся в капсуле ибупрофена.

Масла (арахисовое, соевое, кокосовое и др.)

Многие клиницисты могут не знать об использовании и наличии ореховых масел в качестве вспомогательного компонента, в частности, в депонированных нейролептиках. S. Reeves и R. Howard сообщили о гиперчувствительности к кокосовому маслу при лечении пожилой пациентки, страдающей параноидной шизофренией, флулентиксола деканоатом (Флюанксол) [36]. После 5 месяцев лечения (семь инъекций) у больной появились боль, припухлость и зуд на месте инъекции, которые уменьшились в течение 24 ч.

Известно, что депо-препараты состоят из эфира нейролептика и кокосового (флулентиксол, зуклолентиксол) или кунжутного масел (галоперидол, флуфеназин). Возможно также, что описанные симптомы были вызваны реакцией гиперчувствительности к активной субстанции препарата (флулентиксол).

Кокосовое масло используют как пищевую добавку и как растворитель для внутримышечных инъекций. Есть мнение, что кокосовое масло у детей (детская формула и лекарственные средства для местного применения) может вызвать сенсибилизацию. В последнее время появились сообщения о гомологии между белками запаса кунжута, кокоса и орехами. В частности, исследование S. Nguyen и соавт. продемонстрировало наличие перекрестной реактивности между аллергенами фундука и кокоса (отдаленно связанного с семейством пальмовых) [37].

Препараты на основе кокосового масла: Мульти-таб D-тират (не содержит лактозы, глютен, сахарозы).

В медицине кунжутное масло используют при изготовлении жирорастворимых лекарств для инъекций, мазей, эмульсий, пластырей.

В состав препарата Этальфа (альфакальцидол) в качестве вспомогательного компонента входит кунжутное масло очищенное, а в состав оболочки капсулы — желатин.

Сырой экстракт арахиса содержит множество перекрестных реактивных компонентов, таких как профилин и углеводный детерминант. Они могут быть причиной ложно-положительных результатов тестов на специфические IgE-антитела к арахису. Белки запаса Ara h 1 (7S альбумин) и Ara h 2 (2S альбумин) — основные аллергены арахиса, которые признаны причиной анафилаксии.

Арахисовое масло холодного прессования добавляют в мази и суппозитории. Как загуститель готовых продуктов арахис используют в приготовлении многих продуктов (мороженое, маринады, закуски, халва, печенье, выпечка, конфеты), а также в маргариновой, консервной и мыловаренной промышленности.

Ряд препаратов, которые могут содержать арахисовое масло (еще и лактозу): Трайкор, Альфа ДЗ-Тева (еще и желатин), Утрожестан, Тевабон, Роаккутан, Омнадрон, Артрин, Дермазин, Таденан.

Сироп гидроксизина содержит эссенцию фундука, что также может стать причиной обострения атопического дерматита [38].

Куриное яйцо

Аллергией на яйцо страдает ~0,5–2,5% детей. Протеины яиц часто ответственны за развитие крапивницы и экземы, а в некоторых случаях и за анафилаксию. Недавно аллергия на яйцо была впервые описана у женщины в возрасте 55 лет [39].

Яичный белок содержит несколько аллергенных белков, включая овомукоид (Gal d 1 — 11%), овальбумин (Gal d 2 — 55%), кональбумин (Gal d 3 — 12%), лизоцим (Gal d 4 — 3%) и овомуцин (4%). Овальбумин (Gal d 2) — считается одним из наиболее значимых аллергенов яиц вместе с овомукоидом. Его используют в хлебо-булочных изделиях. Овальбумин входит в состав лекарственных средств (иногда в виде ферриманитол-овальбумина).

Некоторые вакцины (например, против гриппа, корь—краснуха—паротит, против желтой лихорадки, бешенства) могут содержать овальбумин. Он может быть ответственен также за развитие аллергических реакций при применении препаратов лейкоцитарного интерферона.

Однако присутствие овальбумина (которое не превышает 2–8 нг/мл) и других белков куриных яиц и эмбрионов в вакцинах на практике не приводит к поствакцинальным серьезным реакциям. В литературе больше всего публикаций посвящено вакцинам от гриппа. По последним заключениям экспертов, предварительная постановка кожных проб на белок яиц не показана, и такую вакцину можно безопасно вводить людям с аллергией на куриное яйцо. Это убедительно показано на большой когорте детей с аллергией на яйцо, которым вводили вакцину против гриппа H1N1, содержащую овальбумин в количестве 0,03 мкг [40]. Следы белков яиц могут быть найдены также в некоторых вакцинах от гепатита А (Eрахал); вакцина MMR содержит лишь несколько пикограммов овальбумина, что безопасно для детей с аллергией на яйцо [11].

Как правило, не наблюдается повышенного риска также при иммунизации детей, имеющих аллергические реакции на куриный белок или положительную кожную реакцию на овальбумин, вакциной Энцепур детский.

Овальбумин используют в чистом виде (таблетки, покрытые оболочкой) как белок в дополнение к спортивному питанию (бодибилдинг).

Нет сообщений в литературе об аллергических реакциях на ферриманитол-овальбумин, но описаны единичные

случаи аллергии на пероральные препараты сульфата железа [11].

По заключению испанских экспертов, овальбумин как активное вещество в настоящее время не входит в состав лекарств, но если он был получен из яиц, такие продукты должны включать предупреждение, запрещающее их использование у пациентов с аллергией на яичный белок [11].

Лизоцим

Лизоцим (ацетилмурамил) — фермент с бактерицидным действием, получают из яичного белка или путем биоферментации. Известно, что яйцо — самый богатый источник лизоцима (аллерген обозначают как Gal 4). Его содержание в нем составляет 3%. До 32% лиц с аллергией на яйцо имеют сенсibilизацию к лизоциму [41].

В пищевых продуктах лизоцим (E1105) чаще всего используют в виде пищевой добавки, которая не является производным яиц, а получается путем биоферментации. Если лизоцим получен из куриных яиц, это должно быть указано на этикетке. Лизоцим яиц добавляют как консервант в некоторые сыры [15].

В медицине лизоцим используют в качестве местного антисептического средства: лизоцим 0,05–0,25% растворы, Лизобакт, Лизак (лизоцима гидрохлорид + деквалиния хлорид), Гексализ — таблетки для рассасывания (содержит лизоцим — полипептидный муколитический фермент). Некоторые зубные пасты также могут содержать лизоцим.

По литературным данным, лизоцим, присутствующий в некоторых лекарствах, вызывал аллергические реакции в виде ангионевротического отека, анафилаксии и даже токсического эпидермального некроза [11, 42, 43]. Некоторые из этих пациентов ранее были сенсibilизированы к куриному яйцу.

Лизоцим может быть причиной профессиональной астмы у работников фармацевтической промышленности и пекарей.

Таким образом, лизоцим является лечебным препаратом, и, если он получен из яиц, это должно быть указано как противопоказание к его применению у больных с аллергией на яйцо [11].

Яичный фосфатид и яичный лецитин

Яичный лецитин является глицерофосфатом или глицерофосфолипидом со структурой фосфатидилхолина. Все яичные фосфатиды извлекаются из желтка. Соя является еще одним значимым источником фосфатидов. Лецитин для пищевой добавки обозначают как E322.

Гипотетически, они могут содержать остаточные количество белков, которые способны вызвать аллергическую реакцию у больных с аллергией на яйцо.

В настоящее время только несколько препаратов содержат фосфатид яиц и лецитин как наполнители: это пропофол (Диприван) и липидная эмульсия для парентерального питания (Интралипид).

Пропофол — препарат короткого действия с мощным седативным и снотворным свойствами. Он содержит высокоочищенный яичный лецитин (1,2%), соевый лецитин (10%), глицерин (2,25%), натрия гидроксид, воду, а также метабисульфит и этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA, E385). По расчетам пропофол содержит 5 мкг яичного лецитина, что недостаточно, чтобы вызвать аллергическую реакцию. Однако некоторые ученые считают, что, прежде чем назначить пропофол больным с аллергией на яйцо, их следует предварительно обследовать аллергологически (табл. 2) [11].

Каждый из вышеперечисленных вспомогательных веществ пропофола может быть причиной реакций гиперчувствительности, особенно у больных, страдающих аллергией на бобовые

Интерпретация результатов тестирования на пропофол у больных с аллергией на яйцо [44]		
Результат прик- или внутрикожного теста с пропофолом	Результат прик-теста или внутрикожного теста с 10% Интралипидом	Интерпретация и рекомендации
Положительный	Отрицательный	Аллергия может быть вызвана изопропиловой или фенольной группой пропофола
Отрицательный	Положительный	Аллергия может быть вызвана загрязнением белком яичного желтка. Рассмотреть проведение провокационного теста с лецитином яиц
Положительный	Положительный	Аллергия может быть вызвана изопропиловой или фенольной группой или яичным белком. Предложить альтернативную анестезию (например, ингаляционную)
Отрицательный	Отрицательный	Рассмотреть другие причины: реакция на другие применяемые препараты, другой потенциальный источник аллергенов (например, латекс) или анафилактическую (не-IgE) реакцию на пропофол

и куриное яйцо. Есть также сообщение о бронхоспазме, вызванном метабисульфатом, содержащимся в препарате [11, 44].

Альтернатива пропофолу — фосфорилированный пропофол, который не содержит яичный фосфатид/яичный лецитин или соевый лецитин, что безопасно для сенсibilизированных больных.

Другой препарат — липидная эмульсия для парентерального питания Интралипид содержит яичный фосфатид/яичный лецитин, растительные масла (в основном, соевое масло). В литературе сообщают об единичных случаях реакции гиперчувствительности на Интралипид. Препарат Liposyn II содержит соевое масло, но в нем нет яичного фосфатида/яичного лецитина.

Согласно заключению испанских экспертов, участие яичных фосфатидов/яичного лецитина в реакциях гиперчувствительности плохо документировано в литературе [11].

Аллергия на куриное яйцо не является абсолютным противопоказанием для использования лекарств, содержащих яичный фосфатид/яичный лецитин. Однако их назначение больным с тяжелой аллергией на яйцо сопряжено с развитием потенциально опасной реакции гиперчувствительности.

Комитет считает, что перед назначением препаратов, содержащих в своем составе яичный фосфатид/яичный лецитин, такие пациенты должны быть проконсультированы аллергологом [11].

Аллергены рыбы

По данным опроса, аллергией на рыбу страдает от 0,2% до 2,29% населения в целом, но среди работников рыбной промышленности число таких больных может достигать 8% [45]. Известно, что аллергия на рыбу меняется в зависимости от типа обработки рыбы, географических особенностей приготовления блюд, видового состава рыб. Самым главным аллергеном рыбы является парвальбумин (в дополнение к нескольким менее известным аллергенам), который имеет 93% гомологию и перекрестно реагирует с другими видами рыб.

Аллергические реакции на рыбу могут быть серьезными и угрожающими, особенно для жизни детей, которые практически не перерастают эту ПА. В то же время следует отметить, что неблагоприятные реакции на рыбу часто вызваны различными токсинами и паразитами, в том числе сигуатерами и *Anisakis* [14].

Приведем названия нескольких препаратов, которые содержат, в частности, масло из печени акул: Геморол (другие компоненты препарата — фенилэфрина гидрохлорид и такие вспомогательные вещества, как альфа-токоферола ацетат, бензойная кислота, вазелин, воск пчелиный белый, кукурузное масло, ланолин, ланолиновый спирт, метилпарагидроксibenзоат натрия, парафин, петролатум, пропилпарагидроксibenзоат натрия, тимьяна масло); Геморрон (вспомогательные вещества — вазелин, масло минеральное); Релиф (вспомогательное вещество — масло какао-бобов); Деситин — мазь с подсушивающим действием, содержит 40% оксида цинка и масло печени трески.

Рыбий жир

Для парентерального питания за рубежом используют препараты, содержащие рыбий жир (например, SMOF Lipid на основе соевого и оливкового масел и ω-3-ненасыщенных жиров). Испанские ученые не нашли в мировой литературе случаев аллергических реакций после его применения. Все 6 пациентов с аллергией на рыбу, как было показано в одном исследовании, эти добавки переносили хорошо [46].

Комитет считает, что нет никакого риска в использовании этих средств для пациентов с аллергией на рыбу [11].

Соевый лецитин

Для производства продуктов питания используют чаще всего соевый лецитин (изготавливают из очищенного соевого масла с минимальной термической обработкой) или лецитин из подсолнечника.

Лецитин (E 322) — натуральная растительная пищевая добавка, природный эмульгатор, которая отвечает за создание однородных эмульсий. Соевый лецитин употребляют для окрашивания печеных продуктов, его добавляют также в шоколад и изделия с шоколадной глазурью, маргарины, хлебобулочные и кондитерские изделия. По данным различных исследований, прием изофлавонов в виде соевых продуктов является безопасным. Экспериментальные данные не позволяют определить, токсичны ли изофлавоны [11].

Изофлавоны включают в качестве вспомогательных веществ в некоторых лекарственных препаратах и/или в липидных эмульсиях для парентерального питания. Есть информация о случаях аллергических реакций после парентерального питания смесями на основе соевого масла (Липофундин) [47]. Рыбий жир также может содержать соевое масло. Есть сообщения о наличии соевого лецитина в некоторых гидролизованных молочных смесях (Симилак, Хумана), соевого белка в масле и маргарине. Встречается профессиональная астма у лиц, работающих в пищевой промышленности.

Описан случай обострения астмы и крапивницы у 3-летнего ребенка с аллергией на арахис через 1 ч после повторного вдыхания ипратропиума бромидом (Атровент), который содержит наполнитель — соевый лецитин [48].

Другой случай: у больной появилась парадоксальный бронхоспазм с ларингоспазмом после использования различных ингаляторов, содержащих соевый лецитин, хотя она не страдала аллергией на сою [49].

У больных с сильно выраженной аллергией на сою и/или арахис возможно развитие неблагоприятных реакций на лекарства, содержащие соевый лецитин, однако такая причинно-следственная связь, по мнению некоторых исследователей, все же сомнительна.

Тем не менее, комитет считает, что лекарственные препараты, содержащие соевый лецитин как вспомогательное вещество, не следует назначать пациентам с аллергией на сою [11].

Лекарственные препараты, в которых есть соевый лецитин или соевое масло: Агровент, Адваграф, Ново-пассит, Гельминтокс, Нуорофен, Дифлюкан, Активферрин, Полижинакс, пропофол и др.

Молочная кислота

Молочную кислоту используют в качестве лекарственного препарата, консерванта в пищевых продуктах, а также при производстве некоторых косметических средств. Ее получают путем ферментации или синтетически.

Молочная кислота входит в состав двух лекарственных препаратов: раствора Рингера, который используют в качестве плазмозаменителя, и крема для местного лечения бородавок (часто в сочетании с салициловой кислотой и смягчающим кремом) и тяжелого афтозного стоматита у пациентов с ослабленным иммунитетом. Существует много других препаратов, продаваемых в виде кремов, мазей, лосьонов и шампуней, которые могут содержать молочную кислоту. В состав некоторых из них входит поли-L-молочная кислота — биологически и иммунологически инертный полимер, который используют в основном в косметической медицине (для лечения вторичной липоатрофии при антиретровирусной терапии пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)).

Комитет считает, что риск аллергической реакции на молочную кислоту очень небольшой и включает контактную реакцию при ее местном назначении; следовательно, эти продукты не противопоказаны пациентам с аллергией на белки коровьего молока [11].

Дрожжевые белки

Дрожжевые белки и ДНК, которые могут содержаться в следовых количествах в гепатитной В, гемофильной В и конъюгированной пневмококковой вакцинах, крайне редко вызывают аллергические реакции даже у лиц с аллергией на пекарские дрожжи (1–2% населения) [11, 20]. Вакцина от гепатита В содержит остатки дрожжевых протеинов, однако реакция на дрожжи встречается очень редко [50]. Недавно разработанная вакцина от вируса папилломы человека (HPV4) также содержит дрожжи.

Пробиотики

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые добавляют в пищу. Они помогают сбалансировать содержание кишечных бактерий и оказывают стимулирующее влияние на иммунную систему.

Только несколько видов молочной бактерии могут быть классифицированы как пробиотики, главным образом потому, что лишь часть живых микроорганизмов способна преодолеть препятствия в пищеварительном тракте. Эти такие виды, как *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidus* и *Bifidobacterium longum*.

Есть несколько фармацевтических средств пробиотиков в виде пакетиков или капсул. Так, в состав Линекса включены бифидо- и лактобактерии и энтерококк молочнокислого происхождения. Бактерии, входящие в состав Линекса, участвуют в синтезе витаминов группы В, РР, С, К, Е, В₁₂ и фолиевой кислоты, а также в гидролизе молочного сахара, белков и жиров. Бион 3 — био-добавка, содержит три особым образом подобранные живые пробиотические культуры природного происхождения, а также дневную норму необходимых организму витаминов, важнейшие минеральные вещества и микроэлементы.

По заключению испанских экспертов, нет никаких сообщений об аллергических реакциях на препараты, содержащие пробиотики [11].

Ароматические/фруктовые эссенции

Ароматические и окрашивающие вещества природного или синтетического происхождения и/или их смеси добавляют

в лекарственные средства с целью замаскировать или улучшить их вкус и запах. Это особенно важно для детей и пожилых пациентов.

Примеры веществ, маскирующих вкус препаратов:

- сладкие ароматизирующие добавки: ваниль, фрукты, ягоды, сладкие ягоды;
- кислые ароматизирующие добавки: лимон, лайм, апельсин, вишня, малина, земляника;
- горькие ароматизирующие добавки: анис, кофе, шоколад, мята, вишня, апельсин;
- другие ароматизирующие добавки: орех, сливочное масло, корица.

