

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

№ 1 – 2012

Ранняя диагностика колоректального рака

Принципы лечения наследственного ангиоотека

Воспалительная патология глотки у детей

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей у женщин:
особенности терапии

Тема номера: ПОЛЛИНОЗ



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь людям с ограниченными возможностями улучшить качество жизни.



РЕПЛАГАЛ™ (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



ЭЛАПРАЗА™ (идурсульфаз):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



ФИРАЗИР™ (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

Представительство компании в России: «Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед» (Великобритания), 121099, Москва, Смоленская пл, 3.

Тел. +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00. www.Shire.com



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ
ЗДОРОВЬЕ

№ 1 – 2012

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



Ранняя диагностика колоректального рака

Принципы лечения наследственного ангиоотека

Воспалительная патология глотки у детей

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей у женщин: особенности терапии

Тема номера: ПОЛЛИНОЗ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.Н. Денисов (главный редактор, академик РАМН, профессор)

Б.В. Агафонов (зам. главного редактора, Москва)

А.А. Стремоухов (зам. главного редактора, Москва)

Н.В. Толпий (ответственный секретарь)

Г.Е. Ройтберг (Москва)

Г.П. Арешев (Москва)

Г.И. Нечаева (Омск)

Б.Л. Мовшович (Самара)

О.П. Щепин (Москва)

М.С. Доценко (С.-Петербург)

О.Ю. Кузнецова (С.-Петербург)

О.М. Лесняк (Екатеринбург)

Г.В. Шавкута (Ростов-на-Дону)

Г.И. Лысенко (Киев)

А.П. Байда (Ставрополь)

Л.М. Житникова (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Черниенко (Москва)

А.В. Шабров (С.-Петербург)

А.А. Абдуллаев (Махачкала)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Е.В. Панфилова (Томск)

П.Г. Петрова (Якутск)

И.В. Юбрина (С.-Петербург)

Ю.А. Коротков (Москва)

В.П. Сажин (Тульская обл.)

С.А. Чорбинская (Москва)

Ю.М. Комаров (Москва)

Т.А. Протопопова (Москва)

С.А. Бабанов (Самара)

О.В. Андреева (Москва)

А.А. Джумагазиев (Астрахань)

О.Н. Сигитова (Казань)

Т.В. Зауольникова (Москва)

Е.В. Казакевич (Архангельск)

Т.В. Болотнова (Тюмень)

Н. Нармухамедова (Ташкент)

А. Юргутис (Клайпеда)

Н.Н. Шевцова (Московская обл.)

Н.В. Суслонина (Челябинск)

Н.Н. Симонова (Москва)

В.И. Стародубов (Москва)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

А. Синичкин – исполнительный директор проекта

Н. Маркотенко – руководитель проекта
(nikitina1404@yandex.ru)

О. Парпара – шеф-редактор

А. Князева – выпускающий редактор

И. Каширина – медицинский редактор

А. Лозовская – журналист

И. Смирнов – журналист

Т. Афонькин – дизайнер

Е. Самойлова – корректор

Т. Кудрешова – подписка и распространение
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес редакции:

127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515

Тел.: (495) 234-07-34 www.webmed.ru

Тираж 20 000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник семейной медицины» и письменное разрешение редакции обязательны.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №77-18324 от 21 сентября 2004 г.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ СЕГОДНЯ

Здоровье в законе.

Отрасль обсуждает положения Федерального закона
«Об основах охраны здоровья граждан в РФ»..... 2

А.И. ПАРФЕНОВ, С.И. ПРИЛЕПСКАЯ

Активное выявление и ранняя диагностика
колоректального рака в Москве.

Первые итоги и дальнейшие задачи..... 4

Медицинские новости..... 7

ТЕМА НОМЕРА: ПОЛЛИНОЗ

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК, А.Ю. НАСУНОВА

Поллинозы: современный взгляд на проблему..... 10

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Л.А. ГОРЯЧКИНА, О.С. ДРОБИК

Наследственный ангиоотек: клиника, диагностика,
лечение..... 18

Д.В. БИТЕЕВА

Аспириновая бронхиальная астма в практике врача-
аллерголога..... 24

Д.С. ФОМИНА, Л.А. ГОРЯЧКИНА

Сывороточная болезнь – современные аспекты
проблемы..... 30

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Л.М. ЖИТНИКОВА

Этиотропная противовирусная терапия – обязательный
компонент лечения гриппа и ОРВИ..... 34

Е.Ю. РАДЦИГ

Опыт применения препаратов растительного
происхождения в лечении и профилактике
воспалительной патологии глотки у детей..... 46

ГИНЕКОЛОГИЯ

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА

Особенности терапии рецидивирующих
инфекций мочевыводящих путей у женщин
в возрастном аспекте..... 52

В.Е. БАЛАН, Л.А. КОВАЛЕВА

Новое в терапии урогенитальной атрофии
у женщин..... 56

Л.М. ЖИТНИКОВА

Доброкачественные заболевания молочных желез
в практике семейного врача.

Причины, диагностика, возможности терапии..... 62

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.Б. КОВАЛЕВ

Применение Фосфоглива при печеночной
энцефалопатии..... 70

ФОРУМ (КОНФЕРЕНЦИИ, ВЫСТАВКИ, СЕМИНАРЫ)

Е.В. ВЕРБИЦКИЙ, Д.П. ХАРАКОЗ

Сон и физиология: на пороге новых открытий..... 78

Здоровье в законе

1 января 2012 г. вступил в силу Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011, заменивший ряд нормативно-правовых актов, действовавших ранее, в частности «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.1993. К сожалению, новый закон вызывает немало вопросов как у врачей, так и у пациентов, и внедрение новых правовых норм в клиническую практику медицинских организаций сопровождается рядом сложностей, что не может не вызвать общественного резонанса. Обсуждению основных положений нового закона было посвящено первое заседание пресс-клуба «Здоровая тема», организованное коммуникационным агентством AG Loyalty и прошедшее в Москве 15 марта 2012 г. Свои мнения по поводу нового закона в рамках заседания пресс-клуба высказали юрист, д.м.н., профессор, сопредседатель Комитета экспертизы Национальной медицинской палаты, член Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре Алексей Анатольевич СТАРЧЕНКО; врач-кардиолог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Антон Владимирович РОДИОНОВ и к.м.н., хирург-онколог поликлиники № 53 г. Москвы Георгий Комунариевич КУРДАГИЯ.

Гости клуба в своих выступлениях коснулись проблем нового законодательства как с позиций работников медицинских организаций – специалистов, призванных осуществлять деятельность в сфере охраны здоровья граждан, так и с точки зрения граждан – пациентов медицинских учреждений, здоровье которых должен охранять принятый закон.

Сопредседатель Комитета экспертизы Национальной медицинской палаты, член Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, профессор, д.м.н. А.А. СТАРЧЕНКО представил интересы пациентов. Врач-кардиолог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.В. РОДИОНОВ озвучил позицию сотрудника крупного федерального ЛПУ. Г.К. КУРДАГИЯ, хирург-онколог поликлиники № 53 г. Москвы, рассказал собравшимся о том, как новый закон выглядит с точки зрения специалиста, работающего в одной из российских городских поликлиник, включенных в программу ОМС. Таким образом, собравшиеся на заседании пресс-

клуба «Здоровая тема» получили возможность посмотреть на проблемы, обусловленные принятием нового закона, с разных точек зрения.

Первым вопросом, поднятым в ходе заседания пресс-клуба, стал анализ основных положений нового и ранее действовавшего законов. «Никаких глобальных различий между старым и новым законом нет. Нет в новой версии и ничего соответствующего современным реалиям», – констатировал профессор А.А. Старченко.

А.В. Родионов отметил, что многие положения вступившего в силу документа повторяют те нормы, согласно которым здравоохранение работало последние 18 лет. Появились, конечно, новации, в частности, пункт, согласно которому забота о собственном здоровье является обязанностью пациента. По мнению А.В. Родионова, функционированию недавно принятого нового закона мешает отсутствие базы подзаконных актов, которая, возможно, появится в обозримом будущем.

Прогноз, как будет работать новый закон в ближайшие несколько лет, пока строить преждевременно. По словам профессора А.А. Старченко, и закон «Об обязательном медицинском страховании», вступивший в силу год назад, и но-

вый документ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» являются «антирыночными», что выглядит по меньшей мере странно сейчас, в период, когда наша страна готовится к вступлению в ВТО. Как известно, со вступлением в силу новых законов появилось понятие «объемы медицинской помощи», означающее, что страховая компания не должна оплачивать лечебные или диагностические мероприятия сверх определенного лимита. Более того, компания, перечислившая средства за «переработку», сама будет подвергнута штрафным санкциям. Получается, что права выбора ЛПУ и врача, о котором так много говорили представители Минздравсоцразвития России, у пациента в действительности нет: в отсутствие экономической заинтересованности ни один врач не станет принимать «внеплановых» больных – пациентов, которые не вписались в установленные территориальным фондом объемы работы. Более того, ЛПУ перестанет быть выгодно повышать качество оказываемых услуг, поскольку увеличение количества пациентов, которые хотели бы прикрепиться к конкретной поликлинике, не приведет к увеличению количества денег в бюджете учреждения. Таким своеобразным способом Минздрав-

соцразвития России планирует поддержать «непопулярные» ЛПУ, пациенты которых предпочитают лечиться в других поликлиниках.

Гости пресс-клуба акцентировали внимание собравшихся на проблеме критериев качества оказания медицинской помощи. Очевидно, что в отсутствие однозначного и документально зафиксированного понятия «качественная медицинская помощь» невозможно говорить и о помощи некачественной. Проблема заключается в том, что критерии качества, согласно новому закону, начнут применяться на практике не раньше 2015 г. Если добавить к этому, что порядки и стандарты оказания медицинской помощи вступят в силу с 1 января 2013 г., то получается, что, согласно действующему законодательству, в течение 2012 г. врачи подвергаются искушению лечить «по собственному разумению», причем упрекнуть их в некачественной работе будет невозможно, поскольку критерии качества оказания медицинской помощи начнут работать еще позже, чем стандарты ее оказания. Справедливости ради нужно отметить, что другие статьи нового федерального закона явно и неявно подразумевают, что врачи по-прежнему обязаны пользоваться стандартами оказания медицинской помощи, однако, как подчеркнул профессор А.А. Старченко, поверхностное прочтение нового документа может создать у врача иллюзию вседозволенности.

А.В. Родионов выступил с критикой существующей практики применения стандартов оказания медицинской помощи. С одной стороны, ни для кого не секрет, что стандарты существовали, существуют и будут существовать в медицине, поскольку они и защищают пациента, и облегчают работу врача, ведь последний чаще всего сталкивается с типичными клиническими ситуациями. Однако каждый пациент уникален, и жесткие рамки, требующие решения медицинской комиссии для назначения любого вмешательства, не включенного в стандарт (именно такая норма прописана в новом законе), ставят врача в очень сложные условия. Теперь, чтобы назначить любое исследование, не входящее в утвержденный перечень, требуется написать отдельную бумагу, заверить ее у руководства, передать в медицинскую комиссию и т.д. Ситуация осложняется еще и тем, что

многие используемые сегодня стандарты создавались 10, 20 и более лет тому назад, и, например, многие препараты, входящие в официальные стандарты, давно отошли в область истории медицины. Г.К. Курдагия также прокомментировал ситуацию с точки зрения практикующего врача обыкновенной районной поликлиники, отметив низкую медицинскую грамотность населения и недостаточную эффективность и интенсивность существующих программ профилактики.

Отдельной проблемой внедрения стандартов в клиническую практику является однозначно прописанная в бумагах кратность исследований и вмешательств, при этом одни пациенты будут вынуждены проходить ненужные диагностические процедуры, а другие не смогут получить необходимую диагностику или лечение, по крайней мере – бесплатно и без привлечения врачебной комиссии.

Тема оказания платных медицинских услуг в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения поднималась неоднократно. Профессор А.А. Старченко отметил, что является противником данной практики, поскольку, по его мнению, собственник должен финансировать данные учреждения в полном объеме, тем более сейчас, когда много и часто говорится о многомиллиардных вложениях в здравоохранение на федеральном уровне. В новом законе фигурирует норма о платных услугах, предполагающая, что пациент может в добровольном порядке оплатить оказываемую ему медицинскую помощь. При этом теоретически помощь, оказываемая за деньги, не должна ничем отличаться от бесплатной, практически же очередь на бесплатную компьютерную или магнитно-резонансную томографию может составлять несколько месяцев, оплата же данной услуги во много раз сократит срок ожидания. Конечно, такой подход является достаточно сомнительным с этической точки зрения. Теоретически выходом из сложившейся ситуации мог бы стать полный отказ от оказания платных услуг в государственных ЛПУ, однако в соответствии с новым законом определенные сложности возникают и с платными поликлиниками и больницами. Теперь, согласно новому закону, медицинская помощь, выходящая за рамки программы государственных



Профессор А.А. Старченко



Доцент А.В. Родионов

гарантий оказания бесплатной медицинской помощи, оказывается вне стандартов. Другими словами, пациенты, обращающиеся в коммерческие ЛПУ, оказываются совершенно беззащитны: врачам коммерческих учреждений теперь невозможно поставить в вину, что пациента лечили не по стандартам.

Обсуждались в ходе заседания и другие аспекты нового закона «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», в частности, норма о врачебной тайне, распространяющаяся теперь также на умерших пациентов и делающая фактически незаконной выдачу справок и заключений о смерти – документов, без которых невозможно похоронить покойного.

В целом гости пресс-клуба «Здоровая тема» согласились с тем, что новый закон еще достаточно сырой и в ближайшие несколько лет, скорее, осложнит работу врачей. «Закон не уважает ни исполнителя медицинской услуги – рядового врача, поскольку не дает ему правил, в соответствии с которыми необходимо работать, ни пациента – потребителя услуги, потому что последний сам не знает, что он потребляет», – отметил профессор А.А. Старченко. 

Активное выявление и ранняя диагностика колоректального рака в Москве. Первые итоги и дальнейшие задачи

**А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹; С.И. Прилепская²,
врач-гастроэнтеролог**

¹ Отдел патологии кишечника ЦНИИ гастроэнтерологии

² КДП № 121 ЮЗАО г. Москвы

Колоректальный рак (КРР) в структуре онкологических заболеваний занимает второе место по смертности и третье место по частоте как у мужчин (после рака легких и предстательной железы), так и у женщин (после рака легких и молочной железы). Его распространенность в США – 61,2 на 100 тыс. мужчин и 44,5 на 100 тыс. женщин.

Большинство колоректальных опухолей развивается из аденоматозных полипов. Установлено, что время озлокачествления полипов составляет по меньшей мере 5 лет, в среднем – от 10 до 15 лет (1). Следовательно, успех в борьбе с КРР обусловлен ранним выявлением и своевременным удалением полипов.

Раннее выявление возможно лишь посредством массового скрининга популяции с повышенным риском КРР даже при отсутствии каких-либо жалоб и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Установлено уменьшение летальности от КРР на 33% при использовании скрининговой программы, основанной на выявлении скрытой крови в кале (2). Основным недостатком анализа кала на скрытую кровь – большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Наиболее чувствительным методом скрининга на наличие полипов толстой кишки и рака является колоноскопия – частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов очень низка. Эффективным средством снижения частоты КРР и смертности от него может стать скрининг с использованием всей толстой кишки

(3, 4). Учитывая высокую стоимость колоноскопии, ВОЗ предлагает проводить это исследование только группам населения, имеющим высокий риск развития КРР. При проведении скрининга среди лиц группы среднего риска развития КРР у 0,5–1% при колоноскопии удается выявить КРР, у 5–10% – полипы с дисплазией, которые подлежат удалению.

Риски развития КРР

Риск развития КРР связан с возрастом и резко увеличивается после 50 лет.

К группе повышенного риска развития КРР относятся следующие факторы:

- семейный аденоматозный полипоз (САП);
- наследственный неполипозный КРР (ННКРР), или синдром Линча.

САП представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание, характеризующееся появлением нескольких сотен аденоматозных полипов в толстой кишке, при котором почти обязательно развивается КРР. ННКРР – также аутосомно-доминантное наследственное заболевание и представляет собой наиболее часто встречающуюся форму синдромного семейного КРР.

Группы риска КРР:

- средний риск:
 - возраст 50 лет и более;
- умеренный риск:
 - одиночный небольшой (менее 1 см) аденоматозный полип – после удаления относится к группе среднего риска;

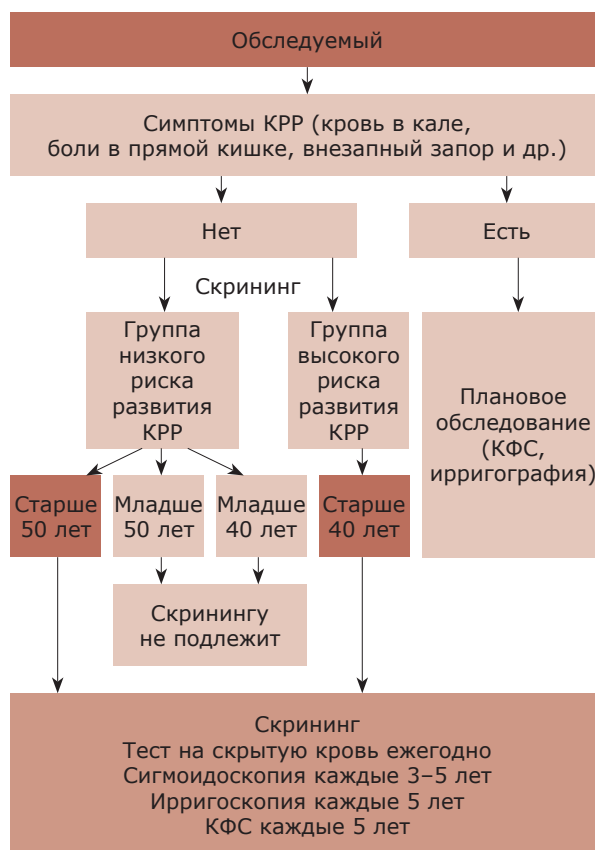
- одиночный большой (1 см и более) аденоматозный полип или множественные аденоматозные полипы;
- КРР в анамнезе;
- КРР у родственника первой степени родства в возрасте до 60 лет или у двух и более родственников первой степени родства в любом возрасте;
- высокий риск:
 - хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК), САП, ННКРР.

Принципы скрининга КРР

В медицине под скринингом (от англ. screening – просеивание) понимают проведение простых и безопасных исследований больших групп населения с целью выделения групп риска развития той или иной патологии. На рисунке 1 показан алгоритм скрининга КРР.

Пациенты с клиническими симптомами КРР не подлежат скринингу, а должны быть обследованы в соответствии с подозреваемым заболеванием. Врач должен рекомендовать дальнейшее обследование толстой кишки после положительного результата скринингового теста.

На основании расчетов, сделанных исходя из численности населения округов г. Москвы и количества населения старше 50 лет, проведение исследования кала на скрытую кровь будет необходимо 2 691 018 человек; в колоноскопии будут нуждаться лица с высоким риском КРР – 300 593 человек, а также лица со средним риском КРР, у которых обнаружена скрытая кровь в кале ($\approx 25\%$), – 597 606 человек. Всего в колоноскопии будут нуждаться 898 199 человек (табл. 1).



КФС – колонофиброскопия.

Рис. 1. Алгоритм скрининга колоректального рака (КРР)

Таблица 1. Общие данные о численности населения округов г. Москвы и количестве населения старше 50 лет

Округ	Численность взрослого населения, чел.	Численность населения старше 50 лет, чел.
Центральный	553 800	196 096
Северный	937 033	374 813
Северо-Восточный	1 002 801	401 120
Восточный	1 441 836	514 352
Юго-Восточный	893 724	468 311
Южный	1 345 006	578 352
Юго-Западный	1 019 123	391 137
Западный	891 210	356 072
Северо-Западный	672 200	197 135
Зеленоград	189 482	79 792
Всего	8 946 215	3 557 180

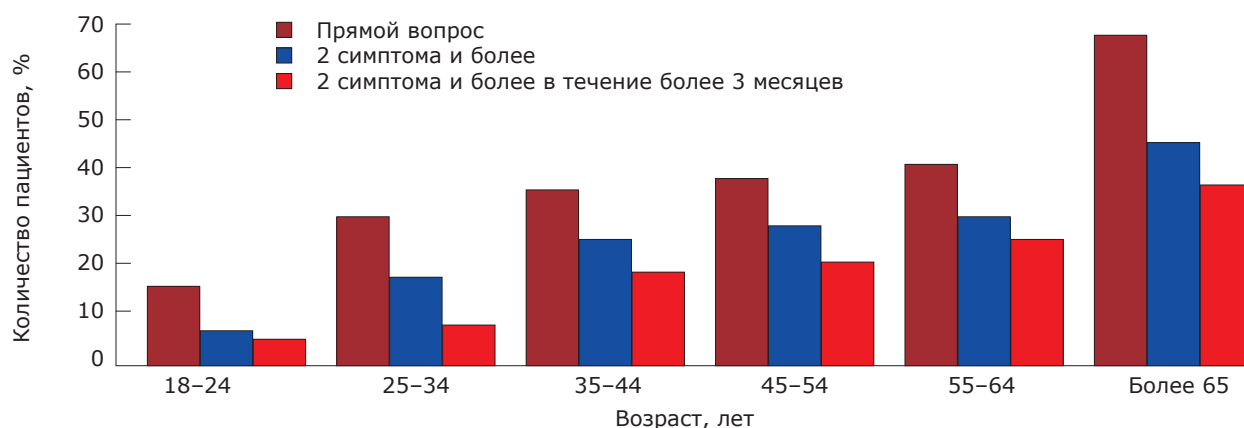


Рис. 2. Частота запоров в разных возрастных группах

Цели и задачи скрининга

Цели скрининга:

- снижение смертности от КРП путем скрининга групп повышенного риска;
- профилактика и уменьшение распространенности КРП путем раннего выявления аденоматозных колоректальных полипов и организации диспансерного наблюдения за лицами с предраковыми заболеваниями толстой кишки в лечебно-профилактических учреждениях.

Задачи скрининга:

- подготовка списков взрослого населения г. Москвы, подлежащего скринингу;
- привлечение взрослого населения к проктологическому обследованию с колоноскопией в подведомственных ДЗ ЛПУ;
- статистическая обработка результатов скрининга;
- организация лечения больных с выявленными КРП и полипами толстой кишки;
- организация диспансерного наблюдения за больными с выявленными заболеваниями толстой кишки.

Ожидаемый результат скрининга КРП

После реализации скрининговой программы выявления КРП в Москве, которая, по расчетам, должна охватить 2 691 018 человек, предполагается достичь следующих результатов:

- создать объективную эпидемиологическую картину заболеваемости КРП и предраковыми заболеваниями толстой кишки в г. Москве;
- снизить распространенность КРП;
- снизить смертность от КРП и инвалидизацию по этому заболеванию;
- выявить КРП у 1% (26 691 человек), а у 10% (266 910 человек) – предраковые заболевания (аденоматозные полипы) толстой кишки, подлежащие удалению.

Кроме того, динамическое наблюдение за обследованным населением на протяжении последующих 10 лет позволит убедиться в чрезвычайно низком уровне заболеваемости КРП и резком снижении частоты КРП III–IV стадии.

Нами проведено проспективное исследование в Юго-Западном административном округе г. Москвы. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведено анкетирование 1200 человек по вы-

борным спискам (по 100 человек обоего пола в каждой возрастной декаде: 18–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65 и более лет). На рисунке 2 показана частота запоров в разных возрастных группах.

На втором этапе были проведены проктологическое исследование и колоноскопия (с биопсией по показаниям) у лиц с выявленными запорами и/или имеющих симптомы тревоги. Эндоскопическое обследование было показано 300 больным. Согласились пройти обследование 222 человека (74%). По результатам проведенного исследования, при колоноскопии у 222 больных были выявлены следующие заболевания: выраженный геморрой – у 67,6%, дивертикулы толстой кишки – у 16,2%, полипы толстой кишки – у 10,8%, КРП – у 4,5% пациентов. Таким образом, у 15,3% из 222 обследованных больных, страдающих запорами, а также имеющих симптомы тревоги (кровь в стуле, немотивированное похудение, лихорадка неясного генеза, отягощенная наследственность), обнаружен рак толстой кишки (4,5%) и полипы толстой кишки (10,8%), то есть предраковое заболевание.

Заключение

Врачам лечебно-профилактических учреждений с целью повышения эффективности диагностики КРП и предраковых заболеваний толстой кишки необходимо в обязательном порядке проводить колоноскопию всем больным, обращающимся за медицинской помощью по поводу запоров и симптомов тревоги (кровь в стуле, немотивированное похудение, лихорадка неясного генеза, отягощенная наследственность). 

Литература

1. Muto T., Bussey H. Jr., Morson B.C. The evaluation of cancer of colon and rectum // *Cancer*. 1975. Vol. 36. P. 2251–2270.
2. Simon J.B. Colonic polyps, cancer and fecal occult blood // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 118. P. 71–72.
3. Rensohoff D.F., Lang C.A. Using colonoscopy to screen for colorectal cancer // *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. P. 1767–1768.
4. Lieberman D.A., Smith F.W. Screening for colon malignancy with colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 1991. Vol. 86. P. 946–951.

Лекарственные взаимодействия: клиническое значение и терапевтический эффект

В Москве прошел Всероссийский интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням. В рамках конгресса под руководством академика РАМН, профессора, д.м.н., главного гастроэнтеролога Минздравсоцразвития России В.Т. ИВАШКИНА состоялась сессия дискуссионного клуба «Клиническое значение лекарственных взаимодействий – реальность или вымысел?». В работе клуба приняли участие врачи из многих регионов России.

Лекарственное взаимодействие – одна из основных причин неэффективности медикаментозного лечения и развития побочных эффектов со стороны почек, легких, желудочно-кишечного тракта и печени. В настоящее время зарегистрировано более 1000 препаратов, способных вызывать поражение печени. Частота лекарственных поражений печени варьируется в зависимости от возраста и генетических особенностей больного, количества используемых препаратов, схемы терапии и характера метаболизма лекарственных средств.

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Е.Н. ШИРОКОВА рассказала об основных методах терапии лекарственного поражения печени, которые включают немедленную отмену препарата, а также применение глюкокортикоидов при наличии гиперчувствительности, урсодезоксихолевой кислоты при длительном холестазе, эссенциальных фосфолипидов, оказывающих антиоксидантное и метаболическое действие.



Профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ, д.м.н. А.В. НАУМОВ проанализировал несколько клинических случаев лекарственного взаимодействия, отметив, что зачастую врачи не уделяют этому вопросу должного внимания; в результате резко снижается качество, так и продолжительность жизни пациентов. Для профилактики полипрагмазии профессор А.В. Наумов рекомендовал применять низкодозовые комбинации препаратов, исключать использование «старых» лекарств и средств с недоказанной клинической эффективностью, а также избегать назначений при отсутствии показаний к ним. Важно четко соблюдать инструкцию по применению препарата в контексте его взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В завершение дискуссионной сессии эксперты отметили важность размещения информации о побочных реакциях лекарственных взаимодействий для широкого доступа на внутриаппаратных, городских и федеральных порталах.

Источник: пресс-релиз Всероссийского интернет-конгресса специалистов по внутренним болезням

Формотерол Изихейлер будет производиться в Санкт-Петербурге

Фармацевтический концерн «Орион Фарма» (Финляндия) и компания «Фармакор Продакшн» (Россия) объявили о совместном производстве, дистрибуции и маркетинге препарата Формотерол Изихейлер – первого из серии ингаляционных продуктов «Орион», высокая эффективность которых обусловлена технологическим совершенством устройства для доставки действующего вещества.

Совместное производство нового ингаляционного продукта Формотерол Изихейлер запущено фармацевтическим концерном «Орион Фарма» и компанией «Фармакор Продакшн» в г. Санкт-Петербурге в рамках реализации программы модернизации фармацевтической отрасли «Фарма – 2020».

Формотерол – известное бронходилатирующее средство, селективный пролонгированный бета-2-адреномиметик для лечения и профилактики бронхоспазма, вызванного аллергенами, физической на-

грузкой, гистамином, метахолином (диагностическая проба), обладает токолитическими свойствами. Начало действия – через 1–3 минуты после ингаляции, продолжительность бронхолитического эффекта – 12 часов. Показаниями для назначения формотерола являются купирование и профилактика обратимой обструкции дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (включая атопическую и астму физических нагрузок).

Формотерол Изихейлер – инновационный препарат из серии ингаляционных продуктов «Орион» для лечения пульмонологических заболеваний, уникальность которого состоит в особом запатентованном устройстве для доставки действующего вещества (Изихейлер). Порошковый ингалятор Изихейлер разрабатывался в качестве надежной альтернативы аэрозольным ингаляторам, по сравнению с которыми Изихейлеры обеспечивают лучшую доставку частиц лекарственного вещества и его распределение в легких. Даже при сниженном объеме вдоха Изихейлер обеспечивает доставку почти 100% вдыхаемой дозы лекарственного вещества.

Источник: пресс-релиз компании «Орион Фарма»

Препарат Вимово® разрешен к применению в России

Компания «АстраЗенека» объявила, что препарат Вимово® (напроксен/эзомеразол магния) одобрен и разрешен к применению в Российской Федерации для лечения боли при остеоартрите, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите у пациентов с риском развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки вследствие применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Препарат Вимово® зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ под регистрационным номером ЛП-001426 от 12.01.2012.

Остеоартритом страдают приблизительно 151 млн человек во всем мире и более 11 млн человек в России. Многие больные для купирования симптомов заболевания принимают нестероидные противовоспалительные средства в течение длительного времени, и у 50% из них повышен риск язвообразования в желудочно-кишечном тракте. Именно для таких пациентов предназначен препарат Вимово® в качестве симптоматического средства лечения

остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита.

Вимово® (напроксен/эзомеразол магния по 500/20 мг) выпускается в виде таблеток модифицированного высвобождения. Препарат представляет собой комбинацию фиксированных доз кишечнорастворимого НПВС замедленного высвобождения напроксена и снижающего кислотность желудочного сока ингибитора протонной помпы эзомеразола в лекарственной форме немедленного высвобождения. По данным ключевых регистрационных исследований PN400-301 и PN400-302, у получающих Вимово® пациентов эндоскопически выявлялось достоверно меньше язв желудка по сравнению с пациентами, получающими лишь кишечнорастворимую форму напроксена.

Препарат Вимово® разрешен к применению в Европе и США с 2010 г. «Появление в России препарата Вимово® расширяет возможности оказания эффективной помощи миллионам больных, которые испытывают выраженные боли из-за поражения суставов и позвоночника», – отметил академик Е.Л. НАСОНОВ, директор Научно-исследовательского института ревматологии РАМН, президент Российской ревматологической ассоциации.

Источник: пресс-релиз компании «АстраЗенека»

Болезнь Альцгеймера: как замедлить развитие заболевания

С увеличением продолжительности жизни во всем мире значительно возросло количество людей, страдающих болезнью Альцгеймера. Каждые 7 секунд в мире регистрируется новый случай заболевания. Болезнь Альцгеймера признана одной из самых главных медико-социальных проблем современного общества. По данным клинических исследований, распространенность болезни Альцгеймера увеличивается с возрастом: 3% – в возрастной группе 65–74 лет, 19% – в группе 75–84 лет и 47% – в группе старше 85 лет.

Болезнь Альцгеймера – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее головной мозг, – является наиболее частой причиной развития слабоумия в пожилом и старческом возрасте. По оценкам экспертов, общая численность больных,



страдающих болезнью Альцгеймера, в России может составлять около 1,8 млн человек; более 6% взрослого населения в мире старше 65 лет имеют проявления этой болезни. Основные симптомы заболевания – снижение когнитивных функций, в первую очередь памяти, постепенная потеря навыков самообслуживания, а также развитие поведенческих расстройств: галлюцинации, возбуждение, нарушение сна и т.д.

В России уровень информированности населения об особенностях заболевания остается низким, ограничены возможности диагностики, лечения и социальной помощи больным. 90,7% случаев приобретенного старческого слабоумия в нашей стране не диагностируются, поскольку большинство людей, в том числе и специалисты, расценивают симптомы заболевания как признаки возрастных изменений.

В настоящее время болезнь Альцгеймера неизлечима, но уже в течение 15 лет существуют лекарственные препараты, способные уменьшить выраженность симптомов заболевания и замедлить их развитие. По мнению д.м.н., профессора Я.Б. КАЛЫНА, ранняя диагностика, а также адекватно назначенная терапия позволяют рассчитывать на более благоприятное течение болезни. В настоящее время в арсенале врачей имеются удобные для приема, а главное, эффективные лекарственные средства в капсульной форме, которые можно принимать 1 раз в день, смешивая с едой. Необходимо помнить, что начало терапии на более ранней стадии заболевания позволит поддерживать максимально возможный уровень активности пациента более длительный период времени и обеспечит более высокое качество жизни как для самого больного, так и для его родных и близких.

Источник: пресс-релиз агентства Pravda PR

Нефрологическая служба: проблемы и пути решения

Нынешнему состоянию нефрологической службы в России и мерам по улучшению ситуации в стране был посвящен брифинг «Почки вне закона. Проблемы нефрологии и роль СМИ в решении проблем пациентов», приуроченный ко Всемирному дню почки – 2012, в котором приняли участие сопредседатель Всероссийской общественной организации нефрологических и трансплантированных больных «Право на жизнь» Михаил ГАВРИКОВ, заведующий отделением забора донорских органов в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Игорь ПОГРЕБНИЧЕНКО, доцент кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ Валерий ШИЛО, ведущие российские специалисты-нефрологи.

Всемирный день почки отмечается в России уже пятый год. Однако до сих пор нефрологическая служба в нашей стране практически не претерпела изменений, в то время как число больных продолжает увеличиваться примерно на 17% в год. В России на сегодняшний день проживают более 15 млн человек, страдающих хронической болезнью почек. В силу отсутствия государственного внимания к нефрологии обеспеченность пациентов заместительной почечной терапией ничтожно мала, а лекарственное обеспечение – минимально. Основная причина этой ситуации – отсутствие в России организационно-правовых основ нефрологической службы.

По словам Игоря Погребниченко, на сегодняшний день в России действует 34 центра, выполняющих пересадку почки, и 8 центров, выполняющих мультиорганную трансплантацию. Увеличилось и число самих операций по пересадке органов, перешагнув рубеж в 1 тыс. операций в год. Но эти цифры малы для России с ее большой территорией и многочисленностью населения.

Обеспеченность россиян диализом по-прежнему остается одной из самых низких в мире; часть больных в терминальной стадии почечной недостаточности умирают, не имея доступа к диализу. Затруднен и доступ российских больных к лекарствам. Пациенты, пережившие трансплантацию органов, должны пожизненно принимать иммуносупрессивные препараты, но проблема лекарственного обеспечения до сих пор не решена и усугубляется закупкой государством дженериков с низкой доказательностью эффективности.

«4–5 лет назад ситуация с лекарственным обеспечением пациентов обстояла гораздо лучше, потому что закупались препараты-оригиналы. Сегодня же правительство пытается экономить, закупая неизвестные и дешевые дженерики. Минимальная цена не может и не должна быть основным принципом закупок лекарственных средств», – говорит Михаил Гавриков.

Решение этих проблем, по мнению представителей врачебного сообщества, существует: если внести заболевания почек в перечень социально значимых, и гемодиализ, и закупка препаратов будут финансироваться уже не из региональных средств, а из федерального бюджета.

Источник: пресс-релиз компании Edelman Imageland

Тройная терапия: обоснованный выбор

В рамках IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням специалисты признали эффективность применения тройной терапии в лечении хронического гепатита С пациентов с коинфекцией ВИЧ и хронического гепатита С.

Высокая распространенность коинфекции ВИЧ и ХГС наблюдается во многих странах мира. О современных подходах к лечению хронического гепатита С при коинфекции ВИЧ/ВГС рассказала к.м.н. С.Н. КИЖЛО, заведующая отделением вирусных инфекций Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Лечение ХГС при наличии ВИЧ-инфекции имеет ряд особенностей. В первую очередь, всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ХГС (при наличии РНК вируса гепатита С) показано лечение гепатита С перед началом высокоактивной антиретровирусной терапии. Если количество CD4⁺-лимфоцитов менее 350 (25%) клеток/мм³, сначала проводят антиретровирусную терапию, а после увеличения числа CD4⁺-лимфоцитов подключают терапию ХГС. С.Н. Кижло представила промежуточные данные исследования Study 110, целью которого явилось изу-



чение эффективности и безопасности ингибитора протеазы телупревира в рамках терапии пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС генотипа 1. Так, частота достижения быстрого вирусологического ответа после 4 недель терапии составила 70%, а через 12 недель после окончания терапии УВО наблюдался у 74% пациентов по сравнению с 45% в группе контроля.

В качестве общих рекомендаций по лечению коинфекции ВИЧ/ВГС специалисты отметили, что при сочетании лечения ХГС и антиретровирусной терапии необходима коррекция схемы лечения с учетом возможных межлекарственных взаимодействий. С целью повышения эффективности терапии ХГС 1-го генотипа у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС докладчики обозначили необходимость применения ингибитора вирусной протеазы, например телупревира.

Источник: по материалам агентства AG Loyalty

Поллинозы: современный взгляд на проблему

Л.А. Горячкина, д.м.н., проф.; О.С. Дробик, к.м.н.; А.Ю. Насунова
ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России

Поллиноз (пыльцевая аллергия, сенная лихорадка) – классическое сезонное аллергическое воспалительное заболевание, вызываемое пыльцой растений, проявляющееся клинически в виде аллергического ринита и конъюнктивита, иногда сопровождающееся развитием или обострением бронхиальной астмы и другими симптомами. Несмотря на то что поллиноз не расценивается как тяжелое заболевание, он оказывает существенное влияние на социальную активность пациентов, учебу и профессиональную деятельность, является причиной нарушения здоровья и снижения качества жизни, требует от общества значительных финансовых затрат (1).

Этиология и патогенез

Впервые описание заболевания, напоминающего поллиноз, встречается в трудах классика античной медицины Галена. Ван Гельмонт примерно через 100 лет после Галена отмечал сезонность возникновения астмы, возможно, связанную с воздействием пыльцы растений. И лишь в 1819 г. английский врач Джон Босток сделал официальное сообщение в Лондонском медико-хирургическом обществе, изложив историю своей собственной болезни, которую он назвал сенной лихорадкой. Несколько позднее, в 1873 г., английский врач Блэкли, который, так же как и Босток, сам страдал от сенной лихорадки, дал исчерпывающее описание клиники заболевания. До появления результатов работы Блэкли врачи были склонны причиной болезни считать пыль, инсоляцию, запах цветущих растений. Блэкли впервые представил убедительные доказательства того, что сенная лихорадка обусловлена именно пыльцой рас-

тений. В 1889 г. доктор Л. Силич на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге впервые в России сделал сообщение о поллинозе.

На сегодняшний день число больных поллинозом в разных странах составляет от 1,6 до 40,9%, причем заболеваемость поллинозом, равно как и другими аллергическими заболеваниями, из года в год растет. Наиболее часто первые симптомы поллиноза появляются в молодом возрасте (от 8 до 20 лет), но заболевание может возникнуть и у детей раннего возраста, и у людей старших возрастных групп (2, 3). На показатели распространенности пыльцевой аллергии оказывают влияние климатогеографические и экологические факторы. Пыльцевая аллергия чаще встречается в регионах с богатой растительностью, сухим и жарким климатом. Для каждой климатогеографической зоны характерны свои пыльцевые аллергены. Концентрацию пыльцы в воздухе определяют с помощью постоянного мониторинга.

Причиной возникновения поллиноза является пыльца растений, в частности их мужские половые клетки. Из 700 известных видов растений только 50 могут стать причиной поллиноза. Такие растения опыляются ветром, их пыльца легкая и летучая, имеет небольшие размеры (до 35 микрон), а также обладает выраженной антигенной активностью. Большое значение имеет концентрация пыльцы в воздухе, для возникновения поллиноза достаточно 10–50 пыльцевых зерен в 1 см³ (3).

Выделяют 3 периода пыления (полликации) растений:

- весенний период (апрель – конец мая) – период пыления ветроопыляемых деревьев (береза, дуб, орешник, ольха, клен, ясень, платан, вяз, тополь);
- летний период (июнь – конец июля) – период пыления злаковых трав (тимopheевка, овсяница лу-

Таблица 1. Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при поллинозе

Пыльца растений	Растения и продукты, вызывающие развитие аллергических реакций		
	Пыльца, листья, стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Березовый сок, яблоки, черешня, слива, персики, лесные орехи, морковь, сельдерей, картофель, киви	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаковые травы	–	Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и др.), щавель	Все злаковые травы
Полынь	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное семя (масло, халва), мед	Полынь, ромашка, календула, череда, девясил, мать-и-мачеха
Лебеда	–	Свекла, шпинат	–
Амброзия	Подсолнечник, одуванчик	Подсолнечное семя (масло, халва), дыня, бананы	–

говая, ежа сборная, пырей, мятлик луговой, ко-стер, лисохвост, райграс), культивируемых злаков (рожь, кукуруза);

- летне-осенний период (конец июля – октябрь) – период пыления сорных трав (полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник).

Сроки цветения могут несколько варьировать в различные годы в зависимости от погодных условий.

Клиника и диагностика

Поллинозу присущи четкая сезонность и острые рецидивирующие клинические проявления. Начало болезни совпадает с периодом цветения растений, к пыльце которых у больного имеется аллергия, симптомы заболевания повторяются ежегодно в одно и то же время. Пациенты отмечают обострение симптомов в утренние часы, а также в сухую, ветреную погоду, тогда как в сырую, дождливую погоду испытывают некоторое облегчение, что обусловлено снижением концентрации пыльцы в воздухе. Наиболее частыми проявлениями поллиноза являются аллергический ринит (95–98% больных), аллергический конъюнктивит (91–95%), пыльцевая бронхиальная астма (30–40%) (2, 3). Наиболее типичное проявление поллиноза – риноконъюнктивальный синдром. Больные жалуются на зуд и покраснение глаз, ощущение инородного тела в глазах, светобоязнь, слезотечение, в тяжелых случаях наблюдается блефароспазм. Одновременно возникает зуд в носу, носоглотке, наружных слуховых проходах, профузный насморк, приступы чихания, затруднение носового дыхания, чаще двустороннее, различной интенсивности, гиперемия и мацерация кожи преддверия и крыльев носа, обонятельные расстройства, такие как anosmia или гипосмия. В аллергическое воспаление могут во-

влекаться придаточные пазухи носа, носоглотка, слуховые трубы, гортань, обуславливая развитие синусита, евстахиита, фарингита, ларингита; при этом пациенты предъявляют жалобы на першение, ощущение инородного тела в горле, головную боль, нарушение сна (2, 4, 5).

При прогрессирующем течении поллиноза в среднем спустя 3–5 лет от начала заболевания часто формируется бронхиальная астма, для которой характерна сезонность проявлений. В большинстве случаев бронхиальная астма сочетается с аллергическим риноконъюнктивитом, но у 4% пациентов встречается как изолированный симптом поллиноза. Для больных, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, характерно наличие пищевой аллергии на фрукты, овощи и орехи, в основе которой лежит IgE-опосредованная перекрестная реактивность между различными аллергенами растений. Клиническими проявлениями перекрестной реактивности являются синдром оральной аллергии, гастроинтестинальные симптомы, острая крапивница, ангиоотеки и анафилактический шок. Синдромом оральной аллергии страдают около 40–70% больных поллинозом, он проявляется жалобами на зуд, покалывание и отек губ, языка, нёба, глотки, ощущение «комка в горле» при употреблении в пищу перекрестно реагирующих продуктов (табл. 1). Гастроинтестинальные симптомы встречаются реже: у больных могут возникать тошнота, боли в животе, кишечные колики, рвота или диарея. Такие реакции возможны и вне сезона пыления. Данные аллергические состояния, безусловно, могут являться urgentными, жизнеугрожающими, что необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов (2).

У некоторых пациентов отмечаются кожные проявления аллергии: контактная крапивница, 

атопический и контактный дерматит. Контактная крапивница характеризуется четкой сезонностью и в единичных случаях может быть единственным клиническим проявлением поллиноза. Контактный аллергический дерматит – редкое проявление поллиноза. Он может возникнуть на открытых участках кожных покровов при контакте с листьями или стеблем растений и проявляется гиперемией кожи с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках (3).

Особенностями сезонных пыльцевых дерматитов являются тяжелое течение, изнуряющий зуд, диффузные везикулезные элементы на открытых частях тела. К очень редким проявлениям аллергии на пыльцу относятся сопутствующие обычным проявлениям поллиноза поражения нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта. Изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем носят функциональный характер и не отмечаются вне периода цветения. Сердечно-сосудистые нарушения, обусловленные пыльцевой аллергией, характеризуются тахикардией, приглушенными тонами сердца, систолическим шумом у верхушки, повышением артериального давления. Показатели артериального давления у таких пациентов в разные дни варьируют от 80/60 до 150/90 мм рт. ст. Около 20% пациентов, страдающих поллинозом, отмечают в сезон пыления причинно-значимых растений головные боли, резкую слабость, потливость, расстройства сна в виде бессонницы или сонливости, раздражительность и плаксивость, ознобы, гипертермию, повышенную утомляемость. Различные сочетания описанных симптомов составляющих астенический синдром, обусловленный так называемой пыльцевой интоксикацией. Указанные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза вследствие массивной концентрации пыльцы в воздухе и поддаются терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами (2, 4).

Диагноз поллиноза в первую очередь основывается на тщательно собранном аллергологическом анамнезе. При этом необходимо учитывать сезонность проявлений аллергических реакций, их зависимость от погодных условий, пребывания на улице, за городом, смену места жительства или климата непосредственно перед возникновением симптомов

заболевания, непереносимость некоторых пищевых продуктов, а также препаратов растительного происхождения, наличие наследственной предрасположенности (2, 3). Для диагностики используют результаты специфического аллергологического обследования (кожные, провокационные тесты) и лабораторные методы. Обследование проводит врач-аллерголог в период ремиссии заболевания, вне сезона поллинии причинно-значимых растений. Используют риск-тесты, скарификационные и внутрикожные пробы. Кожное тестирование в настоящее время является наиболее чувствительным и наименее дорогостоящим методом, позволяющим доказать сенсibilлизацию пациента к конкретным аллергенам. В ряде случаев для уточнения диагноза требуется проведение провокационных тестов (назальных, конъюнктивальных, ингаляционных). При невозможности проведения проб непосредственно больному (например, при распространенном дерматите или постоянном приеме антигистаминных препаратов), проводят определение специфических IgE-антител радиоаллергосорбентным, иммуноферментным, хемилюминесцентным методами (3).

Наряду со специфической диагностикой используют общеклинические и лабораторные методы. В общем анализе крови, отделяемом из носа, мокроте часто определяется эозинофилия, что, однако, не является специфическим признаком аллергии и может быть вызвано рядом других причин, например, эозинофилия в назальном секрете не исключает диагноза неаллергического ринита с эозинофильным синдромом. Общий IgE также является неспецифическим маркером аллергического воспаления.

При риноскопии обнаруживается гипертрофия слизистой оболочки носа, особенно нижних и средних носовых раковин, сужение носовых ходов, заполненных слизистыми выделениями; цвет слизистой носовых ходов варьирует от синюшного до бледно-розового. Отек слизистой оболочки при закапывании сосудосуживающих препаратов сохраняется. Проведение риноскопии необходимо для дифференциальной диагностики аллергического ринита с другими заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, искривление перегородки носа, полипозы).

Риноманометрия – метод объективной оценки респираторной функции носа, основанный на количественном измерении градиента давления и воздушного потока, которые создаются в условиях физиологического носового дыхания. В последние годы метод риноманометрии стал активно применяться в практической медицине. Он позволяет получить у больных с поллинозом объективные доказательства обструкции носовых путей при воздействии пыльцевых аллергенов и осуществлять мониторинг проводимой терапии.

При офтальмологическом обследовании выявляется гиперемия конъюнктивы, отек век, в тяжелых случаях – блефароспазм, отделяемое из глазной щели скудное, чаще бесцветное, прозрачное, в форме комочков или нитей.

При рентгенографии придаточных пазух носа может определяться пристеночное затемнение пазух носа. При длительном обострении поллиноза у больного на рентгенограмме определяет-

Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать все симптомы аллергического ринита (в том числе заложенность носа и глазные симптомы) в течение 24 часов. Препарат не вызывает сухости слизистой носа, так как содержит увлажнитель (глицерин). Назонекс при назначении в виде водного назального спрея отличается крайне низкой биодоступностью (< 0,1%) и практически не определяется в плазме крови даже при использовании высокочувствительных методов исследования. Крайне низкая биодоступность (< 0,1%) обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы препарата.

ся симметричное гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух, реже – решетчатого лабиринта и основных пазух.

У больных, страдающих поллинозом, целесообразно проведение исследования функции внешнего дыхания с бронхолитическим тестом, в ходе которого возможно выявление снижения объемных и скоростных показателей: объема форсированного выдоха за первую секунду, пиковой объемной скорости, мгновенной объемной скорости выдоха (ОФВ1, ПСВ, МОС), обратимости бронхиальной обструкции, что может свидетельствовать о наличии бронхиальной астмы у пациента.

Особенности терапии

В терапии поллиноза используются основные принципы лечения аллергических заболеваний (1):

1. Обучение пациентов.
2. Элиминационные мероприятия.
3. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).
4. Фармакотерапия.

Для успешного лечения поллиноза необходимо информировать больного о характере и особенностях заболевания. Стратегия разъяснения включает достижение понимания пациентом симптомов поллиноза и их мониторингования, заранее разработанный аллергологом план лечения, представленный в виде памятки больному.

Элиминационные мероприятия (ограничение контакта с аллергеном)

Рекомендуется:

- ограничение времени пребывания на улице, особенно в сухую, ветреную погоду в утренние часы, когда концентрация пыльцы в воздухе максимальная;
- использование очистителей воздуха, улавливающих пыльцу растений в помещении;
- смена климата в период цветения причинно-значимых аллергенов;
- применение темных очков для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку глаз;
- по возвращении домой – смена одежды, принятие душа.

В период цветения причинно-значимых растений не рекомендуется:

- часто проветривать помещения на работе и дома и открывать окна машины, особенно в утренние часы;
- выезжать за город;
- применять фитопрепараты, косметические средства растительного происхождения;
- проводить профилактические прививки и плановые оперативные вмешательства.

Аллергенспецифическая иммунотерапия используется в клинической практике более 100 лет. Метод предусматривает введение возрастающих доз специфических аллергенов пациентам с доказанной IgE-опосредованной сенсibilизацией. АСИТ позволяет не только уменьшить проявления заболевания в сезон цветения и тем самым снизить потребность в лекарственных препаратах, но и остановить его прогрессирующее течение. Противопоказания: тяжелые иммунологические,

В сезон поллинииции препарат Назонекс рекомендовано использовать для регулярной базисной терапии в дозировках, соответствующих степени тяжести аллергического ринита. При тяжелых проявлениях заболевания в анамнезе предпочтительно начинать лечение Назонексом за 2–4 недели до начала сезона пыления причинно-значимых растений в профилактических дозировках. Целесообразно комбинировать назначение ИНГКС с антигистаминными препаратами 2-го поколения.

сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, текущая терапия бета-блокаторами (даже в виде глазных капель), неконтролируемая бронхиальная астма (ОФВ1 после лечения меньше 70%). Кроме того, АСИТ не следует проводить беременным женщинам и пациентам с низким уровнем приверженности лечению (2, 3).

Фармакотерапия поллинозов состоит в использовании лекарственных средств, направленных на устранение основных симптомов ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы. Назначение фармакотерапии должно основываться на индивидуальном подходе к пациенту, учитывать многообразие клинических симптомов заболевания, быть эффективным и безопасным для больного. Так как наиболее частым проявлением поллиноза является аллергический ринит (АР), хотелось бы подробнее остановиться на лечении данного заболевания.

Основной проблемой в лечении АР остается недооценка степени тяжести заболевания и, соответственно, назначение неадекватной фармакотерапии. Часто это приводит к нарушению взаимопонимания между врачом и пациентом, незаслуженной дискредитации эффективных препаратов, утяжелению течения заболевания и, как следствие, развитию осложнений. Задача лечебных мероприятий состоит в том, чтобы устранить или максимально снизить негативное влияние АР на качество жизни и работоспособность пациента.

До начала лечения необходимо уточнить форму заболевания (легкая, средняя, тяжелая), а также эпизодичность появления симптомов. Критерии тяжести АР достаточно четко сформулированы в рамках инициативы Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) (2001–2010). В рекомендациях ARIA в 2001 г. была предложена новая классификация заболевания и сформулирован ступенчатый подход к терапии в зависимости от типа его течения. В соответствии с данной классификацией в зависимости от частоты возникновения симптомов и их продолжительности выделяют интермиттирующий и персистирующий АР, который по степени тяжести течения может быть легким и среднетяжелым/тяжелым. При интермиттирующем АР симптомы наблюдаются менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году. У больных персистирующим АР симптомы проявляются более 4 дней в неделю и более 4 недель в году. Классификация АР по тяжести течения основана на субъективной оценке пациентом влияния

Таблица 2. Биодоступность интраназальных кортикостероидов*

Препарат	Биодоступность при интраназальном введении, %	Биодоступность при пероральном приеме, %
Беклометазона дипропионат	44	20–25
Триамцинолона ацетонид	нет данных	10,6–23
Флунизолид	40–50	21
Будесонид	34	11
Флутиказона пропионат	0,5–2	< 1
Мометазона фураат	< 0,1–1	< 1

* Адаптировано по (8).

симптомов ринита на качество жизни. При легком течении заболевания у больного нормальный сон, полноценная повседневная активность, нормальная профессиональная деятельность или учеба. Для среднетяжелого/тяжелого течения АР характерны нарушения сна, снижение повседневной и физической активности, отрицательное влияние заболевания на профессиональную деятельность или учебу в школе, тяжелые, мучительные симптомы (1, 6). Данная классификация помогает правильному подбору фармакотерапии АР.

Принципы фармакотерапии аллергического ринита

Рекомендуются для использования (ARIA, 2010) (1):

- антигистаминные препараты 2-го поколения;
- топические антигистаминные средства;
- интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС);
- топические кромоны;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- ипратропия бромид;
- деконгестанты;
- принцип ступенчатой терапии и индивидуального подхода.

Не рекомендуются для использования (ARIA, 2010) (1):

- антигистаминные препараты 1-го поколения для базисного приема в связи с седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания;
- системные ГКС (внутримышечно, пролонгированные).

Руководствуясь ступенчатым подходом, врач должен назначать достаточный объем базисной терапии АР исходя из знания механизма действия препаратов, применяемых при данном заболевании, и его индивидуальных проявлений у конкретного пациента. Ниже приводятся рекомендации по ступенчатой терапии АР в соответствии с международными согласительными документами.

При легком течении АР назначают монотерапию неседативными H1-блокаторами или антагонистами антилейкотриеновых рецепторов. При преобладании назальных или глазных симптомов применяют антигистаминные средства местного действия или препараты кромогликата и недокромила натрия.

При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикостероиды. Для лечения аллергического конъюнктивита их сочетают с местно действующими антигистаминными препаратами или кромонами.

При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения АР используют комбинацию назальных топических стероидов и неседативных пероральных антигистаминных препаратов. При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикостероидов до максимально разрешенной, при необходимости назначить короткий курс деконгестантов (7–10 дней) или системных стероидов (максимально до 3 недель) – преднизолон (20–40 мг/сутки per os) или эквивалентные дозы других препаратов.

Отдельно хотелось бы остановиться на характеристике группы топических интраназальных кортикостероидов (ИНГКС). С одной стороны, в настоящее время как аллергологами, так и врачами других специальностей накоплен большой практический опыт применения данной группы препаратов для лечения аллергического ринита. С другой стороны, отмечаются многочисленные ошибки применения ИНГКС: препараты назначаются коротким курсом, в минимальных дозировках, неадекватных степени тяжести течения АР. Все это приводит к вынужденной пролонгации лечения и ухудшению состояния пациента.

Интраназальные кортикостероиды обладают высоким уровнем терапевтической активности при минимальном риске системных побочных эффектов, устраняют все назальные симптомы АР, позволяют обеспечивать необходимый контроль клинического течения болезни. В международной клинической практике в настоящее время широко используются следующие ИНГКС: триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, флунизолид, будесонид, флутиказона пропионат и мометазона фураат. В России флунизолид и триамцинолон в виде назальных аэрозолей не используются.

В настоящее время принято считать, что противовоспалительный эффект ГКС обусловлен двумя механизмами: усилением транскрипции противовоспалительных генов и подавлением транскрипции провоспалительных генов (6, 7). ГКС уменьша-

ют воспалительную реакцию, количество тучных клеток и эозинофилов на поверхности слизистой оболочки носа, угнетают высвобождение медиаторов из клеток, снижают гиперреактивность и проницаемость сосудов. Выбор топических стероидов определяется особенностями течения АР, его тяжестью, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний. ИНГКС рекомендуются в качестве препаратов первой линии, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также в случаях, если заложенность носа является ведущим симптомом заболевания. В отличие от других средств, они эффективно снижают выраженность всех симптомов заболевания: заложенность носа, ринорею, чихание и зуд; уменьшают назальную и бронхиальную гиперреактивность и воспаление слизистой. Эффект от приема препаратов проявляется через 6–12 часов и достигает максимума через несколько дней.

В рекомендуемых дозах ИНГКС не оказывают системных побочных эффектов. Местные реакции (зуд в носу, чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки, носовые кровотечения) наблюдаются у 2–10% пациентов. Как правило, эти эффекты отмечаются в течение первых дней лечения и редко являются поводом для отмены препаратов. При их появлении рекомендуется снизить используемую дозу и перейти к использованию назального спрея на водной основе. При неправильной технике ингаляции назальных стероидов описаны единичные случаи перфорации носовой перегородки. Для профилактики этого возможного побочного эффекта рекомендуется вводить препарат в полость носа в строго сагитальном направлении. При назначении ИНГКС важным остается вопрос их безопасности. Побочные эффекты препаратов этой группы напрямую зависят от величины показателя их системной биодоступности. Современные ИНГКС обладают низкой биодоступностью и хорошо переносятся больными. Следует иметь в виду, что биодоступность интраназальных препаратов определяется не только их всасыванием со слизистой оболочки носа, но и абсорбцией той части дозы (менее половины от введенной), которая, оседая в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике. Кроме того, при нормальном функционирующем мукоцилиарном транспорте до 96% препарата в течение 20–30 минут после интраназального введения переносится в глотку с помощью ресничек слизистой оболочки носа, откуда поступает в желудочно-кишечный тракт и подвергается абсорбции. Поэтому биодоступность при пероральном и интраназальном приеме является важной характеристикой ИНГКС, которая в значительной степени определяет их терапевтический индекс, то есть соотношение местной противовоспалительной активности и потенциала неблагоприятного системного действия (табл. 2).

Низкая биодоступность современных ИНГКС связана не только с их плохой абсорбцией, но и с быстрым и практически полным метаболизмом при первом прохождении через печень. Это обуславливает в целом короткий период полувыведения интраназальных кортикостероидов, однако продолжительность его для разных препаратов неодинакова. ИНГКС также различаются степенью липофильно-

В этом году в России будет представлена новая форма Назонекса без запаха: из состава исключен консервант фенилэтанол, который придавал препарату легкий цветочный аромат (на другие свойства препарата, за исключением срока годности, который теперь составит 2 года вместо 3 лет, это изменение не повлияло).

Результаты исследований и многолетний опыт применения Назонекса без запаха в других странах позволяют сделать предположение, что данное изменение свойств повысит удовлетворенность пациентов и их приверженность лечению и будет положительно воспринято клиницистами.

сти, определяющей объем их распределения в организме, степенью сродства к рецепторам и силой действия. Метаанализ 84 исследований, проведенный с 1966 по 2009 г., продемонстрировал эффективность и безопасность препаратов, используемых для терапии АР (7, 9, 10, 11). Была проведена сравнительная характеристика дексаметазона, будесонида, флутиказона пропионата, флутиказона фууроата, флунизонида, мометазона фууроата, триамцинолона и беклометазона дипропионата. Эффективность препаратов определялась интенсивностью назальных и глазных симптомов на фоне их применения, а также общим терапевтическим индексом. Оценка безопасности проводилась с позиций развития системных побочных эффектов (носовые кровотечения, задержка роста у детей). По скорости достижения клинического эффекта препараты распределились следующим образом: будесонид, мометазона фууроат, триамцинолон. Наибольшую безопасность по вышеупомянутым позициям продемонстрировали мометазона фууроат, триамцинолон, флутиказона пропионат. На основании суммы полученных данных эффективности и безопасности можно сделать вывод, что лучшие показатели принадлежат мометазона фууроату (зарегистрирован в РФ) и триамцинолону (в России назальная форма этого препарата не зарегистрирована).

Мометазона фууроат (Назонекс, MSD) обладает выраженным противовоспалительным действием, оказывая влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа. Клинический эффект мометазона фууроата может наблюдаться уже через 5–7 часов после применения первой дозы. Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать все симптомы АР (в том числе заложенность носа и глазные симптомы) в течение 24 часов. Препарат не вызывает сухости слизистой носа, так как содержит увлажнитель (глицерин). Назонекс при назначении в виде водного назального спрея отличается крайне низкой биодоступностью (< 0,1%) и практически не определяется в плазме крови даже при использовании высокочувствительных методов исследования. Крайне низкая биодоступность (< 0,1%) обуславливает отсутствие системного действия даже при 20-кратном увеличении дозы препарата. Высокий уровень безопас-

ности определяет возможность назначения мометазона как взрослым (в том числе людям старческого возраста), так и детям с 2 лет. Следует отметить, что длительное (12–36 месяцев) лечение препаратом в терапевтических дозах не сопровождается развитием атрофии слизистой оболочки полости носа (9, 10, 11). Более того, при длительном применении отмечено восстановление гистологической структуры слизистой носа до нормы. В сезон поллиноза препарат рекомендовано использовать для регулярной базисной терапии в дозировках, соответствующих степени тяжести АР. При тяжелых проявлениях заболевания в анамнезе предпочтительно начинать лечение Назонексом за 2–4 недели до начала сезона пыления причинно-значимых растений в профилактических дозировках. Целесообразно комбинировать назначение ИНГКС с антигистаминными препаратами 2-го поколения.

При выборе препаратов важным фактором для многих пациентов и врачей кроме терапевтического эффекта могут стать и другие их отличительные особенности. Известно, что оптимизация состава и органолептических свойств назальных ГКС может повысить эффективность, переносимость, повлиять на предпочтения пациента и его приверженность лечению (12). Одним из таких свойств препаратов является запах. В проведенном телефонном опросе 216 пациентов с АР, пользующихся мометазона фураатом с запахом розы, 75% ответили, что они предпочитают применять вариант этого препарата без запаха, а 60% сообщили, что отсутствие запаха повысит их приверженность лечению (13). Было проведено двойное слепое перекрестное исследование мометазона фураата и флутиказона пропионата у 100 пациентов с АР. По ряду воспринимаемых органами чувств характеристик мометазон достоверно превосходил флутиказон. В целом, по данным оценки сенсорных характеристик, пациенты с АР предпочитали лечиться мометазоном, а не флутиказоном (14).

В этом году в России будет представлена новая форма Назонекса без запаха: из состава исключен консервант фенилэтанол, который придавал препарату легкий цветочный аромат (на другие свойства препарата, за исключением срока годности, который теперь составит 2 года вместо 3 лет, это изменение не повлияло (15)). Результаты исследований и многолетний опыт применения Назонекса без запаха в других странах позволяют сделать предположение, что данное изменение свойств повысит удовлетворенность пациентов и их приверженность лечению и будет положительно воспринято клиницистами.

Заключение

Важнейшим условием выбора тактики лечения поллинозов остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности и тяжесть заболевания. Необходимо также оценивать социальные, поведенческие и психологические аспекты, являющиеся существенными для пациента. Эффективно выбранная схема терапии может предотвратить прогрессирование заболевания и, как следствие, улучшить качество жизни пациента. 

Литература

1. ARIA 2001–2010. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство с дополнениями.
2. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 351–362.
3. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмцова Е.В. Поллинозы. Учебное пособие для врачей. М., 2004. 24 с.
4. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K., Williams H.; IPTS Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
5. Ring J., Bachert C., Bauer C., Czech W. Allergie in Deutschland, 3. Auflage. Munchen: Urban & Vogel, 2010.
6. Barnes M.L., Vaidyanathan S., Williamson P.A., Lipworth B.J. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. № 2. P. 242–250.
7. Portnoy J.M., Van Osdol T., Williams P.B. Evidence-based strategies for treatment of allergic rhinitis // *Curr. Allergy Asthma. Rep.* 2004. Vol. 4. № 6. P. 439–446.
8. Емельянов А.В., Лукьянов С.В. Назальные глюкокортикоиды // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: «Литтера», 2004. С. 93–97.
9. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 4. № 3. P. 171–176.
10. Luger T., Loske K.D., Elsner P., Kapp A., Kerscher M., Korting H.C. et al. Topical skin therapy with glucocorticoids-therapeutic index // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004. Vol. 2. № 7. P. 629–634.
11. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis // *Rhinology*. 2011. Vol. 49. № 3. P. 272–280.
12. Meltzer E.O. Formulation considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2007. Vol. 98. № 1. P. 12–21.
13. Klossek J.M., Serrano E., Dreyfus I., Mesbah K., Demoly P. Patient preference survey on the lack of taste and odor of Nasonex nasal spray. Which impact on compliance to treatment? // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord)*. 2008. Vol. 129. № 1. P. 35–41.
14. Meltzer E.O., Bardelas J., Goldsobel A., Kaiser H. A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal sprays by patients with allergic rhinitis // *Treat. Respir. Med.* 2005. Vol. 4. № 4. P. 289–296.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс (мометазона фураат), апрель 2011 г.



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ/ESCMID

ПО АНТИМИКРОБНОЙ / 18-20 мая / / 2011 • Москва / ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)

Наследственный ангиоотек: клиника, диагностика, лечение

Л.А. Горячкина, д.м.н., проф.; О.С. Дробик, к.м.н.

ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России, кафедра клинической аллергологии

Ангиоотек (АО) – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, клинически характеризуется локализованным внезапно возникающим транзиторным и часто рецидивирующим отеком кожи или слизистых оболочек. АО может возникать как в сочетании с явлениями крапивницы, так и протекать в изолированном варианте, не сопровождаясь образованием волдырей и зудом (1).

Из всего многообразия изолированных АО особого внимания заслуживают наследственные АО. Данная нозологическая форма малоизвестна практическим врачам, что, соответственно, приводит к тотальной гиподиагностике. Поэтому в помощь врачам общей практики в данной статье освещаются основные аспекты клиники, диагностики и лечения наследственных ангиоотеков.

Наследственные ангиоотеки

Наследственный ангиоотек (НАО) – аутосомно-доминантное хроническое заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов, характеризующееся эпизодическим АО любой области тела. Причиной заболевания является снижение функции белка, ингибирующего С1-эстеразу, что приводит к неконтролируемой активации ряда белковых каскадов в сыворотке крови, главным образом классического пути активации комплемента и брадикининового каскада (2).

Наследственный комплементзависимый отек встречается редко и составляет не более 2% всех случаев ангионевротических отеков (встречается в общей популяции с частотой 1:10 000 – 1:150 000 человек). Больные НАО являются гетерозиготами, то есть имеют один нормальный и один измененный ген, отвечающий за синтез и функционирование С1-ингибитора. Мутация характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, хотя около 25% случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией. Частота мутации гена составляет в среднем 1:100 000 (3).

Классификация наследственных ангиоотеков

Существуют три клинически идентичных типа НАО, дифференцировать которые можно лишь при

исследовании компонентов комплемента в крови. Первые две формы обусловлены генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом С1-ингибитора, при третьей форме его концентрация и функция не изменены.

НАО 1 типа встречается у 85% пациентов. Болезнь отличается абсолютным дефицитом С1-ингибитора, при этом его уровень варьирует в пределах 5–30% от нормальных значений. Дефицит С1-ингибитора обусловлен отсутствием гена, кодирующего этот белок, или различными его мутациями. Мутация заключается в разнообразных включениях или делециях одного или нескольких нуклеотидов в области гена, кодирующего С1-ингибитор. В случае если уровень С1-ингибитора нормальный или повышен, следует тестировать его функциональные характеристики для подтверждения НАО 2 типа.

НАО 2 типа составляет 15% всех типов НАО, отличается снижением функциональной активности С1-ингибитора, при этом его уровень может оставаться в пределах нормы или быть несколько выше ее. У пациента вырабатывается нормально или повышенное количество неправильно функционирующего С1-ингибитора. Нефункциональный ингибитор не расходуется, накапливается в сыворотке крови и регистрируется в повышенном количестве. Причиной, как правило, является точечная мутация в позиции Аргинин 444 локуса, который кодирует «реактивный центр» – активный связывающий/разделяющий участок молекулы (4).

НАО 3 типа, или эстрогензависимый НАО (распространенность данного типа НАО неизвестна), встречается только у женщин. Предполагается наличие Х-сцепленного доминантного типа наследования. При эстрогензависимом НАО клинические симптомы идентичны симптомам первых двух типов наследственных комплементзависимых отеков. Болезнь нередко поражает несколько поколений женщин в одной семье. Отличительной особенностью заболевания является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов и, соответственно, характерные обострения болезни во время беременности, в период применения пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Несмотря на типичные клинические признаки НАО, дефицит С1-ингибитора при этом подтипе болезни не выявляется (5).

Патогенез комплементзависимых отеков

Несмотря на прогресс, достигнутый в изучении биохимических маркеров и молекулярных характеристик наследственных отеков, механизмы, лежащие в основе запуска и разрешения атак заболевания, остаются неизвестными. Основной механизм развития отеков связан с эффектами медиаторов – брадикинина, гистамина, производных арахидоновой кислоты, цитокинов.

При наследственном дефекте системы комплемента нарушается продукция ингибитора C1-эстеразы вследствие мутации гена C1-ингибитора. Уровень C1-ингибитора снижен или функционально малоактивен, что ограничивает активацию системы комплемента.

C1-ингибитор представляет собой гликопротеин, который состоит из 478 аминокислот, синтезируется в печени и угнетает протеолитическую активность субкомпонентов C1r и C1s, предупреждая таким образом активацию C4- и C2-компонентов комплемента. Структура ингибитора C1 закодирована в хромосоме 11, этот протеин является альфа-2-глобулином и вырабатывается преимущественно в гепатоцитах, хотя активированные моноциты, мегакариоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты также способны синтезировать его в небольших количествах. Известно более 150 различных мутаций, приводящих к нарушению структуры и функции C1-ингибитора. Основные функции C1-ингибитора:

- предотвращение спонтанной активации классического каскада комплемента;
- регулирование активации каскада свертывания крови при ингибировании факторов свертывания XIa и XIIa;
- ингибирование превращения плазминогена в плазмин в процессе фибринолиза;
- ингибирование активированного калликреина в реакциях калликреин-брадикининовой цепи.

При дефиците C1-ингибитора увеличивается содержание калликреина, который, в свою очередь, повышает образование брадикинина (БК) (6, 7). Недостаточность C1-ингибитора приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента, локальный дефицит C1-ингибитора приводит к нарушению регуляции и повышению продукции вазоактивных пептидов. Накапливаясь в избыточном количестве, кинины вызывают расширение и повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, интерстициальный отек, набухание коллагеновых волокон, сглаживание сосочков дермы, что клинически проявляется отеком. В настоящее время обсуждается ведущая роль БК в развитии симптомов комплементзависимых отеков.

БК – это нанопептид, вырабатываемый при активации контактной системы свертывания крови, который может потенциально повышать сосудистую проницаемость путем связывания со своим рецептором (B2-рецептор к БК) на эндотелиальных клетках сосудов (8). В настоящее время БК считается ответственным за клинические симптомы АО за счет повышения сосудистой проницаемости, расширения сосудов и сокращения висцеральной гладкой мускулатуры. После воздействия инициирующего фактора недостаточность C1-ингибитора ведет к неадекватной выработке БК и повышению проницаемости сосудов, и вы-

ход жидкости в ткани вызывает незудящий отек (7). При НАО 3 типа механизм заболевания, вероятно, не связан с C1-ингибитором. Не исключено, что у женщин заболевание вызвано усиленной продукцией БК и замедленным его разрушением, обусловленным снижением активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, кининазы) под влиянием эстрогенов. У ряда пациентов обнаружена семейная мутация гена фактора Хагемана (фактор свертываемости крови XII) (9).

Клиническая картина изолированных ангиоотечков

Обычно НАО дебютирует в первые два десятилетия жизни, чаще в пубертатный период. У 40% пациентов заболевание развивается до 5 лет (первые признаки НАО могут возникнуть уже в возрасте нескольких месяцев, но чаще после 1–2 лет жизни), у 50% больных – до 12 лет, а у 75% – до 15 лет. Однако необходимо помнить, что частота спонтанных мутаций при НАО составляет 25%, и у этой группы пациентов может отсутствовать семейный анамнез заболевания (10). Несмотря на раннее начало, у многих пациентов НАО остается нераспознанным на протяжении десятков лет. Типичными ошибочными диагнозами являются «аллергический отек», «идиопатический ангионевротический отек» и «анафилаксия» (11). В пубертатном периоде течение заболевания может осложниться в связи с гормональной перестройкой организма. Следует отметить, что при НАО возникновение АО провоцируют особые триггеры. Любой из факторов, способных вызвать активацию комплемента по классическому пути, калликреин-кининовой системы или каскада свертывания крови, способствует возрастанию потребности в C1-ингибиторе и является потенциальным пусковым механизмом обострения: механическая травма различной интенсивности – от легкого сдавления одеждой или незначительного ушиба до перелома кости; хирургическое вмешательство; малоинвазивные диагностические процедуры; удаление зуба; прием лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, препараты заместительной гормональной терапии); инфекции, стресс, алкоголь. Таким образом, острые приступы НАО возникают как спонтанно, так и под действием триггеров, причем в 50% случаев они провоцируются травмой и хирургическими вмешательствами, а в 30–40% – психоэмоциональным стрессом.

Для изолированных АО характерно медленное развитие симптомов: отеки достаточно долго нарастают в течение 12–36 часов и разрешаются в течение 2–5 дней, а абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–24 часов. В процессе сбора анамнеза выясняется неэффективность глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов при купировании отеков. Периодичность возникновения отеков может варьировать от еженедельных до одного раза в год. Интервалы между обострениями у каждого больного индивидуальны: у не леченных ранее пациентов отеки могут возникать каждые 7–14 дней, характерны ремиссии заболевания от 7–10 дней до 12 месяцев, возможны непрерывные атаки каждые 3 дня, а также латентное (субклиническое) течение (12). Степень

тяжести заболевания различается даже у близких родственников. Следует отметить, что у некоторых больных АО возникают только после значительной травмы, у других обострения проявляются достаточно часто, вне зависимости от внешних воздействий, на протяжении многих лет (13).

Клиническая картина НАО характеризуется появлением у больных рецидивирующих плотных безболезненных незудящих отеков, локализующихся практически на любых участках тела: на верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра и др.), на лице (периорбитальная область, губы), в полости рта (язык, мягкое небо), на туловище, гениталиях, а также на участках подслизистого слоя верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Отек бледный, очень плотный, четко отграничен от здоровой кожи, захватывает участки от 3–4 см в диаметре и более, без гиперемии («холодные отеки»), с чувством напряжения, распирания тканей, при надавливании на отек ямки не остается. Характерны болезненные отеки лица, туловища, конечностей, нередко одной и той же локализации («циклические отеки») (4).

Атаки наследственных отеков обычно идут по предсказуемому пути. Они чаще начинаются с продрома или ауры – дрожь, покалывание, слабость, разбитость, мраморность кожи. Зуд и крапивница для НАО не характерны, однако примерно треть всех случаев АО сопровождается гигантской кольцевидной эритемой (erythema annulare), обильными бледными высыпаниями мультиформного характера, не сопровождающимися зудом, жжением и местной гиперемией.

При поражении верхних дыхательных путей отек обычно располагается выше гортани, захватывая губы, язык и глотку. АО может распространяться на верхние дыхательные пути с вовлечением пищевода, гортани и проявляется дисфагией, дисфонией, симптомами обструкции дыхательных путей, напоминающей в ряде случаев бронхиальную астму, и прогрессировать вплоть до асфиксии. Отеки гортани, проявляющиеся осиплостью голоса, афонией, стридорозным дыханием, хотя бы один раз в жизни отмечаются у 50% больных. В тяжелых случаях они приводят к асфиксии и смерти. До 25% больных погибают от отека гортани в возрасте до 30 лет (12). В зависимости от того, какие органы вовлечены в процесс, развивается определенная клиническая симптоматика. При поражении слизистой пищевода возникает дисфагия; желудка – тошнота, рвота; кишечника – боли в животе, кишечная непроходимость; мочевого пузыря – дизурия, анурия; мозговых оболочек, внутреннего уха – тошнота, рвота, головокружение, менингеальные симптомы. Более чем у половины больных наблюдаются выраженные абдоминальные отеки. Кожные симптомы при этом, как правило, остаются или усиливаются. Развитию приступов абдоминальных отеков при НАО часто предшествуют ощущения спазмов в околопупочной области, слабость, тошнота, спастические боли в эпигастрии. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на ощущения «отеков внутренних органов». Отек в области органов брюшной полости, как правило, сопровождается выраженным болевым абдоминальным синдромом, тошнотой, рвотой и диареей. Клиническая картина нередко напоминает «острый

живот» или кишечную непроходимость (1). Клинически болевой синдром проявляется в виде «разлитой» боли в брюшной полости, кишечных колик, возможна также тонкокишечная непроходимость. Боли в животе бывают настолько интенсивными, что их иногда называют «брюшной мигренью», а сопровождающие болевой симптом общие явления (тахикардия, колебания артериального давления, головокружение, головная боль и др.) – «вегетативной бурей». Необходимо учитывать, что у части пациентов многие годы может наблюдаться только клиника изолированных абдоминальных, что значительно затрудняет постановку диагноза у данной категории пациентов. При этом около 30% больных подвергаются оперативному вмешательству в связи с подозрением на острую хирургическую патологию. У больных НАО описан феномен «географического живота» – результат операций, характеризующийся наличием многочисленных послеоперационных рубцов. Пациентам проводят лапаротомию, обусловленную отеком внутренних органов (аппендэктомия, холецистэктомия, нефрэктомия, гинекологические операции), в ходе вмешательства выявляют ограниченный отек кишечника и признаки асептического воспаления. При ультразвуковом обследовании и компьютерной томографии отмечается отек слизистой оболочки интестинальной стенки и свободная жидкость в брюшной полости (2).