Гипотетически, некоторые из ароматизаторов потенциально могут вызвать аллергические реакции, особенно если они имеют природное происхождение, т. е. получены из фруктов).

Несмотря на то, что очень большое количество фармацевтических продуктов содержит ароматические/фруктовые эссенции, реакции на них встречаются крайне редко. В целом, фруктовые вкусовые добавки и эссенции часто химически изменены, кроме того, они содержат минимальное количество фруктов.

Анализ обширной литературы показал единичные случаи. Так, эпизод крапивницы и отека Квинке, развившегося у ребенка сразу после приема перорального пенициллина, был вызван бананом, входящим в состав препарата (что было подтверждено положительным результатом определения специфических IgE на бананы) [51]. В другой публикации сообщалось о бронхоспазме, вызванном ванилином и лактозой [52]. Все же большинство сообщений касается обострений атопического дерматита, связанных с приемом различных ароматизаторов и эссенций [11].

Продукты, используемые в нетрадиционной медицине или натуральных кремах, также могут быть причиной побочных реакций, поскольку большинство из них содержит фруктовые эссенции и ароматизирующие добавки (манго, киви). Чаще всего это проявляется контактным дерматитом, вызванным фруктовыми маслами или фруктовой эссенцией сомнительной стандартизации (например, содержащими апельсин, мяту, лимонное масло и т. п.) [53, 54].

Через природные ароматические добавки в организм пациента могут попасть также грибковые аллергены, что может представлять опасность для больных бронхиальной астмой, у которых обнаруживают сенсибилизацию к грибковым аллергенам [15].

Комитет считает, что пациенты с аллергией на фрукты имеют очень низкий уровень риска развития аллергических реакций при приеме препаратов, содержащих природные ароматизаторы [11]. Тем не менее, производители должны указывать информацию о том, содержит ли препарат ароматизирующие добавки природного или синтетического происхождения.

Заключение

Из всего вышесказанного становится ясно, что доказать роль вспомогательных веществ в развитии неблагоприятных реакций на лекарства и пищевые продукты довольно трудно. Такая диагностика требует обязательного использования всех ингредиентов — как активного, так и вспомогательных компонентов, входящих в их состав, что не вполне реально осуществить на практике. В связи с этим врачам особое внимание следует уделить детальному и внимательному анализу истории болезни каждого пациента (особенно из группы риска, страдающего ПА, бронхиальной астмой, аллергическим контактным дерматитом и др.), у которого в процессе лечения возникли неблагоприятные реакции на лекарства. Помимо многих причин, которые приводят к их развитию, следует помнить и о роли вспомогательных веществ. Реакции на дженерики или

ухудшение/рефрактерность к проводимой терапии вполне могут рассматриваться как побочные реакции на наполнители. ■

Литература

1. *Mori F., Barni S., Pucci N.* et al. Cutaneous adverse reactions to amoxicillin-clavulanic acid suspension in children: the role of sodium benzoate // *Curr Drug Saf.* 2012; 7: 87–91.
2. *Badiu I., Geuna M., Heffler E., Rolla G.* Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80 // *BMJ Case Rep.* 2012; 8: 2012.
3. *Al Jasser M., Mebuke N., de Gannes J.* Propylene Glycol: An Often Unrecognized Cause of Allergic Contact Dermatitis in Patients Using Topical Corticosteroids // *Skin Therapy Lett.* 2011; 16: 5–7.
4. *Farber M., Angelo T., Castells M., Tsen L.* Anesthetic Management of a Patient with an Allergy to Propylene Glycol and Parabens // *Anesth Analg.* 2010; 110: 839–842.
5. *Pestana S., Moreira M., Olej B.* Safety of ingestion of yellow tartrazine by double-blind placebo controlled challenge in 26 atopic adults // *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010; 38: 142–146.
6. *Krishnam A., Bharathi S., Krishnan S.* An interesting case of bisacodyl (dulcolax)-induced chromhidrosis // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; 78: 756–758.
7. *Duenas-Laita A., Pineda F., Armentia A.* Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil // *N Engl J Med.* 2009; 361: 1317–1318.
8. *Mumoli N., Cei M., Luschi R.* et al. Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug // *QJM.* 2011; 104: 709–710.
9. *Garcia-Ortega P., Corominas M., Badia M.* Carboxymethylcellulose allergy as a cause of suspected corticosteroid anaphylaxis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 421.
10. *Swerlick R., Campbell C.* Medication dyes as a source of drug allergy // *J Drugs Dermatol.* 2013; 12: 99–102.
11. *Berasategui A., Villarejo B., Sanchez C.* et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. Guidelines // *J Inv Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 496–506.
12. *Piney D., Commun N., Kanny G.* Food allergens submitted to compulsory food labelling in the 50 highest-selling drugs in France // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005; 37: 309–313.
13. *Sakai S., Adachi R., Miyazaki T.* et al. Studies on the food allergenic proteins contained in pharmaceutical excipients // *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku.* 2012; 130: 58–65.
14. *Burks A., Tang M., Sicherer S.* et al. ICON: Food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 906–920.
15. *Лусс Л. В., Ильина Н. И., Латышева Т. В.* и др. Роль скрытых аллергенов в клинической аллергологии. Пределы дозволенного в научных дискуссиях // *Российский аллергологический журнал.* 2011; № 3, с. 68–72.
16. *Khan D., Solensky R.* Drug allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S126–137.
17. *Gray H., Hutcheson P., Salvin R.* Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? // *Ibid.* 2004; 114: 456–460.
18. *Kattan J., Konstantinou G., Cox A.* et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy // *Ibid.* 2011; 128: 215–218.
19. *Parisi C., Smaldini P., Gervasoni M.* et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy // *Clin Exp Allergy.* 2013; 43: 249–254.
20. *Мац А. Н.* Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ // *Педиатрическая фармакология.* 2009, т. 6, № 6, с. 1–24.
21. *Larramendi C., Marco F., Garcia Ajueta J.* et al. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient // *Pediatric Allergy Immunol.* 2006; 17: 230–233.
22. *Nowak-Wegrzyn A., Shapiro G., Beyer K.* et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose // *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 558–560.
23. *Tsuruta D., Sowa J., Kobayashi H., Ishii M.* Fixed food eruption caused by lactose identified after oral administration of four unrelated drugs // *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 370–371.
24. *Savvitanos S., Giavi S., Stefanaki E.* et al. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids // *Allergy.* 2011; 66: 983–985.
25. *Eda A., Sugai K., Shioya H.* et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection // *Allergol Int.* 2009; 58: 137–139.
26. *Sapone A., Bai J., Ciacci C.* et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // *BMC Med.* 2012; 10: 13–16.
27. *Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). Целиакия.* Под ред. проф. J. Bai. Февраль 2005.
28. *Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Коваленко А. А.* Целиакия: состояние проблемы // *Лечащий Врач.* 2003, № 3, с. 67–69.
29. *Perez-Mercado A., Jimenez N.* Corn allergy complicating the treatment of atopy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* Boston November 3–8, 2011; 107, A102.
30. *Nermes M., Karvonen H., Sarkkinen E., Isolauri E.* Safety of barley starch syrup in patients with allergy to cereals // *Br J Nutr.* 2009; 101: 165–68.
31. *Codreanu F., Morisset M., Cordebar V.* et al. Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006; 38: 126–130.
32. *Akdis C., Akdis M., Bieber T.* et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 152–169.
33. *Мачарадзе Д. Ш.* Вспомогательная базисная терапия атопического дерматита у детей // *Лечащий Врач.* 2005, № 5, с. 23–26.
34. *Boussault P., Leaute-Labreze C., Saubusse E.* et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors // *Allergy.* 2007; 62: 1251–1256.
35. *Fowler J., Nebus J., Wallo W., Eichenfield L.* Colloidal oatmeal formulations as adjunct treatments in atopic dermatitis // *J Drugs Dermatol.* 2012; 11: 804–807.
36. *Reeves S., Howard R.* Depot injections and nut allergy // *Br J Psychiatry.* 2002; 180: 188.
37. *Nguyen S., More D., Whisman B., Hagan L.* Cross-reactivity between coconut and hazelnut proteins in a patient with coconut anaphylaxis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 281–284.
38. *Peroni D., Dall'Agnola A., Piacentini G., Boner A.* Worsening of atopic dermatitis by hazelnut essence contained in hydroxyzine syrup // *Acta Paediatr.* 2007; 96: 1710.
39. *Unsel M., Sin A., Ardeniz O.* et al. New onset egg allergy in an adult // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 55–58.
40. *Des Roches A., Paradis L., Gagnon R.* et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1213–1216.
41. *Min T., Jeon Y., Yang H., Pyun B.* The Clinical Usefulness of IgE Antibodies Against Egg White and Its Components in Korean Children // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013; 5: 138–142.
42. *Perez-Calderson R., Gonzalo-Garjio M., Lamilla-Yerga A.* et al. Recurrent angioedema due to lysozyme allergy // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 264–266.
43. *Pichler W., Campi P.* Allergy to lysozyme/egg white-containing vaginal suppositories // *Ann Allergy.* 1992; 69: 521–525.
44. *Murphy A., Campbell D., Baines D., Mehr S.* Allergic reactions to propofol in egg-allergic children // *Anesth Analg.* 2011; 113: 140–144.
45. *Sharp M., Lopata A.* Fish Allergy: In Review // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013, Feb 27.
46. *Mark B., Beaty A., Slavin R.* Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? // *Allergy Asthma Proc.* 2008; 2: 528–529.
47. *Andersen H., Nissen I.* Presumed anaphylactic shock after infusion of Lipofundin // *Ugeskr Laeger.* 1993; 155: 2210–2211.
48. *Beliveau S., Gaudreault P., Goulet L.* et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? // *J Cutan Med Surg.* 2008; 12: 27–30.
49. *Facchini G., Antonicelli L., Cinti B.* et al. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators // *Monaldi Arch Chest Dis.* 1996; 51: 201–213.
50. *Kelso J., Greenhawt M., Li J.* Adverse reaction to vaccines practice parameter 2012 update // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 25–43.
51. *Matheu V., Zapatero L., Alcazar M.* et al. IgE-mediated reaction to a banana-flavored drug additive // *Ibid.* 2000; 106: 1202–1203.
52. *van Assendelft A.* Bronchospasm induced by vanillin and lactose // *Eur J Respir Dis.* 1984; 65: 468–472.
53. *Kind F., Scherer K., Bircher A.* Allergic contact stomatitis to cinnamon in chewing gum mistaken as facial angioedema // *Allergy.* 2010; 65: 276–277.
54. *Hershko K., Weinberg I., Ingber A.* Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis // *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 3–5.

Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии

С. И. Овчаренко¹, доктор медицинских наук, профессор
Я. К. Галецкайте

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Резюме. Представлены современные алгоритмы стратификации хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и подходы к персонализированному лечению пациентов. Приведены рекомендуемые для терапии ХОБЛ препараты. Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности применения для терапии ХОБЛ ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа - рофлумиласта, особенно у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, классификация, риск прогрессирования, лечение, бронходилаторы, противовоспалительные средства, сахарный диабет.

Abstract. Modern stratification algorithms for chronic obstructive lungs disease (GOLD) and approaches to personalized treatment of patients are presented. Recommended preparations for GOLD are listed. Research that has been carried out proved the effectiveness of 4 type phosphodiesterase inhibitor roflumilast for GOLD treatment especially for treatment of bronchitic phenotype of GOLD.

Keywords: chronic obstructive lungs disease, classification, treatment, advance risk, bronchodilator, resolvents, diabetes.

Выделение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в самостоятельную нозологическую единицу произошло относительно недавно и было связано с ростом частоты встречаемости, инвалидизации и, соответственно, затрат на лечение пациентов с этой патологией. Однако на начальных этапах изучения и разработки лечения ХОБЛ основное внимание уделялось лишь легочным ее проявлениям: необратимому либо не полностью обратимому ограничению скорости воздушного потока, главным показателем которого служил объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). На основании этого показателя в 1997 г. в первой редакции Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) [1] была предпринята первая попытка классификации заболевания. В документе оговаривалось, что приведенные стадии болезни долж-

¹ Контактная информация: svetftk@mail.ru

Стадия тяжести ХОБЛ	Постбронходилатационное ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ , % от должного
Легкое течение (I ст.)	≤ 0,7 (70%)	≥ 80
Средней тяжести (II ст.)	≤ 0,7 (70%)	50–80
Тяжелое течение (III ст.)	≤ 0,7 (70%)	30–50
Очень тяжелое (IV ст.)	≤ 0,7 (70%)	< 30

ны восприниматься как очень общие указания на подходы к проводимой терапии. Последующие за первым изданием GOLD десять лет ознаменовались большим количеством исследований, посвященных особенностям патогенеза, патоморфологии, течения и лечения ХОБЛ. Результатом многолетней работы стал первый пересмотр GOLD 2007 г. [2], где были введены привычные нам 4 спирометрические стадии ХОБЛ (табл. 1). Следует отметить, что уже тогда обращалось внимание на то, что заболевание может иметь «некоторые значимые внелегочные проявления, которые могут вносить вклад в тяжесть течения ХОБЛ у конкретного больного», а также на то, что величина ОФВ₁ должна рассматриваться лишь как показатель для спирометрической класси-

фикации, а не как маркер тяжести заболевания. Несмотря на это, рекомендации по оценке тяжести пациентов с ХОБЛ продолжали базироваться на степени ограничения скорости воздушного потока. Главную роль в обосновании необходимости пересмотра классификации ХОБЛ сыграли проведенные за последние 5 лет рандомизированные исследования, показавшие слабую корреляцию между значением ОФВ₁ и симптомами заболевания, ответом на терапию и прогнозом, выявившие также большую гетерогенность среди больных той или иной стадии ХОБЛ [3]. На первый план в определении прогноза прогрессирующего снижения функциональных показателей [4], статуса здоровья [5] и смертности выступают обострения заболевания [6].

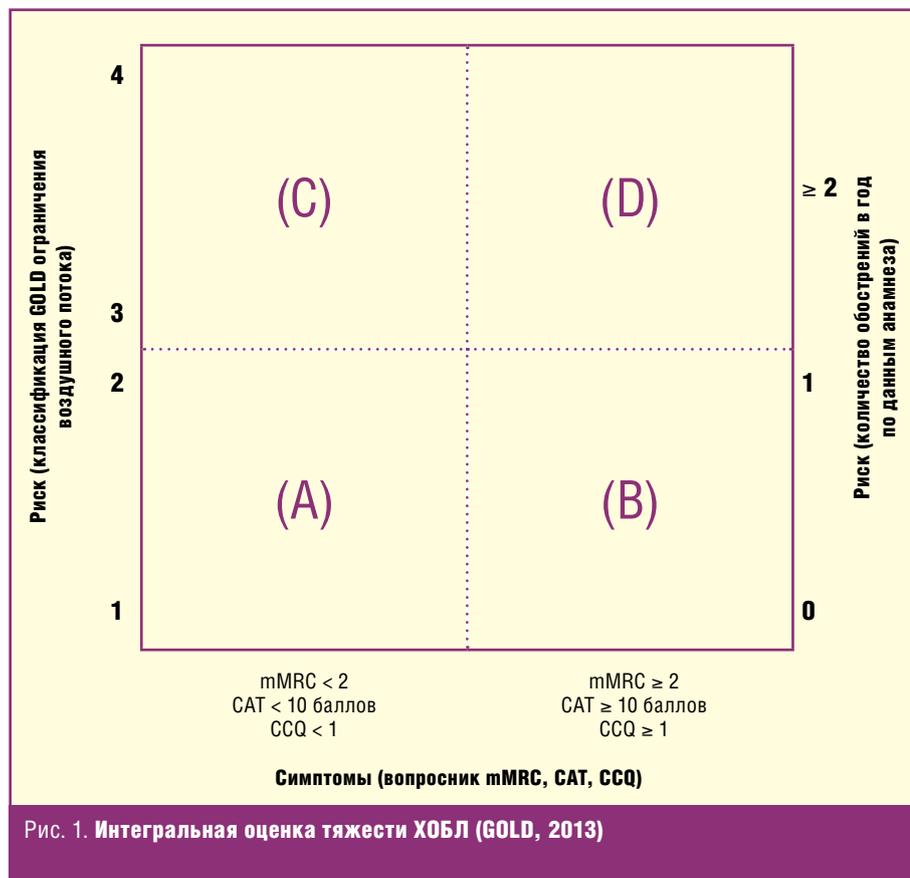


Рис. 1. Интегральная оценка тяжести ХОБЛ (GOLD, 2013)

В 2011 г. издан новый пересмотр GOLD [7], в котором в определении тяжести ХОБЛ особая роль отведена частоте обострений, выраженности клинических проявлений ХОБЛ и сочетанным (сопутствующим) заболеваниям, способным утяжелять течение ХОБЛ. Разработана кардинально новая классификация тяжести ХОБЛ, опирающаяся на интегральную оценку симптомов (по шкалам mMRC (модифицированная шкала одышки Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale) и CAT (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ)), спирометрического показателя (ОФВ₁), отражающего степень нарушения бронхиальной проходимости, а также анамнеза обострений (количество обострений за прошедший год) (рис. 1). Согласно этим критериям каждый пациент может быть отнесен к одной из четырех групп (условно называемым А, В,

С, D). К примеру, категория А характеризуется низким индексом симптомов (CAT < 10, mMRC 0–1) и низким риском обострений (0–1 обострение в год), а также I–II степенью ограничения воздушного потока — ОФВ₁ > 50% от должного. Характеристики всех четырех категорий пациентов представлены в табл. 2.