При атипичном течении заболевания кожные отеки могут отсутствовать, возможны описанные выше изолированные абдоминальные, характерны полиартралгии. В очень редких случаях описаны эпилептический приступ, уртикарии, кожная пурпура, синдром Рейно. Редкими проявлениями НАО являются плевральный выпот, динамическое нарушение мозгового кровообращения с гемипарезом (при локальном отеке головного мозга), дизурия и задержка мочи (при отеке мочевого пузыря и уретры), отеки мышц (спины, шеи, плеча, предплечья и др.) и суставов (плечевых, бедренных) (1). Иногда при локализации отеков на лице в процесс вовлекаются менингеальные оболочки с проявлением соответствующих симптомов (ригидность затылочных мышц, резкая цефалгия, рвота, судороги), при поражении лабиринта развивается синдром Меньера, что сопровождается головокружением, тошнотой, рвотой (3). Все эти симптомы могут присутствовать как одновременно, так и по отдельности. Тяжесть симптомов наследственных отеков очень вариабельна и не коррелирует с плазменным уровнем C1-ингибитора.

Диагностика наследственных ангиоотечек

Диагностика наследственных изолированных ангиоотечек достаточно сложна, и это напрямую связано с незнанием данной патологии врачами первичного звена. Согласно статистике, в среднем период между появлением симптомов НАО и постановкой диагноза в 1977 г. составлял 22 года, в 2005 г. – более 10 лет (14). С целью исключения комплементзависимых отеков необходимо обследовать всех пациентов с рецидивирующими изолированными ангиоотечками.

При анализе анамнестических данных следует обратить внимание на семейный анамнез, возраст больного при дебюте заболевания, характерные триггеры, динамику развития отеков. Важным

аспектом является неэффективность традиционной терапии: антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов (эффект от применения слабый или отсутствует), норадреналина, антибиотиков, противопаразитарных средств, ферментов. Лабораторное обследование является обязательным для подтверждения диагноза (10, 13). При лабораторной диагностике комплементзависимых отеков определяют уровень и функциональную активность С1-ингибитора, уровни С4-, С2- и С1q-компонентов комплемента. У больных НАО обнаруживается снижение содержания С1-ингибитора (обычно не более 20–30% нормального уровня или его отсутствие даже в период полной ремиссии), концентрации С2- и С4-компонентов – не более 30–40% нормальных, уровни С1 и С3 в плазме чаще в пределах нормы. Для НАО 1 типа характерен низкий уровень С1-ингибитора, тогда как при НАО 2 типа уровень С1-ингибитора может сохраняться в норме или даже превышать ее значения при низких показателях функциональной активности. Измерение уровня С4 является эффективным скрининговым методом при наследственных отеках, выявление его низкой концентрации должно сопровождаться измерением уровня С1-ингибитора и его функциональной активности с целью подтверждения клинического диагноза и выявления С1-ингибиторной недостаточности (5). Следует подчеркнуть важность обследования близких родственников больного, так как лица с установленным диагнозом НАО в 35% случаев подвержены риску смерти.

Диагностика НАО в педиатрической практике. У детей главными причинами изолированных АО являются НАО. Предположить клинический диагноз НАО у детей трудно, потому что заболевание может протекать с различными симптомами, которые часто встречаются в детском возрасте при других видах патологии: боль в животе, пастозность конечностей, трудности при глотании, охриплость голоса или острое диспноэ и др. Даже при наличии отягощенного семейного анамнеза вышеуказанные симптомы часто не связывают с НАО, и поэтому диагностика заболевания бывает несвоевременной. Ранняя верификация диагноза помогает избежать ненужных операций, таких как аппендэктомия в случае абдоминального отека. У детей исследования концентрации С4-компонента комплемента, а также уровня и функциональной активности С1-ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года (10).

Профилактика и лечение

Лечение наследственных изолированных ангиоотечков проводится в соответствии с международными рекомендациями и предусматривает лечение в острую фазу, а также профилактику рецидива заболевания.

Длительная профилактика приступов НАО. Всем пациентам с НАО рекомендуется исключить применение ингибиторов АПФ, пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, а также активаторов плазминогена. Больным необходимо проводить санацию очагов хронических инфекций, обострение которых может вызвать развитие приступа НАО (1, 3).

Специфический антагонист рецепторов брадикинина типа B_2 – Фиразир (икатибант) – применяется для лечения острых приступов наследственного ангиоотека (НАО). Фиразир – синтетический декапептид с аналогичной брадикинину структурой и аффинностью к B_2 -рецепторам, специфичен к B_2 -рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения. Препарат вводится подкожно по 3 мл в острую фазу отека (форма выпуска – шприц в комплекте с иглой инъекционной). Фиразир безусловно является достойным альтернативным вариантом лечения острых приступов НАО, так как характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Показаниями для назначения профилактической терапии являются:

- более 1 тяжелого приступа НАО в месяц;
- более 1 абдоминального приступа в год;
- отеки в области лица и шеи;
- частые периферические отеки;
- отеки в области гениталий.

Андрогены. Механизм действия изучен недостаточно. Предполагается, что андрогены повышают синтез С1-ингибитора в гепатоцитах. К этим препаратам относятся даназол (200–600 мг/сут), стано-зол (4–6 мг/сут), метилтестостерон (10–25 мг/сут сублингвально). Основным препаратом для профилактики приступов НАО в России является даназол. Противопоказаниями для его назначения являются беременность, период лактации, онкологические заболевания. Не рекомендуется применение препарата в детском возрасте. Даназол назначают исходно в дозе 400–600 мг/сут в течение месяца, затем возможно снижение на 1/3 дозы или по 100 мг каждый месяц. В случае отсутствия рецидивов при достижении дозы 200 мг/сут рекомендуется дальнейшее снижение суточной дозы по 50 мг каждые 2 месяца, при достижении дозы 100 мг/сут – снижение суточной дозы по 50 мг каждые 3 месяца. Минимальная доза даназола – 50 мг/сут 5 дней в неделю. При возникновении рецидивов НАО необходимо вновь повысить дозу даназола, достичь клинической ремиссии, а затем снижать суточную дозу по приведенной схеме, выбирая более высокую поддерживающую дозу, чем до рецидива. При лечении даназолом эффективность терапии оценивается по клиническим показателям (частота и тяжесть приступов), а не по уровню С1-ингибитора. При терапии аттенуированными андрогенами возможны побочные эффекты, большинство из которых являются дозозависимыми: депрессия, аменорея, бесплодие, увеличение веса, вирилизация, атерогенность. Препараты гепатотоксичны: во время лечения даназолом возможно развитие холестатической желтухи, а при многолетней терапии – аденомы печени. Исходя из вышесказанного, у всех пациентов назначенные дозы препарата должны постепенно стремиться к наиболее низким, таким, которые способны контролировать заболевание. Основным ориентиром при подборе дозы является отсутствие рецидивов. Лабораторные тесты в данной

ситуации неинформативны и не являются ориентиром для дозирования (1, 6).

В связи с возможным развитием побочных эффектов при лечении даназолом следует обязательно проводить мониторинг безопасности терапии. Каждые 6 месяцев необходимо исследовать общий анализ крови, мочи, уровень ферментов печени и липидный профиль. Для взрослых пациентов, получающих даназол в суточной дозе 200 мг и менее, предлагается проводить ежегодное ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. При терапии даназолом в дозах 300–600 мг/сут УЗИ печени должно проводиться каждые полгода (10).

Ингибиторы фибринолиза. Для лечения комплементзависимых отеков используются блокаторы фибринолиза: эpsilon-аминокапроновая и транексамовая кислоты, которые подавляют активацию C1-ингибитора плазминоном. Несмотря на то что данная группа препаратов менее эффективна, чем андрогены, и их применение связано с риском возникновения тромбоза, блокаторы фибринолиза являются более безопасными по сравнению с андрогенами и применяются для длительной терапии НАО преимущественно у детей и подростков. Применяют эpsilon-аминокапроновую кислоту в дозах по 1–3 г 3–4 раза в сутки (6–12 г/сут) под контролем свертывающей системы крови каждые 10–14 дней. Среди побочных эффектов возможны миалгии, повышение уровня креатинкиназы (КФК) в крови, рабдомиолиз, мышечная слабость, гипотензия. Обычно побочные эффекты эpsilon-аминокапроновой кислоты обратимы после прекращения терапии. Более эффективный препарат – транексамовая кислота. Применение транексамовой кислоты в качестве профилактического лечения у пациентов с НАО ограничено, особенно у детей, вследствие серьезных побочных эффектов, включающих желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), редкие случаи тромбоэмболических осложнений, нарушение цветового зрения. Рекомендовано ежегодное обследование в случае, если отмечается даже незначительное нарушение зрения, для исключения опухоли сетчатки, также необходимо контролировать показатели свертывания крови (15). Назначается до 3 г в сутки (средняя доза 1–2 г в сутки) под контролем свертывающей системы крови. Препарат можно применять при беременности.

Экстренная профилактика приступов комплементзависимых отеков. Оперативные вмешательства, малоинвазивные диагностические процедуры, стоматологические манипуляции могут послужить причиной приступа комплементзависимых отеков. Вследствие этого больные с НАО нуждаются в специальной подготовке перед оперативными вмешательствами (удаление зубов, эндоскопические исследования, полостные операции и др.). С целью профилактики рекомендуется назначать даназол из расчета 10 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 600 мг) за 5 дней до и в течение 2 дней после вмешательства или блокаторы фибринолиза за 48 часов до и в течение 48 часов после вмешательства (эpsilon-аминокапроновая кислота (8–12 г/сут в 3–4 приема перорально) или транексамовая кислота (1–3 г/сут в 2–3 приема)). При срочных операциях за 1 час до операции или непосредственно перед вмешательством назначаются инфузии 300–400 мл свежзамороженной плазмы или 200–300 мл 5% раство-

ра эpsilon-аминокапроновой кислоты (транексамовой кислоты 25 мг/кг/сут внутривенно капельно) (9).

Лечение острого приступа НАО. При остром приступе НАО прежде всего необходимо увеличить дозу базисной терапии даназолом или эpsilon-аминокапроновой кислотой. При лечении приступа комплементзависимых отеков в России применяют свежзамороженную плазму, которая содержит C1-ингибитор из расчета 10–15 мл/кг/сут. По сравнению с андрогенами свежзамороженная плазма более дорога и связана с риском инфицирования (гепатит В и С, ВИЧ-инфекции), но в целом считается более эффективной в предотвращении или минимизации атак. С этой же целью возможно применение 5% раствора эpsilon-аминокапроновой кислоты, оказывающей антифибринолитическое действие, по 100–200 мл одновременно внутривенно капельно, а затем по 100 мл внутривенно капельно каждые 4 часа до купирования отека. Лучшей переносимостью обладает транексамовая кислота (25 мг/кг массы тела каждые 3–4 часа внутривенно капельно или перорально). При развитии отека гортани наряду с вышеперечисленными препаратами используются адреналин (0,3–0,5 мл 0,1% раствора подкожно в различные участки тела с интервалом 15–20 мин), иногда – диуретики (Лазикс 40–80 мг), госпитализация в ЛОР-отделение (10). При неэффективности этих мероприятий показана трахеостомия или коникотомия. Прямой осмотр дыхательных путей не рекомендован и нежелателен в случае, если нет возможности немедленного проведения реанимационных мероприятий, так как осуществление данной процедуры может повлечь за собой резкое ухудшение состояния больного. При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отеками необходимо проводить адекватное обезбоживание. При диспепсическом синдроме необходимо введение анальгетиков и спазмолитиков (Баралгин, платифиллин, Но-шпа и др.), противорвотных средств под постоянным наблюдением хирурга, так как длительно существующий отек стенки кишечника может вызвать ее некроз и необходимость оперативного лечения. Пациентам с сопутствующей гипотензией должны быть проведена агрессивная регидратация в условиях стационара с целью восстановления сосудистого объема.

В России зарегистрирован специфический антагонист рецепторов брадикинина типа B₂ – Фиразир (икатибант), применяющийся для лечения острых приступов НАО. Фиразир – синтетический декапептид с аналогичной брадикинину структурой и аффинностью к B₂-рецепторам, специфичен к B₂-рецепторам и обладает достаточным биологическим периодом полувыведения. Вводится подкожно по 3 мл в острую фазу отека (форма выпуска – раствор для подкожного введения в предварительно заполненном шприце) (16).

Противопоказания для применения:

- 1) повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному и вспомогательным веществам);
- 2) одновременный прием ингибиторов АПФ;
- 3) возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Рекомендуется с осторожностью применять препарат при сопутствующей ИБС: учитывая свойства антагониста рецепторов брадикинина типа 2, нельзя исключить возможности ухудшения функции мио-

карда и нарушения коронарного кровообращения. Икатибант может снижать положительный нейропротективный эффект брадикинина поздней фазы, хотя отмечен факт положительного влияния блокады V_2 -рецепторов в острый период нарушения мозгового кровообращения. Следовательно, назначать икатибант пациентам в первые недели инсульта следует только при развитии жизнеугрожающих отеков, под строгим врачебным контролем. Препарат не рекомендован для самостоятельного введения пациентами.

На сегодняшний день проведены основополагающие международные клинические исследования эффективности и безопасности Фиразира, в частности проспективные двойные слепые рандомизированные многоцентровые исследования III фазы FAST-1 и FAST-2, целью которых явилось сравнение эффективности и безопасности подкожно применявшегося икатибанта с плацебо (FAST-1) или с применявшейся внутрь транексамовой кислотой (FAST-2) у взрослых пациентов с дефицитом C1-ингибитора (14, 15). В исследовании включались только пациенты с умеренными или очень выраженными приступами НАО 1 и 2 типов. Всего в 67 исследовательских центрах по всему миру было рандомизировано 130 пациентов. Основная задача состояла в оценке эффективности икатибанта у пациентов с НАО 1 и 2 типов, проявляющимся кожными и/или абдоминальными приступами. В данных исследованиях было установлено, что антагонист V_2 -рецептора брадикинина Фиразир эффективен в лечении всех изучавшихся типов острых приступов. В большинстве случаев (~ 90%) при возникновении приступа требовалась только одна инъекция Фиразира для полного разрешения клинических симптомов заболевания. По оценке пациентов, Фиразир приводил к улучшению в исследованиях FAST-1 и FAST-2 через 48 минут (плацебо – через 16,9 часа, транексамовая кислота – через 7,9 часа). На фоне лечения ларингеальных приступов препаратом Фиразир открытым методом медиана времени, проходившего до первого уменьшения симптомов, составляла в исследовании FAST-1 0,3–1,2 часа, в исследовании FAST-2 – 0,3–4,0 часа. За время проведения исследования не отмечалось развития серьезных нежелательных явлений, препарат хорошо переносился. Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях у больных были местные признаки воспаления – гиперемия, отек, ощущение боли, жара, жжения, зуд кожи. В целом реакции были слабо выраженными, кратковременными, не требовали дополнительной терапии. Фиразир безусловно является достойным альтернативным вариантом лечения острых приступов НАО, так как характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью (9).

При ведении пациентов с изолированными АО подозрение на НАО должно возникать при рецидивирующем кожном АО с ранним дебютом заболевания или повторяющемся абдоминальном болевом синдроме без наличия патологии желудочно-кишечного тракта. Это заболевание требует внимания врачей всех специальностей, особенно оториноларингологов, врачей скорой помощи, хирургов, педиатров и терапевтов. 

Литература

1. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М.: Фармус Принт Медиа, 2007. 127 с.
2. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Борзова Е.Ю. Изолированные ангиоотеки // Consilium Medicum. Дерматология. Приложение. 2008. № 2. С. 27–32.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Острая и хроническая крапивница и отек Квинке. Учебное пособие. М., 2003. С. 47.
4. Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 3. P. 267–274.
5. Gompels M.M., Lock R.J., Abinun M. et al. C1-inhibitor deficiency: consensus document // Clin. Exp. Immunol. 2005. Vol. 139. № 3. P. 379–394.
6. Bracho F.A. Hereditary angioedema // Curr. Opin. Hematol. 2005. Vol. 12. № 6. P. 493–498.
7. Davis A.E. 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema // Clin. Immunol. 2005. Vol. 114. № 1. P. 3–9.
8. Bowen T., Cicardi M., Bork K., Zuraw B., Frank M., Ritchie B., Farkas H. et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: canadian hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema // Ann. Allergy Asthma. Immunol. 2008. Vol. 100. № 1. Suppl. 2. P. S30–S40.
9. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K., Longhurst H.J., Zuraw B., Aygoeren-Pürsün E. et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // Allergy. Asthma. Clin. Immunol. 2010. Vol. 6. № 1. P. 24.
10. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K. et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 114. № 3. P. 629–637.
11. Bork K., Gül D., Hardt J., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course // Am. J. Med. 2007. Vol. 120. № 11. P. 987–992.
12. Charlesworth E.N. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum // Ann. Allergy Asthma. Immunol. 1996. Vol. 76. № 6. P. 484–495.
13. Gompels M.M., Lock R.J., Abinun M., Bethune C.A., Davies G., Grattan C., Fay A.C., Longhurst H.J., Morrison L., Price A., Price M., Watters D. C1 inhibitor deficiency: consensus document // Clin. Exp. Immunol. 2005. Vol. 139. № 3. P. 379–394.
14. Cicardi M., Banerji A., Bracho F., Malbrán A., Rosenkranz B., Riedl M., Bork K., Lumry W., Aberer W., Bier H. et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 6. P. 532–541.
15. Grigoriadou S., Longhurst H.J. Clinical immunology review series: an approach to the patient with angio-oedema // Clin. Exp. Immunol. 2009. Vol. 155. № 3. P. 367–377.
16. Bingham C. Angioedema. UpToDate / Ed. by B.D. Rose. USA. Waltham, MA, 2006.

Аспириновая бронхиальная астма в практике врача-аллерголога

Д.В. Битеева

ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России,
кафедра клинической аллергологии

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, являющееся глобальной медико-социальной проблемой. Сегодня в мире насчитывается около 300 млн больных БА, и их число постоянно возрастает. Следует отметить, что доля аспириновой БА (АсБА) составляет 10–30% среди различных клинико-патогенетических вариантов, причем женщины болеют в 2 раза чаще мужчин (1–3).

Начало клинического применения аспирина датируется 1899 г. В 1903 г. Franke наблюдал у себя реакцию в виде ларингоспазма и шока после приема аспирина; в 1905 г. Barnett сообщил о двух случаях удушья, связанных с данным препаратом; в 1919 г. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину; в 1922 г. Widal впервые установил взаимосвязь всех вышеперечисленных симптомов; в 1968 г. Samter и Beers описали их как симптомокомплекс и назвали его «аспириновой триадой» (2).

Аспириновая бронхиальная астма: этиология и патогенез

АсБА – заболевание с четко очерченной клинической симптоматикой, отличной от всех других клинико-патогенетических вариантов БА без непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК). Основным признаком данного вида заболевания является наличие непереносимости аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что проявляется приступами удушья, часто сочетается с рецидивирующей полипозной риносинусопатией и в этом случае классифицируется как «астматическая триада».

Одним из наиболее ранних проявлений АсБА является нарушение функции эндокринной и иммунной систем. У женщин могут наблюдаться нарушения менструального цикла, невынашивание беременности, раннее наступление менопаузы. У каждого шестого больного выявляется патология щитовидной железы.

Для АсБА характерно тяжелое упорное течение заболевания. Наиболее грозными проявлениями являются астматический статус, остановка дыхания, потеря сознания и шок (3–5).

Наиболее часто АсБА начинается с длительного ринита, в 20–25% случаев переходящего в полипозную риносинусопатию, характеризующуюся риноре-

ей, заложенностью носа, отсутствием восприятия запахов, болями в проекции придаточных пазух носа, головными болями. Около половины больных полипозным риносинуситом со временем начинают реагировать удушьем на прием НПВП. Часто приступы удушья возникают после хирургических вмешательств (полипэктомия, радикальные операции на придаточных пазухах носа). Назальные симптомы обычно протекают тяжело и плохо поддаются терапии.

Первые клинические проявления заболевания со стороны дыхательной системы наблюдаются, как правило, в период гормональных перестроек организма. Приступы удушья появляются на третьем – четвертом десятилетии жизни у женщин, на четвертом – пятом десятилетии жизни у мужчин, а у детей, как правило, в пубертатном или препубертатном периодах. Прием АСК или других НПВП является провоцирующим фактором первого приступа удушья лишь у 28% больных АсБА. Нередко заболевание начинается в течение нескольких месяцев после вакцинации, на фоне климакса или после удаления полипов (6).

Несмотря на отсутствие убедительных данных о наследственной предрасположенности к развитию АсБА, известен ряд фактов с повторяющимися случаями заболевания в нескольких семьях. Jinpa и соавт. (2004) исследовали генотипы 198 больных АсБА и 274 пациентов из контрольной группы и обнаружили корреляцию заболевания с однонуклеотидной заменой гуанина на аденин в 5'-конце промотора гена рецептора простагландина E (PTGER2, 14q22), в зоне, ответственной за связывание с белком STAT1, активирующим транскрипцию. Akahoshi и соавт. (2005) обнаружили связь АсБА и однонуклеотидной замены гена маркера Th1-хелперов (TBX21, 17q21.3). Эта же мутация коррелирует и с полипозом носа (6, 3).

Как показали исследования, терапевтическое и токсическое действия аспирина в большинстве случаев связаны с одним и тем же биохимическим процессом, который неизменно возникает при контакте НПВП с мембраной клеток. Аспирин вмешивается в метаболизм одного из основных компонентов клеточной мембраны – арахидоновой (эйкозотетраеновой) кислоты. В норме существует два пути метаболизма арахидоновой кислоты: фермент циклооксигеназа превращает арахидонат в простагландины, тромбоксаны и простациклин, часть из которых обладает бронхоконстрикторными свойствами (простагландин F2a, тромбоксан A2) (рис. 1). Другие продукты цикло-

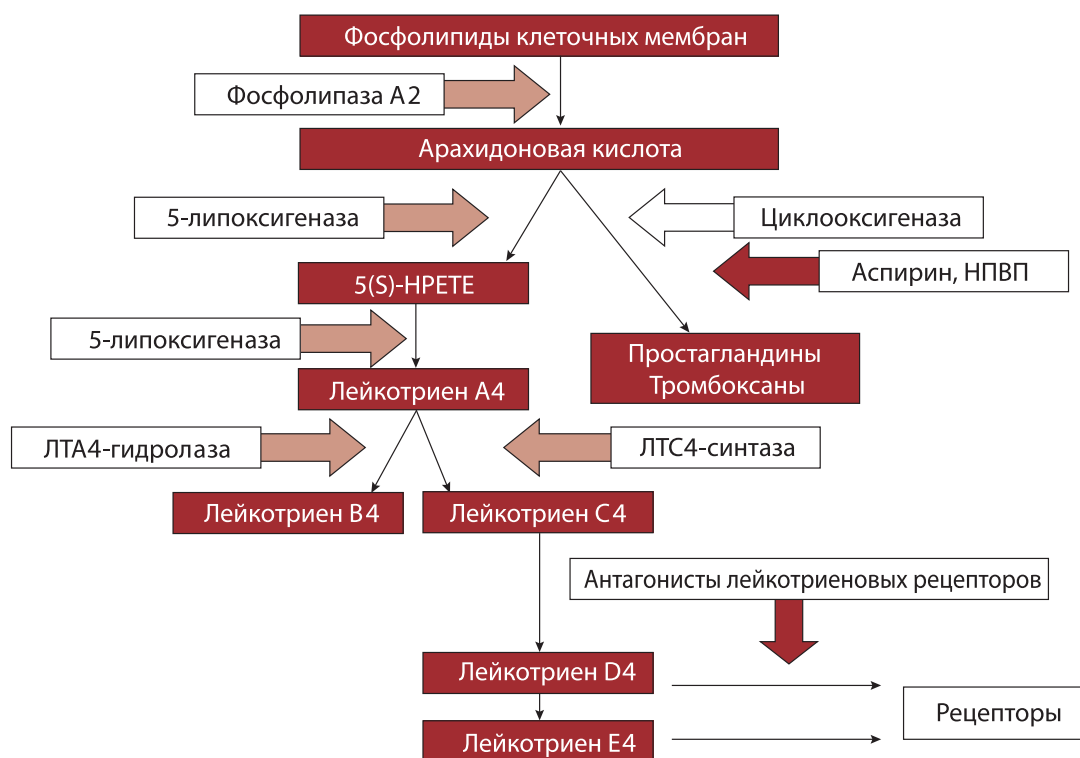


Рис. 1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты

оксигеназного пути расщепления арахидоновой кислоты – простагландин E2, простагландин, – напротив, оказывают противовоспалительное и бронходилатирующее действие. Второй путь распада арахидоновой кислоты при участии фермента липоксигеназы приводит к образованию эйкозаноидов с исключительно провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами – лейкотриенов (ЛТ). Обнаружено, что АСК инактивирует циклооксигеназу (рис. 1), блокируя таким образом образование простагландинов G2 и H2, предшественников остальных метаболитов арахидоновой кислоты. Блокада простагландинового метаболизма способствует продукции ЛТ, а также 15-гидрокситетраеновой кислоты, обладающей способностью привлекать к себе эозинофилы, что является биохимической основой аспиринового бронхоспазма, тем более что аспирин блокирует выработку простагландинов с бронхорасширяющими свойствами (7, 8).

Эозинофилы, базофилы, тучные клетки и альвеолярные макрофаги синтезируют преимущественно лейкотриены LTC4, тогда как нейтрофилы – в основном LTB4. У человека небольшая, но постоянная часть LTE4 экскретируется в неизмененном виде с мочой.

LTB4 предположительно участвуют в привлечении и активации клеток воспаления, в первую очередь нейтрофилов и эозинофилов. При АсБА содержание LTE4 в моче повышено примерно в 3–6 раз, увеличена концентрация LTC4 в назальном секрете по сравнению с другими формами БА, что вызвано провокацией аспирином (3).

ЛТ связываются с рецепторами в плазматических мембранах клеток. Выделяют три основных типа рецепторов ЛТ (8):

1. Рецептор LT1 к LTC/D/E4. Расположен на гладкой мускулатуре бронхов и опосредует бронхоспазм.

2. Рецептор LT2 к LTC/D/E4. Играет роль в изменении сосудистой проницаемости, обуславливает отек.

3. Рецептор к LTB4. Отвечает за хемотаксический эффект лейкотриенов.

Активация цистеинилового лейкотриенового каскада, возможно, связана с полиморфизмом гена LTC4-синтазы, обнаруживаемого примерно у 70% пациентов (3, 8). Cowburn и соавт. (1998), исследуя бронхиальные биоптаты больных АсБА и неаспириновой формой астмы и здоровых людей, обнаружили, что количество клеток, продуцирующих LTC4-синтазу, у больных АсБА в 5 раз выше, чем у пациентов с неаспириновой формой астмы, и в 18 раз выше, чем у здоровых людей.

Обнаружено также, что тромбоциты больных АсБА активируются *in vitro* под действием НПВП, что ведет к освобождению цитотоксических и провоспалительных медиаторов из тромбоцитов, и это нехарактерно для тромбоцитов здоровых лиц. Блокада циклооксигеназы под действием НПВП приводит к угнетению синтеза простагландина H2. Авторы этой теории связывают его снижение с активацией тромбоцитов у больных АсБА (9).

Проблемы диагностики

Огромное значение имеет своевременное обследование больных с целью верификации диагноза АсБА. Для этого необходимы тщательный сбор анамнеза, проведение лабораторных (анализ крови и мо-

кроты) и инструментальных исследований (исследование функции внешнего дыхания, рентгенография придаточных пазух носа). Анализ полученных данных необходимо проводить с учетом дифференциально-диагностических критериев аспириновой и неаспириновой формы астмы.

Для подтверждения диагноза АсБА возможно проведение провокационного перорального теста с АСК. Начинают тестирование после выявления отрицательной реакции на плацебо, в качестве которого применяют 0,64 г белой глины. Первая доза АСК составляет 10 мг, в последующие дни она увеличивается до 20, 40, 80, 160, 320, 640 мг. Ежедневно проводится провокационная проба только с одной дозой АСК, учитывая возможность эффекта кумуляции и отсроченных реакций после приема данного препарата. Через 30, 60 и 120 минут после приема соответствующей дозы АСК проводится контроль субъективных и физикальных данных и показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Тест считают положительным, а дозу АСК пороговой при снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на 15% и более от исходного уровня. Субъективные критерии положительной реакции: ощущение удушья, затруднение дыхания, ринорея и слезотечение (9).

В последние годы многие исследователи отдают предпочтение ингаляционным и назальным провокационным тестам с раствором аспирина. При бронхиальном ингаляционном тесте доза аспирина увеличивается каждые 30 минут, а вся проба длится в течение нескольких часов. Для назальных провокаций препарат вводится в нижнюю носовую раковину, после чего клиническое наблюдение за больным проводится в течение 30 минут под контролем передней риноманометрии.

Необходимо помнить, что любые провокационные тесты с аспирином не рекомендованы к широкому применению из-за высокого риска опасных для жизни последствий. Проба может проводиться только в учреждениях, оснащенных оборудованием для проведения сердечно-легочной реанимации, и у пациентов, ОФВ1 которых составляет не менее 70% от должных (или лучших индивидуальных) величин (5, 9).

Цели и задачи терапии

Лечение АсБА должно быть комплексным. Больным необходимо исключить прием медикаментозных препаратов, относящихся к группе НПВП и обладающих перекрестной реакцией с АСК:

1) ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2), вызывающие неблагоприятные реакции при использовании даже в малых дозах (пироксикам, индометацин, сулиндак, толметин, ибупрофен, напроксен, фенпрофен, меклофенамат, мефенамовая кислота, флубипрофен, дифлунизал, кетопрофен, диклофенак, кеторолак, этодоллак, набуметон, оксaproзин);

2) слабые ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ацетаминофен, сальсат);

3) относительные ингибиторы ЦОГ-2 и слабые ингибиторы ЦОГ-1, которые только при приеме в высоких дозах могут вызывать неблагоприятные реакции у больных АсБА (нимесулид, мелоксикам).

Кроме того, больные должны помнить о необходимости ограничить прием пищевых продуктов, со-

держащих салицилаты (яблок, абрикосов, грейпфрутов, винограда, лимонов, персиков, слив, чернослив, черной смородины, вишни, ежевики, малины, земляники, клубники, клюквы, крыжовника, огурцов, томатов, картофеля, редиса, репы, миндальных орехов, изюма, зимней зелени, напитков из корнеплодов, мятных конфет и кондитерских изделий с добавками зелени, ряда консервированных продуктов). Что же касается желтого красителя тартразина, используемого для окрашивания пищевых продуктов и кондитерских изделий, то, по последним данным, он не ингибирует циклооксигеназу. Редкие случаи непереносимости тартразина большими АсБА опосредованы IgE и могут быть расценены как реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Целью лечения БА, согласно отечественным и международным руководствам, является достижение и последующее поддержание оптимального клинко-функционального контроля болезни. В стандарт лечения заболевания входят ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) и комбинация ИГКС с бета-2-агонистами пролонгированного действия (1). ИГКС обладают выраженным местным противовоспалительным действием и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов. Руководствами также предлагается назначение антилейкотриеновых препаратов (антагонистов лейкотриеновых рецепторов, АЛТР) в качестве монотерапии при легкой БА либо в комбинации с ИГКС и длительно действующими бета-2-агонистами, при этом АЛТР могут являться альтернативой как повышению дозы ИГКС, так и добавлению к последним бета-2-агонистов длительного действия. Однако назначение ИГКС или их комбинации с бета-2-агонистами длительного действия является наиболее часто используемой тактикой лечения. При этом клиницисты часто забывают, что такая тактика не учитывает клиническую и патогенетическую гетерогенность БА и не всегда в состоянии обеспечить достаточный контроль заболевания. Одной из причин неадекватного ответа является отсутствие достаточного воздействия на лейкотриеновый путь воспаления, что особенно актуально у детей, при сочетании БА и аллергического ринита, при БА физического усилия, холодовой и АсБА.

Достижение контроля при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания, а также у пациентов с АсБА, основным звеном патогенеза которой является гиперпродукция ЛТ, является наиболее сложной задачей. В результате анализа данных процессов в последние годы для лечения больных АсБА активно используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Показано, что лечение больных АсБА препаратами, изменяющими продукцию ЛТ, у большинства, но не у всех больных предотвращает развитие бронхиальной обструкции и риноконъюнктивита при приеме АСК. Постоянное использование этих препаратов способствует уменьшению ночных приступов астмы и улучшению качества жизни больных АсБА (11–14).

Терапия антилейкотриеновыми препаратами

Одним из широко применяемых в нашей стране антилейкотриеновых препаратов является монтелукаст (Сингуляр, MSD) – мощный селективный анта-

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

НОВОЕ: СИНГУЛЯР^{®†}

для пациентов с астмой и аллергическим ринитом^{1,2}



Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей, начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Кулирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРА один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическим ринитом.** Дозировка для детей в возрасте 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР[®] (монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯРА одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРА, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРА пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРА у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯРА влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

*** Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит.** СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.merck.com
Copyright © Merc Sharp & Dohme Corp., подразделение Merc & Co., Inc., Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

†СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, 02-2013-SGA-02-2011-RUS-014-JA

гонист лейкотриеновых рецепторов, который специфически воздействует на рецепторы цистеиновых ЛТ (CysLT1) в дыхательных путях и уменьшает действие ЛТ. Одновременно с полным блокированием рецепторов цистеиновых ЛТ эпителия дыхательных путей монтелукаст проявляет способность ингибировать бронхоспазм. Препарат вызывает бронходилатацию в течение 2 часов после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную бета-2-агонистами. Примечательно, что длительность блокады LTD4-специфичных рецепторов составляет 24 часа, что позволяет назначать препарат один раз в сутки. Однако эффекты монтелукаста не ограничиваются влиянием на рецепторы цистеиновых лейкотриенов, он опосредованно влияет на экспрессию интерлейкина-5. Через контроль воспаления монтелукаст также опосредованно влияет на процессы ремоделирования дыхательных путей (15).

Монтелукаст назначается детям начиная с двухлетнего возраста в дозе 4 мг один раз в день перед сном в виде таблетки, которую следует разжевать, с 6 лет – в дозе 5 мг на ночь, детям с 15 лет и взрослым – в дозе 10 мг на ночь. Проведены многочисленные контролируемые международные многоцентровые исследования монтелукаста, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность длительного применения препарата у детей разных возрастных групп.

При ведении пациентов с АСБА нужно учитывать, что чаще всего данную группу составляют больные с тяжелым течением заболевания, находящиеся на базисной терапии высокими дозами ИГКС. Поэтому добавление монтелукаста к терапии средними и высокими дозами ИГКС улучшает функциональные показатели легких и способствует снижению более чем вдвое общей дозы ИГКС при сохранении контроля над течением астмы (16).

Нами было проведено открытое проспективное несравнительное исследование с участием 25 больных с неконтролируемым течением АСБА в возрасте от 18 до 60 лет. Работа проводилась на кафедре клинической аллергологии РМАПО на базе аллергологического отделения ГКБ № 52 (Москва). Было показано, что добавление монтелукаста к терапии ИГКС/ДДБА (длительно действующих бета-2-агонистов) при среднетяжелом и тяжелом течении АСБА в течение 12 недель позволяет стабилизировать течение БА и значительно оптимизировать клинко-функциональный контроль заболевания. Были отмечены статистически значимая положительная динамика дневных симптомов астмы и снижение потребности в бронхолитических препаратах. Значимо увеличилась утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) и ОФВ1. Уровень контроля астмы (по результатам АСТ-теста) также статистически значимо вырос (до лечения – 13,9 баллов, после – 18,7 баллов). Все пациенты, получавшие монтелукаст, отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие каких-либо побочных эффектов (дизайн и результаты данного исследования будут подробно представлены после завершения данной работы и окончательной обработки ее результатов).

Таким образом, патогенетический подход к терапии АСБА открывает новые возможности для существенного улучшения контроля заболевания и тем

самым обеспечивает успешную медицинскую и социальную реабилитацию больных. 

Литература

1. GINA. Global Strategy for Management and Prevention, 2011 // www.ginasthma.org.
2. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // РМЖ. 2000. Т. 8. № 12. С. 505–509.
3. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 111. № 5. P. 913–921.
4. Stevenson D.D., Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. № 4. P. 773–786.
5. Szczeklik A., Niankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma // Thorax. 2000. Vol. 55. Suppl. 2. P. S42–S44.
6. Sanak M., Szczeklik A. Genetics of aspirin induced asthma // Thorax. 2000. Vol. 55. Suppl. 2. P. S45–S47.
7. Aaron T.H., Muttitt E.L. Reactions to acetylsalicylic acid // Can. Med. Assoc. J. 1982. Vol. 126. № 6. P. 609–611.
8. Мокроносова М.А., Адо В.А., Перламутров Ю.Н. Роль лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний: обзор // Иммунология. 1996. № 1. С. 17–28.
9. Samter M., Beers R.F. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis // Ann. Intern. Med. 1968. Vol. 68. № 5. P. 975–983.
10. Kalyoncu A.F. Aspirin-induced asthma needs a classification // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2000. Vol. 28. № 6. P. 334–335.
11. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice // BMJ. 2004. Vol. 328. № 7437. P. 434.
12. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J., Shingo S., Seidenberg B., Edwards T.B. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonists in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. № 11. P. 1213–1220.
13. Chanen P., Bougeard Y.H., Vachier I., Godard P. Leukotriene antagonists. A new therapeutic approach in asthma // Press. Med. 1997. Vol. 26. № 5. P. 234–239.
14. Chung K., Holgate S. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? // Eur. Respir. Rev. 1997. Vol. 7. № 46. P. 259–263.
15. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Битеева Д.В., Фомина Д.С. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы // Вестник семейной медицины. 2012. № 5–6. С. 6–10.
16. Reiss T., Sorkness C., Stricker W., Botto A., Busse W.W., Kundu S., Zhang J. Effects of montelukast (MK-0476): a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids // Thorax. 1997. Vol. 52. № 1. P. 45–48.

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ**

Уважаемые коллеги!

Педиатрический факультет ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития РФ, Департамент здравоохранения города Москвы и Министерство здравоохранения Московской области приглашает вас принять участие в

**V Всероссийской научно-практической конференции
«ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»,
которая состоится 15–16 мая 2012 года**

Место проведения:

Дом ученых (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)

Председатели:

Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н.

Оргкомитет конференции:

Дегтярева Е.А., Жолобова Е.С., Заплатников А.Л., Карпова Е.П., Лыскина Г.А., Овсянников Д.Ю., Свиринов П.В., Харламова Ф.С., Чебуркин А.А., Шамшева О.В., Школьников М.А.

В рамках конференции вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики, с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии. Акцент в обсуждении сделан на клиническом разборе «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Прием заявок на участие в конференции – до 1 апреля 2012 года.

По материалам конференции планируется издание сборника аннотированных докладов.

Прием статей (не более 5 страниц) для публикации – до 13 апреля 2012 года.

На выставке будут представлены лекарственные препараты, приборы и материалы для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разной специальности с проблемами интеграции инфекций в неинфекционную патологию и роли инфекций в формировании различных нозологических форм заболеваний у детей. Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

Технический организатор конференции:

Unistaff Corporate Communications

Марина Седакова

тел.: +7 (495) 981-06-00, +7 (965) 133-10-67;

e-mail: ms@unistaff-cc.ru

Проф. Мазанкова Людмила Николаевна

e-mail: mazankova@list.ru

Проф. Захарова Ирина Николаевна

e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru



Сывороточная болезнь — современные аспекты проблемы

Д.С. Фомина, к.м.н.; Л.А. Горячкина, д.м.н., проф.

ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздравсоцразвития России,
кафедра клинической аллергологии

В начале прошлого века частота встречаемости эпизодов сывороточной болезни (СБ) достигала порядка 80% вследствие частого применения сывороток, не очищенных от неспецифических белков. На сегодняшний день, благодаря высокотехнологичным методам очистки биологических субстанций, ситуация более благополучная, и СБ наблюдается у 5–10% реципиентов иммунных сывороток. Однако из-за отсутствия или недоступности альтернативной терапии проблема СБ не перестает быть актуальной.

Впервые термин «сывороточная болезнь» был предложен в 1903 г. К. Пирке, описавшим симптомокомплекс, возникший после введения противодифтерийной сыворотки. В настоящее время СБ определяют как симптомокомплекс, развивающийся в ответ на однократное парентеральное введение гетерологичной сыворотки (обычно получаемой путем иммунизации лошадей). Клинические проявления данного заболевания любой степени тяжести могут возникнуть уже при первичном введении чужеродной сыворотки, при этом некоторыми авторами отмечается дозозависимый эффект, коррелирующий с тяжестью клинической манифестации.

Значение иммунных сывороток

Основной мерой профилактики СБ является обоснованное, детально взвешенное решение о необходимости применения данного вида терапии при наличии абсолютных показаний. Безусловно, лошадиную и другие сыворотки животных, а также изготовленные на их основе гамма-глобулины следует применять только в крайних случаях, при отсутствии альтернативных путей эффективного лечения.

В настоящее время чаще всего используют следующие сыворотки, полученные из крови иммунизированных животных: ботулинический, дифтерийный, столбнячный антитоксины, антирабическую сыворотку, а также сыворотки различных типов, назначаемые при ботулизме и газовой гангрене. По-

скольку риск осложнений при использовании иммунных сывороток, в том числе противоядных и антитоксических, очень высок, они применяются только в тех случаях, когда отсутствуют соответствующие специфические иммуноглобулины.

Эффективность иммунных сывороток и получаемых из них иммуноглобулинов в значительной мере определяется их оптимальной дозой и своевременностью применения. Доза иммунного препарата должна соответствовать клинической форме инфекционного процесса и быть способной нейтрализовать не только циркулирующие в данный момент в организме антигены возбудителей заболевания, но и те, которые могут появиться в нем в промежуток времени между введениями препарата. Антимикробный и клинический эффект иммунных сывороток и иммуноглобулинов тем выше, чем раньше они применяются. Назначение их после 4–5-го дня болезни редко дает выраженный положительный результат.

В настоящее время микробиологическая промышленность России и других стран производит иммунные сыворотки и иммуноглобулины для лечения больных различными инфекционными заболеваниями. Это предусмотрено в отношении возбудителей тех болезней, в патогенезе которых первостепенное значение играют экзотоксины, а также высококонтагиозных опасных инфекционных заболеваний – стафилококковой инфекции, сибирской язвы, лептоспироза, гриппа, бешенства, клещевого энцефалита. Основные патогенетические механизмы СБ представлены на рисунке 1.

Патогенез

В основе развития СБ лежит длительная циркуляция чужеродного белка в крови, образование вторичных антигенов и далее – иммунных комплексов (ИК). Оседание циркулирующих ИК на стенках кровеносных сосудов и в тканях с последующим их повреждением является основной причиной постепенного нарастания симптомов, то есть возможного прогрессивного течения заболевания. Выделение

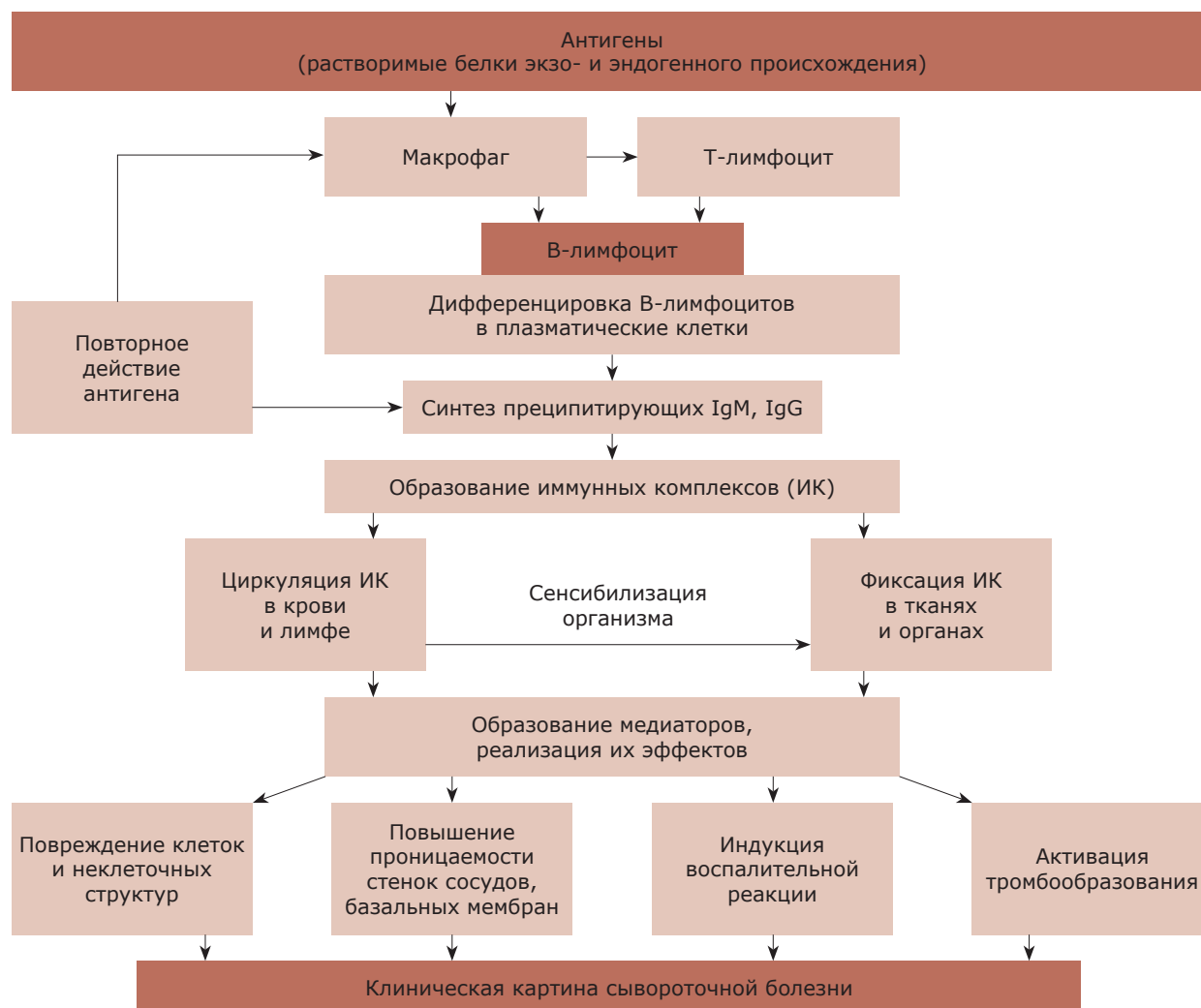


Рис. 1. Основные патогенетические звенья сывороточной болезни

большого количества биологически активных аминов определяет клиническую картину болезни.

Антитела, участвующие в развитии СБ, относятся к классам IgG и IgM. Обычно через 7–12 дней после введения сыворотки титр антител достигает уровня, достаточного для реакции с белком чужеродной сыворотки. В процессе повреждения тканей при СБ участвуют факторы комплемента, активирующиеся в момент образования ИК по классическому пути. Образование в кровотоке ИК приводит к выделению вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), происходит активация кининовой системы.

Таким образом, растворимые ИК оседают на мембранах эндотелия мелких кровеносных сосудов, вызывая механические повреждения вплоть до микротромбозов и микронекрозов, а участие факторов системы комплемента и биологически активных веществ приводит к переходу банального воспаления в гиперергическое, что заканчивается картиной системного аллергического васкулита, неоднократно подтвержденного морфологически на экспериментальных моделях.

Анафилактический шок может развиваться и на первое введение гетерологичной сыворотки у больных с аллергией к перхоти лошади, поскольку лошадиная сыворотка и перхоть имеют общие антигенные свойства. Это подчеркивает важность подробного анализа анамнестических данных у пациентов: в каждом случае необходимо уточнять, назначались ли иммунные сыворотки раньше, не было ли на них реакций. Особую осторожность следует соблюдать при сенсibilизации ко всей группе эпидермальных аллергенов. Даже при отсутствии реакций на иммунные сыворотки в анамнезе их вводят только после проведения кожных проб. Однако вопрос информативности и безопасности проведения предварительных кожных проб с предполагаемой для введения сывороткой остается открытым. Так, Комитет по детским инфекциям Американской академии педиатрии (2000) для профилактики анафилактических реакций рекомендует следующую последовательность мероприятий при необходимости введения сыворотки из крови животных:

Рис. 2.
Проявления
сывороточной
болезни
на 6-й день
от начала
заболевания
(высыпания
по всему
телу)



Рис. 3.
Проявления
сывороточной
болезни
на 7-й день
от начала за-
болевания
(нарастание
отека лица
в области губ
и параорби-
тальной
области)



- на внутренней поверхности предплечья проводят скарификационную кожную пробу или prick-тест с сывороткой, которую собираются вводить, в разведении 1:100 в изотоническом растворе хлорида натрия; результат оценивают через 15–20 минут. Положительной считается реакция с эритемой в диаметре более 3 мм;
- при отрицательной реакции проводится внутрикожная проба с 0,02 мл сыворотки в разведении 1:100 (детям с атопией сначала вводят сыворотку в разведении 1:1000, а через 20 минут, если нет положительной реакции, – 1:100); результат оценивают через 30 минут. При отрицательной реакции вводят всю дозу лечебной сыворотки внутримышечно.

Если необходимо внутривенное введение (например, при токсической дифтерии), то предварительно вводят 0,5 мл сыворотки, разведенной в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, и лишь через 30 минут – оставшуюся сыворотку в разведении 1:20 (скорость введения 1 мл/мин). Необходимо контролировать возможное появление признаков анафилаксии и иметь все необходимые для оказания помощи медикаменты.

Ряд авторов различают три формы СБ:

- в зависимости от тяжести течения (легкая, среднетяжелая и тяжелая);
- по длительности течения (острая, подострая, затяжная, хроническая);
- по характеру клинических симптомов (типичная и атипичная).

Наблюдаются две формы течения СБ:

- типичная форма СБ – развивается при первичном введении сыворотки, клинические проявления начинаются на 7–12-й день;

- ускоренная форма СБ – развивается при повторном введении гетерологичной сыворотки с коротким инкубационным периодом (до 1–3 дней). При этом у больного, ранее перенесшего СБ, может возникнуть анафилактический шок.

Клиническая симптоматика

Клиническая картина СБ отличается выраженным полиморфизмом. По окончании инкубационного периода после введения препарата у пациентов могут появляться поочередно или одновременно следующие симптомы: повышение температуры тела (у 90% больных), увеличение лимфатических узлов (прежде всего региональных) и селезенки (10–20%), кожные высыпания (эритематозные и папуловезикулезные), сопровождающиеся сильным зудом (90%), поражение суставов – артралгии, отек, гиперемия (10–50%), миалгия, отеки, преимущественно лица, умеренная олигурия, тахикардия, понижение артериального давления, боли в животе, диарея, рвота. При тяжелых формах заболевания могут возникать поражения слизистых оболочек, мочевого синдрома, неврологические осложнения. При легких формах исчезновение признаков болезни происходит в течение 1–3 дней, при тяжелых они держатся 2–3 недели. Прогностически неблагоприятными для полного выздоровления являются выраженные поражения сердца, почек, нервной системы, развитие геморрагического синдрома, отека гортани.

При лабораторном исследовании наблюдаются изменения в общем анализе крови: лейкопения, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышение СОЭ и другие изменения.

Клинический пример. Пациент Ш. 1980 г.р. обратился на кафедру клинической аллергологии РМАПО с жалобами на скованность в мелких суставах кистей рук, незначительную болезненность при движении, боль при ходьбе, отек правого коленного сустава, а также отечность, покраснение, местное повышение температуры проксимального сустава большого пальца кисти правой руки.

Из анамнеза известно, что 14 дней назад была травма среднего пальца левой руки (глубокий порез), накладывались швы. Введена противостолбнячная сыворотка (доза неизвестна) с предварительной внутрикожной пробой. Со слов пациента, вечером на 5-й день после травмы появились симптомы ОРВИ (однократное повышение температуры до 37,6 °С, головная боль). Больной самостоятельно принимал Арбидол и парацетамол. На 6-й день появились высыпания по всему телу (рис. 2), сопровождающиеся сильным зудом и пастозностью лица. Участковый терапевт назначил антигистаминные препараты, связав данные проявления с реакцией на применяемые пациентом Арбидол и парацетамол, и отменил их. Однако вечером отек лица в области губ и параорбитальной области увеличился (рис. 3). Клинические проявления начали угасать на 4-й день приема антигистаминных препаратов. На 10-й день лечения сохранялась незначительная пастозность лица и единичные регрессирующие элементы кожной сыпи. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. В общем анализе крови: СОЭ 20 мм/ч, других изменений периферической крови не зафиксировано.

Пациент с детства страдает аллергическим ринитом. Усиление проявлений заболевания отмечается при контакте с домашней пылью, животными. У аллерголога не наблюдается. Интраназально постоянно использует сосудосуживающие препараты.

При осмотре: пациент правильного телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые не изменены в цвете, чистые. Обращают на себя внимание отек правого коленного сустава, повышение температуры при пальпации и некоторая болезненность при ходьбе, а также отечность, гиперемия, местное повышение температуры проксимального сустава большого пальца правой руки. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено, определяется слизистое отделяемое из обеих половин носа. Над легкими перкуторно определяется ясный легочный звук. При аускультации: дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 124/66 мм рт. ст., пульс 71 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Со стороны других органов и систем видимой патологии не выявлено.

Пациенту проведено комплексное обследование с целью исключения поражения почек, клапанного аппарата сердца. Проконсультирован ревматологом, невропатологом, кардиологом.

Диагноз: острая СБ средней степени тяжести с типичными клиническими проявлениями.

В соответствии с установленным диагнозом больному было проведено следующее лечение:

- системные глюкокортикостероиды (преднизолон) внутривенно по схеме, с постепенной отменой: 1-й день – 120 мг, 2-й день – 90 мг, 3-й день – 90 мг, 4-й день – 60 мг, 5-й день – 30 мг;
- пациент продолжил прием антигистаминных препаратов (Телфаст 180 мг/сут);
- назначены нестероидные противовоспалительные препараты перорально для купирования болевого синдрома в суставах.

Больной находился под наблюдением в течение 6 месяцев. По окончании этого срока пациент прошел комплексное обследование с целью исключения осложнений. С учетом анамнеза было проведено специфическое аллергологическое обследование: скарификационные пробы с бытовыми аллергенами (клещ домашней пыли), эпидермальными аллергенами (шерсть кошки, собаки). Результаты проб: шерсть кошки +++, клещ домашней пыли ++. Скарификационная проба с аллергеном перхоти лошади не проводилась ввиду высокого риска системных реакций. Верифицирован сопутствующий диагноз: аллергический ринит персистирующего легкого течения. Пациенту даны рекомендации по лечению, отказу по возможности от сосудосуживающих средств, выдана памятка по элиминационным мероприятиям.

В приведенном клиническом примере СБ возникла на фоне отягощенного аллергологического анамнеза. Клиническая картина развивалась типично: на 5-й день после введения сыворотки была зафиксирована лихорадка, которая наблюдается в 70% случаев заболевания (от 2–3 дней до 2–3 не-

дель и более), на 6-й день – поражение кожных покровов, отечность губ. Согласно данным литературных источников, у 30% больных возникают отеки с преимущественной локализацией в области лица. У пациента отмечался выраженный суставный синдром, встречающийся в среднем в 20% случаев. Для СБ характерно появление отека, болезненности суставов, как правило, поражаются коленный, локтевой, лучезапястный и голеностопный суставы, мелкие суставы кисти и стопы. В пунктате синовиальной жидкости определяется выраженный лейкоцитоз (данная процедура больному не проводилась).

В заключение по данному случаю необходимо отметить, что не были адекватно оценены анамnestические риски развития СБ. Больному была показана премедикация (антигистаминные препараты, преднизолон) перед введением противостолбнячной лошадиной сыворотки по методу Безредко. Первые симптомы: лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром – не рассматривались в целом, как проявления одного заболевания, что привело к поздней постановке диагноза, а следовательно, и к позднему началу лечения.

Таким образом, с одной стороны, в настоящее время появление высокоочищенных препаратов иммунных сывороток привело к уменьшению частоты случаев СБ, с другой стороны, отмечается снижение настороженности врачей в отношении проявлений и мер профилактики этого угрожающего жизни состояния. 

Литература

1. Pichler W.J. Drug hypersensitivity // *Clinical immunology: principles and practice* / Ed. by R.R. Rich. 3rd ed. St. Louis, Mo: Mosby/Elsevier, 2008. P. 714.
2. Mannik M. Serum sickness and pathophysiology of immune complexes // *Clinical immunology: principles and practice* / Ed. by R.R. Rich. St. Louis, Mo: Mosby, 1996. P. 1062–1071.
3. Dixon F.J., Cochrane C.C. Immune complex injury // *Immunological diseases* / Ed. by M. Samter. 4th ed. NY: Little, Brown and Company, 1988. P. 233.
4. Erffmeyer J.E. Serum sickness // *Ann. Allergy*. 1986. Vol. 56. № 2. P. 105–109.
5. King B.A., Geelhoed G.C. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions // *J. Paediatr. Child. Health*. 2003. Vol. 39. № 9. P. 677–681.
6. Lawley T.J., Frank M.M. Immune complexes and allergic diseases // *Allergy principles and practice* / Ed. by E. Middleton Jr. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 1993. P. 990.
7. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М., 1991. С. 367.
8. Пospelova P.A., Храмова Н.Н. Сывороточная болезнь. М.: ЦОЛИУВ, 1983. 12 с.
9. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. 432 с.

Этиотропная противовирусная терапия — обязательный компонент лечения гриппа и ОРВИ

Л.М. Житникова, д.м.н., проф.

ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России,
кафедра семейной медицины ФППОВ

Человек тратит на борьбу с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) не менее шести лет своей жизни. Грипп и другие острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются наиболее массовыми среди детей и взрослых и составляют около 90% от общей инфекционной заболеваемости. Несмотря на имеющиеся сведения об этиопатогенезе и диагностике, а также наличие огромного выбора лекарственных препаратов, ежегодные эпидемии гриппа остаются актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Грипп и другие ОРВИ наносят огромный экономический ущерб. Согласно фармакоэпидемиологическим данным о течении и практике лечения гриппа и других ОРВИ за 2010–2011 гг., только в Москве в 2010 г. ущерб вследствие временной нетрудоспособности от этих инфекций составил около 26,7 млрд руб.

Ежегодные эпидемии гриппа непредсказуемы, время их возникновения и структура вирусного штамма практически непрогнозируемы. Кроме того, необходимо учитывать, что гриппозная инфекция из-за расширения транспортных потоков, контактов среди населения и тенденции к глобализации способна к быстрому распространению не только в пределах одной страны, но и нескольких континентов. Поэтому в мегаполисах, где плотность населения существенно выше, чем в среднем по стране, заболеваемость также значительно выше. В период эпидемии заболевает от 5 до 20% населения. При пандемиях, когда возникает резкое изменение свойств вируса, болеет каждый второй человек. Как правило, новые штаммы гриппа, которые появляются в Азии или в других регионах, достаточно быстро распространяются по всему миру (1). По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется до 500 000 летальных случаев среди больных гриппом.

Самолечение и/или отсроченное лечение гриппа и ОРВИ может привести к тяжелым осложнениям, особенно на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, бронхолегочного ап-

парата, сахарного диабета. Чаще всего развиваются осложнения со стороны дыхательных путей (пневмония, синусит, острый бронхит, ларингит, трахеит), а также обострения хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. К тяжелым системным осложнениям гриппа относятся осложнения со стороны центральной нервной системы (синдром Рейе, или острая невоспалительная энцефалопатия, энцефаломиелит, менингит), сердечно-сосудистой системы (миокардит, перикардит, сердечная недостаточность), опорно-двигательного аппарата (миозит, рабдомиолиз).

В связи с весьма развитой в нашей стране «культурой самолечения» необходимо, чтобы врачи первичного звена, фармацевты и провизоры способствовали формированию правильного, научно обоснованного стереотипа поведения у населения в эпидемический период гриппа и ОРВИ. Серьезной проблемой является назначение при ОРЗ антибиотиков, которые, не являясь в данном случае этиотропными препаратами, обладают достаточным количеством побочных эффектов. В Москве при лечении в амбулаторно-поликлинической сети 73,9% детей первого года жизни получали при ОРВИ антибиотик (!), причем подавляющему большинству из них (74%) назначался гентамицин – ототоксичный парентеральный препарат. Кроме того, к нерациональному назначению тех или иных противовирусных и антибактериальных препаратов часто ведет агрессивная маркетинговая политика фармацевтических компаний (2).

Клинические проявления гриппа и ОРВИ

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы, аденовирусы, коронавирусы и представители семейства *Mycoplasmataceae*. В 25–30% случаев патологический процесс обусловлен несколькими возбудителями (3). Клиника заболеваний обусловлена как свойствами возбудителя, массивностью инвазии, так и состоянием противовирусного иммунитета пациента (табл. 1). От 15 до 75% детей в раннем

Таблица 1. Ведущие клинические синдромы при гриппе и ОРВИ

Вирусы	Клинические проявления
Семейство ортомиксовирусов	Грипп
Семейство парамиксовирусов: • вирусы парагриппа; • респираторно-синцитиальный вирус	Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхиты (ложный круп) у детей; заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста
Семейство коронавирусов: • респираторные коронавирусы	Поражение верхних дыхательных путей, сильный насморк
Семейство пикорнавирусов: • риновирусы; • вирусы Коксаки; • вирусы ЕСНО	Риниты, синуситы, бронхиты, бронхиолиты; поражение верхних дыхательных путей; эпидемическая плевродиния; поражение верхних дыхательных путей, пневмонии
Семейство реовирусов: • ортовирусы	Поражение верхних дыхательных путей
Семейство аденовирусов: • аденовирусы человека	Поражение верхних и нижних отделов дыхательных путей, конъюнктивиты

и дошкольном возрасте страдают повторными ОРЗ, что может быть обусловлено отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами.

Высокому уровню заболеваемости ОРВИ и гриппом способствуют следующие факторы:

- экологический (высокая влажность, загрязнение воздуха, урбанизация, неблагоприятные погодноклиматические условия);
- социальный (большая скученность людей в мегаполисах, неудовлетворительные материальнобытовые условия);
- биологический (несовершенство местного и общего иммунитета, наследственная предрасположенность, низкая продукция интерферона).

Проведенный анализ показал, что на течение и исход гриппа и ОРВИ оказывают влияние самолечение больных, позднее обращение за медицинской помощью, неэффективное динамическое наблюдение медицинскими работниками амбулаторно-поликлинической службы, недооценка тяжести состояния пациента, отсутствие преемственности при оказании медицинской помощи, назначение неадекватной терапии – без применения этиотропных противовирусных препаратов (2).

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей служат входными воротами для проникновения инфекции при ОРВИ, так как их возбудители обладают эпителиотропностью и выраженной токсигенностью. Размножение вируса в эпителиальных клетках приводит к их разрушению, что способствует генерализации инфекции за счет поступления патогенов в кровь. Вирусы и продукты их распада повреждают эндотелий капилляров и прекапилляров и тем самым способствуют проявлению микроциркуляторных расстройств, тканевой гипоксии (5).

Локализация возбудителя в эпителии верхних дыхательных путей является основным фактором, определяющим сходство эпидемического процесса при респираторных вирусных инфекциях. В процессе развития ОРЗ выделяют четыре фазы, общие для всех этиологических форм:

- внедрение возбудителей и репродукция их в пораженных эпителиальных клетках респираторного тракта;
- проникновение возбудителя в кровяное русло (вирусемия, микоплазмемия) с развитием токсических и токсикоаллергических реакций;
- формирование воспалительного процесса с присущей для возбудителя локализацией;
- обратное развитие и выздоровление, бактериальное осложнение или неблагоприятный (летальный) исход.

На начальном этапе заболевания ведущая роль в борьбе с вирусом принадлежит факторам неспецифической защиты и фагоцитозу – первому уровню защиты, важному компоненту воспаления, развивающегося в ответ на проникновение возбудителя в организм. Другие иммунные факторы (клеточные и гуморальные) доминируют в реконвалесцентный период. Чем сильнее воспалительная реакция, тем выше активность факторов защиты (1).

Эпидемиологическая характеристика гриппа и отдельных нозологических форм ОРВИ

Грипп

Возбудителем заболевания является вирус, имеющий три серологических типа (А, В и С), отличающихся по антигенным и биологическим свойствам. Вирусы гриппа типа А наиболее широко распространены в биосфере и вызывают заболевания у людей и животных, вирусы типов В и С встречаются только у людей. У пациентов, перенесших грипп, возникает строго типоспецифический иммунитет, который защищает переболевшего человека только от данного серотипа вируса.

Наибольшую опасность для окружающих представляют больные в первые дни заболевания – в период выраженных катаральных симптомов. Важное эпидемиологическое значение имеют реконвалесценты. Вирусы от переболевших могут выделяться

в течение 22–25 дней при гриппе типа А и до 30 дней – при гриппе типа В. Важно отметить, что столь длительное нахождение вируса в носоглотке встречается у лиц с физиологической (дети первых лет жизни) или патологической (лица, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями) функциональной недостаточностью иммунной системы.

Вирусы гриппа циркулируют в популяциях не только в период эпидемий, но и в межэпидемический период, вызывая спорадические заболевания, а иногда и вспышки инфекции. Во внешней среде они неустойчивы, при комнатной температуре воздуха разрушаются через несколько часов, быстро погибают при нагревании, под действием прямых солнечных лучей; устойчивы к низким температурам окружающей среды и замораживанию.

Вспышки гриппа имеют выраженную сезонность и чаще наблюдаются в зимний период. В детских учреждениях они нередко возникают за 3–4 недели до начала эпидемии в городе и являются предвестниками эпидемического подъема заболеваемости.

Вспышки гриппа типа А отличаются высокой контагиозностью и быстрым распространением. Продолжительность вспышек в отдельных группах населения составляет 7–14 дней, в течение которых среди взрослых переболевают до 25% работников учреждений, а в дошкольных коллективах – более половины детей.

Вспышки гриппа типа В характеризуются большей продолжительностью (до 3–4 недель) и меньшей интенсивностью. Интервал между развитием вспышек в отдельных группах составляет несколько дней и соизмерим с инкубационным периодом.

Вирус гриппа типа С не вызывает масштабных эпидемий, но может быть причиной локальных вспышек и спорадических случаев заболевания. У взрослых этот серотип вируса обычно вызывает легкие и бессимптомные формы заболевания, а у детей раннего возраста нередко наблюдается тяжелое течение инфекции.

Вызванные вирусом гриппа нарушения барьерной функции эпителия дыхательных путей, угнетение местного и общего иммунитета нередко способствуют присоединению вторичной бактериальной флоры.

Парагрипп

Основное место локализации вирусов парагриппа – слизистая гортани. Наиболее интенсивное выделение вирусов в окружающую среду происходит в течение первой недели заболевания. Инкубационный период у детей младшего возраста составляет 3–5 дней, у взрослых – до 7 дней. Восприимчивость к парагриппу высокая, особенно среди детей раннего возраста. У детей первых лет жизни иммунитет к вирусам парагриппа кратковременный, что является причиной реинфекций и повторных заболеваний. С увеличением возраста тяжесть заболевания снижается, развитие стенозирующего ларинготрахеита наблюдается реже.

Продолжительность вспышек парагриппа составляет от 2 до 5 недель. За это время в детских коллективах заболевают 75% детей младшего воз-

раста. Наиболее характерное время вспышек парагриппа – с октября по апрель, хотя возможно развитие заболевания и в летний период.

Респираторно-синцитиальная инфекция

Возбудитель респираторно-синцитиальной (РС) инфекции обладает выраженной тропностью к поверхностному эпителию слизистой нижних дыхательных путей – бронхов и бронхиол. РС-вирус поражает людей всех возрастных групп, вызывает как спорадические случаи заболевания, так и локальные вспышки, наиболее часто развивается в закрытых коллективах, детских стационарах, роддомах, в семьях с маленькими детьми. Для РС-инфекции характерны вспышки в январе – марте, хотя нередко они регистрируются и осенью. Инфекция отличается высокой контагиозностью. Инкубационный период составляет от 3 до 8 дней. Дети первого года жизни практически в 100% случаев вовлекаются в эпидемический процесс, дети более старшего возраста – в 70–80% случаев. Продолжительность вспышки колеблется от 7 до 15 дней. Чем младше дети, тем чаще поражаются нижние дыхательные пути, тем тяжелее клиническое течение болезни.

Аденовирусная инфекция

Возбудители этой формы ОРВИ делятся на 7 подгрупп (А, В, С, D, E, F, G) по степени патогенности для человека. Заболевания респираторного тракта вызываются преимущественно представителями подгрупп В, С и Е. Основная локализация аденовирусов – слизистая оболочка и лимфатический аппарат глотки. Кроме того, вирусы могут находиться в эпителии, регионарных лимфатических узлах, в конъюнктиве и роговице глаза. Во внешнюю среду вирусы попадают не только из верхних дыхательных путей, но и с фекалиями, слезами. Возможно внутриутробное инфицирование. Переболевшие лица могут выделять аденовирусы до 40 дней.

Из всех ранее перечисленных возбудителей аденовирусы наиболее устойчивы во внешней среде. Поэтому в очаге инфекции требуется особо строгое соблюдение противоэпидемических мероприятий.

Аденовирусная инфекция широко распространена и поражает все возрастные группы. Инкубационный период составляет от 4 до 14 дней. Наиболее восприимчивы к аденовирусной инфекции дети, у которых она нередко сопровождается развитием пневмонии.

Вспышки аденовирусной инфекции возникают в течение всего года, значительно реже они регистрируются летом. Характерной особенностью вспышек является более медленное развитие и длительное течение по сравнению со вспышками РС-инфекции и парагриппа (1–1,5 месяца).

Риновирусная инфекция

Широкая распространенность этого вида инфекции объясняется разнообразием типов риновируса и кратковременностью иммунитета к нему. Передача риновирусов от человека к человеку происходит воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. Вспышки возникают преимущественно в хо-

лодное и сырое время года, обычно в организованных коллективах и стационарах, и, как правило, имеют локальный характер. Риновирусы являются причиной заболеваний верхних дыхательных путей в виде профузного насморка, но возможно развитие и более тяжелых поражений, особенно у детей раннего возраста.

Коронавирусная инфекция

Заболевание регистрируется в течение всего года, но чаще осенью и зимой в виде спорадических случаев или вспышек в закрытых коллективах, особенно в стационарах, и вызывает поражение респираторного тракта.

Респираторный микоплазмоз

Распространенным возбудителем ОРЗ являются микоплазмы – свободно живущие микроорганизмы, биологически и структурно отличающиеся от бактерий, вирусов и риккетсий, что позволило выделить их в отдельный класс. Микоплазмы очень мелкие, по размерам близки к крупным вирусам. Они не имеют жесткой клеточной стенки, а окружены трехслойной цитоплазматической мембраной. Эта особенность определяет их неустойчивость во внешней среде. ОРЗ вызываются преимущественно *Mycoplasma pneumoniae* (M. pneumoniae), которая обладает тропностью к слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей и к легочной ткани. Источником инфекции является только человек. Наиболее контактно-заразные пациенты в острой фазе заболевания, особенно больные пневмонией. Инфицирование может происходить и от «бессимптомного» носителя. Микоплазмы выделяются не только в остром периоде болезни, но и в инкубационном (за 7 и менее дней до начала заболевания), в период реконвалесценции и даже через 2–3 месяца после выздоровления. Микоплазма передается воздушно-капельным путем, возможен трансплацентарный путь передачи. Наиболее благоприятные условия распространения инфекции возникают в закрытых коллективах (больницы, санатории, детские сады, учебные заведения). Дети более восприимчивы к M. pneumoniae, чем взрослые. Иммуитет к возбудителю респираторного микоплазмоза сохраняется в течение нескольких лет. Вспышки не имеют четко выраженной сезонности, хотя чаще возникают в холодное время года, протекают длительно (до 2–3 месяцев) (1, 6).

Противовирусные лекарственные препараты

Противовирусные лекарственные средства для профилактики и терапии вирусных заболеваний вошли в широкую клиническую практику более 30 лет назад. Однако до сих пор при анализе амбулаторных карт наблюдаются типичные ошибки в назначении этиотропной терапии при гриппе и ОРВИ:

- неназначение противовирусного препарата (ПВП) при достоверных признаках гриппа и ОРВИ;
- позднее и/или нерациональное назначение ПВП;
- назначение антибиотика вместо ПВП при гриппе и ОРВИ;
- низкая информированность медицинских работников о свойствах, показаниях к применению, эффективности различных ПВП;

Арбидол обладает системным действием, быстро всасывается и распределяется по органам и тканям. Мишенью действия препарата в цикле вирусной репродукции является поверхностный белок вируса гриппа НА. Арбидол обладает способностью в короткие сроки (в течение нескольких часов после приема) индуцировать синтез интерферона (ИФН). Быстрое нарастание синтеза ИФН может оказывать профилактическое действие при приеме препарата до начала заболевания гриппом.

- низкая мотивация медперсонала к назначению ПВП («все равно не помогают»);
- отсутствие установки на профилактическое использование ПВП в предэпидемический и эпидемический периоды, для постконтактной профилактики.

В процессе создания ПВП учитывается то, что для своей репликации вирус задействует метаболический аппарат клетки-хозяина и свои ферментативные системы. ПВП должны отвечать определенным требованиям: обладать высокой степенью избирательности, что обусловлено биологическими свойствами вирусов; с оптимальной точностью различать клеточные и вирусоспецифические функции; быть минимально токсичными для незараженных клеток организма; не подавлять иммунную систему и неспецифические факторы защиты; не обладать тератогенным и канцерогенным действием.

По химическому составу и терапевтическому эффекту существующие противовирусные препараты подразделяют на три группы:

- химиопрепараты;
- интерфероны и их индукторы (ИФН и индукторы ИФН);
- иммуномодуляторы.

Основной принцип противовирусной терапии – своевременное начало с учетом возраста пациента, его преморбидного фона, тяжести течения заболевания. Лечение необходимо начинать сразу же при появлении первых симптомов болезни (1, 4).

Препаратов, обладающих специфической противовирусной активностью, разрешенных для применения в настоящее время, немного. Из химиопрепаратов в основном применяются Ремантадин и его полимерные производные, Арбидол, ингибитор нейраминидазы Тамифлю (1).

ИФН относятся к цитокинам и представлены семейством белков, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к факторам врожденного (естественного) иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам. Индукторы ИФН – семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Их можно рассматривать как самостоятельный класс веществ, способных вызывать в клетках организма синтез собственных (эндогенных) ИФН. Индукция ИФН возможна различными клетками, участие которых в его синтезе определяется чувствительностью к индук-

торам ИФН и способом их введения в организм. При индукции образуется смесь ИФН (альфа/бета/гамма), обладающих противовирусным действием, регулирующих синтез цитокинов (7, 8).

Под термином «иммуномодуляторы» понимают группу лекарственных средств, которые при приеме в терапевтических дозах восстанавливают функцию иммунной системы. По мнению академика РАН Р.М. Хаитова (2003 г.), основным критерием для назначения иммуностимулирующих препаратов, мишенью которых являются фагоцитирующие клетки, является клиническая картина заболевания, проявляющаяся инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному противомикробному лечению (9).

Существует несколько способов контроля вирусных инфекций. Неспецифический тип контроля, обеспечиваемый ИФН, их индукторами и иммуностимулирующими препаратами, является наиболее активным, его антивирусный спектр очень широк, но длительность эффекта невелика. Специфический тип контроля обеспечивается вакцинацией против основных заболеваний согласно Национальному календарю профилактических прививок, его эффективность и длительность эффекта высокие, но спектр действия узкий. Химический тип контроля реализуется химиопрепаратами, его активность низкая, длительность высокая (7, 9).

Химиопрепараты

Химиопрепараты являются средством обязательной этиотропной противовирусной терапии заболеваний дыхательных путей, поэтому основным показателем их клинической пригодности служит химиотерапевтический индекс (отношение специфической эффективности к токсичности). Формирование у ряда штаммов устойчивости к лекарственным препаратам является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении одних и тех же средств (10, 11).

Амантадин и римантадин — производные адамантана. Оба препарата даже в малых дозах подавляют репродукцию вируса гриппа А. Их противовирусная активность обусловлена двумя механизмами:

- препараты блокируют места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны, действуют на раннем этапе вирусной репродукции, подавляя «раздевание» вируса (высвобождение инфекционной нуклеиновой кислоты из вирусного чехла). Первичная мишень для этих препаратов — белок М2 вируса гриппа А, формирующий ионный канал в его оболочке. Подавление функции данного белка приводит к тому, что протоны из эндосом не могут попасть внутрь вируса, блокируется диссоциация рибонуклеида и выход вируса в цитоплазму;
- препараты могут действовать на этапе сборки вируса, вероятно, за счет изменения процессинга гемагглютинина. Этот механизм возможен у некоторых штаммов вирусов.

У штаммов дикого типа устойчивость к ПВП возникает редко, однако у больных, получающих противовирусное лечение, выделяют резистентные штаммы. Чувствительность и устойчивость вирусов к амантадину и римантадину перекрестная.

Резистентность к римантадину/амантадину при сезонном гриппе возникает на 2–3-й день приема препарата, 1/3 пациентов выделяют резистентность вируса после приема препарата. Количество штаммов, резистентных к римантадину/амантадину, возросло с 20% в 2003 г. до 98% в 2005–2009 гг., в основном за счет штаммов H3N2. Пандемический вирус гриппа H1N1 2009 резистентен к римантадину/амантадину.

Арбидол — оригинальный отечественный препарат, производное фенил-тиометил-индолкарбоновой кислоты, созданный совместными усилиями ученых Центра химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ, г. Москва), Медицинского радиологического научного центра Минздрава России (г. Обнинск) и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург), — получил широкое распространение в России. Арбидол применяется перорально в виде таблеток (50 мг) и капсул (100 мг). Препарат обладает системным действием, быстро всасывается и распределяется по органам и тканям. Мишенью действия Арбидола в цикле вирусной репродукции является поверхностный белок вируса гриппа НА. Механизм действия препарата включает подавление репродукции вируса, влияние на синтез ИФН, повышение количества Т-лимфоцитов и функциональной активности макрофагов, а также антиоксидантный эффект.