Соответственно этим категориям может быть сформулирован диагноз, отражающий следующие параметры:

- 1) низкий/высокий индекс симптомов;
- 2) низкий/высокий риск обострений;
- 3) степень нарушения бронхиальной проходимости (I–II, III–IV);
- 4) имеющиеся сопутствующие заболевания.

Цели лечения были определены как уменьшение клинических проявлений (кашля и медленно прогрессирующей одышки, приводящих к ухудшению статуса здоровья) и риска про-

грессирования заболевания. Все рекомендуемые препараты были разделены на три группы: первого выбора, второго выбора, альтернативного выбора.

Базисным классом препаратов, значимо и непосредственно влияющим на перечисленные показатели при ХОБЛ, являются длительно действующие бронходилататоры (М-холиноблокаторы, бета-адреномиметики), которые используются при любой тяжести заболевания как монотерапия, так и в сочетании друг с другом. У больных с нерезкой выраженностью бронхиальной обструкции (ОФВ₁ > 50% от должного), малым количеством обострений, включая как низкий, так и высокий индекс симптомов, лечение ХОБЛ может ограничиваться применением только этих препаратов.

Принадлежность больного к той или иной лечебной категории в большей мере определяется и частотой обострений, значительно зависящей от выраженности воспаления. Главными клетками воспаления при ХОБЛ являются нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты. Усиление воспаления связано с обострением заболевания. С утяжелением течения ХОБЛ возникает необходимость контроля этого специфического воспаления при помощи медикаментозной терапии и к бронходилататорам добавляются мощные противовоспалительные средства — ингаляционные кортикостероиды (иГКС). Однако иГКС, имея точкой приложения своего действия эозинофильное воспаление, непосредственно не воздействуют на воспалительные реакции при ХОБЛ [8]. Вероятнее всего, их противовоспалительный эффект связан с общими противовоспалительными свойствами и снижением активности эозинофильного звена реакций, усиливающегося при ХОБЛ только во время обострений. Ставит под сомнение полноценность эффекта данных препаратов и растущее число сообщений о резистентности к кортикостероидам, развивающейся у курящих паци-

Характеристика категорий пациентов				Оценка по шкалам, баллы		
Категория больных	Характеристики	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	mMRC	CAT	CCQ
				A	Низкий риск, низкий индекс симптомов	GOLD 1–2
B	Низкий риск, высокий индекс симптомов	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10	≥ 1
C	Высокий риск, низкий индекс симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	< 10	< 1
D	Высокий риск, высокий индекс симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10	≥ 1

Таблица 2

ентов (а курение — основной фактор развития ХОБЛ) [9]. Ситуацию осложняют и данные, показывающие увеличение частоты пневмоний при применении иГКС [10–14].

Наибольшей выраженностью воспаления характеризуются обострения заболевания. Под обострением понимается острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за пределы обычных колебаний день ото дня у данного больного, требующее коррекции плановой терапии [15]. Показано, что у больных, переносящих более двух обострений ХОБЛ в год, увеличивается уровень воспалительных маркеров в мокроте и крови, возрастает риск повторных обострений, снижается качество жизни [16, 17], быстрее происходит падение функциональных показателей [16–18], достоверно увеличивается смертность [16, 18–20]. В то же время лекарственных средств, способных направленно действовать на нейтрофильное воспаление, характерное для ХОБЛ, до недавних лет не существовало.

Все вышеперечисленное определило поиск лекарственных веществ, влияющих на специфичное воспаление, и привело к появлению ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа (иФДЭ-4) — рофлумиласта, зарегистрированного под названием Даксас®. Мишенью действия рофлумиласта служит фосфодиэстераза (ФДЭ) 4 — ключевой фермент, участвующий в метаболизме цАМФ — субстанции, регулирующей функцию всех провоспалительных, иммунных и структурных клеток (нейтрофилов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и сосудов легких, эндотелиальных и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов) [21, 22].

Проведенные исследования эффективности применения рофлумиласта (Даксас®) показали, что он в большей мере проявлял свой противовоспалительный эффект в группе больных с частыми (≥ 2 раз в год) обострениями, клинически — хроническим кашлем с выделением мокроты (так называемым «бронхитическим фенотипом ХОБЛ»). Как выяснилось, путем уменьшения количества воспалительных клеток и цитокинов в бронхиальном секрете и крови препарат значительно снижает частоту обострений, увеличивает время до следующего обострения [23–26], а по мере ликвидации воспалительного отека стенки бронхов

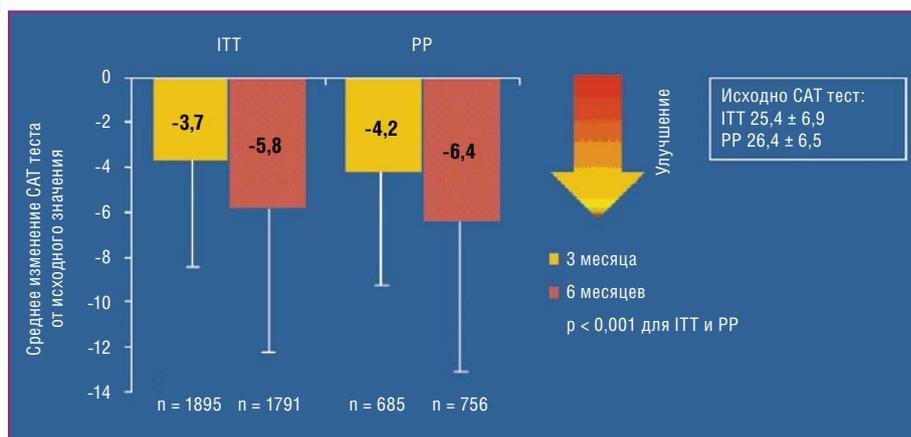


Рис. 2. Изменение индекса симптомов (CAT) на фоне приема рофлумиласта

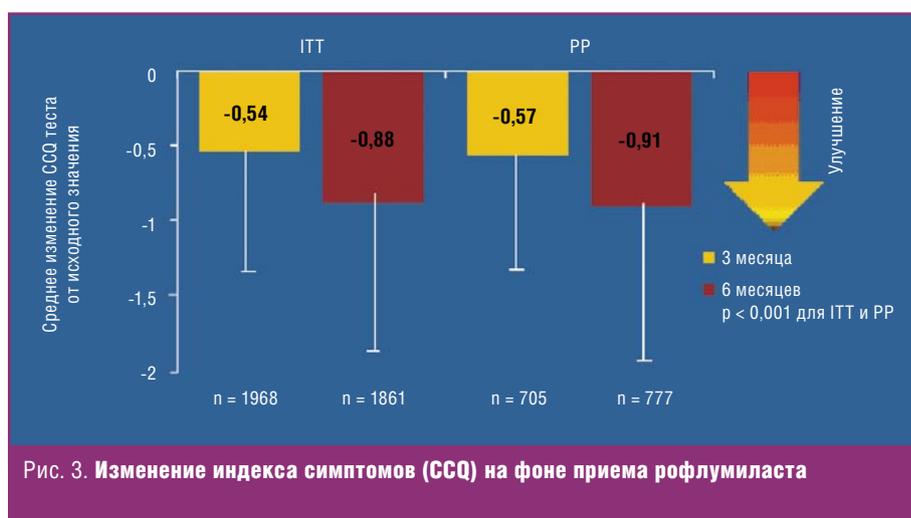


Рис. 3. Изменение индекса симптомов (CCQ) на фоне приема рофлумиласта

и гиперсекреции улучшает бронхиальную проходимость и усиливает действие бронхолитиков [23, 24, 27–29]. При одновременном использовании с иГКС рофлумиласт не увеличивал частоту нежелательных явлений, связанных с приемом иГКС.

Через год после регистрации рофлумиласта (Даксас®) включен в рекомендации GOLD 2011 г. в качестве препарата второго выбора у пациентов группы «с высоким риском обострений, высоким индексом симптомов» и альтернативного выбора в группе «с высоким риском обострений, низким индексом симптомов» [7].

В настоящее время, по мере накопления опыта как использования рофлумиласта (Даксас®), так и алгоритма выбора терапии по приведенной классификации GOLD 2011 г., в основной международной документ по менеджменту ХОБЛ к 2013 г. был внесен ряд важных изменений [15].

В связи с тем, что для современной интегральной оценки клинических проявлений необходимы тесты с широким охватом симптомов, влияющих

на повседневную активность пациентов ХОБЛ и их самочувствие, в GOLD 2013 г. был включен еще один опросник Clinical COPD Questionnaire (CCQ). Полученные с его помощью данные свидетельствуют о достоверности, высокой чувствительности и надежности этого короткого, простого в применении, заполняемого самим пациентом опросника [32–34].

В то же время не уменьшается использование опросника CAT, состоящего из 8 пунктов, охватывающих возможные нарушения статуса здоровья в связи с ХОБЛ, при валидации хорошо коррелирующего с результатами опросника госпиталя Святого Георгия [30, 31].

Соответственно методам комплексной оценки симптомов (CAT и CCQ) было проведено проспективное мультицентровое (739 центров в Германии) полугодовое исследование среди 3597 пациентов с ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$ от должного, с частыми обострениями и хроническим бронхитом) влияния на показатели CAT и CCQ рофлумиласта (Даксас®). Уже после 3 месяцев

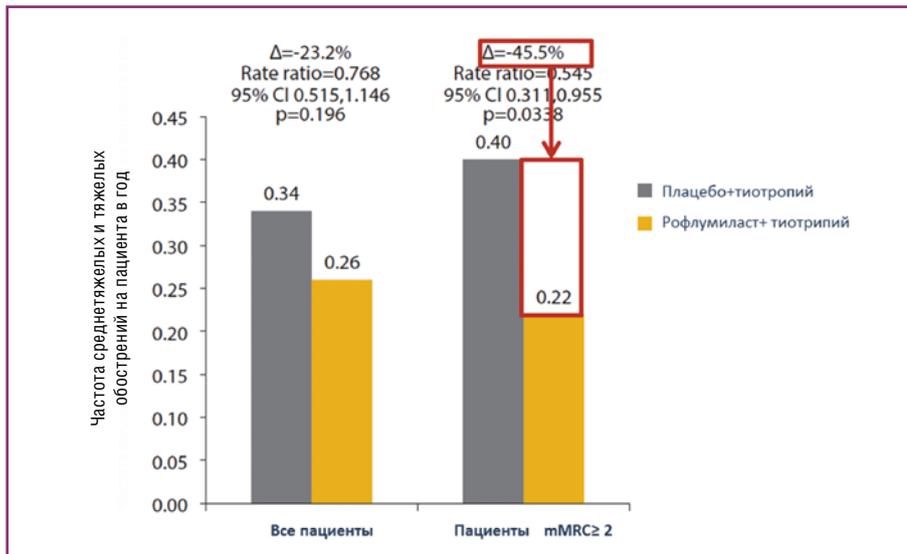


Рис. 4. Изменение частоты обострений у пациентов с выраженными симптомами при терапии рофлумиластом

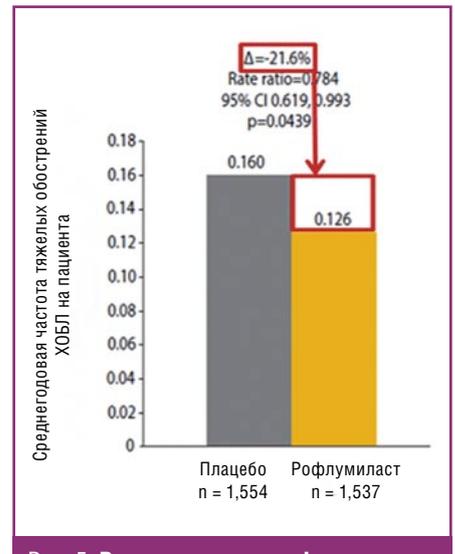


Рис. 5. Влияние приема рофлумиласта на число госпитализаций и смертность

Таблица 3

Группировка препаратов, применяемых при ХОБЛ (GOLD, 2013)

Категория пациентов	Рекомендованные препараты первого выбора	Препараты альтернативного выбора	Другая возможная терапия
A	Бронхолитик короткого действия по требованию (КДАХ или КДБА)	Бронхолитик длительного действия (ДДАХ или ДДБА) или комбинация короткодействующих бронхолитиков КДАХ + КДБА	Теофиллин
B	Бронхолитик длительного действия (ДДАХ или ДДБА)	Комбинация бронхолитиков длительного действия (ДДАХ + ДДБА)	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
C	Комбинация ИГКС + ДДБА или ДДАХ	Комбинация бронхолитиков длительного действия ДДАХ + ДДБА или ДДАХ + ингибитор ФДЭ-4 или ДДБА + ингибитор ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
D	Комбинация ИГКС + ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС + ДДАХ + ДДБА или ИГКС + ДДБА + ингибитор ФДЭ-4 или ДДАХ + ингибитор ФДЭ-4 или ДДБА + ДДАХ	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

Примечание. ДДАХ — длительного действия антихолинергики (Спирива); ДДБА ± длительно действующие бета-2-агонисты (Оксис, Серевент); КДАХ — короткодействующий антихолинергик (Атровент); КДБА — короткодействующий бета-2-агонист (Беротек); Беродуал — комбинированный препарат КДАХ и КДБА; ИГКС — ингаляционный глюкокортикостероид (Будесонид, Фликсотид); ингибитор ФДЭ-4 — ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (Даксас®).

применения с дальнейшим улучшением к 6-му месяцу, обнаружено значимое снижение количества баллов по опроснику САТ ($-4,2 \pm 5,7$; $-6,4 \pm 7,3$ соответственно) и ССQ (изменения общего балла: $-0,57 \pm 0,74$; $-0,91 \pm 1,0$; при минимальном клинически значимом 0,41 балла) с наибольшими изменениями в разделе симптомов [35, 36] (рис. 2, 3).

Не утратила свою актуальность и давно известная шкала mMRC (Modified British Medical Research Council), которая хорошо соотносится с другими измеряющими статус здоровья шкалами, а ее максимальные значения могут служить предиктором будущего риска смерти [37, 38]. При дополнительном анализе 24-недельного исследования M-128 ($40\% \leq \text{ОФВ}_1 \leq 70\%$ от должного) в группе рофлумиласта вне зависимости от предшествующего анамне-

за обострений выявлены достоверное улучшение легочной функции и снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений (на 45,5%) у пациентов со значительно выраженными симптомами (по шкале mMRC ≥ 2) (рис. 4). Это в очередной раз оправдывает интегральную оценку тяжести ХОБЛ и ее роль в назначении лечения [39].

В свете обсуждения влияния обострений на определение тяжести течения ХОБЛ в новой редакции GOLD 2013 г. добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (то есть тяжелого обострения), больного необходимо относить к группе высокого риска. Данное положение вынесено для объективизации тяжести обострений и их количества. Как известно, пациенты ХОБЛ далеко не всегда сообщают об имеющихся у них обостре-

ниях, что затрудняет стратификацию риска, наличие же документальных данных о госпитализации больного ее облегчает.

В отношении этих тяжелых обострений, приводящих к госпитализации, также доказан положительный эффект рофлумиласта (Даксас®). Проанализировано два 52-недельных исследования рофлумиласта (M2-124 и M2-125), в которые вошел 3091 пациент с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного, с хроническим кашлем и продукцией мокроты, с как минимум одним тяжелым обострением в предыдущий год. В группе рофлумиласта получено статистически значимое снижение на 21,6% числа тяжелых обострений, приводящих к госпитализации или смерти, что может уменьшать затраты на лечение, риск будущих обострений и даже смерти [40] (рис. 5).

В новой редакции GOLD 2013 г. изменено деление препаратов по приоритетности их назначения. В отличие от выделения в GOLD 2011 г. препаратов первого выбора, второго выбора и альтернативного выбора [7], в GOLD 2013 существует тоже три группы препаратов, но называемых соответственно как рекомендованные препараты первого выбора, препараты альтернативного выбора и другая возможная терапия [15] (табл. 3).

Изменилась официальная точка зрения на использование ИГКС. На настоящий момент документально закреплено, что «чрезмерное назначение ИГКС не рекомендуется из-за риска развития пневмоний и на фоне их длительного применения — переломов» [15]. Показанием к применению ИГКС служит сочетание тяжелой или крайне тяжелой степени бронхиальной обструкции с частыми обострениями. Учитывая это, становится понятным целесообразность включения рофлумиласта (Даксас®) как препарата альтернативного выбора в схему лечения как самых тяжелых пациентов категории D («с высоким риском обострений, высоким индексом симптомов»), так и категории C («с высоким риском обострений, низким индексом симптомов») (табл. 3).

Учитывая то, что во всех рекомендациях по ведению больных ХОБЛ подчеркивается роль полиморбидности, новые лекарственные препараты проходят многочисленные исследования по выявлению нежелательных явлений со стороны других систем и органов. Особенно важно оценить влияние рофлумиласта на сердечно-сосудистую систему. В различных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по применению рофлумиласта (Даксас®) было показано отсутствие побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. В новом обзоре 14 проведенных исследований по применению рофлумиласта (Даксас®) отмечено даже снижение риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне его приема (рис. 6). Авторы связывают такие результаты с возможным действием рофлумиласта (Даксас®) на воспаление в сосудистой стенке при атеросклерозе [41].

Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, которые встречаются практически у каждого второго больного ХОБЛ, велика роль и сопутствующих метаболических нарушений при этом

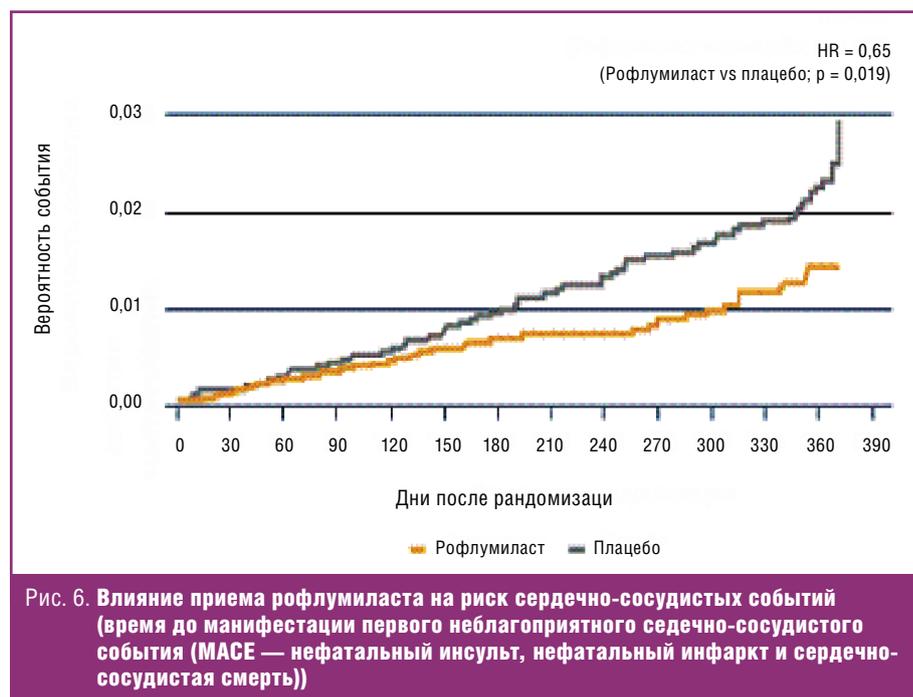


Рис. 6. Влияние приема рофлумиласта на риск сердечно-сосудистых событий (время до манифестации первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события (MACE — нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт и сердечно-сосудистая смерть))

заболевании. Так, метаболическим синдромом страдает по различным данным от 21% до 53% больных ХОБЛ, а сахарным диабетом — 2–37% [42]. При исследовании безопасности рофлумиласта (Даксас®) обнаружено, что препарат может воздействовать на уровень глюкозы и уменьшать выраженность имеющегося нарушения толерантности к глюкозе. В новом исследовании FORTUNA на фоне 12-недельного приема препарата больными с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа без ХОБЛ отмечено достоверное снижение уровня гликемии, гликозилированного гемоглобина (с достижением целевых значений) [43].

Из нежелательных явлений при применении рофлумиласта (Даксас®), регистрируемых в 16% по сравнению с 5% в группе плацебо, чаще встречается диарея, однако в многочисленных исследованиях показана незначительная тяжесть и быстрая самостоятельная регрессия симптоматики на фоне продолжающегося приема препарата [44]. Снижение веса, отмечаемое пациентами, как правило, наблюдалось у больных с повышенной массой тела и имело тенденцию к восстановлению нормальных показателей индекса массы тела [24, 45].

Внедрение алгоритмов стратификации ХОБЛ и персонализированного лечения продолжается. Не стоит на месте разработка и изучение новых лекарственных средств, ярким примером которых является появление ингибитора ФДЭ-4 высокоэффективного

и безопасного препарата — рофлумиласта (Даксас®). Направленно действуя на воспаление, рофлумиласт (Даксас®) значительно уменьшает риск прогрессирования заболевания и облегчает симптомы хронического бронхита. Одновременно он способен оказывать влияние и на выраженность при ХОБЛ системное воспаление. ■

Литература

1. Pauwels R. A., Buist A. S., Calverley P. M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary // *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
2. Rabe K. F., Hurd S., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 532–555.
3. Agusti A., Calverley P. M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respir Res.* 2010; 11: 122.
4. Donaldson G. C., Seemungal T. A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
5. Seemungal T. A., Donaldson G. C., Paul E. A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
6. Soler-Cataluna J. J., Martinez-Garcia M. A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2005; 60: 925–931.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Revised 2011). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. Перевод с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
8. Keatings V. M., Jatakanon A., Worsde. Y. M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD // *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 542–548.
9. Barnes P. J., Adcock I. M. Glucocorticosteroid resistance in inflammatory diseases // *Lancet.* 2009; 373: 1905–1913.
10. Calverley P. M., Anderson J. A., Celly B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* 2007; 356: 775–789.
11. Drummond M. B., Dasenbrook E. C., Pitz M. W., Murphy D. J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2008; 300: 2407–2416.
12. Singh S., Amin A. V., Loke Y. K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Arch Intern Med.* 2009; 169: 219–229.
13. Carverley P. M., Stockley R. A., Seemungal T. A. et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from INSPIRE study // *Chest.* 2011; 139: 505–512.
14. Janson C. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated fixed combination of inhaled corticosteroid and long acting β_2 -agonist: observational matched cohort study (PATHOS) // *J Intern Med.* 2013; Jun; 273 (6): 584–594.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Revised 2013).
16. Wedzicha J. A., Seemungal T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet.* 2007; 370: 786–796.
17. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Frequency of exacerbations adversely impacts the course of COPD // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A1526.
18. Donaldson G. C., Wedzicha J. A. COPD exacerbations: Epidemiology // *Thorax.* 2006; 61: 164–168.
19. Soler-Cataluna J. J., Martinez-Garcia M. A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
20. Groenewegen K. H., Schols A. M. W. J., Wouters E. F. M. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD // *Chest.* 2003; 124: 459–467.
21. Rabe K. F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med.* 2010; 4: 543–555.
22. Hatzelmann A., Morcillo E. J., Lungarella G. et al. The preclinical pharmacology of roflumilast selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease // *Pulmonary Pharm Therapeutics.* 2010; 23: 235–256.
23. Rabe K. F., Bateman E. D., O'Donnell D. et al. Roflumilast — an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2005; 366: 563–571.
24. Calverley P. M., Rabe K. F., Goehring U. M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials // *Lancet.* 2009; 374: 685–694.
25. Hanania N. A., Brose M., Larsson T. et al. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4435.
26. Martinez F., Calverley P., Goehring U. et al. Defining patient populations in COPD: Experience with roflumilast. COPD7 2010; poster 12. www.copdconferences.org.
27. Calverley P. M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L. M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 154–161.
28. Bateman E., Calverley P. M. A., Fabbri L. et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies // *Eur Respir J.* 2010; 36: P. 4003.
29. Grootendorst D. C., Gauw S. A., Verhoosel R. M. et al. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // *Thorax.* 2007; 62: 1081–1087.
30. Jones P. W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W. H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur Respir J.* 2009; 34: 648–702.
31. Dodd J. W., Hogg I., Nolan J. et al. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicenter, prospective study // *Thorax.* 2011; 66: 425–434.
32. Van der Molen T., Willemse B. W., Schokker S., ten Hacken N. H., Postma D. S., Juniper E. F. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire // *Health Qual Life Outcomes.* 2003, Apr 28; 1: 13.
33. Reda A. A., Kotz D., Kocks J. W., Wesseling G., van Schayck C. P. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and the chronic respiratory questionnaire // *Respir Med.* 2010, Nov; 104 (11): 1675–1682.
34. Trappenburg J. C., Touwen I., de Weert-van Oene G. H., Bourbeau J., Monnikhof E. M., Verheij et al. Detecting exacerbation using the Clinical COPD Questionnaire // *Health Qual Life Outcomes.* 2010, Sep 16; 8: 102.
35. Kardos P., Bethke T. D., Vogelmeier C. Symptom assessment by means of the COPD-Assessment Test (CAT) in patients treated with Roflumilast — a 6 month non-interventional study // *Pneumologie.* 2013; 67: 407.
36. Kardos P., Bethke T. D., Vogelmeier C. Improvement in Quality of Life (QoL) in COPD patients treated with Roflumilast as assessed by the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) // *Pneumologie.* 2013; 67: 359.
37. Bestall J. C., Paul E. A., Garrod R., Gamham R., Jones P. W., Wedzicha J. A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 1999. 54: 581–586.
38. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD // *Chest.* 2002; 121: 1434–49.
39. Leonardo M. Fabbri, Udo-Michael Goehring, Manja Brose, Klaus F. Rabe. Effects of roflumilast in highly symptomatic COPD patients // *European Respiratory Society Annual Congress.* 2012. P742.
40. Eric D. Bateman, Jose Jardim, Udo-Michael Goehring, Manja Brose, Peter M. A. Calverley. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients: a post-hoc analysis // *European Respiratory Society Annual Congress.* 2012. P2109.
41. White W. B. et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD // *Chest.* 2013; 144/3: 758–765.
42. Claire E., W. & E. H. Baker. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD // *Eur Respir Monogr.* 2013; 59: 117–134.
43. Wouters E. F., Bredenbroeker D., Teichmann P., Brose M., Rabe K. F., Fabbri L. M., Goke B. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment naive newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (9): E 1720–1725.
44. Calverley P. M. A., Fabbri L. M., Rabe K. F., Mosberg H. Roflumilast in the treatment of COPD: a pooled safety analysis. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2010: Poster 4732.
45. Wouters E. F. M., Teichmann P., Brose M. et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4473.



Сахарный диабет и депрессия

Н. В. Ворохобина, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Фогт, кандидат медицинских наук

Е. А. Волкова, кандидат медицинских наук

Ф. В. Шадричева

ГБОУ ВПО СЗГМУ имени И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В последние десятилетия внимание исследователей всего мира привлекает частое сочетание сахарного диабета и депрессии. В статье приведены основные исторические сведения по этому вопросу, изложены современные гипотезы о причинах частой ассоциации нарушений углеводного обмена и снижения настроения. Рассмотрены патогенетические аспекты депрессии, способные приводить к сахарному диабету. Приведены данные о том, как гипергликемия, восприятие диагноза, модификации образа жизни, наличие диабетических осложнений могут влиять на настроение пациента с сахарным диабетом. Отдельно рассматривается гипотеза о роли стресса в этиологии сахарного диабета и депрессии.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, осложнения, стресс, патогенез, настроение, депрессия, поведение, психическая травма, модификации образа жизни, восприятие диагноза, история.

Abstract. In recent decades the attention of many authors around the world is drawn by frequent association of diabetes mellitus and depression. The article presents the basic historical information on the subject, describes the modern hypotheses about the causes of the frequent association of disorders of carbohydrate metabolism and mood disorders. Pathogenetic aspects of depression that can lead to diabetes are considered. Article presents the data on how hyperglycemia, perception of diagnosis, lifestyle modification and the presence of diabetic complications can affect mood in patients with diabetes mellitus. Also a hypothesis about the role of stress in the etiology of diabetes and depression is considered.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, complications, stress, pathogenesis, mood, depression, behaviour, psychic trauma, lifestyle modification, perception of diagnosis, history.

Сахарный диабет (СД) и депрессия являются широко распространенными и социально значимыми заболеваниями. Интересно,

что, несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению причин этих состояний, современный взгляд на этиологию как СД, так и депрессии оставляет множество невыясненных вопросов. В последние десятилетия внимание исследователей всего мира привлекает частая ассоциация

двух этих заболеваний. Было выяснено, что у пациента с депрессией имеется повышенный риск развития нарушений углеводного обмена, а среди больных с сахарным диабетом чаще встречается стойкое снижение настроения [1]. Учитывая, что у детей, родившихся в настоящее время, расчетный

¹ Контактная информация: s_fogt@mail.ru

риск развития СД на протяжении жизни составляет более 35%, нахождение патогенетической связи между нарушениями углеводного обмена и депрессией, а также разработка подхода к лечению пациентов с обоими заболеваниями представляются весьма перспективными направлениями научной работы [1].

Любопытно, что первое описание сочетания СД и депрессии у пациента, отмеченное Willis в 1684 году, характеризовалось автором как имеющее четкую взаимосвязь [2]. Исследователь указал, что нарушение углеводного обмена является последствием «горя и длительной печали». В последующие несколько столетий депрессия рассматривалась только как следствие переживаний и забот пациента, связанных с сахарным диабетом. Научный интерес ограничивался публикацией данных эпидемиологических исследований, указывающих на некоторое повышение распространенности аффективных расстройств у пациентов с нарушениями углеводного обмена. В 1988 году было выдвинуто, вероятно, первое предположение, что депрессия может уменьшать чувствительность периферических тканей к инсулину [3]. R. W. Turkington опубликовал результаты применения антидепрессантов у пациентов с СД 2-го типа с нейропатией. Применение фармакологических средств оказывало эффект как на выраженность депрессии, так и на болевой синдром [4].

В 1996 году были опубликованы результаты проспективного наблюдения за 1715 пациентами с депрессией в течение 13 лет [5]. Автор исследования, W. W. Eaton, проведший свою работу на высоком методологическом уровне, указал, что риск развития СД 2-го типа при депрессии выше, чем в популяции. Полученные W. W. Eaton данные были перепроверены другими исследователями и организациями, после чего научный интерес к рассматриваемой проблеме многократно возрос [1]. Было проведено множество оригинальных и метааналитических исследований, в ходе которых было установлено, что депрессия и СД часто сопровождают друг друга [1, 5].

Несмотря на большое количество работ по рассматриваемому вопросу, значительная часть авторов ограничивалась ретроспективным анализом

данных, вследствие чего причинно-следственные связи между депрессией и СД оставались до конца не ясны. Результаты крупного метаанализа проспективных исследований, опубликованные в 2008 году, свидетельствуют о том, что пациенты с депрессией имеют высокий риск развития нарушений углеводного обмена. Было обнаружено, что у больных СД 2-го типа часто развивается депрессия, однако имеется лишь умеренное повышение риска этого заболевания по сравнению с показателями в популяции [6].

Развитие нарушений углеводного обмена у пациентов с депрессией может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, поведенческие особенности при депрессии часто включают увеличение потребления сигарет, низкую двигательную активность, изменение диеты. Эти факторы могут провоцировать развитие СД и усугублять течение уже развившихся нарушений углеводного обмена [7]. Во-вторых, особенности патофизиологии депрессии включают активацию системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, симпатoadrenalовой системы и образование провоспалительных цитокинов [8]. Эти явления могут приводить к уменьшению чувствительности периферических тканей к инсулину, а также снижению секреции гормона в β -клетках островков Лангерганса. Кроме того, гиперкортизолемия ассоциирована с развитием абдоминального ожирения, которое является известным неблагоприятным фактором в отношении риска СД 2-го типа [9].

У пациента с СД, в свою очередь, имеются несколько факторов, способных привести к депрессии. СД — хроническое прогрессирующее заболевание. Пациенты после установления диагноза должны самостоятельно контролировать гликемию, принимать фармакологические препараты, внести ограничения в диету, расширить физическую нагрузку, совершать более частые визиты к врачу для коррекции лечения и обследования. У части больных обнаруживается страх диабетических осложнений и страх гипогликемии. Таким образом, осознание заболевания СД и необходимость изменения образа жизни может привести к депрессии [6, 10]. Исследование, проведенное ВОЗ, свидетельствует, что при наличии у пациента СД и депрессии

ощущение, что здоровье ухудшилось, более выражено, чем при сочетании депрессии с другими хроническими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, артрит и бронхиальная астма [11].

В пользу этой теории свидетельствуют данные A. Nouwen и соавт. [10]. Авторы обнаружили, что пациенты с недиагностированным СД 2-го типа реже страдают депрессией, чем пациенты с установленным диагнозом. Однако необходимо учитывать, что пациенты с недиагностированными нарушениями углеводного обмена имели значительно меньше диабетических осложнений и, вероятно, заболевание было более компенсированным.

Gonzales J. S. и соавт. были получены данные, косвенно указывающие, что влияние переживаний в связи с развившимся СД не является прерогативным для депрессии. Проведя крупный метаанализ, авторы указывают, что при сравнении популяций больных с СД 1-го и 2-го типа, а также подростков и взрослых различий в течении депрессии нет [12]. Логично предположить, что восприятие диагноза и модификаций образа жизни будет отличаться при разном патогенезе заболеваний и различном возрасте при их дебюте.

Особая роль отводится сочетанию депрессии и осложненного СД. Ряд авторов указывает, что именно хронические диабетические осложнения ассоциированы с высоким риском депрессии [13]. Было показано влияние ретинопатии, нефропатии, нейропатии и макрососудистых осложнений на вероятность появления депрессивных симптомов. Вероятно, симптомы заболевания и осознание наличия потенциально грозного осложнения приводят к депрессии неспецифическим путем [13].

В литературе рассматривается вопрос, могут ли патофизиологические особенности течения СД приводить к депрессии, однако существует не так много данных по этому вопросу. Предполагается, что хроническое вялотекущее воспаление и нарушение трофики нервной ткани при СД может приводить к снижению пластичности нервной системы [14, 15] и, в последующем, к депрессии [16]. Стоит упомянуть о том, что наличие хронических диабетических осложнений у пациента ассоциировано с повышением уровня кортизола в крови [17].

Гиперкортизолизм может играть дополнительную роль в патогенезе депрессии [9].