Арбидол ингибирует процесс слияния липидной вирусной оболочки с мембранами эндосом (при pH 7,4) и тем самым препятствует высвобождению вирусного генома и началу транскрипции. В отличие от амантадина и римантадина, Арбидол ингибирует освобождение самого нуклеокапсида от наружных белков, нейраминидазы и липидной оболочки. Таким образом, Арбидол действует на ранних стадиях вирусной репродукции.

У препарата отсутствует штаммовая специфичность (в культурах клеток он подавляет репродукцию вируса гриппа А на 80%, гриппа В — на 60% и гриппа С — на 20%, а также действует на вирус птичьего гриппа, однако слабее, чем на репродукцию человеческих штаммов) (12).

Арбидол обладает способностью в короткие сроки (в течение нескольких часов после приема) индуцировать синтез ИФН. Данное свойство препарата является дозозависимым. Установлено, что однократный прием Арбидола в дозе 100 мг вызывает индукцию ИФН в титрах 40–80 ЕД/мл у 61,5% здоровых добровольцев. Трехкратный прием Арбидола по 100 мг приводил к значительно более выраженной индукции ИФН (160–380 ЕД/мл) у 100% добровольцев (13). Быстрое нарастание синтеза ИФН может оказывать профилактическое действие при приеме препарата до начала заболевания гриппом.

Арбидол оказывает иммуномодулирующее действие, приводя к повышению общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Нормализация данных показателей наблюдалась у пациентов с исходно сниженным числом CD³⁺- и CD⁴⁺-клеток, а у лиц с нормальным функционированием клеточного звена иммунитета изменения количества лимфоцитов практически отсутствовали. Следует отметить, что применение Арбидола не ведет к существенному снижению абсолютного числа Т-супрессоров. Препарат увеличивает общее число макрофагов с поглощенными бактериями и фагоцитарное число. Предполагается, что ак-

тивирующими стимулами для фагоцитарных клеток являются цитокины, в частности ИФН, продукция которых усиливается под воздействием препарата. Увеличивается также содержание натуральных киллеров – NK-клеток, что позволяет характеризовать препарат как индуктор их активности (14).

Арбидол характеризуется благоприятным профилем безопасности. Практически единственным побочным эффектом препарата являются аллергические реакции. Препарат разрешен к применению у детей с 3-летнего возраста. Арбидол обладает достаточно широким спектром противовирусного действия и используется для своевременной профилактики и этиотропного лечения гриппа, вызванного вирусами типов А и В, в том числе осложненного бронхитом и пневмонией, и ОРВИ. Арбидол также назначают в качестве препарата для комплексной терапии хронического бронхита, пневмонии, рецидивирующей герпетической инфекции; в послеоперационном периоде – для нормализации иммунного статуса больных и профилактики осложнений. Препарат малотоксичен, эффективен и доступен по цене.

Очевидно, что для противовирусного препарата, применяемого для лечения гриппа, необходимо проведение двух групп клинических исследований, оценивающих его профилактическую и терапевтическую эффективность. В.И. Петров и соавт. в 2011 г. представили анализ применения отечественного противовирусного препарата Арбидол с позиции доказательной медицины (15). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что по большинству оцениваемых критериев качественно проведенного клинического исследования работы по профилактической активности и терапевтической эффективности Арбидола находятся на достаточно высоком уровне и относятся к исследованиям I категории с уровнем доказательности не ниже 1b.

Одним из наиболее важных критериев широкого применения любого лекарственного препарата в популяции является не только его профилактическая и терапевтическая эффективность, но и безопасность применения.

Согласно данным двойных слепых исследований, проведенных в Китае, Арбидол обладает минимальным количеством побочных эффектов, что повышает приверженность пациентов к лечению и дает врачам возможность «популяционного» назначения препарата (16).

Широкое применение в России и включение в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) оригинального отечественного этиотропного противовирусного препарата Арбидол, предназначенного для лечения и профилактики гриппа А и В, а также других ОРВИ, базируется на достоверных данных, отвечающих требованиям доказательной медицины. Противовирусная активность и механизм вируспецифического действия Арбидола убедительно доказана в многочисленных доклинических исследованиях, выполненных не только в ведущих научных центрах России, но также в США, Великобритании, Австралии, Франции, Китае и других странах. В клинических исследованиях по профилактической и терапевтической эффективности Арбидола участвовали более 12 400 и 1400 человек соответственно.



Рис. Комплексная терапия гриппозной инфекции

Анализ публикаций по применению Арбидола позволяет сделать вывод, что в настоящее время препарат хорошо изучен и имеет обоснованно высокую степень доказательности эффективности и безопасности применения. В 1995 г. в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН были опубликованы результаты рандомизированного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования применения препарата Арбидол (детская форма) для профилактики гриппа и других ОРВИ (17). Наблюдения проводились в течение трех эпидемических сезонов во время подъема заболеваемости ОРВИ в закрытых детских коллективах Московской области среди 335 школьников 6–15 лет. Препарат назначали в дозе 3–4 мг/кг веса (100–200 мг) по трем различным схемам: 1993 г. – 2 раза в неделю, 1994 г. – 3 раза в неделю, 1995 г. – 5 раз в неделю. Анализ применения Арбидола показал, что при приеме 100–200 мг препарата 2, 3, 5 раз в неделю он обладает выраженным профилактическим действием в отношении гриппа и других ОРВИ (индекс эффективности 1,48–2,06). Арбидол облегчает течение гриппа и других ОРВИ и сокращает продолжительность заболеваний на 1,4–2,8 дней.

В 2004 г. была изучена эффективность Арбидола при ротавирусной инфекции у детей (17). В исследование были включены 40 детей в возрасте от 2 до 6 лет с подтвержденным диагнозом ротавирусной инфекции на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Все дети были рандомизированы на 2 группы численностью 20 человек, одна из которых получала Арбидол в дозе 50 мг 4 раза в день в течение 5 дней, а другая – Аципол в возрастных дозировках в течение 5–7 дней. Все пациенты получали базисную терапию (диета, ферменты, оральная регидратация) и симптоматическую терапию по показаниям (противорвотные и жаропонижающие средства). По результатам исследования был сделан вывод, что Арбидол обладает активностью в отношении ротавирусов. У пациентов, принимавших препарат, наблюдалось сокращение средней продолжительности всех клинических симптомов ротавирусной инфекции в пределах 1–1,5 дней, а также уменьшение сроков элиминации вирусов из организма с 6,52 (в группе сравнения) до 3,22 (в группе Арбидола). На 5-й день лечения в 70%, а на 7-й –

в 95% случаев наступала полная санация организма от возбудителя инфекции, в то время как 75% детей из группы сравнения продолжали выделять ротавирусы с испражнениями вплоть до 10–18-го дня.

В поликлиниках Новосибирска проводилось изучение клинической эффективности и безопасности применения Арбидола в комплексной терапии ОРВИ у часто болеющих детей (17). В исследовании участвовали 40 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 2 до 6 лет, половина из которых имели отягощенный аллергологический анамнез. Проводился сравнительный анализ характера течения предыдущих респираторных заболеваний и настоящей ОРВИ. Было отмечено, что на фоне 5-дневного приема Арбидола в дозе 50 мг 4 раза в день наблюдается сокращение продолжительности и уменьшение тяжести основных симптомов ОРЗ у часто и длительно болеющих детей. Применение препарата позволяет предупредить развитие бактериальных осложнений и обострений хронической инфекции носоглотки.

Таким образом, в клинических исследованиях Арбидола (детская форма) были подтверждены хорошая переносимость и безопасность препарата у детей, терапевтическая и профилактическая эффективность при гриппе и других ОРВИ, а также изучено его лечебное действие при ротавирусной инфекции.

Арбидол рекомендован Минздравсоцразвития России для профилактики и лечения гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа A H1N1 (Методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа A H1N1 для взрослых и детей»).

Компания «Фармстандарт», ориентируясь в своей деятельности на принципы доказательной медицины и международные этические нормы, 16 февраля 2012 г. объявила о начале пострегистрационного клинического исследования АРБИТР, которое будет проводиться в соответствии с российскими нормативно-регуляторными требованиями (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств») и международным стандартом проведения клинических исследований ICH-GCP (1). Основная задача исследования – получение дополнительных сведений о безопасности и эффективности препарата Арбидол® при профилактике и лечении гриппа и ОРВИ, в том числе данных о возможности возникновения резистентных к препарату Арбидол® штаммов вируса гриппа. АРБИТР является двойным слепым рандомизированным плацебоконтролируемым многоцентровым клиническим исследованием, рассчитанным на два эпидемических сезона ОРВИ и гриппа (2011–2012 гг. и 2012–2013 гг.). В его рамках будут получены лабораторно подтвержденные объективные данные об этиологии гриппа и других ОРВИ.

Исследование АРБИТР будет проводиться в 15 лечебно-профилактических учреждениях, имеющих аккредитацию на проведение клинических исследований Минздравсоцразвития РФ, ряда городов России: Уфы, Казани, Нижнего Новгорода, Санкт-Петербурга, Челябинска и др.

Тамифлю (осельтамивир) – противовирусный препарат, относящийся к классу ингибиторов

нейраминидазы. Осельтамивир в организме человека превращается в активный метаболит – осельтамивира карбоксилат. Препарат является переходным аналогом сиаловой кислоты и избирательным ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Кроме того, он подавляет штаммы вируса гриппа А, устойчивые к производным адамантана (18–21).

Нейраминидаза вируса гриппа отщепляет концевые остатки сиаловых кислот от полисахаридов мембран эритроцитов и тем самым разрушает рецепторы к вирусу, находящиеся на поверхности клеток организма, то есть способствует выходу вируса из клетки по окончании репродукции. Активный метаболит осельтамивира вызывает изменения в активном центре нейраминидазы и подавляет ее активность. Происходит агрегация вирусов на поверхности клетки, и замедляется их распространение. Устойчивые штаммы вируса гриппа А обнаруживают у 1–2% больных, принимающих препарат. Устойчивых штаммов вируса гриппа В на сегодняшний день не обнаружено.

При лечении гриппа прием осельтамивира необходимо начать не позднее чем через 2 суток с момента появления симптомов. Препарат назначают взрослым и детям старше 12 лет в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Следует отметить, что увеличение дозы (более 150 мг/сут) не приводит к усилению эффекта. Детям от 1 года до 12 лет препарат назначают из расчета на килограмм массы тела. В целях профилактики взрослым и детям старше 12 лет применяется 75 мг осельтамивира 1 раз в сутки в течение 6 недель во время эпидемии гриппа.

При приеме внутрь осельтамивир хорошо всасывается. Прием пищи не влияет на его биодоступность, но снижает риск побочного действия на ЖКТ. Препарат подвергается ферментативному гидролизу в ЖКТ и печени с образованием активного метаболита, объем его распределения адекватен объему жидкости в организме. Период полувыведения осельтамивира и его активного метаболита составляет 1–3 и 6–10 часов соответственно. Оба соединения выводятся в основном почками в неизменном виде.

Одним из недостатков препарата является необходимость его раннего применения. Раннее лечение, когда диагноз еще не установлен, компрометируется побочными эффектами – тошнота (15%), диарея (9,5%), отит (8,7%), боли в животе (4,7%). Желудочно-кишечные расстройства обычно проходят через 1–2 суток, даже если больной продолжает прием препарата. Клинически значимых взаимодействий осельтамивира с другими препаратами не выявлено. Препарат применяют у детей старше 1 года.

Профилактический прием осельтамивира в период эпидемий снижает заболеваемость как среди вакцинированных, так и невакцинированных против гриппа лиц. При лечении этим препаратом выздоровление наступает на 1–2 суток раньше, а количество бактериальных осложнений снижается на 40–50%.

Занамивир (Реленза) – аэрозольный препарат для терапии и профилактики гриппа, предна-

значен для лечения тяжелобольных, так как возможно его использование у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. В настоящее время в России зарегистрирована новая форма препарата для перорального применения в виде ингаляционного порошка. Препарат вводится ингаляторно с помощью прилагаемого приспособления Дискхалер. После пероральной ингаляции Реленза осаждается в дыхательных путях, обеспечивая доставку действующего вещества к входным воротам вирусов гриппа. Основные места осаждения препарата – ротовая полость и легкие – являются основными местами размножения возбудителей гриппа.

Методика лечения вирусных инфекций

Лечение гриппа и ОРЗ включает несколько направлений:

- санитарно-эпидемиологический и постельный режим;
- дезинтоксикационная терапия;
- этиотропные противовирусные препараты;
- патогенетические средства: жаропонижающие,

десенсибилизирующие, витамин С по показаниям;

- симптоматические препараты (в зависимости от ведущего клинического симптома);
- в случае присоединения бактериальной инфекции (длительность гипертермии более 5 дней без тенденции к снижению или вторая волна повышения температуры) – антибактериальные препараты по показаниям.

В настоящее время постоянно увеличивается арсенал лекарственных средств, используемых при гриппе и ОРВИ, отличающийся разнообразием и охватывающий все возможные способы влияния на инфекционный процесс: химиопрепараты этиотропного действия, средства для иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии (табл. 2) (7).

Ниже приведены рекомендации по лечению гриппа и ОРВИ (на примере использования Арбидола).

Санитарно-эпидемиологический и постельный режим

- Больного необходимо поместить в отдельную комнату для ограничения его контакта со здоровыми членами семьи.

Таблица 2. Основные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ*

Группы лекарственных средств	Механизм действия	Препараты
Этиотропные средства	Блокаторы ионного канала	Ремантадин Орвирем
	Специфический шаперон гемагглютинаина (ГА)	Арбидол
	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю Реленза Перамивир
	Ингибиторы NP-белка	Ингавирин
Препараты интерферона	Блокада трансляции вирусных мРНК, презентация вирусных антигенов	Рекомбинантные альфа/гамма-интерфероны
Индукторы интерферонов	Включение синтеза эндогенных интерферонов	Циклоферон Кагоцел Амиксин
Патогенетические средства	Жаропонижающие (ингибиторы циклооксигеназ)	Парацетамол Ибупрофен
	Отхаркивающие	Флюимуцил Гвайфенезин Ацетилцистеин
	Противокашлевые	Бутамират Либексин Тусупрекс
	Муколитики и иммунорегуляторы	Амброксол Бромгексин Амробене
	Противовоспалительные	Эреспал
	Средства для снятия бронхообструктивного синдрома	Эуфиллин Кленил Аскорил Беротек Пульмикорт
Общеукрепляющие средства	Стимуляция иммунитета	Адаптогены Витамины С, В, Е, А Поливитамины

* Адаптировано по (7).

- Обязательно соблюдение постельного режима на весь период лихорадки и в первые дни после установления нормальной температуры.
- Обязательно регулярное проветривание помещения в отсутствие больного.
- Уход за больным осуществляется исключительно в маске из 5–6 слоев марли.
- Кроме лиц, осуществляющих уход, больного никто не должен посещать.
- Полы и предметы обихода обрабатываются дезинфицирующими растворами.
- Больному необходимо прикрывать рот при кашле и чаще мыть руки водой с мылом или протирать их спиртосодержащей жидкостью для обработки кожных покровов, особенно после кашля или чихания.
- Для всех членов семьи обязательно частое мытье рук водой с мылом или протирание спиртосодержащей жидкостью.
- Необходимо следить за состоянием больного и других членов семьи: измерять температуру тела (высокой считается температура от 37,3 °C), контролировать появление таких симптомов, как жар, покраснение кожи, потливость или озноб.

Дезинтоксикационная терапия

- Для облегчения состояния больного и профилактики обезвоживания организма рекомендуется обильное питье, обогащенное витамином С: морсы на основе смородины, брусники; отвар шиповника, щелочные минеральные воды (боржоми с молоком и другие); бульон, специальные напитки, содержащие электролиты, – до 2 л в день пациентам, не страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), до 1,5 л в день пациентам с ССЗ под контролем артериального давления.
- Рекомендуется легкая молочно-растительная пища, фрукты и овощи в больших количествах.

Этиотропные противовирусные препараты (Арбидол)

Для лечения (внутри, до приема пищи)

Грипп, другие ОРВИ без осложнений:

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток.

Грипп, другие ОРВИ с развитием осложнений (бронхит, пневмония и др.):

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток, затем разовую дозу 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС):

- детям старше 12 лет и взрослым – 200 мг 2 раза в день в течение 8–10 суток.

Для неспецифической профилактики

При непосредственном контакте с больными гриппом и другими ОРВИ:

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней.

В период эпидемии гриппа и других ОРВИ для предупреждения обострений хронического бронхита, рецидива герпетической инфекции:

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Для профилактики ТОРС (при контакте с больным):

- взрослым и детям старше 12 лет – по 200 мг 1 раз в день, детям от 6 до 12 лет – по 100 мг 1 раз в день в течение 12–14 дней.

Для профилактики послеоперационных осложнений:

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг за 2 суток до операции, затем на 2-е и 5-е сутки после операции.

В комплексном лечении хронического бронхита, герпетической инфекции:

- детям от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет и взрослым – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5–7 суток, затем разовую дозу 2 раза в неделю в течение 4 недель.

Комплексная терапия острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей старше 3 лет:

- от 3 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг, старше 12 лет – 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток.

Патогенетические средства: жаропонижающие, десенсибилизирующие, аскорбиновая кислота (по показаниям)

Показания к проведению жаропонижающей терапии:

- во всех случаях высокой лихорадки (39 °C) вне зависимости от возраста больного;
- при умеренной лихорадке (38 °C) у больных с эпилепсией, с симптомами повышения внутричерепного или артериального давления, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, пороками сердца, гидроцефалией, онкологической патологией, у беременных (после 12 недель), у детей первых трех лет жизни с преморбидным фоном и т.д.;
- во всех случаях «бледной» лихорадки – в сочетании с сосудорасширяющими и антигистаминными средствами или нейролептиками.

Эффективными и безопасными для большинства больных гриппом и ОРВИ являются лекарственные средства, в состав которых входит парацетамол, ибупрофен или их комплекс.

Оценка эффективности терапии:

- «красная» лихорадка – эффективным считают снижение аксиллярной температуры на 0,5 °C и более за 30 минут;
- «белая» лихорадка – эффективным считают ее переход в «красную» и снижение аксиллярной температуры тела на 0,5 °C и более за 30 минут.

Патогенетически обусловленным средством в лечении ОРВИ, особенно гриппа, является назначение аскорбиновой кислоты в связи с тропностью вируса гриппа к эндотелию сосудов, ведущей к повышению проницаемости сосудистой стенки и геморрагическим осложнениям.

Симптоматические препараты (в соответствии с ведущим клиническим симптомом):

- насморк (ринит), отит – «носовой душ» солевыми растворами или антисептиками (водный раствор



АРБИДОЛ®

**Препарат
первого выбора
в лечении гриппа
и других ОРВИ
с доказанной
эффективностью**

Оригинальный противовирусный препарат для профилактики и лечения гриппа А и В (в том числе и «свиного»), а также других острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей с 3 лет.

Применение Арбидола® способствует сокращению продолжительности заболевания, уменьшению выраженности симптомов гриппа и простуды, а также снижению риска осложнений.

Препарат характеризуется высокой степенью безопасности.

Выпускается в таблетках по 50 мг для детей
и в капсулах по 100 мг для взрослых.



www.arbidol.ru

**Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь
с инструкцией или проконсульти-
руйтесь с врачом.**

хлоргексидина), деконгестанты, обезболивающие капли в наружный слуховой проход;

- кашель (задний ринит, фарингит, ларингит, острый трахеобронхит) – отхаркивающие средства, мукобронхолитики, противокашлевые препараты при сухом непродуктивном кашле в первые 1–2 дня заболевания на ночь.

Заключение

Вопрос о необходимости и целесообразности назначения антибиотиков при ОРВИ и гриппе остается спорным. При неосложненных формах респираторных инфекций антибиотики не назначают, поскольку они повышают риск возникновения побочных эффектов и способствуют развитию лекарственной устойчивости у возбудителей заболевания. Местное назначение антибактериальных препаратов показано лицам с хроническими заболеваниями (синуситы, риниты, отиты). Тем не менее респираторные заболевания опасны своими осложнениями, поэтому настороженность врачей при лечении больных гриппом чрезвычайно важна (21, 5).

К сожалению, среди врачей первичного звена до сих пор не сформировалось четкой установки на обязательное включение в схемы профилактики и лечения больных гриппом и ОРВИ этиотропных противовирусных средств по аналогии с бактериальными, грибковыми инфекциями. Это, на наш взгляд, связано с недостаточными знаниями врачей в этой области, отсутствием строгого контроля со стороны клинико-экспертных комиссий, руководителей лечебно-профилактических учреждений, а также с отсутствием должного внимания к этой проблеме в системе последипломного образования врачей.

Таким образом, знание и своевременное применение современных схем этиотропной противовирусной терапии определяют благоприятный исход заболеваний (рис.). Список противовирусных препаратов, разрешенных для практического применения, постоянно расширяется, они занимают достойное место среди лекарственных средств, обеспечивая улучшение качества оказания медицинской помощи при ежегодных вспышках ОРВИ и гриппа (22, 23).

Литература

1. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: пособие для врачей. Санкт-Петербург – Харьков, 2007. 108 с.
2. Как быть с полипрагмазией? // Медицинская газета. 2011. № 64.
3. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. СПб.: СпецЛит, 2003. 181 с.
4. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Терапия вирусных инфекций. Элиста: Джангар, 2007. 104 с.
5. Величко Т.В. Грипп: современные средства терапии и профилактики // РМЖ. 2006. Т. 14. № 21. С. 1576–1580.
6. Таточенко В.К. Профилактика и лечение гриппа // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 52–55.
7. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб.: А-Принт, 2010. 97 с.
8. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуностимулирующие препараты в детской практике. СПб., 2009. 119 с.
9. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
10. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб., 2007. С. 45–80.
11. Рамазанова З.К. Состояние иммунной системы, интерфероногенез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
12. Ленева И.А., Федякина И.Т., Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Чувствительность различных штаммов вируса гриппа к Арбидолу. Изучение эффекта Арбидола на репродукцию вируса гриппа А в комбинации с различными противовирусными препаратами // Терапевтический архив. 2005. Т. 82. № 8. С. 84–88.
13. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. М.: Тимотек, 1999. С. 93.
14. Селькова Е.П., Грачева И.Ю., Готвянская Т.П., Данилина Г.А., Амарян М.П., Семененко Т.А. Изучение иммуномодулирующей активности Арбидола // РМЖ. 2001. Т. 9. № 16–17. С. 728–730.
15. Петров В.И., Ленева И.А., Недогада С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // Лечащий врач. 2011. № 1. С. 71–79.
16. Shi L., Xiong H., He J., Deng H., Li Q., Zhong Q., Hou W., Cheng L., Xiao H., Yang Z. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo // Arch. Virol. 2007. Vol. 152. № 8. P. 1447–1455.
17. Обзор доклинических исследований // www.arbidol.ru/page_53.html.
18. Колобухина Л.В. Клиника и лечение гриппа // РМЖ. 2001. Т. 9. № 16–17. С. 710–713.
19. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. М., 2005. 243 с.
20. Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гаращенко М.В. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ // Антибиотики и химиотерапия. 2009. № 9–10. С. 37–42.
21. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Намазова Л.С. и др. Ингибиторы нейраминидазы. Новые возможности в лечении гриппа // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 2. С. 1–9.
22. Таточенко В.К. Профилактика и лечение гриппа // Лечащий врач. 2007. № 7. С. 52–55.
23. Ленева И.А., Гуськова Т.А. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований // РМЖ. 2008. Т. 16. № 29. С. 1972–1977.



Министерство
здравоохранения
Свердловской
области



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России

Второй Конгресс педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

Первый Форум детских медицинских сестер Урала

Екатеринбург, 17-19 мая 2012 года
www.pediatr-ural.ru
(343)348-61-74, 348-45-81



Генеральные спонсоры:



Главный
спонсор:



Спонсор:



Информационная
поддержка:



Опыт применения препаратов растительного происхождения в лечении и профилактике воспалительной патологии глотки у детей

Е.Ю. Радциг, д.м.н., проф.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России,
кафедра оториноларингологии педиатрического факультета

Анатомическая особенность глотки – этот орган находится на пересечении дыхательных и пищеварительных путей – обуславливает то, что помимо инфекционных агентов (бактерий, вирусов, простейших) неблагоприятное воздействие на ее слизистую оболочку могут оказывать различные физические и химические факторы.

Еще одной особенностью глотки является то, что именно здесь локализуются структуры лимфоидного кольца Пирогова – Вальдейера, мощного элемента иммунной системы, период наибольшей активности которого приходится на дошкольный и ранний школьный возраст.

Известно, что при любом инфекционном процессе течение болезни и эффективность адекватной терапии зависят от характера иммунного ответа. В широком смысле понятие «иммунный ответ» означает совокупность защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции.

Собственно иммунный ответ на антигены возбудителя (адаптивный, приобретенный, специфический иммунитет) осуществляют Т- и В-лимфоциты в кооперации со вспомогательными клетками, составляющими неспецифический компонент ответа, – факторами врожденного (естественного) иммунитета (рис. 1) (1).

Основные клетки врожденного иммунитета – моноциты, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры. Они обеспечивают первый эшелон защиты, одновременно организуя реакции адаптивного иммунитета. Гуморальные факторы врожденного иммунитета представлены нативными антителами, компонентами системы комплемента, белками острой фазы и медиаторами межклеточного взаимодействия (цитокинами), запускающими местные и системные воспалительные реакции и управляющими антигенспецифическим звеном иммунного ответа.

Клеточную форму приобретенного иммунитета осуществляют Т-хелперы – CD⁴⁺ и CD⁸⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, гуморальную – антитела классов IgA, IgM, IgG, IgE.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на равномерной продукции регуляторных цитокинов различными типами Т-лимфоцитов. От баланса клеточной и гуморальной форм иммунного ответа зависит элиминация возбудителя. Нарушения любого из этих механизмов влекут за собой неполноценность защиты организма.

Концепция иммуностимуляции давно привлекает внимание врачей и в России, и в зарубежных странах. С этой целью использовали аутогемотерапию, инъекции различных веществ (например экстракты органов животных или растительные экстракты), специфические воспалительные и пирогенные субстанции (1).



Рис. 1. Основные механизмы иммунитета

Бурное развитие фармацевтической промышленности отодвинуло данную концепцию на второй план. В связи с очевидным ограничением возможностей химиотерапии, а также с ростом резистентности к противовирусным и антибактериальным препаратам возобновился интерес к проблеме воздействия на иммунную систему лекарственными средствами иных фармакологических групп.

Механизм действия иммуностимуляторов обусловлен активацией как специфического, так и неспецифического иммунитета, воздействием на клеточные и на гуморальные факторы с единой целью – повысить резистентность организма к инфекции.

Препараты, корректирующие иммунный статус, нередко применяются в детской практике, особенно у часто и длительно болеющих детей. Для адекватного назначения иммунотерапии необходимо помнить об особенностях состояния врожденного и приобретенного иммунитета у детей.

Иммунная система новорожденных и детей первого года жизни отличается незрелостью рецепторов Т- и В-лимфоцитов, слабой продукцией интерферона-гамма (главного медиатора клеточного иммунитета, активирующего макрофаги) Т-хелперами, низкими уровнями антител IgA и IgG. В основном в организме детей этой возрастной группы происходит синтез антител IgM (1).

Система комплемента, рецепторный аппарат лимфоцитов и уровни выработки секреторных IgA и IgG «дозревают» к 6 годам жизни ребенка. Содержание IgA в сыворотке крови достигает уровня взрослых только к 10–12 годам (1). Гормональные сдвиги пубертатного периода нарушают баланс клеточного и гуморального иммунитета в сторону усиления последнего.

Установлено, что дети, переносящие вирусную или бактериальную инфекцию, могут быть разделены на группы по доминирующему механизму иммунной защиты – клеточному (Т1-подобному) или гумо-

ральному (Т2-подобному). Таким образом, особенности течения инфекционно-воспалительного процесса у ребенка формируются в зависимости не только от природы возбудителя, но и от характера иммунного ответа – клеточного или гуморального (1–3).

Доказано, что у детей, переносящих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), быстрое выздоровление и меньшее число осложнений, в том числе и со стороны ЛОР-органов, наблюдались при выявлении повышенного содержания активированных Т-лимфоцитов, высокой функциональной активности моноцитов-макрофагов, способности лейкоцитов продуцировать интерферон и повышенной концентрации таких факторов приобретенного гуморального иммунитета, как секреторный IgA и лизоцим (1).

В ходе развития адекватного клеточного ответа необходима достаточная стимуляция интерферона-гамма и провоспалительных цитокинов – TNF-α и IL-1β.

Комплексный лекарственный растительный препарат Тонзилгон Н включает ряд биологически активных компонентов, которые оказывают противовоспалительное, противоотечное, местное обволакивающее, вяжущее, антиоксидантное действие, способствуют уменьшению выраженности болевых ощущений. Однако центральным звеном терапевтического действия Тонзилгон Н является иммуномодулирующий эффект. Применение препарата способствует повышению активности неспецифических факторов защиты за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов, элиминации патогенных микроорганизмов.

Таблица 1. Компоненты, входящие в состав препарата Тонзилгон Н, и их терапевтические эффекты

Компоненты	Ингредиенты	Терапевтические эффекты				
		Противовос- палительный	Иммуномо- дулирующий	Обволаки- вающий	Антибакте- риальный	Другие
Корень алтея	Муцины, полисахариды		+			Снимает раздра- жение
Цветки ромашки	Эссенциальные масла, полисахариды, флавоноиды	+	+		+	Дезодо- рант
Трава хвоща	Кремниевая кис- лота, сапонины, флавоноиды	+	+			
Листья ореха	Танины, эссенци- альные масла	+		+	+	
Трава тысячелист- ника	Горечи, хамазулен, азуленогены	+		+	+	Холере- тик, спаз- молитик
Кора дуба	Танины			+		Вирусос- статик
Трава одуванчика	Горечи, производные стеролов	+				Диуретик

Гуморальная форма иммунного ответа состоит в пополнении пула иммуноглобулинов и образовании антител, специфических к антигенам возбудителя.

Отклонения от оптимального баланса двух форм иммунной защиты могут приводить к неблагоприятному (осложненному) течению острого воспалительного процесса или к формированию затяжных, рецидивирующих или хронических форм.

Существуют специальные лекарственные препараты, воздействующие на ту или иную фор-

му иммунной защиты, но в то же время интересно оценить иммуномодулирующий эффект препаратов, применяемых для симптоматической терапии воспалительных заболеваний глотки (2, 3).

Часто встречающаяся воспалительная патология глотки у детей – фарингиты и тонзиллиты (острые и хронические). Наиболее распространены являются состояния, связанные с гипертрофией или воспалением глоточной миндалины, а также с сочетанием этих процессов.

При аденоидите наибольшее беспокойство у ребенка вызывает нарушение носового дыхания (заложенность носа днем или ночью, а нередко и в течение суток), возможен кашель, возникающий при перемене положения тела.

У детей с фарингитами и тонзиллитами наиболее частыми являются жалобы на боль или другие неприятные ощущения в горле, болезненность при глотании, возможно также покашливание. Поэтому для симптоматической терапии этих заболеваний нужны препараты с обезболивающим, противовоспалительным, вяжущим и, если возможно, иммуностропным эффектом. Желательно также, чтобы препарат оказывал противовирусное или антибактериальное действие и обладал высоким уровнем безопасности. Идеальной является возможность использования того же самого препарата в профилактических целях.

Всеми вышеперечисленными эффектами обладает комплексный лекарственный растительный препарат Тонзилгон Н, включающий ряд биологически активных компонентов (табл. 1) (2–9).

Активные компоненты, входящие в состав препарата, оказывают противовоспалительное, противоотечное, местное обволакивающее, вяжущее, антиоксидантное действие, способствуют



Рис. 2. Эффективность 6-месячного курса терапии препаратом Тонзилгон Н у больных детей с хроническим тонзиллитом, оцененная через 1 год*

* Адаптировано по (3–5).

уменьшению выраженности болевых ощущений. Однако центральным звеном его терапевтического действия является иммуномодулирующий эффект.

Применение препарата способствует повышению активности неспецифических факторов защиты за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов, элиминации патогенных микроорганизмов. При сочетанном применении с антибактериальными препаратами Тонзилгон Н потенцирует их эффект, а также, что немаловажно, уменьшает выраженность их иммуносупрессивного влияния.

Эффективность и безопасность препарата Тонзилгон Н доказаны рядом исследований (2–9).

Исследование, проведенное сотрудниками Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи под руководством проф. С.В. Рязанцева (2001), доказало эффективность препарата Тонзилгон Н при лечении детей в возрасте 10–15 лет с хроническим тонзиллитом и детей 4–5 лет с острым ларинготрахеитом (2). Хороший клинический результат заключался в более раннем начале положительной динамики в проявлении субъективных и объективных признаков воспалительного процесса, в сокращении сроков до наступления выздоровления и увеличении длительности ремиссии хронического заболевания по сравнению с контрольной группой пациентов, не получавших препарата.

Целью исследования сотрудников Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Г.И. Дрынова и соавт. (2001) явилось определение эффективности препарата Тонзилгон Н при лечении детей с хроническим тонзиллитом (3–5). До включения в исследование дети в среднем получали ежегодно по 3–4 курса комплексной терапии по поводу обострений хронического тонзиллита. Продолжительность заболевания составила от 3 до 5 лет. Лечение препаратом Тонзилгон Н проводили в течение 6 месяцев. Результаты терапии оценивали по окончании лечения и через 1 год.

Результат классифицировали как «высокоэффективный» в случае полного купирования симптомов, связанных с инфекцией, как «эффективный» – при сохранении у больного слабых и редких проявлений тонзиллита. В случае уменьшения выраженности признаков заболевания результат лечения оценивался как «умеренно эффективный», при отсутствии динамики – как «неэффективный» (рис. 2). По мнению авторов, в ряде случаев препарат может быть альтернативой тонзиллэктомии (3–5).

Сотрудниками кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова была проведена работа по оценке профилактического эффекта препарата Тонзилгон Н у больных хроническим тонзиллитом (рис. 3, 4) (6).

По мнению авторов, препарат Тонзилгон Н не только профилактически эффективен, но и позволяет снизить фармакологическую нагрузку (в частности прием антибиотиков) на организм пациента (6).

Опыт применения препарата Тонзилгон Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у часто болеющих детей представлен в работах сотрудников Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (7) и Белорусского государственного



Рис. 3. Число эпизодов ОРВИ и обострений хронического тонзиллита у детей, больных хроническим тонзиллитом (количество дней)*

* Адаптировано по (6).

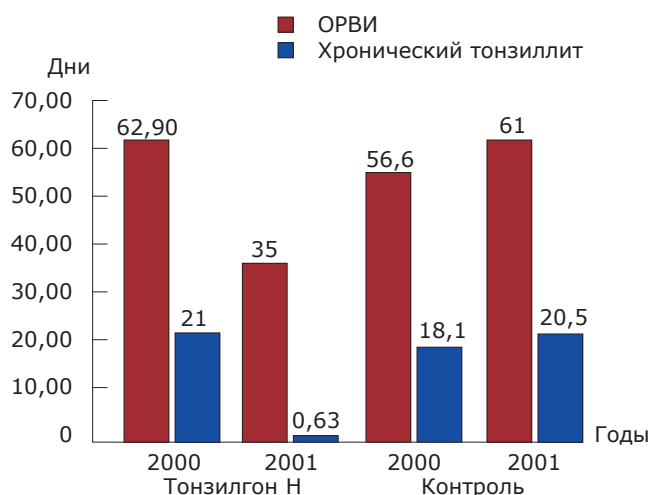


Рис. 4. Длительность эпизодов ОРВИ и обострений хронического тонзиллита у детей, больных хроническим тонзиллитом*

* Адаптировано по (6).

медицинского университета (8). Авторы этих исследований отмечают, что наиболее подвержены острым респираторным инфекциям дети в возрасте от 2 до 6 лет, чья иммунная система находится в стадии формирования, особенно посещающие детские коллективы, а также дети с аллергической патологией.

Детей, подверженных частым респираторным инфекциям, принято называть часто болеющими (ЧБД). ЧБД – это дети с частыми и длительно текущими респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. Критерии включения в эту группу разработаны В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (9). Для ЧБД характерны не только частые и повторные заболевания, но и развитие таких осложнений, как аденоидит, синусит, трахеобронхит, бронхит.

В комплексном клиничко-лабораторном исследовании Г.И. Смирновой (7) Тонзилгон Н был при-

Опыт клинического применения Тонзилгона Н у часто болеющих детей свидетельствует, что препарат эффективен практически при всех видах воспалительной патологии глотки. На фоне лечения препаратом Тонзилгон Н отмечены клинический и иммуномодулирующий эффекты – снижение частоты ОРЗ в 1,3 раза, усиление фагоцитарной активности, улучшение функционального состояния местного иммунитета за счет повышения уровня секреторного иммуноглобулина и лизоцима в слюне.

менен для лечения 50 ЧБД в возрасте от 2 до 14 лет. Лечебно-профилактический эффект препарата изучали в динамике катamnестического исследования в течение 12 месяцев.

Результаты исследования показали, что Тонзилгон Н существенно действовал на течение воспалительного процесса в носоглотке, уменьшая воспаление, отек, боль в горле, улучшая состояние тканей миндалин, одновременно облегчая течение респираторной инфекции и предупреждая развитие осложнений в виде евстахиита, отита, а также их сочетания.

Таким образом, опыт клинического применения препарата Тонзилгон Н у ЧБД свидетельствует, что он эффективен практически при всех видах воспалительной патологии глотки (ринофарингите, остром и хроническом тонзиллите и фарингите). У всех обследованных больных на фоне лечения препаратом Тонзилгон Н отмечены клинический и иммуномодулирующий эффекты – снижение частоты ОРЗ в 1,3 раза, усиление фагоцитарной активности, улучшение функционального состояния местного иммунитета за счет повышения уровня секреторного иммуноглобулина и лизоцима в слюне. Наряду с этим установлено повышение концентрации иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови и уменьшение дисиммуноглобулинемии. Особо отмечается, что применение препарата Тонзилгон Н способствовало усилению противовирусного иммунитета у ЧБД преимущественно за счет повышения продукции интерферона-альфа и интерферона-гамма (7). Г.И. Смирнова (7) делает вывод, что применение препарата Тонзилгон Н у ЧБД позволяет повысить эффективность и уменьшить сроки лечения ОРЗ, способствует увеличению иммунной толерантности к респираторным заболеваниям и предупреждает обострение очагов хронической инфекции.

Эффективные методы профилактики ОРЗ и, как следствие, острых заболеваний ЛОР-органов позволят снизить уровень распространенности хронической патологии уха, горла и носа. Особое значение, по мнению авторов, приобретает применение комбинированных препаратов, оказывающих иммуномодулирующее, противовоспалительное, антисептическое действие, с низкой аллергенностью и не вызывающих развитие резистентности патогенной и условно-патогенной флоры. В результате проведенных исследований (10) было установлено, что

у детей с гипертрофией лимфоаденоидного глоточного кольца контаминация условно-патогенной микрофлорой слизистой оболочки верхних дыхательных путей возникает чаще, чем у здоровых.

Применение препарата Тонзилгон Н в профилактической дозировке позволяет нормализовать состояние микробиоценоза глотки. По данным ретроспективного анализа заболеваемости детей двух детских садов г. Архангельска авторами установлено, что такое применение препарата Тонзилгон Н снижает уровень заболеваемости ОРЗ детей дошкольного возраста на 42%.

Приведенные выше факты позволяют утверждать, что препарат Тонзилгон Н может с успехом применяться для лечения различной воспалительной патологии глотки у детей, а также для профилактики сезонного всплеска респираторных вирусных инфекций, в том числе и в организованных детских коллективах. 

Литература

1. Противовирусная терапия инфекционных болезней детского возраста: Сборник научных статей / Под ред. М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб. М., 2006. 84 с.
2. Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздова М.В. Опыт применения препарата Тонзилгон Н // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2001. Т. 27. № 3. С. 116–118.
3. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Профилактика и терапия респираторных инфекций при проведении курса специфической иммунотерапии // Лечащий врач. 2001. № 3. С. 45–47.
4. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон // Детский доктор. 2001. № 1. С. 67–69.
5. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Пискун А.М. Лечение респираторных вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями // Мед. помощь. 2002. № 6. С. 19–22.
6. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Тонзилгон в сезонной профилактике ОРВИ и их осложнений в организованных детских коллективах // Вестник педиатр. фармакологии и нутрициологии. 2005. Т. 2. № 4. С. 57–59.
7. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. 2001. № 4. С. 25–29.
8. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Клиническая эффективность профилактического действия препарата Тонзилгон Н у часто болеющих детей // Рецепт. 2005. Т. 43. № 5. С. 111–114.
9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986. 89 с.
10. Зарубин С.С., Дегтева Г.Н., Калинин М.А., Лебедева О.В. О состоянии микробиоценоза верхних дыхательных путей у детей с гипертрофией лимфоаденоидного глоточного кольца // Росс. оториноларингология. 2006. Т. 23. № 4. С. 77–81.

Тонзилгон® Н

Целебная сила растений против ангины,
хронических тонзиллитов и частых простуд



- Рекомендован для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний ротоглотки
- Устраняет воспаление в горле
- Повышает иммунитет

РЕКОМЕНДОВАНО:



Рег. уд.
П № 014245/01, П № 014245/02


BIONORICA®

The phytonengineering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru



Особенности терапии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин в возрастном аспекте

В.Е. Балан, д.м.н., проф.; Л.А. Ковалева, к.м.н.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития России, отделение гинекологической эндокринологии; ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Проблема инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в гинекологии сохраняет свою актуальность на современном этапе ввиду широкой распространенности, значительной частоты развития тяжелых и осложненных форм болезни и постинфекционных нарушений, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Неосложненные ИМП (НИМП) являются самыми частыми бактериальными инфекциями. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет наблюдается, по крайней мере, один эпизод инфекции этой локализации. Наиболее частым проявлением НИМП является острый цистит. В России за год регистрируется около 26–36 млн случаев данной патологии. Заболеваемость острым циститом составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год (1).

Клиническая классификация

Классификация НИМП учитывает этиологию, патогенез, степень распространенности воспалительного процесса, выраженность морфологических изменений в стенке мочевого пузыря и особенности клинического проявления заболевания.

На сегодняшний день в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines), опубликованными в 2001 г. и обновленными в 2004 г., сформирована клиническая классификация ИМП, включающая следующие нозологии:

- неосложненную инфекцию нижних мочевыводящих путей (острый неосложненный цистит);
- неосложненную инфекцию верхних мочевыводящих путей (острый неосложненный пиелонефрит);
- осложненную ИМП (с наличием или отсутствием пиелонефрита);
- уросепсис;
- уретрит;
- специальные формы: простатит, эпидидимит, орхит.

При длительности заболевания более 7 дней и отсутствии положительной динамики при адекватной антибактериальной терапии в течение более 72 часов правомочно отнести его к разряду осложненных.

Особо среди ИМП выделяют хронический цистит и следующие его формы:

- хронический латентный цистит:
 - со стабильно латентным течением (отсутствие жалоб, данных лабораторных и бактериологических исследований; воспалительный процесс выявляется только эндоскопически);
 - с редкими обострениями (активизация воспаления по типу острого цистита не чаще 1 раза в год);
 - с частыми обострениями (2 раза и более в год по типу острого или подострого цистита);
- собственно хронический цистит – наблюдается персистирующая симптоматика при отсутствии нарушения резервуарной функции мочевого пузыря; воспалительный процесс выявляется лабораторно и эндоскопически;

- интерстициальный цистит – характеризуется стойким болевым синдромом, выраженной симптоматикой, нарушением резервуарной функции мочевого пузыря.

Этиология и патогенез

В большинстве случаев возбудителями острого цистита являются грамотрицательные энтеробактерии, причем в 70–95% случаев выявляется *E. coli*. В 5–20% случаев, особенно у молодых женщин, диагностируется *Staphylococcus saprophyticus*. Очень редко заболевание могут вызывать *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Streptococcus* (группы B, D), *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*. Не вызывает сомнения роль в этиологии уретритов и циститов у женщин таких возбудителей, как *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* (2). Следует отметить, что в 0,4–30% случаев при исследовании мочи у больных НИМП патогенная микрофлора не выявляется.

Существует несколько предрасполагающих факторов возникновения и развития цистита у женщин:

- анатомо-физиологические особенности женской мочеполовой системы (короткая и широкая уретра, а также ее близость к естественным резервуарам инфекции – анусу и влагалищу);
- активная половая жизнь;
- сопутствующие гинекологические заболевания, изменяющие нормальную экосистему влагалища (воспалительные процессы, гормональные нарушения);
- применение спермицидов для контрацепции.

Многочисленными зарубежными и отечественными исследователями (3, 4, 5) подтверждена доминирующая роль восходящего инфицирования мочевого пузыря в возникновении острого цистита у женщин по сравнению с гематогенным, лимфогенным и уриногенным нисходящим путями.

Важным патогенетическим фактором в развитии ИМП является адгезия бактерий к уроэпителиальным клеткам, которая реализуется двумя путями:

- сосуществование с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом (персистенция);
- повреждение гликокаликса и непосредственный контакт с клеточной мембраной.

Следует отметить, что адгезированные микроорганизмы обычно не выявляются, так как не создают колоний на питательных средах, в связи с чем происходит недооценка их роли при диагностике рецидивов инфекции.

Уропатогенные штаммы *E. coli* содержат белковые структуры (адгезины, пилины – субъединицы, образующие ворсинки бактериальных клеток), ответственные за адгезивную способность бактерий. Посредством ворсинок (фимбрий) микроорганизмы связываются друг с другом и передают генетический материал – плазмиды, с которыми из одной клетки в другую транспортируются все факторы вирулентности. Уропатогенные штаммы кишечной палочки содержат различные типы фимбриальных и нефимбриальных адгезинов (1, P, S, AFA), которые обладают тропностью к определенным видам

Опыт показал эффективность фосфомицина треметамола (Монурал) в лечении острых и рецидивирующих ИМП. Активный ингредиент Монурала – фосфомицина треметамол – является антибиотиком широкого спектра, обладающим бактерицидным действием. Фосфомицина треметамол применяется однократно – 1 пакет (3 г) перорально, растворив в 1/3 стакана воды, за 2 часа до или после приема пищи, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Продолжительность лечения составляет 1 день. В более тяжелых случаях (у пожилых пациентов, при рецидивирующих инфекциях) показан повторный прием препарата через 24 часа.

эпителия. Так, штаммы кишечной палочки, являющиеся носителями адгезина P, прочно срастаются с переходным и плоским эпителием уретры и проявляют тропность к паренхиме почки. Один штамм *E. coli* может синтезировать генетически разные адгезины, что обуславливает многообразие защитных свойств бактерий и возможность их персистенции в мочеполовой системе.

В пери- и постменопаузе рецидивирующие эпизоды циститов характеризуются упорным течением и, как правило, связаны с возникновением атрофических изменений в урогенитальном тракте. Урогенитальные расстройства (УГР) встречаются у 30% женщин, достигших возраста 55 лет, и у 75% женщин 70 лет и старше. Около 11% больных страдают рецидивирующими циститами, не поддающимися традиционной антибактериальной терапии.

УГР, или урогенитальная атрофия (УГА), в климатерии представляет собой комплекс вагинальных и мочевого симптомов, развитие которых является осложнением атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых органах, структурах и тканях нижней трети мочеполового тракта: влагалище, мочевом пузыре, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические изменения в урогенитальном тракте являются таким же признаком наступления климактерия, как и приливы.

Развитие атрофических изменений в мочеполовой системе является фактором риска возникновения рецидивирующих ИМП, которые характеризуются волнообразным течением с периодами обострения, протекающими по типу острого или подострого цистита с различной периодичностью рецидивов, и ремиссии, когда отсутствуют клинические, лабораторные и бактериологические данные, подтверждающие обострение воспалительного процесса (4).

Приблизительно у 30% больных развитие рецидивирующих ИМП происходит на фоне симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП). Согласно концепции восходящего инфицирования мочевого пузыря (6), резкий подъем детрузорного давления сопровождается поступлением порции мочи в уретру и ответным подъемом внутриуретрального давления для обеспечения удержания мочи, что

В комплексном лечении инфекций мочевыводящих путей в качестве вспомогательного средства для усиления эффекта антибактериальной терапии, а также для предотвращения рецидивов заболеваний в качестве вспомогательного средства широко применяется биологически активная добавка Монурель, в состав которой входит экстракт ягод клюквы (120 мг сухого экстракта) и витамин С (60 мг). Противомикробный эффект препарата обусловлен действием проантоцианидинов, препятствующих размножению болезнетворных бактерий на поверхности эпителия мочевыводящих путей.

сопровождается ее частичным обратным забросом из уретры в мочевой пузырь и попаданием в него микрофлоры дистального отдела уретры.

Уретерий, так же как и вагинальный эпителий, подвергается изменениям, связанным с возрастом и эстрогенным дефицитом. У женщин, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), он содержит слушающиеся поверхностные и переходные эпителиальные клетки, которые выводятся из организма с мочой вместе с адгезированными на них уропатогенами. У женщин, не получающих ЗГТ, в эпителии уретры преобладают базальные, парабазальные и единичные слушающиеся клетки, которые могут представлять резервуар для адгезированных возбудителей ИМП. Различие в степени эксфолиации уретральных клеток с адгезированными уропатогенами объясняет большую распространенность рецидивирующих ИМП у женщин в постменопаузе с УГА и эффективность локальных эстрогенов в снижении симптомов со стороны мочевыводящих путей.

Основные звенья патогенеза УГР:

- нарушение кровоснабжения и развитие ишемии стенок мочевого пузыря, уретры, влагалища, уменьшение трансудации;
- нарушение пролиферации эпителия влагалища и уретры, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера вагинального секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), возможное присоединение вторичной инфекции;
- изменение синтеза и метаболизма коллагена в связочном аппарате малого таза, что приводит к потере эластичности, ломкости связок. Вследствие этого может происходить опущение стенок влагалища, нарушение подвижности и положения мочеиспускательного канала, развитие стрессового недержания мочи (НМ);
- уменьшение количества альфа- и бета-адренорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря;
- изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину, снижение чувствительности миофибрилл к норадреналину, уменьшение их объема и сократительной активности вплоть до атрофии.

Расстройства мочеиспускания при УГР включают:

- поллакиурию (мочеиспускание более 8 раз в сутки);
- никтурию (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- urgentные позывы к мочеиспусканию;
- urgentное НМ;
- стрессовое НМ;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей.

Диагностика

Диагноз острого цистита у женщин, как правило, не вызывает затруднений и устанавливается на основании жалоб больной, данных анамнеза, результатов общего анализа мочи. В отдельных случаях возможно назначение лечения без лабораторного исследования. Культуральное исследование (посев) мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам при впервые возникшем остром неосложненном цистите не показано. Однако при рецидиве заболевания или неэффективности его адекватной терапии данное исследование является обязательным согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines, 2001, 2004) (8). При остром неосложненном цистите у женщин важным диагностическим критерием является значение титра уропатогенов более 10^3 КОЕ в 1 мл средней порции мочи.

Основными задачами в условиях стационара являются бактериологическая верификация возбудителя и комплексная диагностика сопутствующих заболеваний, анатомических аномалий и функциональных расстройств, приводящих к нарушению уродинамики нижних мочевых путей.

При нарушениях мочеиспускания и симптомах ГМП у пациенток с УГР проводится комплексное уродинамическое исследование (оцениваются физиологический и цистометрический объем мочевого пузыря, максимальная скорость потока мочи, максимальное давление в мочеиспускательном канале, индекс сопротивления мочеиспускательного канала, наличие или отсутствие внезапных подъемов давления в уретре и мочевом пузыре).

Терапия

В лечении цистита должны учитываться этиологические и патогенетические факторы, направленные в первую очередь на устранение причин частого рецидивирования инфекций нижних мочевыводящих путей. Патогенетические методы могут включать хирургическое лечение, направленное на коррекцию анатомических изменений и устранение морфологических причин нарушения уродинамики.

В случае рецидивирующих ИМП у женщин с УГР неотъемлемым звеном лечения является локальная гормонотерапия. Установлена статистически значимая эффективность эстрогенов при купировании рецидивирующих ИМП по сравнению с плацебо. Так, для системных эстрогенов RR (относительный риск, risk ratio) 1,08; CI (доверительный интервал, credible interval) 0,88–1,33; для локальных эстрогенов: крем – RR 0,25; CI 0,13–0,50, кольцо – RR 0,64; CI 0,47–0,86 (7).

Этиотропным лечением ИМП является антибактериальная терапия. При выборе препарата необходимо учитывать спектр его противомикробной

активности, фармакокинетику, профиль безопасности, уровень антибиотикорезистентности возбудителя, фармакоэкономическую оценку и результаты сравнительных рандомизированных исследований, доказывающих эффективность препарата (5). Необходимо помнить, что прием антибиотика нецелесообразен при резистентности к нему в популяции более 10–20% штаммов микроорганизмов.

Согласно «Федеральному руководству для врачей по использованию лекарственных средств», рекомендациям Европейской и Американской ассоциации урологов, в соответствии с принципами доказательной медицины в лечении острого цистита применяют следующие препараты: фосфомицина трометамол (однократно), нитрофурантоин; у детей – ингибиторзащищенные пенициллины и пероральные цефалоспорины 1–3-го поколений (альтернатива – амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин, налидиксовая кислота, ко-тримоксазол); у беременных – цефалоспорины 1–3-го поколений, фосфомицина трометамол (однократно) (8, 6).

Наш опыт показал эффективность фосфомицина трометамола (Монурал) в лечении острых и рецидивирующих ИМП. Активный ингредиент Монурала – фосфомицина трометамол – является антибиотиком широкого спектра, обладающим бактерицидным действием. Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола *in vitro* включает большинство грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей. Фосфомицина трометамол применяют однократно – 1 пакет (3 г) перорально, растворив в 1/3 стакана воды, за 2 часа до или после приема пищи, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевого пузыря. Продолжительность лечения составляет 1 день. В более тяжелых случаях (у пожилых пациентов, при рецидивирующих инфекциях) показан повторный прием препарата через 24 часа.

В комплексном лечении ИМП в качестве вспомогательного средства для усиления эффекта антибактериальной терапии, а также для предотвращения рецидивов заболеваний в качестве вспомогательного средства широко применяется биологически активная добавка Монурель, в состав которой входит экстракт ягод клюквы (120 мг сухого экстракта) и витамин С (60 мг). Противомикробный эффект препарата обусловлен действием проантоцианидинов, препятствующих размножению болезнетворных бактерий на поверхности эпителия мочевыводящих путей. Монурель принимают по 1 таблетке внутрь однократно, после ужина, предварительно опорожнив мочевого пузыря. При частых рецидивирующих ИМП, в том числе у больных с УГР, препарат следует принимать курсами в течение 2 недель в месяц на протяжении 3 месяцев.

Наряду с рациональной антибактериальной терапией в стационарных условиях используют дополнительные методы консервативного лечения. С целью коррекции аффективных реакций, обусловленных ирритативными симптомами у больных

с выраженной психической лабильностью, целесообразно использовать трициклические антидепрессанты. В комплексной терапии широко применяют нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, ангиопротекторы, антагонисты кининов, антихолинергические препараты, активную иммунотерапию антигенами типичных возбудителей, иммуномодуляторы и физиотерапевтические методы.

Лечение пациенток с рецидивирующими циститами на фоне вагинальной и цистоуретральной атрофии является сложной задачей, связанной с устранением атрофических изменений не только в вагинальном эпителии, но и в уретелии, следствием которых является снижение или утрата колонизационной резистентности лактобактерий и рост условно-патогенных микроорганизмов. Поэтому помимо купирования рецидива ИМП антибактериальным препаратом показана целесообразность назначения комплексной терапии, включающей ЗГТ (чаще локальную) и препараты, содержащие лактобактерии (эубиотики).

Таким образом, диагностика и лечение ИМП требуют комплексного подхода, включающего этиологические, патогенетические и возрастные аспекты, соблюдение которого позволит минимизировать количество рецидивов заболеваний. BCM

Литература

1. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6. № 7. С. 5–26.
2. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 8–20, 130–136.
3. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // *Урология и нефрология*. 1997. № 6. С. 7–14.
4. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 72–74.
5. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // *Урология*. 2002. № 2. С. 8–14.
6. Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей // *Consilium Medicum*. Урология. Приложение. 2003. Т. 5. № 1. С. 5–9.
7. Santen R.J., Allred D.C., Ardoyn S.P., Archer D.F., Boyd N. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 7. Suppl. 1. P. S7–S66.
8. Uncomplicated UTIS in adults. EAU. Guidelines on urinary tract and male genital tract infections. 2004. P. 9–14.

Новое в терапии урогенитальной атрофии у женщин

В.Е. Балан, д.м.н., проф.; Л.А. Ковалева, к.м.н.

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения и социального развития России, отделение гинекологической эндокринологии; ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Урогенитальные расстройства (УГР) являются вторым по частоте возникновения маркером наступления климактерия (после климактерического синдрома) и показанием к назначению заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Несмотря на большое количество научных исследований, на протяжении более 20 лет ведутся споры о том, какая ЗГТ – локальная или системная – должна применяться при развитии симптомов УГР, о ее безопасности, длительности проведения, возможности альтернативных методов лечения.

УГР в климактерическом периоде – комплекс вагинальных и мочевого симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогенозависимых органах, структурах и тканях нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, мочеиспускательном канале (уретре), влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Синонимом УГР является термин «урогенитальная атрофия» (УГА).

В клинической картине УГР в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с атрофией влагалища (вагинальная атрофия – ВА), и расстройства мочеиспускания (цистоуретральная атрофия).

Данные о распространенности симптомов УГР практически не отражают реальной ситуации. Так, в исследовании D. Barlow и соавт. (1), включающем 2045 женщин Великобритании в возрасте 55–85 лет, урогенитальные симптомы выявлены у каждой вто-

рой женщины, но лишь 11% пациенток предъявляли жалобы на их наличие. По данным ряда авторов (2, 3), частота УГР колеблется от 3% в перименопаузе до 60% в постменопаузе длительностью более 5 лет. У 70% женщин с УГР отмечается снижение сексуальной активности, прогрессирующее с возрастом. Более 30% женщин предъявляли жалобы на диспареунию и/или сухость во влагалище и связывали снижение либидо именно с этими симптомами.

Наибольшая частота и выраженность УГР наблюдаются у курящих женщин, а также у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы (2).

Среди симптомов ВА выделяют сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареунию, рецидивирующие выделения из влагалища, контактные кровянистые выделения и опущение стенок влагалища. Полагают, что симптомы диспареунии возникают при снижении кровоснабжения и оксигенации стенки влагалища, что ведет к уменьшению транссудации. Однако пациентки с вышеуказанными симптомами, как правило, не обращаются за помощью, считая это естественным проявлением старения (3).

Установлено, что популяции и плотность рецепторов в структурах мочевого пути и влагалища различны; это, по-видимому, является результатом тонкой дифференцировки тканей в процессе эмбриогенеза, а также, возможно, объясняет разновременный ответ различных структур на ЗГТ. Кроме того, рецепторы к половым стероидам реже определяются

в передней части шейки матки и своде мочевого пузыря, что объясняет неравномерное снижение интенсивности УГР при проведении ЗГТ.

Сравнительно недавно с помощью иммунологических и иммуноцитохимических методов во всех структурах урогенитального тракта выявлена локализация эстрогеновых рецепторов альфа (ER-альфа) и бета (ER-бета), прогестероновых рецепторов (ПР) типов A и B, рецепторов к андрогенам. Обнаружено, что рецепторы к половым гормонам локализуются в базальных и парабазальных клетках вагинального эпителия, гладкомышечных клетках сосудов нижней трети влагалища, коже и поперечно-полосатых мышцах промежности, уретерии, эндотелии сосудов влагалища, стенках мочевого пузыря и уретры (4, 5). Наибольшую плотность имеют рецепторы к эстрогенам, которые, располагаясь в производных эктодермы, вероятно, играют доминирующую роль в развитии заболеваний вульвы.

В 2008 г. опубликованы результаты исследования, значительно расширяющие представления о рецепции урогенитального тракта, – в биоптатах влагалищной стенки выделена большая группа стероидных ядерных рецепторов – эстроген-связанных рецепторов ERR, включающих три изоформы (ERR-альфа, ERR-бета, ERR-гамма) (6). Авторами исследования показано, что содержание ER-альфа существенно не отличается у пациенток в пре- и постменопаузе, в отличие от ER-бета, уровень которых снижается в постменопаузе. Выдвинуто предположение о коэкспрессии ER-альфа и ERR-альфа в эпителии влагалища, а также в тканях, чувствительных к эстрогенам. При исследовании биоптатов влагалищной стенки установлено, что у женщин в постменопаузе снижается уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) ER-бета, ERR-альфа и ERR-гамма, что может объяснить клинический эффект изофлавонов и натуральных компонентов ЗГТ при развитии вагинальной атрофии.

ПР функционируют как активаторы транскрипции прогестеронстимулируемых генов в ответ на прогестерон, причем ПР типа A играют минимальную роль и могут ингибировать активность ПР типа B. В разных клетках одного органа могут быть представлены разные изоформы ПР.

Среди рецепторов урогенитального тракта наименее изучены рецепторы к андрогенам. Известно, что их плотность меняется в течение жизни, снижаясь в менопаузе, и увеличивается на фоне гормонотерапии (7).

В климактерии дефицит эстрогенов приводит к нарушению пролиферации вагинального эпителия и уретерии. В связи с исчезновением промежуточных клеток вагинального эпителия происходит уменьшение синтеза гликогена и изменение характера влагалищного секрета (исчезновение *Lactobacillus*, повышение pH), что способствует присоединению вторичной инфекции. По данным ряда авторов, наличие в течение длительного времени вагинальной и цистоуретральной атрофии приводит к элиминации или резкому снижению титра лактобацилл (до 75,7%) при отсутствии массивной колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) (энтерококками, стрептококками, кишечной палочкой) и воспалительной реакции в стенке влагалища (чис-

ло лейкоцитов не превышает 15–20 в поле зрения) (8). По данным авторов статьи, полученным в разные годы, частота рецидивирующих инфекций урогенитального тракта колеблется от 4,2 до 18% (9, 10).

Таким образом, значимость ЗГТ в лечении УГА не вызывает сомнений. Опыт показывает, что для ускорения купирования симптомов УГА патогенетически обосновано дополнительное назначение натуральных молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus*, что повышает качество жизни и комплаентность пациенток.

Материалы и методы исследования

Целью исследования явилось изучение на основании объективных критериев эффективности использования в комбинированном лечении УГА препарата для локального применения, содержащего эстриол (Овестин®), и препарата, содержащего натуральные молочнокислые бактерии (Экофемин®).

В исследование были включены 120 пациенток в возрасте 55–78 лет (средний возраст $66,8 \pm 8,7$ лет) в постменопаузе длительностью от 1,5 до 20 лет (средняя продолжительность постменопаузы $17,03 \pm 5,1$ лет) с симптомами УГА. Критериями исключения явились патология эндометрия, шейки матки, опухоли гениталий, наличие у пациенток инфекций, передающихся половым путем. Все пациентки методом случайной выборки были разделены на две группы по 60 человек в каждой, сопоставимые по возрасту и клинической картине заболевания. Пациенткам 1-й группы была назначена локальная форма ЗГТ – Овестин крем в дозировке 0,5 мг через день интравагинально 1 раз в сутки. Пациентки 2-й группы получали комбинацию препаратов – Овестин крем в дозировке 0,5 мг через день интравагинально 1 раз в сутки и Экофемин по 1 капсуле ежедневно интравагинально в течение 1 месяца. Курс лечения составил 3 месяца; эффективность терапии оценивали через 1 и 3 месяца после ее начала.

Методы исследования (до лечения, через 1 месяц, через 3 месяца терапии) включали:

- оценку pH влагалищного содержимого;
- значение зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ);
- кольпоскопию;
- комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого;
- определение интенсивности симптомов вагинальной атрофии по 5-балльной шкале D. Barlow.

Эффективность терапии оценивали по степени редукции симптомов вагинальной атрофии, нормализации pH, снижению ЗЗВЭ, результатам комплексного микробиологического исследования, кольпоскопической картине.

Результаты исследования

До начала лечения при гинекологическом исследовании у всех пациенток были отмечены атрофические изменения малых половых губ и стенок влагалища (складчатость сглажена, слизистая бледная, истончена, с выраженной капиллярной сетью, местами – с петехиальными кровоизлияниями) различной интенсивности. У 36 (35,8%) пациенток старше 65 лет определяли выворот слизистой уретры (эктропион), развитие которого связано с атрофией уретерии и подлежащих структур.

Результаты исследования показали, что местное применение эстриола (Овестин® крем) в дозе 0,5 мг и его комбинации с локальной формой препарата, содержащего натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* (Экофемин®), одинаково эффективно у пациенток с урогенитальной атрофией, что подтверждено рядом объективных критериев. Однако эффект от комбинированного лечения наступает уже через месяц и приводит к существенному повышению качества жизни и комплаентности пациенток.

У всех пациенток при расширенном кольпоскопическом исследовании выявлена выраженная атрофия эпителиального слоя влагалища, развитая капиллярная сеть, окрашивание раствором Люголя неравномерное, недостаточно интенсивное, с многочисленными участками беловато-желтого цвета и нечеткими границами. У 40% женщин старше 65 лет слизистая влагалища имела багрово-синюшную окраску, блестящую поверхность, незначительно окрашивалась раствором Люголя, местами определялось скопление ороговевших клеток.

Значение pH колебалось от 5,5 до 7,0 (в среднем $6,3 \pm 0,7$), у пациенток старше 65 лет ($n = 48$) значение pH составило 6,0–7,0.

ЗЗВЭ варьировало от 30 до 50 (в среднем $34 \pm 5,2$), отмечалась обратная зависимость ЗЗВЭ от возраста и длительности менопаузы – у 18 женщин старше 65 лет ЗЗВЭ составило 30–35.

При оценке симптомов ВА (сухость, зуд, диспареуния) по 5-балльной шкале D. Barlow у большинства пациенток значения достигали 3–4 баллов (0 – отсутствие симптомов, 5 – максимальное проявление).

Комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого показало, что во всех случаях отмечалось резкое снижение титра (до 10^3 КОЕ/мл) или элиминация (в 23,3% случаев) лактобацилл. У всех женщин выявлены УПМ: коагулазоотрицательный стрептококк (45,8%), энтерококк (25%), стрептококк группы В (29,2%), клебсиеллы (4,2%), кишечная палочка (33,3%), дифтероиды (45,8%). Однако степень обсемененности УПМ была низкой (10^3 – 10^5 КОЕ/мл).

Повторное клинико-лабораторное обследование проводили через месяц терапии, результаты которой показали улучшение объективных и субъективных критериев УГА у пациенток 2-й группы. При влагалищном осмотре наблюдали значительное улучшение состояния слизистой вульвы и влагалища, отмечались их бледно-розовая окраска, появление складчатости, достаточная увлажненность.

При расширенном кольпоскопическом исследовании определялось значительное улучшение состояния вагинального эпителия, незначительное истончение слизистой влагалища; просвечивание немногочисленных капилляров в подслизистом слое отмечалось в единичных случаях. При выполнении пробы Шиллера окраска слизистой оболочки влагалища раствором Люголя была равномерная.

Через месяц терапии у больных 1-й группы значение pH составило от 4,8 до 6,5 (в среднем $5,7 \pm 0,6$), у больных 2-й группы – от 4,4 до 5,9 (в среднем $5,2 \pm 0,65$) ($p < 0,05$).

ЗЗВЭ у пациенток 1-й группы варьировало от 55 до 60 (в среднем $59 \pm 4,7$), у пациенток 2-й группы – от 58 до 73 (в среднем $68 \pm 5,4$). Оценка симптомов ВА по 5-балльной шкале D. Barlow у пациенток 1-й группы составила 2–3 балла, у пациенток 2-й группы – 1–2 балла.

При комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого у больных 2-й группы отмечался рост титра лактобацилл (10^5 – 10^6 КОЕ/мл) и снижение титра (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) и частоты выявления большинства УПМ.

После окончания курса лечения у больных обеих групп отмечено снижение уровня pH до 3,5–4,5 (в среднем $3,8 \pm 0,3$) и повышение ЗЗВЭ до 75–80 (в среднем $76 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

Оценка симптомов ВА по 5-балльной шкале D. Barlow у пациенток 1-й группы составила 1–2 балла, у пациенток 2-й группы – 0–1 балл.

При комплексном микробиологическом исследовании вагинального отделяемого отмечалось снижение титра (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) и частоты выявления большинства УПМ у всех женщин: коагулазоотрицательного стрептококка (72%), энтерококка (20%), стрептококка группы В (4,0%), альфа-гемолитического стрептококка (4,0%), кишечной палочки (36,0%), дифтероидов (44,0%).

В 95,8% ($n = 115$) случаев доминировал морфотип лактобацилл, их концентрация достигала нормативных значений (10^6 – 10^7 КОЕ/мл).

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что местное применение эстриола (Овестин® крем) в дозе 0,5 мг и его комбинации с локальной формой препарата, содержащего натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* (Экофемин®), одинаково эффективно у пациенток с УГА, что подтверждено рядом объективных критериев. Однако эффект от комбинированного лечения наступает уже через месяц и приводит к существенному повышению качества жизни и комплаентности пациенток.

На сегодняшний день выбор оптимального вида эстрогенотерапии – системной или локальной – вызывает многочисленные дискуссии. Обсуждаются преимущества и недостатки влияния пути введения гормональных препаратов на симптомы УГР. Результаты ряда исследований показали, что препараты системной ЗГТ в 30–45% случаев не оказывают должного эффекта на симптомы ВА (8, 2). Эффективность немедикаментозного лечения приближается к плацебо и уступает эстрогенам. Показано, что прием низкодозированных локальных эстрогенов при лечении симптомов УГР в постменопаузе имеет более высокую эффективность, чем системные препараты (3). Проведенный метаанализ 54 исследований показал статистически значимую эффективность эстрогенов при лечении симптомов УГР у женщин в постменопаузе, максимальная эффективность отмечалась к третьему месяцу терапии. Местная терапия эстрогенами включает свечи и кремы с эстриолом, вагинальные таблетки и силиконовые вагинальные кольца с эстрадиолом (11, 12).

СИСТЕМНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЖЕНСКОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ



ЭКОФЕМИН®

вагинальные капсулы

- ✓ Штаммы *Lactobacillus Acidophilus* в составе имеют естественное происхождение и соответствуют здоровой микрофлоре женщины
- ✓ Высокая концентрация обеспечивает быстрый эффект
- ✓ Возможность применения у беременных и кормящих
- ✓ Отсутствие в составе гормонов
- ✓ Удобство применения, короткий курс лечения
- ✓ Датское качество

ЭКОФЕМИН® Баланс микрофлоры

капсулы для приема внутрь

- ✓ Пробиотик, максимально соответствующий потребностям женского организма
- ✓ Композиция штаммов способствует нормализации как кишечной, так и вагинальной микрофлоры
- ✓ Удобство применения
- ✓ Датское качество



Подробности на сайте www.ecofemin.ru

Вагинальные капсулы Экофемин, лекарственное средство, рег.номер № ЛСР-001488/08 от 14.03.2008г.
Экофемин® Баланс микрофлоры, св-во о гос. рег-ции № RU.77.99.11.003.E.051916.12.11 от 07.12.2011 г.
Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Учитывая снижение титра или элиминацию лактобацилл у пациенток с урогенитальной атрофией, патогенетически обосновано назначение курса пробиотиков на фоне системной или локальной гормонотерапии. Результаты исследования показали хорошую переносимость и эффективность вагинальных капсул препарата Экофемин®, содержащего натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* 10⁸–10⁹ КОЕ/мл и питательную среду для бактерий – лактозу. На сегодняшний день альтернативы гормональной терапии урогенитальных расстройств не существует. Для достижения максимального клинического эффекта целесообразно назначение комбинированной терапии локальными формами эстриола и пробиотиками.

В фундаментальных исследованиях, которые проводятся с 1980-х гг., показано, что наименьшим системным эффектом обладает эстриол (свечи, крем) по сравнению с вагинальной формой эстрадиола (уровни сывороточного эстриола и эстрадиола определяли до и после лечения), что подтверждается данными исследований последних лет, в том числе и полученными авторами статьи (8, 2).

Учитывая возможность стимуляции пролиферативной активности эндометрия и риск возникновения гиперплазии или карциномы, при назначении высоких доз локального препарата эстрадиола рекомендовано проведение ежегодной оценки состояния эндометрия (2). Эстриол, применяемый по рекомендованным схемам, не вызывает гиперпластических процессов в эндометрии, однако, по данным авторов, у 13,3% больных отмечается нагрубание молочных желез. Единственным зарегистрированным в России препаратом, содержащим эстриол, является Овестин® (свечи, крем).

В связи с пересмотром многих аспектов применения ЗГТ после опубликования в 2002 г. результатов американского исследования WHI (Women Health Initiative) уточнена эффективность гормональных препаратов при лечении УГР (13). Симптоматическая ВА остается основным показанием для назначения гормонотерапии. Назначение системной терапии показано при сочетании ВА с другими климактерическими нарушениями.

Учитывая снижение титра или элиминацию лактобацилл у пациенток с УГА, патогенетически обосновано назначение курса пробиотиков на фоне системной или локальной гормонотерапии. Результаты нашего исследования показали хорошую переносимость и эффективность вагинальных капсул препарата Экофемин®, содержащего натуральные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus* 10⁸–10⁹ КОЕ/мл и питательную среду для бактерий – лактозу.

Таким образом, на сегодняшний день альтернативы гормональной терапии урогенитальных расстройств не существует. Для достижения максимального клинического эффекта целесообразно назначение комбинированной терапии локальными формами эстриола и пробиотиками. 

Литература

1. Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M., Griffin M., Hart D.M., Stephens E., Sturdee D.W. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997. Vol. 104. № 1. P. 87–91.
2. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // Climacteric. 2009. Vol. 12. № 2. P. 91–105.
3. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy // Climacteric. 2009. Vol. 12. № 4. P. 279–285.
4. Utian W.H., Archer D.F., Bachmann G.A., Gallagher C., Grodstein F., Heiman J.R., Henderson V.W., Hodis H.N., Karas R.H., Lobo R.A., Manson J.E., Reid R.L., Schmidt P.J., Stuenkel C.A.; North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2002 position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2008. Vol. 15. № 4. Pt. 1. P. 584–602.
5. Gebhart J.B., Rickard D.J., Barrett T.J., Lesnick T.G., Webb M.J., Podratz K.C., Spelsberg T.C. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 185. № 6. P. 1325–1330.
6. Cavallini A., Dinaro E., Giocolano A., Caringella A.M., Ferreri R., Tutino V., Loverro G. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina // Maturitas. 2008. Vol. 59. № 3. P. 219–225.
7. Raghunandan C., Agrawal S., Dubey P., Choudhury M., Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 3. P. 1284–1290.
8. Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. и соавт. Урогенитальные расстройства в климактерии // Медицина климактерии / Под ред. В.П. Сметник. М.: Литера, 2006. С. 217–290.
9. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998. 305 с.
10. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе // РМЖ. 2001. Т. 9. № 9. С. 370–374.
11. Johnston S.L., Farrell S.A., Bouchard C. et al. The detection and management of vaginal atrophy // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2004. Vol. 26. № 5. P. 503–515.
12. Weisberg E., Ayton R., Darling G., Farrell E., Murkies A., O'Neill S., Kirkegard Y., Fraser I.S. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet // Climacteric. 2005. Vol. 8. № 1. P. 83–92.
13. Burger H., Archer D., Barlow D., Birkhäuser M., Calaf-Alsina J., Gambacciani M., Genazzani A. et al.; Expert Workshop. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause // Climacteric. 2004. Vol. 7. № 2. P. 210–216.



Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Минздравсоцразвития РФ

Всероссийская научно-практическая конференция

«Кардиология в свете новых достижений медицинской науки»

**5–6 июня 2012 года
г. Москва**

Оргкомитет: ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ

тел.: 8-495-414-62-70, 8-499-262-75-62

тел./факс: 8-495-414-62-14, 8-499-149-08-51

Место проведения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Вся информация на сайтах:

www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

Тезисы принимаются до 1 мая 2012 г.

Доброкачественные заболевания молочных желез в практике семейного врача. Причины, диагностика, возможности терапии

Л.М. Житникова, д.м.н., проф.

ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России,
кафедра семейной медицины ФППОВ

Вопросы диагностики, рациональной тактики лечения и профилактики заболеваний молочных желез (МЖ) являются важнейшими направлениями программы охраны здоровья матери и ребенка. Диффузные доброкачественные заболевания МЖ (мастопатии) относятся к наиболее распространенной патологии, встречающейся у женщин репродуктивного возраста, и характеризуются многообразием этиологических факторов, морфологических признаков и клинических проявлений.

Эпидемиология мастопатии

По классификации ВОЗ мастопатия определяется как фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ. Частота встречаемости этого заболевания колеблется от 30 до 50% (1).

В последние годы отмечается повышение частоты встречаемости не только злокачественных, но и доброкачественных заболеваний МЖ. В частности, ФКБ диагностируют более чем у 20% женщин в пременопаузальный период, а по данным более поздних публикаций – у 60–80% пациенток репродуктивного возраста. Согласно литературным данным, у 76–80% больных с дисгормональными доброкачественными гиперплазиями МЖ (ДГМЖ) эта патология сочетается с гинекологической (миома, хронические заболевания матки и придатков, эндометриоз и др.), а у 97,8% женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями выявляют патологические изменения в МЖ: при нере-

гулярном менструальном цикле по типу олигоменореи – у 64,5%; при гинекологических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциональными маточными кровотечениями, – у 57,6%; при вторичной аменорее – у 43,6%; при склерокистозном поражении яичников – у 25%; при доброкачественных опухолях яичников – у 69%; при эндометриозе – у 76,7% пациенток. Патологию МЖ выявляют у 82% больных репродуктивного возраста с миомой матки и у 92% таких женщин в постменопаузальный период (2).

Несмотря на то что доброкачественные заболевания МЖ встречаются почти у 70% женщин, в амбулаторной практике акушеров-гинекологов обращения по поводу боли, ощущения тяжести, дискомфорта в МЖ относительно редки (3). За медицинской помощью обращаются преимущественно те пациентки, у которых эти явления выражены значительно, оказывают отрицательное влияние на качество жизни, приводя к снижению физической активности, эмоционального фона, сексуальной жизни. В ходе проведения клинических исследований установлено, что масталгия не только неблагоприятно влияет на социальные аспекты жизни женщины, но и может быть начальным признаком или одним из основных симптомов диффузной ФКБ, а также фактором потенциального риска развития пролиферативных процессов, а иногда и рака МЖ (РМЖ) (4).