Существует еще одна гипотеза, объединяющая СД 2-го типа и депрессию. Суть ее состоит в том, что стресс может вызывать оба этих заболевания [18]. Различные исследователи обнаружили связь нарушений углеводного обмена с психическими травмами в анамнезе [19], отсутствием заботы со стороны родителей в детстве [20], а также с агрессивным поведением [21] и нарушением сна [22]. Возможные механизмы влияния стресса на риск развития нарушений углеводного обмена включают нездоровый образ жизни у пациентов (курение, алкоголизм, нерациональная диета, низкая физическая активность и пр.) [18], а также увеличение инсулинорезистентности и развитие абдоминального ожирения вследствие гиперкортизолизма [9]. Приведенная теория, однако, не объясняет отсутствие значимых различий в распространенности депрессии среди пациентов с СД 1-го и 2-го типа.

Наличие депрессии у пациента с СД характеризуется ухудшением компенсации заболевания [23], повышением риска развития хронических диабетических осложнений [13], уменьшением комплаентности пациента [12], а также снижением качества жизни [24] и увеличением смертности [25]. Затраты здравоохранения на лечение пациента в среднем возрастают на 50–75% [26].

Депрессия является частой психической патологией у больных СД. В современных условиях снижение настроения у пациента с СД рассматривается как нормальная психологическая реакция больного, а симптомы депрессии остаются незамеченными. Учитывая клинические и экономические последствия сочетания СД и депрессии, внедрение в практику простых, доступных методов для диагностики психического заболевания необходимо считать целесообразным. Кроме того, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению механизмов сочетания СД и депрессии, многие вопросы требуют проведения дальнейшей научно-исследовательской работы. ■

Литература

- Lustman P. J., Penckofer S. M., Clouse R. E. Recent Advances in Understanding Depression in Adults with Diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 114–122.
- Diabetes: A Medical Odyssey / ed. T. Willis. New York: Tuckahoe, 1971.
- Winokur A., Maislin G., Phillips J. L., Amsterdam J. D. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression // *Am. J. Psychiatry.* 1988. Vol. 145. P. 325–330.
- Turkington R. W. Depression masquerading as diabetic neuropathy // *JAMA.* 1980. Vol. 243. P. 1147–1150.
- Eaton W. W., Armenian H. A., Gallo J. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. P. 1097–1102.
- Mezuk B., Eaton W. W., Albrecht S., Golden S. H. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. P. 2383–2390.
- Strine T., Mokdad A., Dube S., Balluz L., Gonzalez O., Berry J., Manderscheid R., Kroenke K. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2008. Vol. 30. P. 127–137.
- Golden S. H. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus // *Curr. Diabetes Rev.* Vol. 3. P. 252–259.
- Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? // *Obes. Rev.* 2001. Vol. 2. P. 73–86.
- Nouwen A., Nefs G., Caramlau I., Connock M., Winkley K., Lloyd C. E., Peyrot M., Pouwer F. Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. P. 752–762.
- Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys // *Lancet.* 2007. Vol. 379. P. 851–858.
- Gonzalez J. S., Peyrot M., McCarl L. A., Collins E. M., Serpa L., Mimiaga M. J., Safren S. A. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. P. 2398–2403.
- De Groot M., Anderson R., Freedland K. E., Clouse R. E., Lustman P. J. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis // *Psychosomatic Medicine.* 2001. Vol. 63. P. 619–630.
- Fujinami A., Ohta K., Obayashi H. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance // *Clin. Biochem.* 2008. Vol. 41. P. 812–817.
- Pickup J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 813–823.
- Castrén E., Rantamäki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment // *CNS Drugs.* 2010. Vol. 24. P. 1–7.
- Chiodini I., Adda G., Scillitani A., Coletti F., Morelli V., Di Lembo S., Epaminonda P., Maserini B., Beck-Peccoz P., Orsi E., Ambrosi B., Arosio M. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 1. P. 83–88.
- Pouwer F. Does Emotional Stress Cause Type 2 Diabetes Mellitus? A Review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium // *Discovery Medicine.* 2010. Vol. 45. P. 112–118.
- Mooy J. M., De Vries H., Grootenhuys P. A., Bouter L. M., Heine R. J. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes The Hoorn Study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 197–201.
- Goodwin R. D., Stein M. B. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States // *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34. P. 509–520.
- Golden S. H., Williams J. E., Ford D. E., Yeh H.-C., Paton-Sanford C., Javier-Nieto F., Brancati F. L. Anger temperament is modestly associated with the risk of type 2 diabetes mellitus: The atherosclerosis risk in communities study // *Psychoneuroendocrinology.* 2006. Vol. 31. P. 325–332.
- Cappuccio F. P., D'Elia L. D., Strazzullo P., Miller M. A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 414–420.
- Lustman P. J., Anderson R. J., Freedland K. E., de Groot M., Carney R. M., Clouse R. E. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 434–442.
- Wexler D. J., Grant R. W., Wittenberg E., Bosch J. L., Cagliero E., Delahanty L., Blais M. A., Meigs J. B. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. P. 1489–1497.
- Van Dooren F. E. P., Nefs G., Schram M. T., Verhey F. R. J., Denollet J., Pouwer F. Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Plos One.* 2013. Vol. 8. Issue 3.
- Simon G. E., Katon W. J., Lin E. H., Ludman E., VonKorff M., Ciechanowski P. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2005. Vol. 27. № 5. P. 344–351.

Скрининговое обследование беременных и новорожденных для диагностики, лечения и профилактики токсоплазмоза

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

С. Х. Зембатова*,¹

Л. П. Иванова*

Ф. К. Дзудева**

Ю. В. Борисенко**, кандидат биологических наук

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ГЦТ ДЗМ, Москва

Резюме. Обследовано 537 беременных, обратившихся в Городской центр по токсоплазмозу в период с 2010 по 2013 гг и 145 новорожденных. Показано, что токсоплазмоз играет важную роль в акушерско-гинекологической патологии. Обнаружение у женщин токсоплазменных антител IgM и высоких уровней РНИФ — маркеров инapparантного токсоплазмоза; должно рассматриваться как показание к проведению профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: токсоплазмоз, беременные женщины с акушерско-гинекологической патологией, антитела.

Abstract. 537 pregnant women applied to City Toxoplasmosis Center during the period of 2010–2013 and 145 newborns were been checked. As it is shown in the article toxoplasmosis has important role in obstetric-gynecologic pathology. Finding toxoplasmosis antibodies IgM in women's organisms as well as high levels of indirect immunofluorescence reaction marker of inapparant toxoplasmosis should be considered as indication of necessity of preventing and medical measures.

Keywords: toxoplasmosis, pregnant women with obstetric-gynecologic pathology, antibodies.

Токсоплазмоз — широко распространенная зоонозная паразитарная инфекция, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и значительной вариабельностью течения процесса: от здорового, бессимптомного носительства до тяжелых, летальных форм болезни. Токсоплазмоз несет потенциальную угрозу для плода при заражении им во время беременности. Одним из наиболее распространенных методов профилактики врожденного токсоплазмоза является проведение скринингового серологического обследования беременных на токсоплазмоз и назначение антимикробной терапии и/или прерывание беременности при его выявлении.

Для лабораторной диагностики токсоплазмоза беременных чаще всего применяют серологические методы: реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА Тохо IgG, IgM). Диагноз подтверждается достоверно нарастающей динамикой показателей этих тестов, их высоким уровнем либо наличием антител класса IgM и изучением их динамики.

Трудности профилактики токсоплазмоза до настоящего времени обуславливаются, прежде всего, отсутствием официально утвержденной национальной программы исследований в данной области, проводимых на современном уровне.

Целью настоящей работы было раннее выявление токсоплазмоза у беременных и новорожденных и обоснование целесообразности использования антимикробной терапии для профилактики врожденной инфекции.

Пациенты и методы проведения исследования

Под нашим наблюдением находилось 537 беременных, впервые обратившихся в Городской центр по токсоплазмозу (ГЦТ) в период с 2010 по 2013 г., в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил $27,6 \pm 1,34$ года), и 145 новорожденных.

Основанием для наблюдения являлся факт обнаружения в сыворотке крови пациентов антител классов IgM и/или IgG к *Toxoplasma gondii* и высокие уровни антител в РНИФ.

Основную группу составили 48 беременных с инapparантным токсоплазмозом и 34 их новорожденных, контрольную группу — 489 беременных, инфицированных токсоплазмами, и 107 их новорожденных.

Для решения поставленных задач проводились клинические наблюдения, комплекс лабораторных и функциональных методов диагностики в динамике у беременных женщин, состоящих под наблюдением у гинеколога женской консультации. У всех беременных тщательно изучался эпидемиологический анамнез. При этом наибольшее внимание уделялось наличию акушерской, гинекологической и соматической патологии, выявлению признаков остро манифестного токсоплазмоза во время беременности

¹ Контактная информация: dr_lanochka@mail.ru

и в предшествующие 6 месяцев (субфебрилитет, признаки интоксикации, полилимфаденит, диарейный синдром, артралгии, миалгии и т. д.).

Всем беременным в женских консультациях не менее двух раз проводились ультразвуковое исследование плода (на сроке гестации 9–10 и 28–30 недель) и органов брюшной полости, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи. Диагноз токсоплазмоза устанавливался клинически и подтверждался лабораторными тестами: РНИФ и ИФА IgG, IgM. Все исследования проводились в ГЦТ при первичном обследовании, в динамике и по окончании лечения (если оно проводилось).

Помимо исследования крови матери, нами проводилось определение специфических антител IgG и IgM в пуповинной крови новорожденных. Кровь забиралась из сосудов пуповины сразу вслед за ее пережатием и пересечением после родов.

Результаты исследования и их обсуждение

При обработке данных эпидемиологического анамнеза выявлено, что среди факторов риска инфицирования токсоплазмами женщин важную роль играют контакты с домашними животными, в частности с кошками (84,5% случаев контакта), контакт с почвой (работа на загородных дачных участках (56,4% случаев)), употребление термически слабообработанных мясных продуктов (47,6% случаев), а также производственная занятость (23,7% случаев).

У основной группы пациентов инаппарантный токсоплазмоз протекал без клинических проявлений.

Анализ изучения данных гинекологического анамнеза выявил высокую частоту встречаемости хронических воспалительных заболеваний и специфических урогенитальных инфекций, играющих важную роль в этиопатогенезе внутриутробного инфицирования у женщин основной группы по сравнению с контрольной. Частота встречаемости нарушений менструальной функции и бесплодия была значительно выше у беременных, инфицированных токсоплазмами.

Наличие токсоплазменной инфекции оказывает существенное влияние на течение беременности и родов, являясь причиной большинства присоединяющихся впоследствии осложнений и одной из основных причин невынашивания беременности. Отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, частота медицинских аборт и др.) имел место у 2/3 из числа женщин, инфицированных токсоплазмами. Данные за врожденные пороки развития и раннюю неонатальную смерть отмечены только в группе женщин, инфицированных токсоплазмами.

Анализ результатов ИФА IgG и IgM позволил выделить основную группу беременных с инаппарантным токсоплазмозом и контрольную — беременных, инфицированных токсоплазмами в зависимости от уровня антител: низкими (52–132 МЕ), средними (135–280 МЕ) и высокими (280–1000 МЕ). Высокие уровни токсоплазменных антител IgM регистрировались у женщин с инаппарантной формой токсоплазмоза, а при инфицировании токсоплазмами — не регистрировались.

Уровни антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) определялись в соотношении 1:40, 1:80, 1:160 — у контрольной группы и в соотношении 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560 — у основной группы беременных.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник. Под редакцией профессора А.Н. Савельева.

Детская дерматология: учебник. Д. П. Кроули, А. Дж. Манч. Перевод с английского под редакцией Н.Г. Короткого.

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 мая 2014 г.

16+

Таблица 1

Динамика серологических показателей (РНИФ) у беременных с инаппарантной формой токсоплазмоза после терапии и перед родами (p < 0,05)

Результат показателя РНИФ	Кол-во пациенток, основная группа (n = 48), чел.			
	После лечения		Перед родами	
	Абс.	%	Абс.	%
1:40	–	–	5	12,6 ± 3,7
1:80	7	12,6 ± 3,5	21	42,6 ± 2,5
1:160	32	68,7 ± 4,2	20	40,8 ± 3,6
1:320	9	15,8 ± 2,8	2	8,9 ± 4,2
1:640	–	–	–	–
1:1280	–	–	–	–
1:2560	–	–	–	–

Примечание. n — число пациенток в группе.

Таблица 2

Динамика серологических показателей (ИФА) у беременных с инаппарантной формой токсоплазмоза после терапии и перед родами (p < 0,05)

Результат показателя ИФА		Кол-во пациенток, основная группа (n = 48), чел.			
		После лечения		Перед родами	
		Абс.	%	Абс.	%
IgG, МЕ/мл	< 100 МЕ/мл	14	39,4 ± 3,4	27	63,7 ± 3,2
		34	73,1 ± 4,5	21	57,4 ± 2,4
IgM (оптич. плотность)	100 МЕ/мл и >	–	–	–	–
		48	89,7 ± 5,6	48	89,7 ± 5,6

Примечание. n — число пациенток в группе.

Всем пациентам основной группы назначалась антими-кробная терапия со II триместра беременности по схеме: спи-рамицин 3 млн МЕ в сутки и фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность лечения определялась индивиду-ально, в зависимости от снижения уровней токсоплазмен-ных антител и не превышала трех курсов.

Спирамицин — макролидный антибиотик природного происхождения, является эффективным и наиболее безо-пасным средством лечения токсоплазмоза. Он единствен-ный из антибактериальных препаратов, который может назначаться в ранние сроки беременности без временных ограничений, начиная с первого триместра.

Результаты серологических показателей до лечения и после, а также перед родами представлены в табл. 1 и 2.

При проведении исследования пуповинной крови мето-дом ИФА и РНИФ новорожденных от матерей с инаппа-рантной формой токсоплазмоза основной группы, полу-чивших курс антими-кробной терапии, и новорожденных от матерей, инфицированных токсоплазмами, контрольной группы были выявлены специфические токсоплаз-менные антитела IgG у 34 детей основной и 107 новорож-денных контрольной группы. Токсоплазменные антитела IgM не обнаруживались ни у одного ребенка. При этом уровень антител новорожденных соответствовал уровню антител у матери, что связано с передачей антител транс-плацентарно.

Полученные результаты динамического наблюдения детей, родившихся от матерей с инаппарантным токсо-плазмозом и матерей, инфицированных токсоплазмами,

не выявили отставание в физическом, моторном и нейроп-сихическом развитии.

Контрольное серологическое исследование детей, про-веденное в возрасте от 12 месяцев до года, не выявило как специфических антител класса IgM, так и нарастания титров токсоплазменных антител класса IgG, как у детей основной, так и контрольной групп.

На основании наших исследований можно утверждать, что инаппарантный токсоплазмоз должен рассматриваться как фактор высокого риска развития осложнений течения беременности и родов, что в последующем может отражать-ся на состоянии здоровья ребенка.

Анализируя представленные данные, подтверждает-ся необходимость проведения комплексных лабораторных исследований на токсоплазмоз среди беременных женщин, включающих в себя комплекс серологических методик; представитель природных макролидов спирамицин рассма-тривается в настоящее время как антибиотик первоочеред-ного выбора в первом триместре беременности при лечении инаппарантного токсоплазмоза матери и профилактике врожденной инфекции плода.

Выводы

1. Для определения риска развития врожденного токсоплазмоза при первичном обследовании беременных на ранних сроках, наиболее информативными являются данные эпидемиоло-гического анамнеза (возможность заражения во время бере-менности) и результаты серологического скрининга РНИФ и ИФА IgM и IgG к *Toxoplasma gondii* в сыворотке крови.
2. Динамика показателей РНИФ и уровней антител IgG и IgM в ИФА служат маркером эффективности проведен-ной терапии.
3. Своевременное выявление токсоплазмоза на ранних сро-ках беременности и назначение комбинированной этио-тропной терапии предотвращает развитие врожденного токсоплазмоза.
4. В результате катamnестического наблюдения (продолжи-тельностью до года) за детьми, родившимися от матерей с инаппарантным токсоплазмозом, включенных в иссле-дование, не было выявлено клинико-лабораторных и инструментальных признаков врожденного токсоплаз-моза, что свидетельствует о эффективности проводимой медикаментозной профилактики этого заболевания. ■

Литература

1. Лысенко А. Я., Владимирова М. Г., Кондрашин А. В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Под ред. Лысенко А. Я. Женева, ВОС; 2002.
2. Guerina N., Hsu H., Meissner C., Maguire J., Lynfield R., Stechenberg B. et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection // N Engl J Med. 2004; 330 (26): 1858–1863.
3. Беляева Н. М., Зембатова С. Х., Иванова Л. П., Дзуцева Ф. К., Никитина Г. Ю., Борисенко Ю. В. Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных // Лечащий Врач. 2011. № 11. 24–26.
4. Peyron F., Wallon M., Liou C., Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane Review). In The Cochrane Library 2003; Oxford: Update Software.
5. Лобзин Ю. В., Васильев В. В., Тимченко В. Н., Васильева И. С. Токсоплазмоз беременных: достижения и нерешенные вопросы // Российский меди-цинский журнал. М., 2001; 37–39.
6. О выявлении и профилактике токсоплазмоза в г. Москве: Методические рекомендации. М., 2013.
7. Беляева Н. М., Зембатова С. Х., Дзуцева Ф. К. Проблема токсоплазмоза у беременных и новорожденных. Материалы IV Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., 2012; 51–52.

Сравнительное исследование различных методов лечения детей с симптомами простуды и ночным кашлем

I. M. Paul
J. S. Beiler
T. S. King
E. S. Clapp
J. Vallati
Cheston M. Berlin

**Кафедра педиатрии, Кафедра общественного здравоохранения
Пенсильванского медицинского университета, Пенсильвания, США**

Резюме. Для симптоматического лечения острых респираторных вирусных инфекций в течение многих лет эмпирически используется целый ряд методов, эффективность и безопасность которых в научной медицине не доказана. В выполненном исследовании авторы с позиций доказательной медицины впервые продемонстрировали, что мазь VapoRub (в России под названием Vicks Active Бальзам®), которая в течение многих лет используется за рубежом, достоверно уменьшает выраженность симптомов простуды у детей.

Ключевые слова: дети, инфекции верхних дыхательных путей, простуда, кашель, симптоматическое лечение.

Abstract. For symptomatic therapy of acute respiratory viral infections for many years there have been used a number of methods with unsupported in scientific medicine effectiveness and safety. In the present research authors for the first time basing on probative medicine demonstrate that ointment VapoRub (in Russia known as Vicks Active Balsam®) that have been used in other countries for many years reduces appearance of children chill symptoms for certain.

Keywords: children, upper air passages infections, chill, cough, symptomatic therapy.

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) встречаются во всем мире чаще, чем любые другие острые заболевания [1]. Следует отметить, что проявления этих инфекций крайне негативно сказываются на здоровье детей. Помимо прочего, на фоне болезни, как правило, ухудшается сон ребенка и, как следствие, сон родителей, в результате чего снижается их дневная активность. Таким образом, эффективность симптоматической терапии ИВДП у ребенка косвенно определяет степень работоспособности его родителей.

В некоторых руководствах эффективность многих применяемых внутрь безрецептурных средств для симптоматического лечения инфекций ВДП ставится под сомнение, что подтверждается и результатами недавних исследований [2–7]. Однако врачи и родители ограничены в выборе варианта лечения детей с этой патологией.

Альтернативой препаратам для приема внутрь можно назвать широко распространенные средства для местного применения, содержащие ментол, камфору и эвкалиптовое масло, используемые для лечения детей и взрослых на протяжении более чем ста лет [8–12].

В 1994 году Комитет по лекарственным средствам Американской академии педиатрии предложил использовать декстрометорфан в качестве альтернативного камфоре препарата [13], но три года спустя исключил его из списка рекомендуемых [4, 14]. Таким образом, вопрос применения местных препаратов, содержащих ментол, камфору и эвкалиптовое масло, для лечения ИВДП по-прежнему требует доработки.

Данное исследование предпринято с целью доказать эффективность однократного применения препарата Викс Актив Бальзам® по сравнению с вазелиновым маслом или отсутствием лечения при купировании симптомов простудного заболевания, так как до настоящего времени отсутствовали данные, подтверждающие или опровергающие эффективность применения данных препаратов у детей с ИВДП.

Изначально мы предполагали, что Викс Актив Бальзам® или вазелиновое масло окажут большее влияние на облегчение ночных симптомов, чем отсутствие лечения, а также что Викс Актив Бальзам® окажется эффективнее, чем вазелиновое масло.

Материалы и методы исследования

Период наблюдения за пациентами продолжался с октября 2008 года по февраль 2010 года.

В исследование были включены 144 ребенка в возрасте 2–11 лет, имеющие симптомы ИВДП (кашель, заложенность носа и ринорею) более 7 дней, проживающие в г. Херши и наблюдавшиеся специалистами-педиатрами, аффилированными с Пенсильванским медицинским университетом.

Были исключены пациенты с признаками заболеваний, требующих более серьезного лечения (например, бронхиальной астмы, пневмонии, ларинготрахеобронхита, синусита, аллергического ринита). Также не были включены пациенты, имеющие в анамнезе бронхиальную астму, хронические заболевания легких и эпилепсию. Дети с судорожными расстройствами были исключены по причине имеющихся данных о связи между применением камфоры и эпилептических припадков [13]. Кроме того, исключались пациенты, принимавшие накануне исследования безрецептурные или рецептурные средства, содержащие: компоненты препарата Викс Актив Бальзам®, псевдоэфедрин, фенилэфрин, дек-

1. Как часто ваш ребенок КАШЛЯЛ прошлой ночью?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем не Умеренно Очень
 часто часто часто

2. Насколько СИЛЬНЫМ был КАШЕЛЬ у вашего ребенка ночью?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем не Умеренно Очень
 сильным сильным сильным

3. Насколько СИЛЬНОЙ была ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА у вашего ребенка ночью?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем не Умеренно Очень
 сильной сильной сильной

4. Насколько СИЛЬНЫМ был НАСМОРК у вашего ребенка ночью?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем не Умеренно Очень
 сильным сильным сильным

5. Насколько кашель и симптомы простуды прошлой ночью повлияли на способность вашего РЕБЕНКА СПАТЬ?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем Умеренно Очень
 немного сильно сильно

6. Насколько кашель и симптомы простуды вашего ребенка повлияли на ВАШУ СОБСТВЕННУЮ СПОСОБНОСТЬ СПАТЬ прошлой ночью?

1 2 3 4 5 6 7
 Совсем Умеренно Очень
 немного сильно сильно

Рис. 1. Вопросы для оценки ночных симптомов ИВДП

строметорфан, гвайфенезин, дифенгидрамин, бромфенирамин, хлорфенирамин или мед.

После получения информированного согласия специально обученные сотрудники предлагали родителям оценить степень выраженности проявлений инфекции у детей в предшествующую опросу ночь по модифицированной версии ранее использованного нами и утвержденного опросника [1–5] с помощью 7-балльной шкалы Ликерта (рис. 1). Оценка симптомов как крайне тяжелых означала 7 баллов, их отсутствие приравнялось к 1 баллу. Был установлен критерий минимальной тяжести симптомов для участия в исследовании, включающий ответы родителей «умеренно часто» на вопросы о частоте кашля и «умеренно выраженная» — о заложенности носа (оба ответа оценивались в 4 балла по шкале) в течение предшествующей ночи.

После разделения на группы по возрасту (2–5 и 6–11 лет) все дети были рандомизированно по неполной двойной слепой схеме распределены в три терапевтические группы: в 1-й применялся Вискс Актив Бальзам®, содержащий камфору 4,8%, ментол 2,6%, эвкалиптовое масло 1,2% (производство «Проктер энд Гэмбл», США); во 2-й — вазелиновая мазь, эквивалентная белому вазелину без примесей (производство Wal-Mart, США); 3-я группа — плацебо.

В первых двух группах объем применяемых наружно препаратов определялся возрастом ребенка:

- 2–5 лет — 5 мл;
- 6–11 лет — 10 мл.

Все родители, участвующие в исследовании, были проинструктированы по поводу повседневного ухода за детьми с ИВДП, включая меры по гидратации, применению назальных солевых спреев и ацетаминофена или ибупрофена для симптоматической терапии. Во избежание искажения конечных показателей родителям рекомендовали не использовать вышеперечисленные безрецептурные препараты во время всего исследования, кофеин-содержащие напитки за 4 часа до сна и не применять назальные солевые растворы позднее чем за час до сна и в течение ночи.

Для сохранения «слепой схемы» исследования участники всех трех групп получали непрозрачный пакет со стеклянной баночкой (№ 1), заполненной бальзамом, вазелином, или пустой. Так как Вискс Актив Бальзам® обладает характерным запахом, потребовались дополнительные меры: во-первых, в каждом пакете находилась вторая стеклянная баночка (№ 2). В контрольной группе обе баночки были пустыми, в остальных группах баночка № 2 была заполнена препаратом Вискс Актив Бальзам®. За полчаса до сна родители открывали непрозрачный пакет, доставали баночку № 2 и наносили Вискс Актив Бальзам® между верхней губой и носом, прежде чем открыть баночку № 1. После этого родители в группах применения препарата Вискс Актив Бальзам® и вазелинового масла наносили все содержимое баночки № 1, предназначенной для ребенка, на верхнюю часть грудной клетки и область шеи ребенка и втирали мазь в течение одной минуты. Детей и других членов семьи просили не сообщать родителям, есть ли запах у лечебного средства. Кроме того, родители не удаляли Вискс Актив Бальзам®, нанесенный на область носогубного треугольника, до завершения следующего опроса.

Повторный опрос проводился на следующее утро после применения лекарственных средств. Задавались те же вопросы, что и накануне, а также по поводу дополнительного лечения (анальгетики и назальные солевые растворы), побочных реакций (гиперактивность, сонливость, головная боль, высыпания, покраснения кожи), наконец, родителей спрашивали, какое, по их мнению, лекарственное средство применялось. В этот же день проводился тщательный осмотр ребенка.

Расчеты объема выборки показали, что 138 участников (по 46 в каждой группе) имеют 80-процентную способность для обнаружения разницы в 1 балл по шкале Ликерта между любыми двумя группами лечения на основании двухвыборочного критерия Вилкоксона с коррекцией Бонферрони $\alpha = 0,0167$, чтобы обеспечить три парных сравнения по результатам, связанным с кашлем, заложенностью носа, ринореей и нарушениями сна.

По мере необходимости исходные показатели и демографические различия исследуемых групп сравнивались с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера в отношении половой и расовой принадлежности и точного критерия Фишера в отношении веса и возраста. Внутри терапевтической группы ночи сравнивались с использованием парных t-тестов.

Сравнения в группе лечения проводились путем анализа ковариации, который посчитали целесообразным после оценки распределения переменных результатов. Для первичного анализа эффективности лечения исходные показатели использовались как ковариантные для оценки конечных изменений. Для сравнения показателей нежелательных реакций применяли точные критерии Фишера.

Результаты

В данном исследовании принимали участие 144 ребенка с ИВДП, из них полностью завершили однодневное исследование 138 (95,8%). Средний возраст детей, прошедших исследование, составил $5,8 \pm 2,8$ года (табл.). Девочки составили 51,4%. Средняя продолжительность кашля в группах составила $4,3 \pm 1,5$ дня, а заложенности носа — $4,2 \pm 1,5$ дня к моменту начала исследования. В группу использования препарата Вискс Актив Бальзам® были

Таблица

Исходные характеристики групп пациентов с ИВДП* (n = 138)			
Характеристика	Мазь ВАБ (n = 44)	Вазелин (n = 47)	Отсутствие лечения (n = 47)
Возраст, М ± δ, лет	5,8 ± 2,9	5,8 ± 2,7	5,8 ± 2,9
Пол, n (%)	21 (47,7)	23 (48,9)	27 (57,4)
Женский	23 (52,3)	24 (51,1)	20 (42,6)
Мужской			
Расовая/этническая принадлежность, n (%)			
• Белая	41 (93,2)	40 (85,1)	35 (74,5)
• Черная	0 (0)	1 (2,1)	4 (8,5)
• Латиноамериканская	3 (6,8)	2 (4,3)	1 (2,1)
• Азиатская	0 (0)	2 (4,3)	3 (6,4)
• Более одной расовой/этнической принадлежности	0 (0)	2 (4,3)	2 (4,3)
• Другое	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)
Продолжительность кашля, М ± δ, дней	4,3 ± 1,6	4,1 ± 1,4	4,4 ± 1,5
Продолжительность заложенности носа, М ± δ, дней	4,1 ± 1,5	4,2 ± 1,6	4,2 ± 1,6
Оценка частоты кашля, М ± δ	5,6 ± 1,3	5,1 ± 1,2	5,3 ± 1,2
Оценка тяжести кашля, М ± δ	5,1 ± 1,3	5,0 ± 1,4	5,0 ± 1,2
Оценка тяжести заложенности носа, М ± δ	5,0 ± 1,3	4,9 ± 1,0	4,9 ± 1,1
Оценка тяжести насморка, М ± δ	3,6 ± 1,8	3,4 ± 1,8	3,4 ± 1,6
Оценка влияния на способность ребенка спать, М ± δ	5,1 ± 1,6	5,3 ± 1,5	5,2 ± 1,5
Оценка влияния на способность родителей спать, М ± δ	4,9 ± 1,9	4,9 ± 1,7	5,0 ± 2,1
Комплексная оценка симптомов, М ± δ	29,1 ± 6,4	28,5 ± 5,9	28,8 ± 5,7

* Существенной разницы между группами лечения в отношении любой исходной характеристики нет.

ВАБ — препарат Виск Актив Бальзам®; М — среднее значение; δ — стандартное отклонение.

произвольно распределены 44 ребенка, численность остальных двух групп составила по 47 участников. Различий по демографическим показателям или по исходной тяжести симптомов между группами не было.

Количество баллов по исходному показателю (выраженность симптома в ночь перед исследованием) сравнивалось с балльной оценкой последующей ночи, когда перед сном наносился Виск Актив Бальзам®, вазелиновое масло или лечение не проводилось. Результаты показали, что в каждой из групп все показатели обладали значительной положительной динамикой ($p < 0,05$ для всех). При сравнении исследуемых групп существенные различия выявлены в степени улучшения, за исключением выраженности ринореи (рис. 2): согласно опросу применение препарата Виск Актив Бальзам® способствовало наилучшим результатам, на втором месте оказалось вазелиновое масло, а в контрольной группе плацебо степень улучшений была наименьшей ($p < 0,05$ для всех).

Для уточнения результатов были проведены парные сравнения групп. И по выраженности, и по частоте кашля Виск Актив Бальзам® оценен достоверно лучше, чем отсутствие лечения ($p < 0,01$), но лишь незначительно лучше, чем вазелиновое масло в отношении частоты кашля ($p = 0,07$) и его тяжести ($p = 0,06$). Вазелиновое масло оказалось незначимо лучше, чем отсутствие лечения в отношении частоты кашля ($p = 0,09$), но не лучше, чем отсутствие лечения в отношении тяжести кашля. Что касается заложенности носа, единственным значимым парным сравнением была пара: Виск Актив Бальзам® по сравнению с отсутствием лечения ($p = 0,01$), другие сравнения между отдельными видами лечения были незначимыми.

Наиболее выраженные различия, по результатам парных сравнений, затрагивали нарушения сна. По мнению родителей, дети, для лечения которых применялся Виск Актив Бальзам®, спали значительно лучше, чем дети из других групп (вазелиновое масло $p = 0,006$; плацебо $p < 0,001$). Существенных различий между применением вазелинового масла и отсутствием лечения не наблюдалось. Аналогичным образом, родители детей первой группы (Виск Актив Бальзам®) оценили свою возможность выспаться значительно выше, чем родители детей из других групп (вазелиновое масло ($p = 0,008$) и плацебо ($p < 0,001$)).

Комплексная оценка симптомов проводилась с использованием всех критериев опроса:

- частота кашля;
- степень выраженности кашля;
- заложенность носа;
- ринорея;
- детский сон;
- сон родителей.

Кроме того, в достоверном трехстороннем сравнении терапии ($p < 0,001$) Виск Актив Бальзам® был статистически значимо лучше, чем вазелиновое масло ($p = 0,03$) и отсутствие лечения ($p < 0,001$), тогда как вазелиновое масло было незначительно лучше, чем отсутствие лечения ($p = 0,08$).

Для адекватной оценки выраженности ночных симптомов родители подсчитывали, сколько раз они подходили к ребенку с момента, когда он заснул, и до момента пробуждения. В ночь перед исследованием родители подходили в среднем 4 раза (межквартильный диапазон 2–5); в течение следующей ночи они проверяли состояние ребенка около 3 раз (межквартильный диапазон 2–5). Существенных различий между группами лечения в отношении обеих ночей обнаружено не было.

Кроме того, был проведен дополнительный анализ полученных данных. В результате, во-первых, не было выявлено взаимосвязи между продолжительностью заболевания и эффективностью лечения. Во-вторых, оценивалась роль других видов терапии, использовавшихся во время болезни. Так, частота применения ацетаминофена была существенно выше в группе, использовавшей вазелиновое масло (36% детей), нежели в двух других группах (16% в группе препарата Виск Актив Бальзам® и 9% в группе контроля). Применение парацетамола распределилось следующим образом: 13% детей в группе вазелинового масла, 7% в группе препарата Виск Актив Бальзам® и 0% в контрольной группе ($p = 0,03$). Дополнительно средство от кашля и простуды потребовалось 9% из группы контроля, в то время как детям из двух других групп оно не потребовалось. Других значимых различий между группами по дополнительной терапии не было.