Этиология и патогенез мастопатии

Известно, что МЖ являются частью репродуктивной системы, их развитие и функция регулируются многочисленными гуморальными компонентами: биологическими аминами, эпидермальным фактором

роста (ЭФР), простагландинами, инсулином, центральными пептидами, тиреоидными и стероидными гормонами и т.д. Наибольшее влияние на МЖ оказывают стероидные гормоны яичников (эстрогены и прогестерон), гормоны гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и другие биологически активные соединения.

Функционирование МЖ тесно связано с менструальной функцией и во многом обусловлено ее особенностями (5). Циклические процессы, происходящие в МЖ, зависят от нейроэндокринных изменений, происходящих на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Принято считать, что патогенез некоторых гиперпластических процессов, развивающихся в женских половых органах и МЖ, обусловлен одинаковыми нейроэндокринными нарушениями (6, 7).

Развитие МЖ обеспечивается нормальным уровнем и соотношением гормонов, а также состоянием ее рецепторного аппарата. В ткани МЖ имеется большое количество специфических рецепторов к гонадотропным гормонам, эстрогенам, прогестерону, инсулину и ЭФР. Большое количество рецепторов к прогестерону и пролактину (ПРЛ) локализуется на эпителиальных клетках МЖ, при этом эстрогены обладают прямым (стимуляция рецепторов прогестерона) и косвенным (индукция рецепторов ПРЛ) действием. Изучение особенностей действия гормонов на рецепторном уровне показало, что ПРЛ стимулирует развитие рецепторов эстрогенов и прогестерона и в 2–4 раза усиливает рост эпителиальных клеток. Количество рецепторов прогестерона возрастает при синергическом действии ПРЛ и эстрогенов (8). Ткань МЖ является мишенью для гормонов эндокринных желез, принимающих активное участие в ее формировании и развитии, и в силу физиологических особенностей находится в состоянии постоянной смены процессов пролиферации и инволюции, что связано с фазами менструального цикла и, соответственно, различным уровнем половых гормонов.

В течение менструального цикла происходят циклические процессы пролиферации эпителия в альвеолах и протоках МЖ, меняется проницаемость базальных мембран, клеточного состава стромы, наблюдается изменение тонуса сосудов и соотношения объема артериовенозного кровотока в каждой альвеоле, в межалвеолярных протоках и соединительно-тканной строме, составляющей основу всей железы в целом. Постоянная изменчивость морфофункциональных структур и высокая степень чувствительности к гормональным воздействиям приводят к частому возникновению различных заболеваний МЖ.

Воздействие на организм женщины таких неблагоприятных факторов, как искусственные аборты, воспалительные заболевания половых органов, функциональные и органические болезни нервной системы, может способствовать развитию дисгормональных расстройств: нарушению секреции половых и гонадотропных гормонов, пролактина, инсулина и т.д. Эти изменения приводят к появлению фолликулярных кист, персистирующих фолликулов в яичниках, возникновению ановуляторных циклов и в первую очередь способствуют развитию гиперэстрогении (7).

Известно, что на морфогенез МЖ, митотическую активность эпителия оказывают влияние эстрогены, при этом решающая роль в развитии доброкачественных заболеваний отводится прогестерон-дефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех тканей МЖ. Следует подчеркнуть, что среди органов-мишеней, которые наиболее подвержены эстрогензависимым гиперпластическим процессам, МЖ занимает ведущее место, что связано с анатомо-физиологическими особенностями строения, характеризующимися преобладанием в их структуре железистого компонента. С этой точки зрения патологические изменения МЖ следует рассматривать как маркер формирующихся общих гормональных нарушений.

Роль гиперэстрогении в формировании гормонально-зависимых заболеваний МЖ подтверждается как экспериментальными данными о способности эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия и усиливать активность фибробластов соединительной ткани МЖ, так и многочисленными наблюдениями женщин с мастопатией, для которых характерна гиперэстрогения (ановуляция, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи), что способствует возникновению таких доброкачественных заболеваний женских половых органов, как миома матки, эндометриоз и т.д. (6, 9). Результаты исследований последних лет доказана высокая частота патологических изменений в МЖ при различных гинекологических заболеваниях. Было показано, что у 60–92% женщин гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с диффузными доброкачественными заболеваниями МЖ, что связано с единством патогенеза и морфологических процессов, происходящих в органах-мишенях: матке и МЖ (8, 10).

В развитии МЖ большую роль играет ПРЛ. Совместно с эстрогенами и прогестероном ПРЛ контролирует не только формирование, но и функциональную активность МЖ, стимулируя лактацию. ПРЛ обеспечивает синтез протеинов, углеводов и липидов молока.

После родов резко усиливается лактогенный эффект гормона. Акт сосания по принципу обратной связи поддерживает повышенный уровень ПРЛ, что, в свою очередь, обуславливает продолжение лактации. После окончания лактации уровень ПРЛ снижается до базового. Патологическое повышение уровня гормона вне беременности и лактации может явиться причиной развития мастопатии.

Часто имеет место не постоянное, а латентное повышение уровня ПРЛ, которое происходит обычно в ночное время или кратковременно, в связи с чем может не фиксироваться при стандартном гормональном обследовании. Такие нерегулярные всплески секреции гормона часто вызывают в МЖ набухание, отек, болезненность, особенно во вторую фазу менструального цикла или непосредственно перед менструацией, вегетативные расстройства, мигреноподобные головные боли, отеки конечностей, боли в животе, метеоризм и др. Этот симптомокомплекс обозначают как предменструальный синдром (ПМС). С началом менструации эти симптомы обычно исчезают.

Повышенная секреция ПРЛ является постоянным стимулятором МЖ, фактором, обуславливающим болезненные проявления, что связано с увеличением

числа пролактин-секретирующих клеток, снижением ингибиторных влияний на лактотрофные клетки при опухолях передней доли гипофиза, повышенной секрецией тиреотропного гормона. Иногда гиперпролактинемия может индуцироваться применением некоторых лекарственных препаратов, таких как бензамиды, нейролептики, алкалоиды раувольфии и др., вытесняющих дофамин из рецепторов лактотрофных клеток (антагонисты дофамина).

В числе гормонов, оказывающих влияние на половую систему, важную роль в развитии заболеваний МЖ играют гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин), которые принимают непосредственное участие в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток МЖ. Эффект тиреоидных гормонов может реализовываться непосредственно или через действие на рецепторы к другим гормонам (в частности, к ПРЛ). Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что у 64% пациенток с различными формами мастопатии выявляется патология щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатий в 3,5 раза. Существуют убедительные доказательства взаимосвязи изменений функции щитовидной железы и снижения секреции гормонов желтого тела. Кроме того, у женщин с гипотиреозом нарушение тиреоидной функции гипофиза может приводить к угнетению секреции лютеинизирующего гормона и нарушению менструального цикла, следствием чего является возникновение патологических дисгормональных процессов в МЖ.

В возникновении дисгормональной патологии МЖ опосредованную роль играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Выявлено неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего способствуют развитию хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени, что подтверждается большой частотой гиперпластических процессов в МЖ при данной патологии.

Таким образом, развитие заболеваний МЖ представляет собой сложный процесс, связанный с множеством факторов, которые сами по себе не обуславливают возникновение патологии МЖ, но усугубляют степень риска ее возникновения. В отношении доброкачественных заболеваний МЖ такими промоторами чаще всего являются эстрогены, основным источником которых являются яичники в репродуктивном периоде и надпочечники или жировая ткань в постменопаузе (эстрогены образуются из андрогенов в результате энзимной реакции ароматизации). Под влиянием гормональных сдвигов нарушаются процессы физиологической эволюции и инволюции в МЖ, развиваются очаги патологической пролиферации эпителия. С течением времени эти изменения могут способствовать развитию доброкачественных заболеваний МЖ (5).

Клинические проявления мастопатии

Симптоматика мастопатии весьма вариабельна. Чаще всего больные жалуются на боли в МЖ, чувство распирания, увеличение объема, повышение плотности и неоднородности структур МЖ. Все симптомы, как правило, появляются во вторую фазу менструаль-

ного цикла и могут сочетаться с наличием уплотнений и узловых образований, с различного рода выделениями из сосков, раздражительностью, повышенной нервной возбудимостью, чувством страха.

Степень выраженности клинических проявлений заболевания разнообразна: от невыраженного предменструального напряжения до резко выраженного болевого синдрома, сопровождающегося увеличением объема и плотности МЖ с формированием узловых пролифератов и кист. Эти обстоятельства нередко приводят к тому, что в широкой клинической практике все возможные формы мастозов (банальную масталгию, нарушения развития и функции желез, развитую железистую ткань молодых женщин, болезненные проявления, связанные с остеохондрозом, миозитом, плекситом и др.) относят к ФКБ. Отсутствие представлений об основных этиологических аспектах тех или иных изменений МЖ, необъективная диагностика приводят к неадекватному терапевтическому ведению больных. Поэтому мастопатии относятся не только к наиболее распространенным, но и к трудно поддающимся лечению заболеваниям (1).

Классификации мастопатии

Согласно определению ВОЗ (1984), мастопатия (ФКБ) характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных процессов в ткани МЖ с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов.

До настоящего времени не существует единой классификации мастопатии. В 1962 г. С.А. Холдиным была предложена следующая классификация дисгормональной гиперплазии (ДГ):

- А – непролиферативная форма (дольковая, протоковая, кистозная, фиброзная);
- Б – пролиферативная форма (эпителиальная, фиброэпителиальная, миоэпителиальная).

Согласно Международной гистологической классификации (Женева, 1984), выделяют следующие формы гиперплазии МЖ:

- протоковая (пролиферация эпителия экстрадольковых протоков);
- дольковая (гиперпластические изменения внутридольковых молочных ходов);
- аденоз (пролиферация альвеолярных пузырьков, приводящая к увеличению железистых структур);
- склерозирующий аденоз;
- кисты;
- очаговый фиброз.

Морфологические изменения при ДГ многообразны и в каждом отдельном случае комбинируются в различных соотношениях, чаще с преобладанием одного из компонентов.

В клинической практике применяется классификация доброкачественных изменений МЖ, основанная на данных клинико-рентгенологического обследования (12). С этой классификацией согласуются результаты ультразвукового, радиотермометрического и морфологического методов исследования (8, 13, 14).

1. Диффузная форма:

- фиброзная с преобладанием фиброзного компонента (грубые тяжистые структуры без узловых компонентов);
- фиброзно-кистозная (зернистые структуры с кистозными компонентами);

Таблица. Доброкачественные состояния и заболевания молочных желез (классификация ANDI)

Фаза	Норма	Проблема	Заболевание
Развитие	Протоки Дольки	Втяжение соска Фиброаденома	Маммилярная фистула Гигантская фиброаденома
Циклические изменения	Гиперплазия эпителия	Масталгия Фокальное узлообразование Диффузное узлообразование Протоковая папиллома	Тяжелая масталгия
Беременность и лактация	Гиперплазия эпителия	Кровянистые выделения из соска Галактоцеле	Абсцесс
Инволюция	Протоки Дольки Гиперплазия	Протоковая эктазия Кисты Склерозирующий аденоз Простая гиперплазия	Абсцесс Атипическая протоковая или долевая гиперплазия

- аденозная с преобладанием железистого компонента (мягкие бугристые структуры, болезненные при пальпации);
- фиброзно-аденоматозная (сочетание грубых тяжистых и мягких бугристых структур);
- инволютивная (липоматозные изменения МЖ);
- смешанная форма диффузной кистозно-фиброзной мастопатии.

2. Узловая (локализованная) фиброзно-кистозная мастопатия (оформленный узловой компонент разных размеров).

По мнению В.П. Сметник и соавт. (2009), для описания доброкачественных изменений МЖ было предложено множество классификаций, но ни в одной из них не принимались во внимание варианты нормы, которые следовало бы включить, чтобы новая система стала всеобъемлющей. Эта проблема была преодолена в классификации, предложенной группой ученых университета Уэльса (Hughes L.E. и соавт.) (15), в последующем переработанной и получившей название ANDI (Abberations of Normal Development and Involution) (табл.). В классификации отражены 4 фазы состояния МЖ: развитие, циклические изменения, беременность и лактация, постменопаузальная инволюция. Например, обычная фиброаденома может быть описана как аберрация развития доли, которая становится заболеванием при ее массивном увеличении в размерах (гигантская фиброаденома). Масталгия может быть отражением циклических изменений в МЖ в норме, но становится патологической, если она нарушает сексуальную и социальную жизнь женщины (16).

Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что предменструальную масталгию следует относить к дисгормональным расстройствам, существенно увеличивающим риск развития доброкачественных заболеваний МЖ (3, 4).

Термином «масталгия», или «мастодиния», определяющим основные симптомы мастопатии, обозначают одно- или двустороннюю различную по интенсивности боль в МЖ, которая может являться проявлением ряда функциональных и органических заболеваний МЖ (17, 18).

А.В. Ледина и В.Н. Прилепская в зависимости от циклическости возникновения боли классифицируют масталгию как нециклическую, циклическую и экстрамаммарную (19).

Нециклическая масталгия (не связанная с менструальным циклом) может возникать во время беременности, в результате травмы МЖ, мастита, тромбоза, кист, предопухолевого и опухолевого процессов (20, 21). Она может быть симптомом ряда заболеваний: склерозирующего аденоза, аденомы и фиброаденомы, реактивного склероза соединительной ткани и рака МЖ. Нециклическая масталгия может наблюдаться при приеме ряда лекарственных средств, в частности антидепрессантов, спиронолактона, метилдопы, резерпина, кетоконазола, метронидазола, а также при лечении гестагенами, эстрогенами, кломифеном и другими препаратами. Заместительная гормональная терапия и гормональная контрацепция у некоторых женщин также могут явиться причинами ациклической масталгии, особенно в первые месяцы приема препаратов (22, 23).

Боли в МЖ, связанные с менструальным циклом и возникающие во вторую фазу цикла, принято обозначать термином «циклическая масталгия» (ЦМ). Они наблюдаются более чем у 2/3 женщин в течение 7 и более дней лютеиновой фазы менструального цикла, являясь одним из ведущих симптомов ПМС. Так как физиологические процессы, происходящие в МЖ, непосредственно связаны с изменениями репродуктивной системы, возникновение масталгии может быть следствием эндокринно-обменных нарушений, возникающих при ПМС, который представляет собой совокупность патологических симптомов, возникающих за несколько дней до и исчезающих непосредственно во время менструации или в течение первых дней после ее начала (24).

Экстрамаммарная (не связанная с МЖ) боль в груди может быть вызвана воспалением костно-хрящевых сочленений позвоночника, остеохондрозом, плече-лопаточным периартритом, межреберной невралгией (тейтц-синдром) (18).

Основными факторами в генезе масталгии, не связанной с органическими изменениями в МЖ, являются циклические колебания уровня половых гормонов, увеличение содержания ПРЛ, которые приводят к усилению синтеза в МЖ биологически активных субстанций (простагландинов, серотонина, гистамина и гистаминоподобных веществ), повышению чувствительности железистого эпителия к гормонам и биоактивным веществам, увеличению проницаемости сосудов с последующим развитием

отека тканей и появлением боли (24). Возникновение масталгии может быть обусловлено функциональной гиперпролактинемией, при которой нет органического поражения гипофиза, а повышение уровня ПРЛ связано с недостаточностью допаминергического ингибирования его секреции (25, 26). Даже незначительное повышение концентрации ПРЛ способствует повышению натрийзадерживающего эффекта альдостерона и антидиуретического вазопрессина (24), приводя к изменению электролитного баланса, задержке жидкости и электролитов, что способствует возникновению отека микроцитов, сдавлению нервных окончаний, усилению пролиферации клеток и, как следствие, болезненности и напряжению в МЖ (18, 24).

Масталгия может быть начальным или одним из основных симптомов диффузной ФКБ, предрасположенность к которой, как правило, обусловлена семейным анамнезом, перенесенными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, эндокринными нарушениями, социально-бытовыми факторами и др. (3, 10).

Диагностические мероприятия

При выявлении патологии МЖ регламентируется проведение углубленного клинического обследования с использованием тройного тестирования.

При обследовании МЖ первичному клиническому осмотру предшествует тщательно собранный анамнез. Выясняется наследственная предрасположенность к дисгормональной патологии и РМЖ, уточняются жалобы, время и причины их появления.

При объективном обследовании отмечают симметрию МЖ, наличие опухолевидных образований, ассиметричного втяжения сосков, присутствие рубцовых изменений, кожных втяжений, папиллом, родимых пятен на коже МЖ. Определяется степень развития МЖ и наличие выделений из сосков. Мануальное исследование включает поверхностную и глубокую пальпацию МЖ. Определяется консистенция МЖ, симметричность расположения, наличие уплотнений и их характер. Особое внимание уделяется наличию узловых образований: учитываются их размер, плотность, однородность, количество, подвижность, связь с подлежащими тканями, кожей. Проверяется возможность смещения кожи и образования складки над зоной узла, определяется симптом «лимонной корки» и фиксация кожи даже на ограниченном участке, отмечают любые изменения в зоне образования и региональных отделах.

Обязательным является обследование аксиллярных зон с целью выявления увеличенных лимфатических узлов.

Инструментальными методами обследования являются ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводят 1 раз в 6 месяцев, а при необходимости – чаще, и маммография (проводится 1 раз в год с профилактической целью женщинам после 40 лет и 1 раз в два года – после 50 лет).

В том случае, когда возникает подозрение на очаговую или злокачественную патологию МЖ, пациентка направляется на обследование к онкогинекологу. Проводится билатеральная маммография (у женщин моложе 35 лет при выявлении объемного новообразования в МЖ – УЗИ). При наличии объем-

ных образований проводится тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием.

Лечение мастопатии

При диффузных формах мастопатии, особенно в сочетании с гинекологическими проблемами, предпочтительно применение консервативных методов лечения. Одновременно исследуют особенности гормонального гомеостаза, функции печени, центральной и вегетативной нервной системы. В дальнейшем назначают патогенетически обоснованное лечение установленного заболевания МЖ с коррекцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы; с нормализацией функций печени и желудочно-кишечного тракта, иммунотерапией, а также с использованием седативных препаратов, витаминов, антиоксидантов, адаптогенов, препаратов системной энзимотерапии.

Указанная совокупность диагностических и лечебных мероприятий не только необходима для эффективного лечения ДГМЖ и упомянутых выше гинекологических заболеваний, но и является вторичной профилактикой развития РМЖ. Основные принципы предупреждения развития заболеваний включают иммунотерапию в комплексе с природными средствами с направленным антиоксидантным воздействием, действующим началом которых являются токотриенолы, каротиноиды (ликопин), витамины, стабилизирующие гормональный профиль и обмен, микроэлементы (селен, йод), участвующие во всех процессах жизнедеятельности организма.

При ряде заболеваний целесообразно назначение препаратов с конкурентно-эстрогенрецепторным воздействием (соевые изофлавоноиды, компоненты красного клевера, масло примулы вечерней), которые обладают эстрогенной или антиэстрогенной активностью в зависимости от количества рецепторов в тканях молочной железы.

Для коррекции психоэмоциональных нарушений применяют фитопрепараты с седативным или стимулирующим эффектом в зависимости от типа темперамента женщины и особенностей условий ее проживания и производственной деятельности. К этому виду лечения можно отнести и различные виды арттерапии, получившие широкое распространение в настоящее время.

Цель психологической помощи – выработка индивидуального подхода к пациенткам на диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах, предотвращение ятрогений, реализация психологической поддержки пациентки на всех этапах работы, проведение при необходимости реконструктивной психотерапии.

Для профилактики заболеваний и в процессе реабилитации полезно санаторно-курортное лечение (климатоландшафтотерапия, бальнеолечение), лечебная физкультура в комплексе с диетотерапией, способствующие улучшению общего состояния больной, купированию метаболического синдрома, а также лечению сопутствующих заболеваний.

На протяжении более 30 лет одним из эффективных средств лечения мастопатии, масталгии и ПМС является препарат Мастодинон («Бионорика АГ», Германия) (1, 3, 11, 14, 24). В лечении мастопатии большое значение имеет риск индукции опухолевых процессов в МЖ, часто не позволяющий проводить гормональную

терапию в течение продолжительного времени, необходимого для достижения полного клинического эффекта. В этой ситуации представляется перспективным применение безопасных препаратов на растительной основе, обладающих влиянием на гипоталамо-гипофизарную систему. Растительные препараты действуют значительно мягче химически синтезированных гормональных средств, не обладая побочными действиями.

Одним из наиболее эффективных является фитотерапевтический гомеопатический препарат, основным действующим компонент которого – экстракт плодов прутняка обыкновенного (Авраамова дерево, монаший перец, *Agnus castus*) в высокой концентрации (степень разведения D1). В препарат входят и другие растительные экстракты в более низких гомеопатических дозах.

Большинство коммерческих препаратов на основе прутняка содержат примерно 4 мг сухого экстракта плодов растения в расчете на суточную дозу. Из эмпирической медицины известно, что экстракт *Agnus castus* успешно применяют для смягчения предменструальной мастодинии (ПММ). ПРЛ играет в патогенезе ПММ доминантную роль. У многих страдающих ПММ пациенток диагностируется так называемая латентная гиперпролактинемия. ПРЛ является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. У некоторых женщин секреция ПРЛ при стрессе чрезмерная, и у них может наблюдаться повышенный уровень гормона в крови, что иногда приводит к ошибочно устанавливаемому диагнозу микропролактиномы. Такая латентная гиперпролактинемия часто ассоциируется также с чрезмерной секрецией ПРЛ в фазе глубокого сна (27). Почти у всех людей стресс во время венопункции приводит к увеличенной секреции ПРЛ.

Поскольку секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов, в условиях стресса и в фазе глубокого сна причиной наблюдаемой гиперпролактинемии является снижение гипоталамической дофаминовой секреции в портальную сосудистую систему. Поэтому прием синтетических дофаминовых агонистов приводил к снижению уровня ПРЛ и тем самым к ослаблению предменструальной симптоматики (28).

С помощью цитологических методов исследования установлено, что экстракты *Agnus castus* подавляют пролактиновую секрецию в культивируемых клетках гипофиза крыс (29). Такое ингибирование подавляется блокаторм дофаминовых рецепторов галоперидолом, что также свидетельствует в пользу того, что экстракт Авраамова дерева содержит дофаминергические субстанции (29, 30).

В опытах на животных было подтверждено подобное пролактин-ингибирующее действие экстракта Авраамова дерева: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс была значительно снижена (26, 31).

Agnus castus – агонист дофамина, имеет принцип действия, аналогичный последнему (посредством связывания с D2-рецепторами лакотрофов), который подавляет секрецию ПРЛ гипофизом. В Древней Греции плоды прутняка использовали как лекарственное средство при тяжелой патологии матки. На протяжении многих веков его применяли и для снятия полового возбуждения (отсюда, возможно, появилось название «монаший перец»), для уменьшения лактации, лечения аменореи.

Препарат Мастодинон обладает дофаминергическим действием на лактотрофные клетки гипофиза, подавляет патологическую секрецию пролактина (спонтанную и индуцированную), оказывает нормализующее действие при нарушениях менструальной функции, ановуляции, бесплодии. Таким образом, экстракт *Agnus castus* действует не только непосредственно на обменные процессы в МЖ, но и опосредованно – через гормональную регуляцию яичникового стероидогенеза (2, 10, 24).

В состав препарата также входит комбинация экстрактов других лекарственных растений: стеблелиста василистниковидного (*Caulophyllum thalictroides*), который применяют при менструальных расстройствах; фиалки альпийской (*Cyclamen europaeum*), эффективного при головной боли, нервных и психических расстройствах, менструальных нарушениях; грудوشника горького (*Ignatia*), назначаемого при нервных расстройствах, психовегетативных кризах; касатика разноцветного (*Iris versicolor*), используемого для лечения мигрени; тигровой лилии (*Lilium tigrinum*), который назначают при повышенной раздражительности, дисменорее.

Нормализация обмена активных нейрометаболитов, в частности дофамина, является важной составляющей терапии нейроэндокринных нарушений и при ПМС. Компоненты фитоэкстрактов *Agnus castus* посредством связывания с D2-рецепторами, расположенными на лактотрофах гипофиза, подавляют выработку ПРЛ, что обуславливает нормализацию многих пролактин-опосредованных проявлений ПМС. Положительное влияние экстрактов лекарственных растений, входящих в состав препарата, на различные звенья патогенеза вегетососудистых и психопатологических нарушений при ПМС оправдывает целесообразность его включения в комплексную терапию последнего (31, 32).

Показания к применению Мастодиона:

- фиброзно-кистозная мастопатия;
- ПМС (мастодиния, напряженность МЖ, психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень);
- нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела.

В соответствии с формами выпуска препарат назначают по 30 капель 2 раза в день (утром и вечером), немного разбавляя их водой или другой жидкостью; по 1 таблетке 2 раза в день, с небольшим количеством жидкости. Курс лечения Мастодином – не менее 3 месяцев без перерыва, в том числе во время менструации. Улучшение обычно наступает через 6 недель. Если после прекращения приема жалобы возобновляются, то терапию следует продолжить после консультации с лечащим врачом.

Таким образом, препарат Мастодинон («Бионорика АГ», Германия), содержащий специальный стандартизированный экстракт *Agnus castus* (BNO 1095), обладающий дофаминергическим действием, – патогенетически обоснованное, эффективное и безопасное средство для профилактики дисгормональных доброкачественных заболеваний МЖ и ПМС. 

Литература

1. Рожкова Н.И., Сметник В.П., Меских Е.В. Основные направления патогенетической терапии мастопатий // Лечащий врач. 2011. № 3. С. 33–37. 

2. Корпоративная информация. Применение Мастодинона для профилактики и лечения пациенток с дисгормональными гиперплазиями молочной железы // Онкология. 2007. Т. 9. № 4. С. 347–352.
3. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2011. Т. 13. № 5. С. 66–69.
4. Plu-Bureau G., L  M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2006. Vol. 15. № 6. P. 1229–1231.
5. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии // Consilium Medicum. Гинекология. 2005. Т. 7. № 4. С. 196–199.
6. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс, 2006. С. 335–380.
7. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. СПб.: Гиппократ, 2007. 432 с.
8. Овсянникова Т.В., Асриян Я.Б., Ардус Ф.А. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями // РМЖ. 2008. Т. 16. № 16. С. 1064–1068.
9. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез – особенности развития, дифференциальная диагностика // Радиология-практика. 2007. № 3. С. 44–61.
10. Практическая гинекология / Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕД-пресс, 2001. С. 125–176.
11. Бурдина И.И. Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Клиническая маммология (Москва – Клин). 2005. № 1. С. 169–172.
12. Рожкова Н.И. Рентгендиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А.С. Павлова. М.: Медицина, 1993. 279 с.
13. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.
14. Смоланка И.И., Досенко И.В., Лященко А.А., Челышева В.Е., Антоновская Я.В. Дисгормональные гиперплазии молочных желез: этиология, клинические формы, алгоритмы диагностики, принципы терапии // Consilium Medicum Ukraina. 2007. Т. 1. № 6. С. 11–18.
15. Hughes L.E., Mansel R.E., Webster D.J. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders // Lancet. 1987. Vol. 2. № 8571. P. 1316–1319.
16. Сметник В.П., Коновалова В.Н., Леонова Н.Ю. Патофизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы // Проблемы репродукции. 2009. № 1. С. 93–99.
17. Балан В.Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами // Consilium Medicum. 2007. № 6. С. 80–84.
18. Прилепская В.Н., Волобуев А.И., Швецова О.Б. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2003. Т. 4. № 5. С. 20–24.
19. Davies E.L., Gateley C.A., Miers M., Mansel R.E. The long-term course of mastalgia // J. R. Soc. Med. 1998. Vol. 91. № 9. P. 462–464.
20. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G., Kahn K. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 50. № 12. P. 933–939.
21. Smith R.L., Pruthi S., Fitzpatrick L.A. Evaluation and management of breast pain // Mayo Clin. Proc. 2004. Vol. 79. № 3. P. 353–732.
22. Руководство по контрацепции / Под ред. В.Н. Прилепской. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 400 с.
23. Davies G.C., Huster W.J., Lu Y., Plouffe L. Jr., Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene // Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 93. № 4. P. 558–565.
24. Балан В.Е. Возможности применения растительных препаратов при различных состояниях, обусловленных гиперпролактинемией // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007. № 3. С. 28–33.
25. Шабалина А.Ю. Нарушения нейропсихических функций при предменструальном синдроме и пути их коррекции: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 133 с.
26. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlov  -Wuttke D. Chaste tree (Vitis agnus-castus) – pharmacology and clinical indications // Phytomedicine. 2003. Vol. 10. № 4. P. 348–357.
27. Suginami H., Ito T., Hamada K., Yano K., Matsuura S. Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in normoprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine // Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1986. Vol. 38. № 5. P. 728–734.
28. Nazli K., Syed S., Mahmood M.R., Ansari F. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia // Br. J. Clin. Pract. 1989. Vol. 43. № 9. P. 322–327.
29. Jarry H., Leonhardt S., Gorkow C., Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay // Exp. Clin. Endocrinol. 1994. Vol. 102. № 6. P. 448–454.
30. Jarry H. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in vitex agnus-castus // Maturitas. 2006. Vol. 55S. P. 26–36.
31. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д., Уварова Е.В., Девятченко Т.Ф., Гуменюк Е.Г., Погодин О.К., Левенец С.А. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (Vitis agnus-castus) в гинекологической практике // Проблемы репродукции. 2009. № 4. С. 53–58.
32. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М., Сметник В.П., Бурдина И.И. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы // Маммология/Онкогинекология. 2008. № 2. С. 48–55.

ХI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 23–25 октября 2012 года

Организаторы конгресса:

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- МОСКОВСКИЙ НИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
- РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
- НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
- ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
- СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
- ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
- ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
- НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

Включенные мероприятия:

Сателлитные конгрессы:

- VII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
- IV ВСЕРОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Всероссийские конференции:

- X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Актуальные проблемы хирургии детского возраста»
- III РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология)»
- IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»
- I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
- III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»
- VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Стоматологическое здоровье ребенка»
- Постерная сессия молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- XI Всероссийская выставка «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

Информация о конгрессе, регистрация и прием тезисов – на сайте конгресса www.congress2012.pedklin.ru

Адрес оргкомитета:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии,
оргкомитет конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Контактные телефоны:

тел./факс: (495) 484-58-02 (секретариат оргкомитета);
тел.: (499) 487-05-69 (секретарь оргкомитета Калашникова Татьяна Викторовна);
(499) 488-30-00 (заместитель директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, ответственный секретарь конгресса, профессор Длин Владимир Викторович).
E-mail: congress@pedklin.ru

г. Москва, проспект Мира, д. 150 (Гостиничный комплекс «Космос»)
Вход для всех желающих свободный

Применение Фосфоглива при печеночной энцефалопатии

О.Б. Ковалев, д.м.н., проф.

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра инфекционных болезней у детей

Согласно последним данным, среди причин неблагоприятных исходов осложнений лекарственной терапии занимают четвертое место после сердечно-сосудистых, онкогематологических, пульмонологических заболеваний и травм (1). В структуре осложнений лекарственной терапии важное значение имеют поражения печени, проявляющиеся гепатотоксическими реакциями и развитием гепатита (1, 2).

Печеночная энцефалопатия – поражение центральной нервной системы (ЦНС), возникающее в результате тяжелых метаболических нарушений, которое может приводить к развитию коматозного состояния (3).

Ведущей теорией развития энцефалопатии в настоящее время является теория отека астроглии, согласно которой печеночно-клеточная недостаточность, сопровождающаяся аминокислотным

дисбалансом, приводит к увеличению содержания нейротоксинов в центральной нервной системе. В результате возникают отек и функциональные нарушения астроглии, что способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменению активности ионных каналов, нарушению процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями. Изменение содержания осмотически активных веществ в астроцитах приводит к гипергидратации клеток и отеку головного мозга, который является главным звеном патогенеза энцефалопатии.

При вторичной энцефалопатии такое состояние возникает в результате воздействия на мозговые клетки токсических веществ, которые накапливаются в крови из-за различных нарушений, в первую очередь нарушения функции печени, или попадают в организм при внешних токсических воздействиях (4). Среди причин развития коматозного состояния называют некоторые семейства вирусов,

- Хронические гепатиты
- Заболевания ЖВП
- Гепатозы
- Диабет
- Токсический гепатит
- Кожные заболевания
- Цирроз печени
- Гастроэнтерологические
- Острые гепатиты
- Прочие

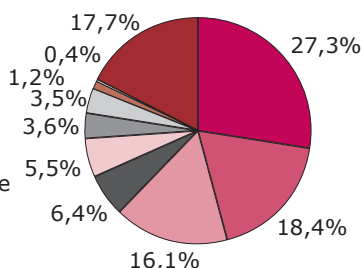


Рис. 1. Основные группы больных, включенных в исследование (n = 5954)

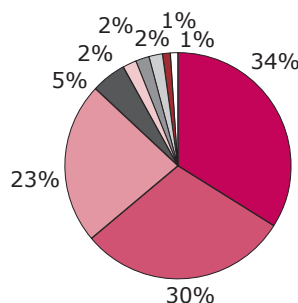


Рис. 2. Специалисты, участвовавшие в исследовании

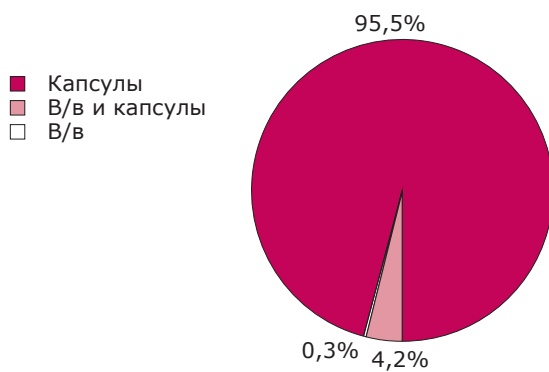


Рис. 3. Частота использования различных лекарственных форм Фосфоглива

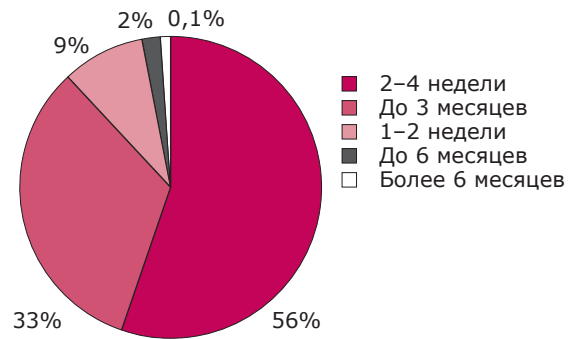


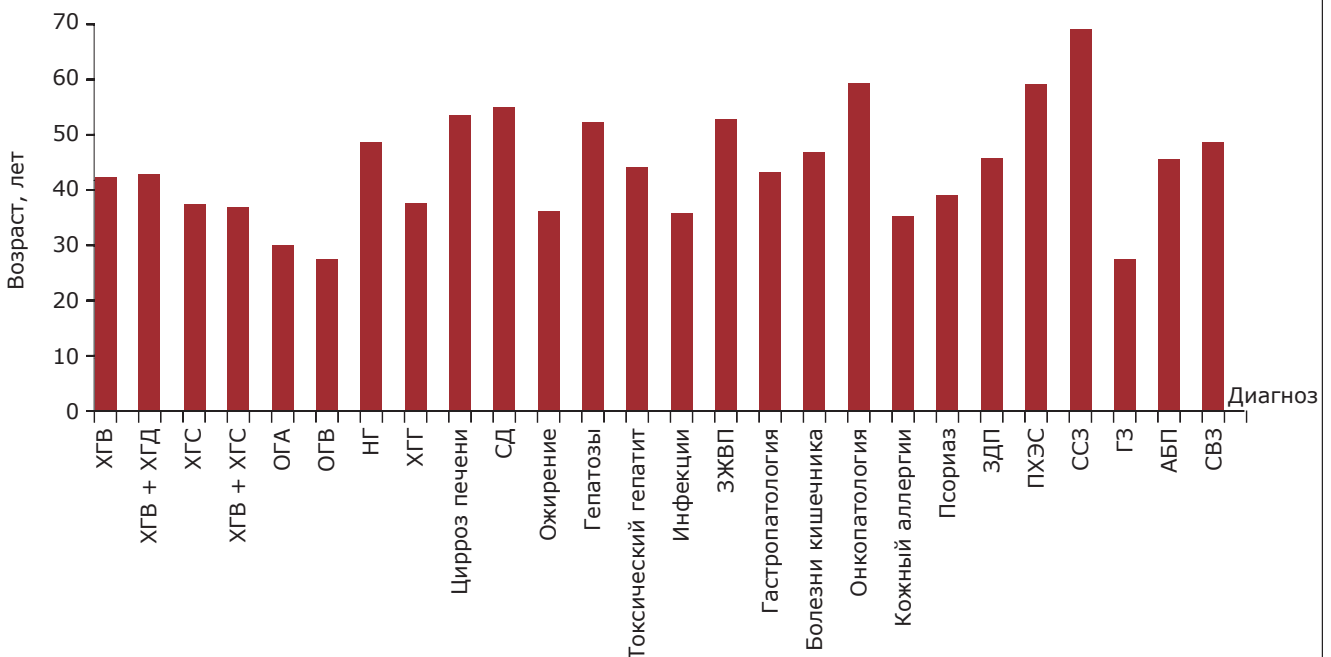
Рис. 4. Длительность терапии Фосфогливом

включая вирус гепатита, прием гепатотоксических лекарств (парацетамол, различные анестетики – фторотан, тетрациклины, некоторые противотуберкулезные препараты, антидепрессанты), отравления органическими растворителями, четыреххлористым углеродом и др.

К системным нарушениям, которые могут приводить к развитию комы, относят тяжелые состояния, связанные с сахарным диабетом, острыми заболеваниями печени, режее – почек (5), а также септическую энцефалопатию (6).

Печеночная энцефалопатия – предшественник печеночной комы – это клиническое проявление хронического отека мозга низкой степени, которое развивается при печеночных заболеваниях и вызывает изменения согласованных межклеточных взаимодействий мозговых клеток (7).

Появление новых нанопрепаратов, обладающих повышенной способностью проникать в ткани и клетки, существенно расширяет возможности терапии коматозных состояний. Одним из таких нанопрепаратов является новый гепатопротекторный



ХГВ – хронический гепатит В; ХГВ + ХГД – хронический гепатит В + хронический гепатит D; ХГС – хронический гепатит С; ХГВ + ХГС – хронический гепатит В + хронический гепатит С; ОГА – острый гепатит А; ОГВ – острый гепатит В; НГ – неverified гепатит; ХГГ – хронический герпетический гепатит; СД – сахарный диабет; ЗЖВП – заболевания желчевыводящих путей; ЗДП – заболевания дыхательных путей; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ГЗ – гинекологические заболевания; АБП – алкогольные болезни печени; СВЗ – системные воспалительные заболевания.