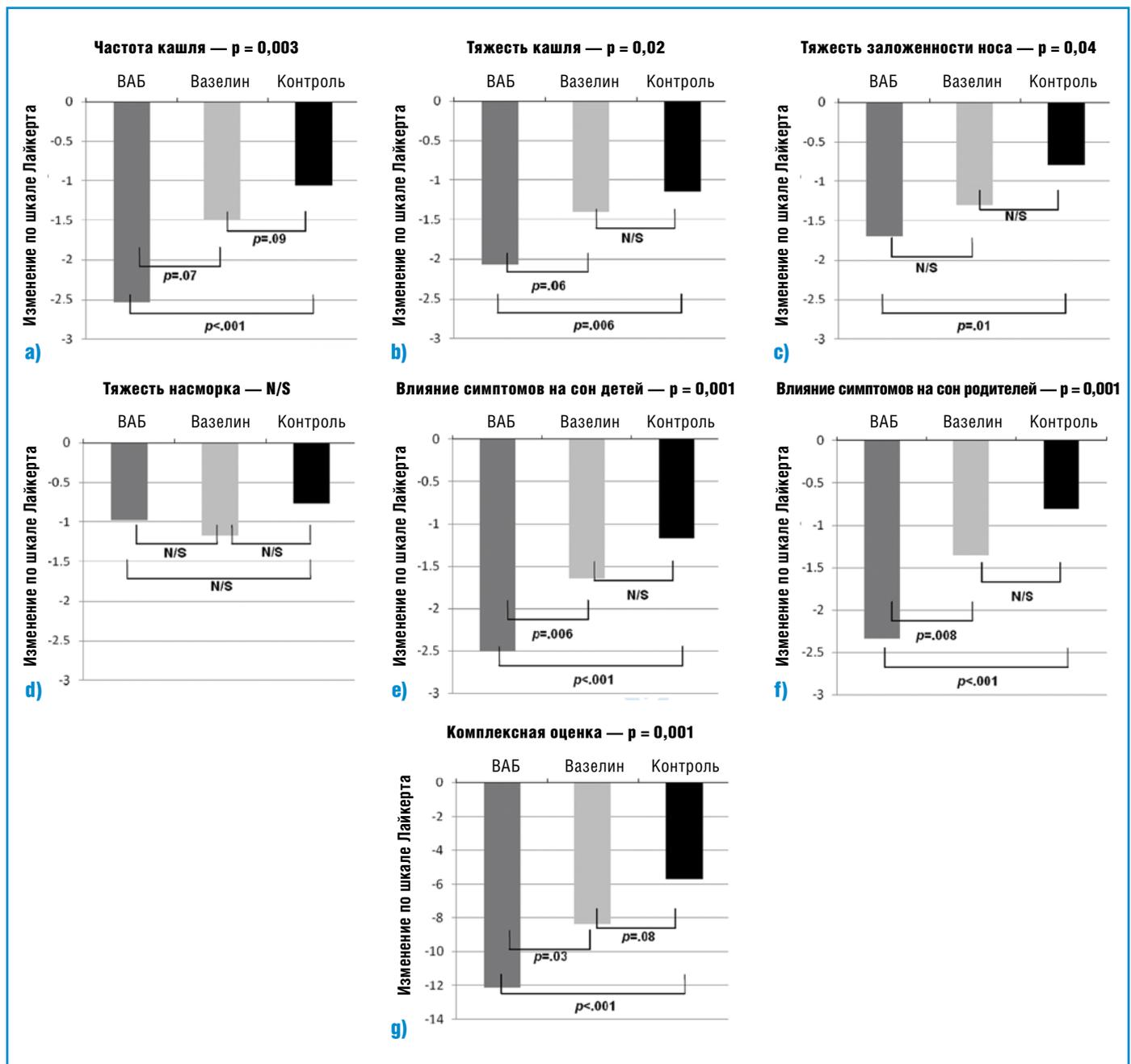


Рис. 2. Влияние препарата Викс Актив Бальзам® на симптомы ИВДП: а) частоту кашля; б) тяжесть кашля; в) тяжесть заложенности носа; д) тяжесть насморка; е) влияние на способность ребенка спать; ф) влияние на способность родителей спать и г) комплексную оценку симптомов (* p – значения в названиях на рисунке представляют собой 3-стороннее сравнение видов лечения; N/S – незначительно; ВАБ – препарат Викс Актив Бальзам®)

В группе препарата Викс Актив Бальзам® чаще встречались нежелательные реакции. Двадцать участников этой группы (46%) сообщили, как минимум, об одном нежелательном явлении в виде незначительного раздражения [16–17]. 28% участников из группы препарата Викс Актив Бальзам® сообщили о чувстве жжения кожи, 16% и 14% жаловались на жжение в глазах и области носа соответственно. В остальных группах подобных реакций не отмечалось ($p < 0,001$ для всех сравнений). Необходимо отметить, что дети, пожаловавшиеся на раздражение, не отличались от остальных относительно всех показателей, в том числе качества сна, что косвенно указывает на легкую степень реакции.

Все другие побочные эффекты встречались редко и не отличались между тремя группами исследования.

Обсуждение

Комбинация ароматических масел на вазелиновой основе применялась многими поколениями пациентов, и данное исследование показывает, что этот метод действительно эффективен для симптоматической терапии ночных симптомов ИВДП. По оценкам родителей, дети с ИВДП, которых натрали препаратом Викс Актив Бальзам®, значительно меньше страдали от ночного кашля, заложенности носа и нарушений сна, чем дети, применявшие вазелиновую мазь и плацебо.

Благоприятные эффекты ароматических соединений, вызывающих ощущение охлаждения, например, ментола, по всей видимости, связаны с воздействием на катионный канал TRPM8. Этот канал активируется ментолом и термическими раздражителями в диапазоне от прохладного до холодного. Иными словами, такие соединения, как ментол, вызывают ощущение

ние холода, действуя на термически чувствительный рецептор [18–19]. Вероятно, за счет этого ментол улучшает обонятельную функцию у взрослых с заложенностью носа [20] и у здоровых детей школьного возраста [21]. Вещества, содержащие ментол и/или камфору, снижают частоту дыхания и беспокойство у детей с острым бронхитом [22–23], уменьшают индуцированный кашель у здоровых взрослых людей [24] и улучшают мукоцилиарный клиренс у взрослых с хроническим бронхитом [25].

Способность препарата Викс Актив Бальзам® нормализовать сон заслуживает особого внимания. Ухудшение сна ребенка во время ИВДП нарушает дневную активность как самого ребенка, так и других членов семьи. Значительное преимущество, отмеченное в отношении сна у тех, кто входил в группу препарата Викс Актив Бальзам®, важно для всей семьи, так как сами родители зафиксировали улучшение собственного сна после натирания ребенка препаратом Викс Актив Бальзам®.

Улучшение сна родителей несомненно связано со сном ребенка, а механизм улучшения сна у детей с ИВДП после применения бальзама неясен. Вполне вероятно, что некоторые, если не все, эффекты связаны с облегчением симптомов заболевания. Не вполне понятно, существует ли какой-то другой механизм действия ароматических соединений. Тем не менее, польза для сна ребенка очевидна. Относительно частые побочные эффекты в виде небольшого раздражения носят, как правило, временный характер.

Можно добавить, что треть участников, а именно те, кто состоял в контрольной группе, были выведены из слепого метода. Кроме того, несмотря на все меры по скрытию от родителей информации о том, используют ли они у ребенка Викс Актив Бальзам® или вазелиновое масло, нельзя гарантировать точное следование деталям протокола исследования. Вероятно также, что родители детей, жаловавшихся на чувство жжения на коже, в носу или глазах, поняли, какое лечение получил их ребенок, даже если они следовали протоколу в соответствии с инструкцией. Далее следует отметить, что родители детей в группе вазелинового масла чаще давали им парацетамол. Объяснения могут быть связаны с различиями в течении болезни в этой группе лечения или различиями в практике родителей, но в начале исследования различий в тяжести симптомов по интересующим показателям не выявлялось. Что касается дополнительного лечения, то 9% родителей в контрольной группе признались, что дети принимали ночью лекарства от кашля и простуды, несмотря на инструкции. Это дает основания предполагать, что некоторые родители не довольствуются простым наблюдением за детьми или предоставлением поддерживающей терапии.

Дополнительным ограничением является то, что между двумя ночами исследования каждого ребенка посещал врач. Это может объяснить улучшение во всех группах, включая контрольную, так как родители могли быть уверены, что их ребенок заболел ИВДП, а не более тяжелой болезнью. Кроме того, положительную динамику во всех группах также можно отнести к естественному течению ИВДП. Субъективный опрос, который применялся в данном исследовании, также может рассматриваться как ограничение, но врачи и родители часто принимают решения на основе субъективной оценки тяжести симптомов, как утверждалось ранее [3, 26, 27].

Некоторые врачи проявляют осторожность в назначении препарата, содержащего камфору, учитывая связь между возможной токсичностью при приеме внутрь и нежелательными реакциями, например судорогами [28–32]. Исторически обусловленная озабоченность по поводу токсичности основана на приеме камфоры в виде жидкого препарата (камфорного масла) [13, 33] и недавно появившемся сообщении о судорогах, связанных с употреблением незаконно реализуемой камфоры [28]. В отличие от перорального приема, чрезкожное воздействие камфоры, которое происходит при использовании препарата Викс Актив Бальзам® в соответствии с указаниями по применению, сопровождается его слабым системным действием [34]. Серьезные побочные реакции, такие как

ВИКС

БРЕНД № 1 В МИРЕ
ПО ПРОДАЖАМ СРЕДСТВ
ОТ КАШЛЯ, ПРОСТУДЫ И
АЛЛЕРГИИ В 2012 ГОДУ¹

Для быстрого облегчения основных симптомов простуды и гриппа необходим комплексный подход в лечении и применение быстродействующих препаратов

По результатам исследований², 40 % пациентов, больных простудой, страдают от кашля. Учитывая этот факт, специалисты Викс разработали новый мультисимптомный препарат Викс Актив СимптоМакс Плюс³. Средство рекомендовано для взрослых и детей старше 12 лет.

40% больных ОРВИ
страдают от кашля

НОВИНКА

Викс Актив СимптоМакс Плюс это единственное⁴ средство, облегчающее 6 симптомов простуды и гриппа, а именно:

- температуру,
- боль в горле,
- боль в теле и конечностях,
- заложенность носа,
- головную боль,
- продуктивный кашель.



Линейка безрецептурных препаратов Викс Актив – это сочетание новейших разработок современной медицины, быстродействующих лекарственных компонентов и целебной силы природных средств.

Подробная информация
о препаратах Викс на сайте vicks.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

¹Euromonitor International Ltd. На основании данных о розничных продажах за 2012 г. в категории Средства от Кашля, Простуды и Аллергии.

²По итогам исследований, проведенных компанией Procter&Gamble в России в марте 2011 года в 9 странах (Россия, Бразилия, Индия, Мексика, Австралия, США, Германия, Польша, Франция) среди мужчин и женщин в возрасте от 18 лет.

³Парацетамол, фенилэфрин, гвайфенезин.

⁴Среди порошков для приготовления раствора, IMSHealth, октябрь 2013.

Реклама
ООО «Проктер энд Гэмбл Дистрибуторская Компания»,
Россия, 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 2 РУ № ЛП-001927

судороги, связанные с нанесением на кожу, как правило, встречаются у маленьких детей, которым Вискс Актив Бальзам® не рекомендован к применению [30, 35]. Для уменьшения беспокойства по поводу безопасного применения Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило использование камфоры в качестве эффективного противокашлевого средства, одновременно ограничив ее концентрацию в препаратах до 11% [36]. Ее содержание в препарате Вискс Актив Бальзам® составляет 4,8%. Хотя он рекомендуется только для наружного применения, считается, что при этой концентрации для появления токсического эффекта потребуется принять внутрь 20 мл, а 40 мл потенциально вызовут смертельный исход у ребенка до 6 лет [29].

В заключение следует отметить, что для родителей имеет значение появление эффективных методов лечения детей с кашлем и другими симптомами простуды. В то же время для врачей важно использование научно обоснованных методов лечения.

Так как эффективность многих широко доступных безрецептурных средств для лечения простуды подтверждена лишь ограниченным количеством данных, результаты данного исследования показывают, что Вискс Актив Бальзам® может помочь в терапии подобных заболеваний. Несмотря на побочные явления в виде незначительного раздражения, препарат обеспечивает облегчение симптомов у детей с ИВДП и позволяет улучшить сон, в том числе и их родителям. ■

Литература

1. Monto A. S. Epidemiology of viral respiratory infections // *Am J Med.* 2002; 112 (suppl 6 A): 4 S–12 S.
2. Paul I. M., Yoder K. E., Crowell K. R. et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents // *Pediatrics.* 2004; 114 (1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e85.
3. Paul I. M., Beiler J., McMonagle A., Shaffer M. L., Duda L., Berlin C. M. Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (12): 1140–1146.
4. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs // *Pediatrics.* 1997; 99 (6): 918–920.
5. Department of Child and Adolescent Health. Cough and Cold Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Young Children. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2001.
6. Chang A. B., Glomb W. B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2006; 129 (1 suppl): 260 S–283 S.
7. Shields M. D., Bush A., Everard M. L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children // *Thorax.* 2008; 63 (suppl 3): iii1–iii15.
8. Todd G. B. Notes on the eucalyptus oils presently used in medicine with a short history of the oils used during the last 10 years // *Glasgow Med J.* 1896; 46: 346.
9. Rosenberg A. Menthol, a replacement for cocaine as a local anesthetic in the nose and pharynx (in German) // *Berl Klin Wchnschr.* 1885; 22: 449.
10. Fox N. Effect of camphor, eucalyptol, and menthol on the vascular state of the mucous membrane // *Arch Otolaryngol.* 1927; 6 (2): 112–122.
11. Perrin M. A strong camphor ointment introduced in the nostrils of a young infant can have the same disadvantages as menthol (in French) // *Province Med.* 1912; 23: 145.
12. Dawson K. P., Abbott G. D., Allan J. Acute respiratory infection in childhood: a study of parental prescribing patterns and advice sources // *N Z Med J.* 1983; 96 (734): 481–482.
13. Camphor revisited: focus on toxicity. Committee on Drugs American Academy of Pediatrics // *Pediatrics.* 1994; 94 (1): 127–128.
14. Letter to Joel Schiffenbauer // Food and Drug Administration; [Accessed October 11, 2010]. Sep 6, 2007. P. 325–328. Available at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4323 b1-02-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4323%20b1-02-FDA.pdf).
15. Haver K., Hardy S. C., Weber T. M., Zurakowski D., Hartnick C. J. Validation of a pediatric cough questionnaire. Presented at: American Thoracic Society 2006 International Conference; San Diego, CA. May 19–24, 2006; Abstract 374.
16. Green B. G. Sensory characteristics of camphor // *J Invest Dermatol.* 1990; 94 (5): 662–666.
17. Green B. G. The sensory effects of l-menthol on human skin // *Somatosens Mot Res.* 1992; 9 (3): 235–244.
18. McKemy D. D., Neuhauser W. M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature.* 2002; 416 (6876): 52–58.
19. Patel T., Ishiuj Y., Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound // *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57 (5): 873–878.
20. Eccles R., Jawad M. S., Morris S. The effects of oral administration of (–)-menthol on nasal resistance to airflow and nasal sensation of airflow in subjects suffering from nasal congestion associated with the common cold // *J Pharm Pharmacol.* 1990; 42 (9): 652–654.
21. Kenia P., Houghton T., Beardsmore C. Does inhaling menthol affect nasal patency or cough? // *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43 (6): 532–537.
22. Berger H., Jarosch E., Madreiter H. Effect of Vaporub and petrolatum on frequency and amplitude of breathing in children with acute bronchitis // *J Int Med Res.* 1978; 6 (6): 483–486.
23. Berger H., Madreiter H., Jarosch E. Effect of Vaporub on the restlessness of children with acute bronchitis // *J Int Med Res.* 1978; 6 (6): 491–493.
24. Morice A. H., Marshall A. E., Higgins K. S., Grattan T. J. Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects // *Thorax.* 1994; 49 (10): 1024–1026. [PMC free article].
25. Hasani A., Pavia D., Toms N., Dilworth P., Agnew J. E. Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction // *J Altern Complement Med.* 2003; 9 (2): 243–249.
26. Taylor J. A., Novack A. H., Almquist J. R., Rogers J. E. Efficacy of cough suppressants in children // *J Pediatr.* 1993; 122 (5 pt 1): 799–802.
27. Hutton N., Wilson M. H., Mellits E. D. et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized, controlled clinical trial // *J Pediatr.* 1991; 118 (1): 125–130.
28. Khine H., Weiss D., Graber N., Hoffman R. S., Esteban-Cruciani N., Avner J. R. A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning // *Pediatrics.* 2009; 123 (5): 1269–1272.
29. Love J. N., Sammon M., Smereck J. Are one or two dangerous? Camphor exposure in toddlers // *J Emerg Med.* 2004; 27 (1): 49–54.
30. Shannon M., McElroy E. A., Liebelt E. L. Toxic seizures in children: case scenarios and treatment strategies // *Pediatr Emerg Care.* 2003; 19 (3): 206–210.
31. Gibson D. E., Moore G. P., Pfaff J. A. Camphor ingestion // *Am J Emerg Med.* 1989; 7 (1): 41–43.
32. Siegel E., Wason S. Camphor toxicity // *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33 (2): 375–379.
33. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs Camphor: who needs it? // *Pediatrics.* 1978; 62 (3): 404–406.
34. Martin D., Valdez J., Boren J., Mayersohn M. Dermal absorption of camphor, menthol, and methyl salicylate in humans // *J Clin Pharmacol.* 2004; 44 (10): 1151–1157.
35. Uc A., Bishop W. P., Sanders K. D. Camphor hepatotoxicity // *South Med J.* 2000; 93 (6): 596–598.
36. Food and Drug Administration Proposed rules: external analgesic drug products for over-the-counter human use; tentative final monograph // *Federal Register.* 1983; 48.

Статья впервые опубликована в: *Pediatrics* 2010; 126; 1092

Применение препарата **Мирамистин®** при лечении детей с острым назофарингитом

М. А. Хан¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Лян, кандидат медицинских наук
Е. Л. Вахова, кандидат медицинских наук, доцент
Н. А. Микитченко, кандидат медицинских наук
ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены клинические наблюдения и специальные исследования, проведенные у детей с острым назофарингитом, получавших лечение препаратом Мирамистин® технологиями физиотерапии. Отмечена эффективность предложенного метода лечения, характеризующаяся противовоспалительным, трофическим действием, нормализацией мукоцилиарного клиренса. На основании полученных результатов исследования разработаны оптимальные методики использования препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, острый назофарингит, острый синусит, фарингит.

Abstract. The article presents results of clinical observations and special research of children with acute nasopharyngitis treated by physiotherapy technologies with preparation Miramistin®. Proposed treatment method is effective, it is characterized by antiphlogistic, trophic action, normalization of mucociliary clearance. Optimal methods of research of using Miramistin® for treatment of children with acute nasopharyngitis were developed on the base of obtained results.

Keywords: children, viral infection, acute nasopharyngitis, acute sinusitis, pharyngitis.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой для здравоохранения в России вследствие высокой распространенности у детей [1]. ОРЗ представляют собой полиэтиологичную группу инфекций. Среди этиологических факторов у детей удельный вес вирусов составляет 65–90% [2–4]. Наиболее частыми бактериальными возбудителями, выявляемыми при ОРЗ у детей, являются *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*, *M. catarrhalis* [5]. Особенно высока роль бактериальной флоры в развитии осложнений и повторных респираторных заболеваний у часто болеющих детей [6].

У детей значительно чаще регистрируется осложненное течение острых респираторных заболеваний в виде воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, имеющих рецидивирующее течение.

В настоящее время лечение этих заболеваний эффективно при применении, прежде всего, антисептических средств в комплексе с симптоматическими препаратами [7, 8].

В последние годы широкое применение находит антисептик нового поколения — Мирамистин®, обладающий выраженной активностью в отношении целого ряда микробов — вирусов, бактерий, грибов. В настоящее время обычными способами введения раствора препарата Мирамистин® являются полоскания, промывания, орошения.

В комплексном лечении наряду с медикаментозной терапией успешно используются физические факторы [9–11].

Одной из актуальных проблем современной физиотерапии является развитие физиофармакотерапевтических технологий, позволяющих вводить лекарственные средства с помощью методов аппаратной физиотерапии [12].

Эффективным методом лечения заболеваний верхних дыхательных путей является аэрозольтерапия в виде ингаляций лекарственных веществ, имеющих более высокую химическую и физическую активность, чем обычные жидкие лекарства, вследствие увеличения суммарной поверхности дисперсной фазы.

Преимуществом лекарственного электрофореза является введение малых, но достаточно эффективных доз действующего вещества в наиболее химически активной форме — в виде ионов; пролонгированность действия; возможность введения вещества непосредственно в очаги воспаления, блокированные в результате нарушения локальной микроциркуляции.

Целью исследования являлось научное обоснование возможности применения раствора препарата Мирамистин® при остром назофарингите у детей с помощью технологий физиотерапии и повышение эффективности комплексного лечения.

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения и сравнительные исследования проведены у 60 детей с острым назофарингитом. Часть пациентов получали Мирамистин® путем эндоназального электрофореза (20 детей), вторая группа — ингаляции аэрозоля препарата Мирамистин® с помощью маски через небулайзер (20 детей), также была выделена группа пациентов, не получавших физиотерапевтического лечения с использованием препарата (20 детей — контрольная группа). Возраст детей составлял от 2 до 17 лет.

Эндоназальный электрофорез проводили по следующей методике. В обе ноздри вводятся марлевые турунды, обильно смоченные препаратом Мирамистин®. Их свободные концы укладываются поверх клеенки на верхней губе, а затем на них же располагают токопроводящую пластину, соединенную с анодом. Нижний край клеенки затягивают на токопроводящую пластину, с последующей фиксацией бинтом.

¹ Контактная информация: 5881871@mail.ru

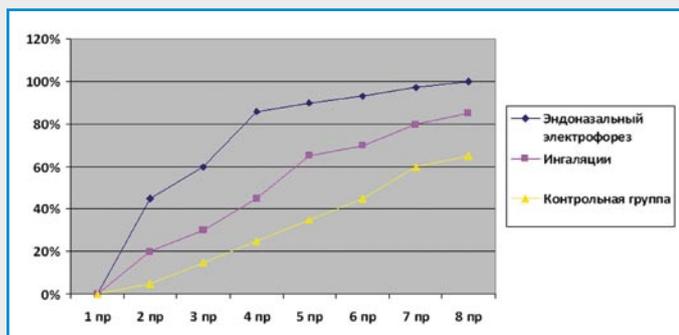


Рис. 1. Динамика отека слизистой носовых ходов у детей с острым назофарингитом (по данным риноскопии)

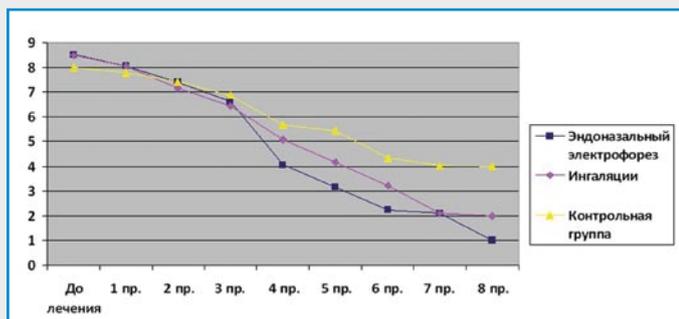


Рис. 2. Динамика выраженности заложенности носа у детей с острым назофарингитом

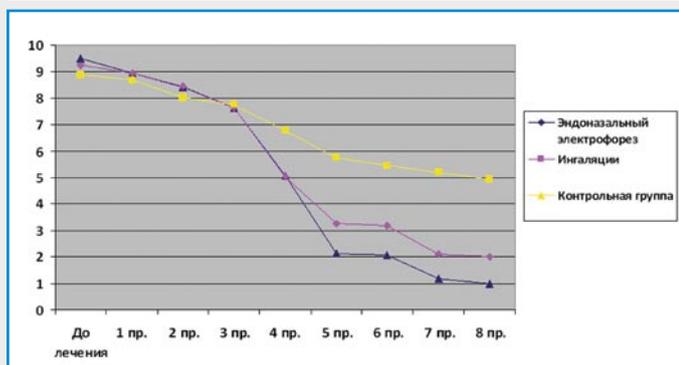


Рис. 3. Динамика выраженности отделяемого из носовых ходов у детей с острым назофарингитом

Второй электрод площадью 50–60 см² размещают на задней поверхности шеи (нижние шейные позвонки) и присоединяют к катоду. Силу тока в процессе курсового лечения постепенно повышают от 0,3 мА до 1 мА. Продолжительность процедуры составляет 8–10 минут, на курс назначается 8–10 ежедневных процедур.

Ингаляции крупно- или среднечастичного аэрозоля препарата Мирамистин® проводили с помощью загубника или маски, используя компрессорный или ультразвуковой небулайзер. Дыхание через рот и нос. Для проведения процедуры необходимо 3–4 мл препарата Мирамистин®. Ингаляции проводят ежедневно в течение 10 минут. Курс лечения составляет 8–10 ингаляций.

Оценка эффективности применения препарата Мирамистин® проводилась на основании данных динамического наблюдения, в соответствии с результатами различных методов исследования (общий анализ крови, риноскопия, фарингоскопия). Оценка динамики субъективных жалоб проводилась с использованием сенсорно-аналоговой шкалы (САШ), по 10-балльной системе, мониторинг артериального давления и ЧСС, уровень физического развития и физической подготовленности.

Исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Статистическая обработка результатов

исследования проводилась с использованием стандартных компьютерных программ Statistika 7.0 и SPSS 15.0.

Результаты и их обсуждение

До начала исследования 45 детей (75,0%) жаловались на плохое самочувствие, недомогание. У 24 детей (40,0%) явления ринита были осложнены симптомами катарального синусита: затрудненное носовое дыхание, тяжесть и боль в голове, в проекциях пазух. При риноскопии у 17 детей (28%) отмечалось слизистогнойное отделяемое из носа в среднем и нижнем носовых ходах, у 43 (72,0%) — слизистое, у 29 больных (48,0%) определялись гиперемия и отечность слизистой носовых ходов. При фарингоскопии наблюдалось покраснение слизистой оболочки глотки, стекание слизи по задней стенке глотки в 48,1% случаев. У детей наряду с насморком отмечались признаки острого фарингита, что сопровождалось першением в горле и сухим кашлем, в 55% случаев кашель имел приступообразный характер.

О наличии активности острого воспалительного процесса у большинства детей (75,0%) с острым назофарингитом, особенно осложненным катаральным синуситом, свидетельствовали лейкоцитоз до $11,08 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ у 19 (31,7%) детей, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в среднем до $16,2 \pm 1,45$ мм/час в 45,0% случаев.

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов заболевания у детей, получавших эндоназальный электрофорез препарата Мирамистин®, показал, что у большинства больных (60%) регресс клинических симптомов отмечался уже после 4-й процедуры — кашель стал мягче, реже, уменьшилась заложенность носа, улучшился отток и изменился характер носового секрета, улучшилось носовое дыхание. Отечность слизистой полости носа при риноскопии к середине курса эндоназального электрофореза препарата Мирамистин® сохранялась лишь у 4 детей (14%), к концу курса отечность полностью исчезла у всех больных. Под влиянием ингаляций препаратом Мирамистин® у половины детей уменьшение выраженности клинической симптоматики наблюдалась после 5-й процедуры, отечность слизистой носовых ходов сохранилась к концу лечения у двух детей. В контрольной группе положительная динамика клинических симптомов была менее выраженной и наступила в более поздние сроки (рис. 1).

Оценка динамики субъективных жалоб с использованием САШ показала, что к концу курса лечения у детей всех групп улучшились самочувствие, двигательная активность.

У 90% детей, получавших эндоназальный электрофорез, исчез кашель, заложенность носа снизилась по данным САШ с $8,50 \pm 0,157$ до $1,00 \pm 0,00$ балла, выделения из носовых ходов — с $9,50 \pm 0,135$ до $1,00 \pm 0,01$.

При применении ингаляций препаратом Мирамистин® кашель исчез у 75% больных, заложенность носа по САШ уменьшилась с $8,49 \pm 0,137$ до $2,00 \pm 0,0$, выделения из носовых ходов — с $9,25 \pm 0,155$ до $2,00 \pm 0,10$.

В группе контроля по САШ динамика выраженности заложенности носа и отделяемого из носа уменьшились с $7,99 \pm 0,207$ до $4,00 \pm 0,100$ и с $8,89 \pm 0,266$ до $4,92 \pm 0,140$ соответственно (рис. 2, 3).

В ответ на курсовое воздействие эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин® выявлена нормализация показателей периферической крови, характеризующих наличие воспалительного процесса.

Мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений выявил отклонения указанных параметров у детей всех групп в пределах физиологических колебаний.

Данные повторного изучения функционального состояния мышечной системы у всех детей с назофарингитом после выздоровления свидетельствовали о положительной динамике скоростно-силовых показателей физической подготовленности (прыжок в длину с места, динамометрия).

Комплексная оценка эффективности физиофармакотерапевтических методов показала высокую терапевтическую эффективность технологий физиотерапии — эндоназального электрофореза препаратом Мирамистин® (90,0%) и ингаляций препаратом Мирамистин® (85,0%), что достоверно выше, чем в контрольной группе (71,0%, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований научно обоснована возможность применения раствора препарата Мирамистин® методами эндоназального электрофореза и ингаляции.

Установлена более высокая терапевтическая эффективность введения раствора препарата Мирамистин® с помощью технологий физиотерапии.

Выявлено выраженное противовоспалительное действие эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин®, благоприятное влияние на клиническую симптоматику острого назофарингита, показатели периферической крови, сроки выздоровления.

Установлена целесообразность включения эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин® в комплексное лечение детей с острым назофарингитом, в том числе осложненным катаральным синуситом.

Высокая эффективность, отсутствие побочных реакций, наличие отечественного препарата Мирамистин® расширяют спектр физиофармакотерапевтических методов в педиатрии и позволяют рекомендовать для применения в различных детских учреждениях системы здравоохранения (поликлиника, больница, санаторий, центр медицинской реабилитации) и образования (школы здоровья, оздоровительные лагеря, детские сады). ■

Литература

1. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. 2011, т. 90, № 1, с. 102–106.
2. Таточенко В.К. Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуностимуляция? // Вопросы современной педиатрии. 2004, т. 3, № 2, с. 35–42.
3. Cohen R., Just J., Koskas M. et al. Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements? // Archives de pediatrie. 2005, 12, 183–190.
4. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин, Кешишян Е.С., Блинова О.В., Быстрова О.В. Острые респираторные заболевания у детей (Пособие для врачей) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008, № 3, с. 1–36.
5. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // Лечащий Врач. 2011, № 3, с. 58–64.
6. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей // Пед. фармакология. 2007, № 4 (2), с. 48–52.
7. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2012, 91 (5): 67–73.
8. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002. 390 с.
9. Хан М.А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2012, № 4, с. 53–56.
10. Хан М.А., Хоруженко О.В., Вахова Е.Л. Физические факторы в терапии острого риносинусита у детей // Вестник восстановительной медицины. 2012, № 6, с. 59–62.
11. Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А. Применение элиминационной терапии в комплексном лечении риносинуситов у детей // Педиатрия. 2012, № 2, с. 62–66.
12. Улащик В.С. Физиофармакотерапия как направление в лечении, профилактике и реабилитации // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013, № 3, с. 3–10.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

10-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА «ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2014»

7–8 февраля, Москва, ул. Русаковская 24, гостиница «Холидей Инн, Москва, Сокольники»
E-mail: vc@paininfo.ru
www.vein.paininfo.ru

XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка-2014»
14–16 февраля 2014 года г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, Центр международной торговли, 4 –й подъезд
www.pediatr-russia.ru

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

18–19 февраля, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

МАРТ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

12–13 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ X МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

27–29 марта, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ

XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы можете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ

**Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора И. М. Воронцова
ФПК И ПП на 2014 год**

Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2, (812) 295-14-04

Зав. кафедрой д. м. н., профессор

Новик Геннадий Айзикович

№	Наименование циклов	Слушатели	Вид обучения	Дата проведения
Детская кардиология и ревматология				
1	Детская кардиология*	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	13.01–08.02
2	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	13.01– 26.04
3	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	13.01–26.04
4	Ревматология детского возраста**	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	17.03–12.04
5	Детская кардиология**	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	17.03–12.04
6	Детская кардиология*	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	08.09–04.10
7	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	08.09–20.12
8	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	08.09–20.12
9	Ревматология детского возраста**	Детские кардиологи. Ревматологи	ОУ-серт	10.11–06.12
10	Детская кардиология**	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	10.11–06.12
Педиатрия				
1	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	16.01–10.04 (прерывистый)
2	Педиатрия	Педиатры	ОУ-серт	12.05–21.06
3	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	19.05–14.06
4	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	18.09–11.12 (прерывистый)
Нефрология				
1	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	13.01–08.0
2	Нефрология	Педиатры	ПП	13.01–26.04.
3	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	17.02–17.03
4	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	12.05–07.06
5	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	08.09–04.10
6	Нефрология	Педиатры	ПП	08.09–20.12
7	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	06.10–01.11
8	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	17.11–13.12

Примечания:

* в указанных циклах больше внимания будет уделено проблемам нарушения ритма сердца.

** циклы детской кардиологии и ревматологии проводятся параллельно. Можно присутствовать на любых занятиях. Сертификат продляется только по одной специальности.

ПП — профессиональная подготовка; ОУ — общее усовершенствование.

Новые сервисы для врачей

БЫСТРО и УДОБНО

Вы можете выбрать более удобные условия подписки на портале www.lvrach.ru:



версии журнала

- печатная версия;
- PDF версия;
- приложение для iOS;
- приложение для Android.

www.lvrach.ru/subscribe/



Google play

способ оплаты

- квитанция;
- электронные платежи (банковскими картами, электронными деньгами, бонусами*);
- счет (для корпоративных клиентов).

*При оплате подписки картой Сбербанка - 5% СПАСИБО от «Открытых систем» и еще 0,5% СПАСИБО от Сбербанка

VISA



Яндекс Деньги



ROBOX

WebMoney



способ доставки

- почтовая;
- курьерская;
- электронная;
- для стран СНГ;
- корпоративная;
- скретч-карта.

Реклама 16+

Medical Journal
Лечащий Врач

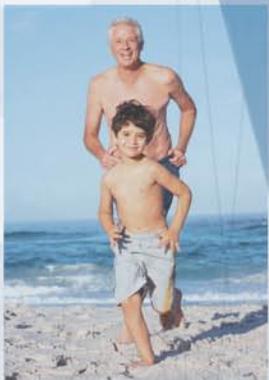
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

www.lvrach.ru

По вопросам обращаться:
Сергеева Катерина +7 (495) 725 47 80
esergeeva@osp.ru



Полный цикл производства
лекарственных средств в России



Синергизм М-холиноблокатора (ипратропия бромид) и β_2 -адреномиметика (фенотерол) обеспечивает*:

- Эффективность при обструктивном синдроме различной этиологии
- Немедленный и длительный эффект у детей и взрослых
- Возможность подбора индивидуальной дозы при минимальном риске побочных эффектов

1. Сочетание м-холиноблокатора и β_2 -адреномиметика обеспечивает широту терапевтического действия*
2. Значительное улучшение функции легких отмечается уже через 15 минут после начала применения
Ипратропиума-натив, максимальный эффект достигается через 1-2 часа и продолжается до 6 часов*

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата.
Инструкция по медицинскому применению препарата Ипратерол-натив доступна на сайте www.nativa.pro
Может использоваться с любыми типами небулайзеров

Для получения дополнительной информации обращайтесь в: ООО «Натива», 123001, г.Москва, Ермолаевский переулок, дом 25.
Тел./Факс: +7 (495) 644 00 59, +7 (495) 502 16 43 info@nativa.pro, www.nativa.pro

ИПРАТЕРОЛ-НАТИВ

Ипратропия бромид 0,25 мг/мл + фенотерол 0,5 мг/мл. Раствор для ингаляций

Отличная широта¹
Необходимая долгота²