Рис. 5. Средний возраст и диагноз больных, включенных в исследование

Таблица 1. Влияние терапии Фосфогливом на биохимические показатели сыворотки крови у больных с патологией печени и сердца ($M \pm m$)

Нозология/показатели	ХГВ (жен.)	ХГС (жен.)	Цирроз (муж.)	Гепатозы (муж.)	Токсический гепатит (муж.)	Заболевания сердца (муж.)
АЛТ, ед/л (до лечения/после лечения)	68,0 $\pm$ 6,8	109,4 $\pm$ 6,5	70,8 $\pm$ 8,8	52,3 $\pm$ 2,8	92,4 $\pm$ 8,3	96,0 $\pm$ 60,9
	41,8 $\pm$ 2,9	61,2 $\pm$ 3,3	42,6 $\pm$ 3,3	36,5 $\pm$ 1,2	48,4 $\pm$ 15,4	48,0
АСТ, ед/л (до лечения/после лечения)	61,7 $\pm$ 4,4	82,3 $\pm$ 3,8	67,6 $\pm$ 3,4	48,3 $\pm$ 1,9	87,9 $\pm$ 5,9	104,5 $\pm$ 3,5
	42,5 $\pm$ 2,1	49,1 $\pm$ 3,1	44,1 $\pm$ 3,0	34,5 $\pm$ 1,4	40,0 $\pm$ 3,2	71
Общий билирубин, мкмоль/л (до лечения/после лечения)	норма	норма	34,4 $\pm$ 4,4	норма	37,2 $\pm$ 5,5	норма
	норма	норма	23,9 $\pm$ 1,7	норма	20,2 $\pm$ 2,4	норма
Прямой билирубин, мкмоль/л (до лечения/после лечения)	норма	норма	12,5 $\pm$ 2,4	норма	15,9 $\pm$ 2,7	норма
	норма	норма	6,6 $\pm$ 0,8	норма	5,8 $\pm$ 1,0	норма
ГГТП, ед/л (до лечения/после лечения)	91,0 $\pm$ 28,4	88,6 $\pm$ 16,5	66,8 $\pm$ 21,9	64,4 $\pm$ 10,9	114,0 $\pm$ 56,8	нет данных
	42,7 $\pm$ 5,0	52,4 $\pm$ 10,1	55,8 $\pm$ 21,9	41,9 $\pm$ 5,1	72,1 $\pm$ 32,1	нет данных

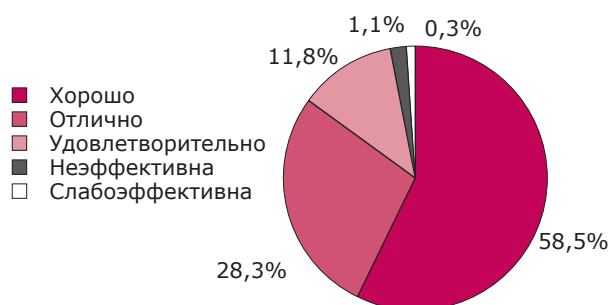


Рис. 6. Эффективность терапии Фосфогливом

препарат Фосфоглив, содержащий наночастицы фосфатидилхолина с глицирризиновой кислотой, разработанный в ГУ НИИ БМХ РАМН под руководством академика РАМН А.И. Арчакова. Предполагается, что усовершенствованные наночастицы фосфолипидных препаратов способны оказывать более выраженный эффект при купировании как коматозных состояний, так и других поражений систем и органов за счет оптимизации обменных процессов в мембранах клеток.

Препарат Фосфоглив представляет собой уникальную систему фосфолипидных наночастиц (эмульгированных мицелл и липосом) размером 10–50 нм, не содержащую токсичных поверхностно-активных соединений (детергентов). Наночастицы получают путем продавливания (экструзии) водной эмульсии фосфолипидов через узкие отверстия в мембране под высоким давлением (800–1000 атм). Можно предположить, что, как и любые другие наночастицы, они обладают совершенно иными физико-химическими свойствами по сравнению с микро- и макросистемами того же состава и способны проникать через цитоплазматическую мембрану клетки. Создание стабильной и высокодисперсной

системы из соевого фосфолипида позволило получить универсальную систему для транспорта многих лекарственных соединений.

Препарат Фосфоглив состоит из соевых фосфолипидов с добавлением иммуностимулирующего и противовирусного компонента – глицирризиновой кислоты из корня солодки. Показана высокая эффективность (значительно превышающая эффективность Эссенциале) при заболеваниях печени любой этиологии (8). Фосфоглив широко применяется в ведущих инфекционных, терапевтических и гастроэнтерологических клиниках Москвы и России (клиники акад. РАМН В.Т. Ивашкина, Г.И. Сторожакова, Р.М. Хаитова, В.Ф. Учайкина, чл.-корр. РАМН О.А. Дунаевского, проф. Ю.С. Бутова, Э.И. Гальперина, В.И. Лучшева и др. (9)).

Мы провели крупномасштабное открыто проектируемое исследование в 8 федеральных округах Российской Федерации, в которое были включены 5954 больных (2768 мужчин и 3186 женщин) с хроническими гепатитами В и С (27,3%), заболеваниями желчевыводящих путей (18,4%), гепатозами (16,1%), сахарным диабетом (6,4%), токсическим гепатитом (5,5%), кожными заболеваниями (3,6%), циррозом печени (3,5%) и др. (рис. 1).

Диагноз хронического гепатита С или В устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины, УЗИ, а также результатов тестов на определение в сыворотке крови анти-HCV, HBs-антигена и определения ДНК HBV/PHK HCV (ПЦР).

Целью исследования являлась оценка влияния Фосфоглива на клинко-лабораторные показатели у больных с различными заболеваниями, сопровождающимися поражением печени. Задачи исследования: оценить влияние Фосфоглива на репликацию HCV/HBV при хронических гепатитах С и В, динамику клинической симптоматики и био-

химических сдвигов у всех больных независимо от степени вовлечения печени в патологический процесс.

Материалы и методы исследования

Фосфоглив был назначен (в капсулированной и/или лиофилизированной форме) следующими специалистами: терапевтами – в 33% случаев, гастроэнтерологами – в 30%, инфекционистами – в 23%, в остальных случаях – другими специалистами (рис. 2).

Большинство пациентов, соответствующих критериям включения, получали препарат в капсулах – 95,5%, остальные – в комбинированной форме (внутривенно и в капсулах, 4,2%) или только внутривенно лиофилизированную форму, разведенную в 10 мл воды для инъекций, 2 раза в неделю (0,3%) (рис. 3).

Длительность терапии составляла: у 9% больных – 1–2 недели, у 56% – 2–4 недели, у 32,9% – до 3 месяцев, у 2% – до 6 месяцев, у 0,1% больных – более 6 месяцев (рис. 4). Больные с хроническими вирусными гепатитами, циррозом, сахарным диабетом, токсическим гепатитом, гепатозом, онкологическими заболеваниями и поражением кожи получали курс терапии в течение 1,5–2 месяцев, что объясняется необходимостью длительного воздействия Фосфоглива при данной патологии.

Контрольные исследования проводились до и после лечения.

Возраст больных составлял от 30 до 70 лет, причем средний возраст у больных острыми вирусными гепатитами – 30–40 лет, хроническими – 40–45 лет, циррозом – 50–55 лет (рис. 5).

Критерии исключения:

- непереносимость активных компонентов препаратов (крапивница, ангионевротический отек, бронхоконстрикция, анафилаксия);
- прием препаратов интерферона (или индукторов интерферона), противовирусных препаратов в течение 3–6 месяцев до включения в исследование;
- декомпенсированные заболевания печени;
- аутоиммунные заболевания;
- онкологические заболевания;
- ВИЧ-инфекция;
- психические заболевания;
- микст-инфекции вирусных гепатитов;
- использование иммуносупрессивных препаратов (включая кортикостероиды в дозе от 10 мг в расчете на преднизолон);
- отказ или невозможность подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями успешной терапии считались:

- улучшение клинической картины;
- нормализация уровней АЛТ и АСТ через 1, 3, 6 месяцев терапии;
- отсутствие в сыворотке крови маркеров репликации вируса гепатита С и В (РНК HCV / ДНК HBV) через 3 и 6 месяцев лечения;
- отсутствие прогрессирования заболевания.

Во время каждого визита исследователь оценивал клиническое состояние больного, включая массу тела, уровень артериального давления, а так-

Таблица 2. Влияние терапии Фосфогливом на уровень вирусной нагрузки сыворотки крови больных ХГС и ХГВ, $p > 0,05$

Показатели	До лечения (число пациентов)	После лечения (число пациентов)
РНК HCV/ ДНК HBV (качественное исследование)	312	158

Таблица 3. Побочные эффекты терапии Фосфогливом*

Побочные эффекты	Число пациентов
Кожная сыпь, зуд	16
Тошнота, вздутие живота	8
Повышение АД	5
Головокружение, головная боль	4
Тяжесть в подреберье	3
Увеличение массы тела	1
Кашель	1

* Побочные эффекты наблюдались у 42 из 5954 пациентов, что составило 0,7%.

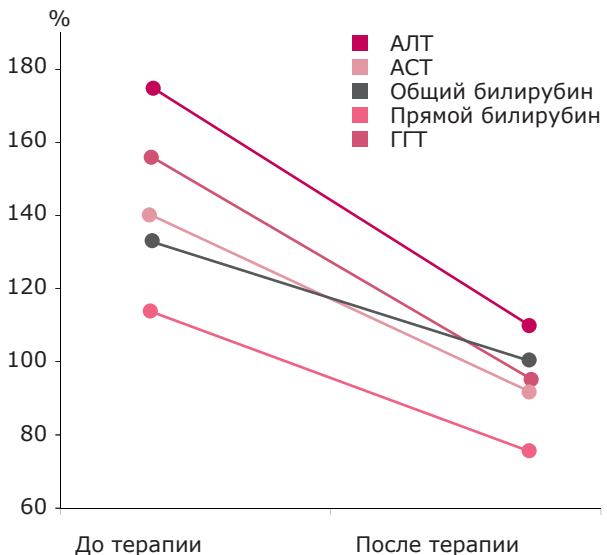


Рис. 7. Динамика показателей биохимических анализов крови

же любые нежелательные состояния пациента вне зависимости от приема препарата.

Для документирования безопасности терапии во время всех визитов оценивались рутинные биологические параметры, перечисленные в индивидуальной карте больного: гематологические параметры, биохимические параметры.

Результаты исследования

В процессе клинко-лабораторного обследования у больных отмечались различной степени

Препарат Фосфоглив представляет собой уникальную систему фосфолипидных наночастиц (эмульгированных мицелл и липосом) размером 10–50 нм, не содержащую токсичных поверхностно-активных соединений (детергентов). Наночастицы получают путем продавливания (экструзии) водной эмульсии фосфолипидов через узкие отверстия в мембране под высоким давлением (800–1000 атм). Препарат Фосфоглив состоит из соевых фосфолипидов с добавлением иммуностимулирующего и противовирусного компонента – глицерризиновой кислоты из корня солодки. Показана высокая эффективность при заболеваниях печени любой этиологии. Фосфоглив широко применяется в ведущих инфекционных, терапевтических и гастроэнтерологических клиниках Москвы и России.

выраженности симптомы интоксикации и астено-вегетативные проявления; у большинства пациентов был выражен гепатолиенальный синдром.

Цитолитический синдром проявлялся в виде 1,5–10-кратного повышения активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), определяемых ежемесячно.

Состояние больных в процессе терапии Фосфогливом улучшалось. Обнаруживалась тенденция к сокращению размеров печени до 1–1,5 см по сравнению с исходными значениями перед началом терапии.

Клиническую эффективность оценивали по пяти признакам (рис. 6): отличная эффективность отмечена у 28,3%, хорошая – у 58,5%, удовлетворительная – у 11,8% больных, слабоэффективное лечение – в 0,3% случаев, неэффективное – в 1,1%.

При оценке биохимических показателей (рис. 7) нарушения пигментного обмена (повышение уровня общего и конъюгированного билирубина) до лечения выявлено у 2590 больных (43,5%), после терапии – лишь у 1585 больных (26,6%; $p < 0,05$). Отмечена положительная динамика уровней АЛТ, АСТ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) при различной патологии. Повышенные уровни АЛТ и АСТ нормализовались при ХГВ, циррозе и гепатозе ($p > 0,05$), снизились при ХГС, токсическом гепатите и заболеваниях сердца (табл. 1).

Оценивалась также динамика вирусной нагрузки. Положительные маркеры репликации (РНК HCV и ДНК HBV) до лечения определялись у 312 больных, после терапии – у 158 (табл. 2).

За время лечения отрицательных изменений по данным УЗИ печени не отмечено.

Побочные эффекты наблюдались у 42 из 5945 больных, что составило всего 0,7% (табл. 3). Наиболее часто встречались (в процессе убывания): кожная сыпь, тошнота и метеоризм, повышение артериального давления, головокружение, тяжесть в подреберье и т.д.

Выводы

1. Лечение Фосфогливом оказывает выраженное гепатопротективное действие при острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся поражением печени, что проявляется положительной динамикой клинических и биохимических показателей. У пациентов с острыми и хроническими вирусными гепатитами и микст-гепатитами В и С применение Фосфоглива способствует исчезновению симптомов интоксикации и улучшению функционального состояния печени.

2. Отличная эффективность терапии Фосфогливом отмечена у 28,3%, хорошая – у 58,5%, удовлетворительная – у 11,8% больных.

3. Фосфоглив оказывает положительный эффект при нарушениях пигментного обмена и гиперферментемии.

4. Фосфоглив обладает хорошей переносимостью, побочные реакции встречаются крайне редко (0,7%).

Литература

1. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии // Качественная клиническая практика. 2002. № 1. С. 71–77.
2. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organisation, 1992.
3. Стрекалова О.С., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Торховская Т.И., Медведева Н.В., Сторожаков Г.И., Арчаков А.И. Коматозные состояния: этиопатогенез, экспериментальные исследования, лечение гепатической комы // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. № 4. С. 380–396.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Болезни органов пищеварения. 2001. Т. 3. № 1. С. 25–27.
5. Pepper K., Jaowattana U., Starsiak M.D., Halkar R., Hornaman K., Wang W., Dayamani P., Tangpricha V. Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature // J. Gen. Intern. Med. 2007. Vol. 22. № 7. P. 1042–1046.
6. Eggers V., Schilling A., Kox W.J., Spies C. Septic encephalopathy. Diagnosis and therapy // Anaesthesist. 2003. Vol. 52. № 4. P. 294–303.
7. Haussinger D., Kirch G. Hepatic encephalopathy // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 2002. Vol. 91. P. 957–963.
8. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и опыт применения в клинике. М., 2004. 318 с.
9. Учайкин В.Ф., Торховская Т.И., Дунаевский О.А., Лучшев В.И., Гальперин Э.И., Княжев В.А., Арчаков А.И., Жаров С.Н., Ковалев О.Б., Конев В.А., Докучаев К.В., Киселева Н.И., Писарева Е.А. Применение отечественного гепатопротектора Фосфоглива при заболеваниях печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. № 1. С. 49–54.

Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2012»

Москва, 4–5 июня 2012 г.



Организаторы конгресса «Детская кардиология – 2012»: ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России, Комитет общественных связей Правительства Москвы, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Департамент здравоохранения города Москвы. Целью конгресса является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

Тематика конгресса «Детская кардиология – 2012»:

- Современные методы диагностики в детской кардиологии
- Клиническая аритмология детского возраста
- Врожденные пороки сердца у детей
- Легочная гипертензия у детей
- Болезни миокарда у детей
- Детская ревматология
- Хроническая сердечная недостаточность
- Основные подходы к антикоагулянтной терапии
- Трудный диагноз (разбор клинических случаев)
- Дискуссионные вопросы в детской кардиологии
- Мастер-классы ведущих российских и зарубежных специалистов

В программе конгресса – школы для специалистов: школа по проблеме нарушений сердечного ритма, посвященная 15-летию юбилею Федерального детского центра аритмий, и школа по проблеме легочной артериальной гипертензии.

В рамках конгресса пройдут юбилейные чтения, посвященные памяти профессора Белоконов Натальи Алексеевны.

Срок представления тезисов – до 15 апреля 2012 г.

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2012»:

125412, Москва, Талдомская ул., д. 2,

**ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России,
оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2012».**

Место проведения:

Москва, ул. Новый Арбат, 36. Здание Правительства Москвы, Большой конференц-зал.

**Телефон: (495) 483-21-01, факс: (495) 483-11-01, www.cardio-rus.ru, e-mail: metod@pedklin.ru;
rpac@pedklin.ru – организационные вопросы, arcentr@mail.ru – тезисы.**



МОСКВА, ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

- Оборудование для косметологии, физиотерапии и восстановительной медицины
- Оборудование для фитнеса, SPA, реабилитационных и спортивных центров
- Препараты и косметические средства коррекции возрастных изменений кожи
- Приборы экспресс-диагностики функциональных состояний и маркеров биологического возраста
- Средства молекулярной диагностики, генетические тесты
- Фармацевтические препараты, витамины и БАД
- Функциональное и диетическое питание, питьевая и минеральная вода
- Медицинские лазерные системы
- Аппараты для коррекции и моделирования фигуры
- Препараты для пред- и послеоперационного ухода, реабилитационные технологии

РЕКЛАМА

Приглашение на одно лицо дает возможность посещения выставки.
Действительно при заполненной анкете. Продаже не подлежит.
Предъявите приглашение с заполненной анкетой в зоне регистрации.

**Заполните анкету
печатными буквами**

Отчество *

E-mail

ДОЛЖНОСТЬ:

ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

7 ИЮНЯ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНЫ АНТИСТАРЕНИЯ

Модераторы: проф. Баранов В.С., академик РАМН Агаджанян Н.А., проф. Анисимов В.Н., чл.-корр. РАМН Хавинсон В.Х.

- Новые тенденции и старые традиции в медицине антистарения- 2012. Клод Даль (Франция)
- Геномика антистарения в медицине XXI века. Возможности и ошибки. Баранова Е.В. (Монако).
- Основы геномной медицины. Бернард Вебер (Люксембург).
- Современная концепция клиники антистарения. Труханов А.И., г.б.н.
- Нутрициология в медицине антистарения. Домиано Галимбети (Италия).
- Тепломеры и тепломераза в процессе старения. Ноль Патон (США).
- Генная инженерия. Разработка новых фармакологических препаратов и фармакогенетика. Котелевцев Ю. (Шотландия).
- Пептидная регуляция стволовых клеток. Петровский Б. (США).
- Качество жизни и окружающая среда. Рахманин Ю.А., академик РАМН.
- Нетрадиционная медицина и активное долголетие. Зипов В.В., академик РАМН.
- Флебологический профиль в медицине антистарения. Алекперова Т.А., г.м.н.
- Диагностика ранних рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Берестень Н.Ф., проф.
- Микробиологический профиль. Эпигеномика активного долголетия. Шендеров Б.А., проф.
- Ранняя диагностика онкологических рисков. Бяхов М.Ю., проф.
- Гиперкапническая гипоксия - эффективный способ повышения резистентности организма и омоложения. Купиков В. П., г.м.н.
- Современный метод мониторинга цитогенетического статуса человека в программах коррекции возрастных изменений. Сычева П. П., г.б.н., Рахманин Ю.А., академик РАМН, Труханов А.И., г.б.н.
- Пептидная биорегуляция иммунной и кроветворной систем. Дейгин В.И., проф.
- Исчезающая наследственность и проблемы генетического паспорта. Баранов В.Н., г.м.н., проф., чл.-корр. РАМН.
- Геропротекторы в перспективе долголетия. Хавинсон В.Х. чл.-корр. РАМН.
- Генетико-полисахаридная теория старения и концепция матричного синтеза протеогликанов. Зимницкий А.Н., проф.

8 ИЮНЯ

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Модератор: г.м.н., проф. Королькова Т.Н

- Гиалуроновая кислота в биологии и медицине. Роль гиалуроновой кислоты в процессах старения. Бойков П.Я., г.б.н., проф., Хабаров В.Н., к.х.н.
- Дermalная редукция - метод регуляции механизмов синтеза коллагена. Арканников С.Н.
- Применение нативных комплексов ДНК - РНК для профилактики и лечения возрастных изменений кожи. Соколова-Меркурьева А.В., к.м.н.
- Фотобиомодулирующая косметология - новые возможности сочетания терапевтических методов. Иванова Л.И., к.б.н.
- Нутрицевтики в комплексных программах коррекции возрастных изменений кожи. Примаков А.В.
- Перспективы применения ботулотоксина в косметической и эстетической медицине. Расширение показаний. Орлова О.Р., г.м.н., проф.
- Системная коррекция признаков старения кожи. Юцковская Я.А., г.м.н., проф.
- Молекулярные экстракты плаценты человека в программе антистарения. Препарат «Лаеннек». Громова О.А., г.м.н., проф.
- Аутологичная клеточная регенерация. Шептий О.В., к.м.н.
- Биорепаранты - новый класс инъекционных макромолекулярных терапевтических средств на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной низкомолекулярными биорегуляторами. Михайлова Н.П.
- Лазерные технологии в современной эстетической медицине. Гейниц А.В., г.м.н., проф.
- Использование обогащенной тромбоцитами плазмы в пластической хирургии и косметологии. Ахмеров Р.Р., г.м.н., проф.
- Современные тенденции инъекционной контурной пластики. Губанова Е.И., г.м.н.
- Значение зубочелюстной системы для сохранения внешнего облика и функционального состояния организма. Соихер М.И., к.м.н.

- Патогенетически обоснованный метод лечения апоневзов различного генеза. Доклад компании «Академия научной красоты»
- Новые тренды контурной пластики. Доклад компании «Академия научной красоты»

ВОССТАНАВЛИВАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Модераторы: г.м.н., проф. Иванова Г.Е., Ленок В.А.

- Anti-age фитнес, спортивная медицина. Физioterпевтические технологии и санаторно-курортное лечение в антивозрастных программах.
 - Экология окружающей среды и современные методики детоксикации организма.
 - Инновационные технологии антистарения.
 - Качество жизни больных, перенесших мозговой инсульт на этапе реабилитации.
 - Перспективы применения продуктов пантового мараловодства в профилактических программах.
- Докладчики:** проф. Портнов В.В., г.м.н., проф. Корчажнина Н.Б., г.м.н., проф. Соколов А.В., проф. Марцияш А.А., г.м.н., проф., Поляев Б.А., г.м.н., проф. Пономаренко Г.Н., проф. Несина И.А., Левицкий Е.В., Владимирский Е.В.

9 ИЮНЯ

ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ И ПСИХОТЕРАПИЯ В ANTI-AGE ПРОГРАММАХ. НЕТРАДИЦИОННАЯ МЕДИЦИНА В ПРОГРАММАХ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Модераторы: академики РАМН Зипов В.Г., г.м.н., проф. Макаров В.В.

- Психософизиология и психотерапия в коррекции возрастных изменений.
- Современная натуротерапия и гомеопатия с позиций доказательной медицины.
- Предложения антимомотоксической медицины к проблемам старения.
- Остеопатия как актуальное и перспективное направление в комплексе мероприятий, направленных на пролонгацию и улучшение качества жизни.
- Остеопатическая коррекция патомеханических нарушений тела в системе мероприятий по профилактике старения и улучшения качества жизни.
- Возможности остеопатии в профилактике старения и улучшения качества жизни.
- Возможности нелекарственных методов для пролонгации активного долголетия.
- Гирудотерапия: природный метод повышения качества жизни и долголетия.
- Состояние проблемы рефлексотерапии в стране.

СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКА ANTI-AGE МЕДИЦИНЫ: ФИЛОСОФИЯ, КОНЦЕПЦИЯ, МЕНЕДЖМЕНТ

Модератор: Москвичева Е.В.

- Современные взгляды на anti-age медицину: реальные возможности и перспективы.
- Лицензирование клиники антивозрастной медицины. Лазарев С.В., к.м.н.
- Комплексное оснащение клиники антистарения
- БАД-обеспечение клиентов клиники антистарения. Особенности продвижения продукта.
- Возрастной клиент. Психологические особенности. Ильин В.Л.
- Система определения биологического возраста в клинике антистарения. Беликова И.А.
- Динамическая оценка функционального состояния организма в anti-age медицине. Мойсенко Р.В., к.м.н.
- Практическая модель применения антивозрастных технологий в клинической практике. Гострый А.В., к.м.н.
- Мониторинг состояния возрастного клиента в процессе получения услуг в клинике антистарения. Превентивные и экстренные меры реагирования.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И НУТРИЦИОЛОГИЯ (ГЕРОПРОТЕКТОРЫ, ВИТАМИНЫ, МИКРОЭЛЕМЕНТЫ), ГОМЕОПАТИЯ И БАД В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Модератор: г.м.н., проф. Громова О.А.

- Пробиотики и функциональное питание. Шендеров Б.А., г.м.н., проф.
- Нутригеника - питание XXI века. Васильева Е. (Швейцария).
- Возможности гомеопатии в коррекции возрастных изменений. Рабинович С.А.
- Антиоксиданты в биодобавках и их роль в медицине антистарения. Ковалева С.В.
- Антиэйдж-диета: выбор нутриентов для оптимизации рациона современного человека. Федорова О.А.
- Ресвератрол - миметик гипокаторийной диеты. Гострый А.В., к.м.н.

- Микроэлементы в антивозрастных программах. Громова О.А., г.м.н., проф.
- Препараты «Анжелика» и «Анжелика Форте»: как пролить молодость женщины. Доклад компании Bayer
- Витамины солнца: препараты кальция и витамина D в медицине долголетия и качества жизни. Никитина Е.А., к.м.н.
- Мелатонин - регулятор биоритмов человека и геропротектор.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ ВЕСА И ФИГУРЫ В ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ

Модератор: г.м.н. Суркова Е.В.

- Эндокринологические аспекты старения. Турова Е.А., г.м.н.
- Гормонотерапия в клинической андрологии. Тер-Ованесов Г.В., г.м.н., проф.
- Щитовидная железа в возрастном аспекте. Фагеев В.В., г.м.н., проф.
- Опыт обучения больных ожирением. Савельева Л.В., к.м.н.
- Жировая ткань как нейроэндокринный орган. Дзгоева Ф.Х., к.м.н.
- Физиологический стресс - ключевое звено гормонального механизма старения и фактор риска метаболического синдрома. Примаков А.В.
- Метаболический синдром. Гострый А.В., к.м.н.
- Скрининговая диагностика организма на аппарате «КМЭ-столица». Каршишева А.В., к.м.н.
- Интралипотерапия. Доклад компании «Нике-Meg».
- Инъекционный липолиз+ мезотерапия - метод коррекции локальных жировых отложений. Доклад компании «Академия научной красоты»
- Резистентность жировых отложений.
- Психологические мотивации и роль психотерапии в коррекции веса. Игнатьева О.А.
- Аппаратные методы коррекции фигуры и лечения целлюлита. Доклад компании «СпортMegImport»
- Расчет индивидуальной калорийности и состава питания, подбор и расчет физической нагрузки. Динамика лечения с помощью аппарата FitwellMed. Мойсенко Р.В., к.м.н.
- Строение женского тела. Деев А.И.
- Психотерапевтические методы в коррекции пищевого поведения.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛИ И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Модератор: к.м.н. Жученко Н.А.

- Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. Баранов В.С., г.м.н.
- Старение генома. Ян Вайт (США).
- Гены долголетия. Дэвид Гемс (Великобритания).
- «Метаболический портрет» - основа механизмов метаболизма и регуляции процессов обмена в организме. Шендеров Б.А.
- Фармакологическая защита генома человека. Дурнев А.Д.
- Оценка цитогенетического статуса человека для определения воздействия неблагоприятных факторов и контроля коррекции состояния здоровья. Сычева Л.П.
- Экологическая генетика. Эколого-генетический портрет. Жученко Н.А., к.м.н.
- Системы генетических и эпигенетических маркеров в ДНК-диагностике эпизодических новообразований. Метилотип. Запетаев Д.В., Немцова М.В.
- Использование современных ДНК-технологий в изучении меланомы. Скларова Н.В.
- Перспективная диагностика высокого риска развития рака молочной железы. Любченко Л.Н.
- Психогенетика. Особенности нервно-психического статуса человека (долгожителя). Генетико-психологический статус человека. Рожнова Т.М.
- Движение - это жизнь. Генетика и фитнес. Глотов А.С.

СЕКЦИЯ КАФЕДРЫ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ, КОСМЕТОЛОГИИ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ РГМУ ИМ.Н.И.ПИРГОВА

Модераторы: к.м.н. Мантурова Н.Е., к.м.н., проф. Деев Р.В.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Модератор: проф. Васильев А.В.

ANTI-AGE КОСМЕТИКА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ И МЕЗОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ОМОЛОЖЕНИИ КОЖИ

Модератор: г.м.н. Губанова Е.И.

ЛЮБОВЬ ПО ПРАВИЛАМ И БЕЗ...

Модератор: Тер-Ованесов Г.В. г.м.н., проф.

ОРГАНИЗАТОРЫ



ЭКСПОМЕДИАГРУППА «СТАРАЯ КРЕПОСТЬ»
(495) 228-70-71
info@cosmopress.ru
www.cosmopress.ru



ГРУППА «АСВОМЕД»
(495) 742-44-40
info@asvomed.ru
www.asvomed.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР:
Журнал les Nouvelles Esthetiques («Новости эстетики»)

lesnouvellesthetiques

Сон и физиология: на пороге новых открытий

В Москве состоялось очередное заседание Национального общества по сомнологии и медицине сна. На встрече обсуждались исследования особенностей сна у людей и животных, связь различий картины сна с уровнем тревожности индивида, что характерно как для человека, так и для теплокровных животных. Внимание слушателей привлекла гипотеза, согласно которой главная функция медленного сна – очистка липидных мембран быстрых синапсов от накопившихся «загрязнений». Очистка происходит путем перекристаллизации, поэтому для медленного сна характерно снижение температуры мозга. Было дано несколько практических рекомендаций по борьбе с бессонницей.

Тревожность и сон

Е.В. Вербицкий

Д.б.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела физиологии Института аридных зон Южного научного центра РАН (г. Ростов-на-Дону)



Главный научный сотрудник, руководитель отдела физиологии Института аридных зон Южного научного центра РАН (г. Ростов-на-Дону), д.б.н. Е.В. Вербицкий в начале своего выступления напомнил аудитории, что проблема связи тревожности и качества сна не нова: давно известно, что тревожность негативно влияет на качество сна. В свою очередь, следствием плохого сна является тревожность.

Поясняя биологический смысл тревожного реагирования, Е.В. Вербицкий отметил, что, пробуждаясь утром или попадая в новую обстановку, новые условия существования, организм как животного, так и человека прежде всего выбирает стратегию своего поведения. Тревожное поведение служит началом всех ориентировочных реакций, тревожное реагирование – первый этап адаптации к новой среде обитания.

Изучение тревожного реагирования имеет многолетнюю историю, его исследовали многие классики нейробиологии. В ряду громких имен в первую очередь, по словам Е.В. Вербицкого, необходимо упомянуть К. Монтгомери (1921–1956). Ему удалось выяснить, что новизна ситуации провоцирует страхоподобные реакции и замедляет ориентировочное поведение. Благодаря работам К. Холла (1909–1985) в распоряжении нейробиологов появились средства, позволяющие количе-

ственно оценивать тревожность. Дж. Грей (1934–2004) предложил теоретическую модель, предполагающую существование в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих трех основных эмоциональных систем: торможение поведения, система «борись/убегай», система приближающего поведения.

Особое внимание, по словам Е.В. Вербицкого, заслуживают работы Ч. Спилбергера (р. 1927 г.). Он оценивал степень тревожности у студентов и домохозяек, объяснив большой процент людей с высоким уровнем тревожности своего рода платой за жизнь в современном мире. Именем Спилбергера названа разработанная им шкала тревожности у человека с балльной системой оценки. Существуют и другие шкалы для измерения уровня тревожности, например шкала Тейлора. У людей выделяют низкую, среднюю и высокую тревожность, у животных – только низкую и высокую.

Спилбергер выделяет личностную и ситуативную тревожность. Однако, как отметил докладчик, не все ученые согласны, что тревожность можно классифицировать подобным образом.

Особенности тревожного реагирования характеризуют индивидуальную способность млекопитающих связывать новизну раздражителя с потенциальной угрозой, однако, подчеркнул Е.В. Вербицкий, тревожность не следует смешивать со страхом: страх – это реакция на конкретную угрозу, тогда как тревожность – на потенциальную.

Говоря о влиянии тревожности на физиологические реакции у человека, докладчик выразил мнение, что высокий уровень тревожности в большой степени (на 50–60%) обусловлен генетически. Называют до 30 аллелей или их комплексов, способных на него повлиять. В первую очередь, это ген PLXNA2, кодирующий плексин A2 – рецептор семафоринов. Этот белок управляет направлением роста аксона. Многие ученые полагают, что данный белок может быть связан с тревожными расстройствами, хотя ряд авторов это отрицают. Индивидуальность и быстрота перехода от бодрствования ко сну поражают. Так обстоит дело не только у человека, но и у животных. В процессе перехода от бодрствования ко сну отмечаются некоторые специфические особенности: при высокой тревожности тонус мускулатуры снижается медленнее, чем при низкой. Нередко у лиц с высокой тревожностью во сне сохраняется кожный рефлекс.

По словам Е.В. Вербицкого, внимания заслуживают работы А. Лумиса, Э. Харвея и Дж. Хобарта, которые в 1937 г. предложили использовать электроэнцефалографию для описания глубины сна. В 1953 г. был открыт парадоксальный сон, позднее предложена шкала сменяющихся ритмов сна, с которой специалисты работают и сегодня. Здесь, подчеркнул докладчик, нужно обратить внимание на различия сна у женщин и мужчин. У женщин 1-я стадия медленного сна превышает 2-ю стадию медленного сна, у них больше парадоксального сна.

Высокая личностная тревожность оказывает влияние на сон

человека: изменяется латенция быстрого сна, при высокой тревожности деформируется первый цикл. Высокая тревожность связана с повышением содержания кортизола и снижением соматотропина в организме. При высокой тревожности наблюдается увеличение числа переключений, переходов между стадиями медленного сна, отсутствие привычной цикличности, происходит сегментация сна на короткие отрезки. На сон может оказывать влияние уровень серотонина, норадреналина и других веществ.

Отмечена разная реактивность у организмов с высокой и низкой тревожностью. Перед участниками опытов включали вспышку. Серии вспышек составляли от 5 до 55. Постепенно наступало угнетение ответа, или габитуация. Однако она развивалась по-разному: наблюдался быстрый спад реактивности при низкой тревожности и медленный – при высокой.

Таким образом, по словам докладчика, при высокой тревожности характерны высокая активация и низкое торможение активности коры больших полушарий мозга, при низкой тревожности – наоборот, низкая активация и высокое торможение. Различие реакций имеет нейрофизиологическую обусловленность.

При высокой тревожности активация различных отделов вегетативной нервной системы коры больших полушарий мозга связана с изменением стадии в пределах одной фазы сна, а при низкой тревожности – с переключением фаз.

Е.В. Вербицкий рассказал о результатах наблюдения пациентов с расстройствами сна, вызванными нарушениями дыхания. Пациенты имели разный уровень тревожности. При недостатке кислорода из-за нарушений дыхания компенсация может происходить двумя путями: либо за счет тахикардии (около 40% пациентов), либо за счет сужения кровеносных сосудов и повышения артериального давления. Докладчик привел конкретный пример: больной с торакальным дыханием страдал от гипоксемии. В течение первой половины ночи у пациента наблюдали интактный сон и отмечали его нарушения,

в течение второй – больной получал кислород, что приводило к восстановлению сатурации, при этом наблюдалась нормальная картина сна – восстанавливалась его цикличность, уменьшалось количество сегментов.

Большой интерес для исследователей, по словам докладчика, представляют эксперименты на животных (грызунах, зайцеобразных, хищниках). Были изучены изменения сопряженности образований головного мозга у кошек с различным уровнем тревожности после угасания ориентировочного рефлекса и развития быстрого сна. Установлено, что у животных с высоким уровнем тревожности во время выработанного и погашенного рефлекса во сне связи хвостатого ядра и таламуса с передней корой мозга не снижаются, а увеличиваются. Следовательно, животные с высоким уровнем тревожности во сне сохраняют готовность к реакциям.

«Животные с высокой и низкой тревожностью не лучше и не хуже друг друга, они просто разные», – подчеркнул докладчик. По мнению Е.В. Вербицкого, животные с высокой тревожностью лучше приспособляются к разнообразным раздражителям малой интенсивности, а особи с низкой тревожностью больше приспособлены к сильным раздражителям, но менее вариabельным.

В заключение своего выступления докладчик подчеркнул большую пользу изучения связи тревожности со сном и адаптацией на различных животных, в том числе полуводных видов, для медицинской науки. Он также признал перспективным метод вживления электродов свободно-подвижным животным и получения информации путем телеметрии.

Отвечая на вопросы слушателей, Е.В. Вербицкий отметил, что и у здоровых, и у больных людей с высокой тревожностью присутствует невротический компонент. Он также напомнил о данных Спилбергера, согласно которым тревожность у людей в современном мире не снижается, а растет, в то время как продолжительность сна у жителей крупных городов сокращается, что лишний раз подчеркивает актуальность поднятой темы.

Сон и температура тела

Д.П. Харакоз

Д.ф.-м.н., к.б.н., ведущий научный сотрудник и руководитель лаборатории физической биохимии Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино)



Выступая перед собравшимися, ведущий научный сотрудник и руководитель лаборатории физической биохимии Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (г. Пущино), д.ф.-м.н., к.б.н. Д.П. Харакоз выразил надежду, что его исследования позволят разработать способы немедикаментозной коррекции нарушений сна.

По мнению докладчика, центральная функция сна – очистка синаптической мембраны от накопившихся продуктов метаболизма («грязь») методом перекристаллизации.

Известна физическая проблема экзоцитоза в быстрых синапсах. Согласно классической схеме, синаптическая передача включает кальциевый сигнал, слияние двух мембран, выброс нейромедиатора. Ведущую роль в этих процессах приписывают белкам SNARE-комплекса. Но без фазового перехода в мембранах белки не могут осуществить это быстро по причине нехватки энергии и времени.

Д.П. Харакоз высказал предположение о необходимости фазового перехода липидов в мембранах для быстрой синаптической передачи. Липидные мембраны в стандартном состоянии жидкие, а при соприкосновении с кальцием

они переходят в твердоподобную структуру. Молекулярный состав липидной мембраны для осуществления фазового перехода должен быть очень строго выверен, малейшее присутствие лишнего компонента может помешать процессу. Однако когда мембраны работают, «грязь» в них все-таки накапливается. Единственный способ очистки синаптических мембран – перекристаллизация.

В медленноволновой фазе сна температура мозга у всех теплокровных понижается. Работы Евгения Кияткина (г. Балтимор, США) выявили, что температура мозга – важный фактор регулирования проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменений содержания воды в мозге. Была также выявлена разность температур между мышцами и кожей как показатель теплопотерь.

Чтобы перейти в медленноволновую сон, надо понизить температуру мозга. Отметив этот факт, докладчик от теоретических положений перешел к практическим советам, включавшим рекомендации по борьбе с бессонницей. Он сослался на эмпирический опыт: чтобы быстро заснуть, нужно охладить тело до дискомфорта, «зябкого» состояния, а затем снять дискомфорт, укрывшись одеялом. Смысл этих действий, по мнению Д.П. Харакоза, заключается в охлаждении мозга.

Еще один способ, приведенный докладчиком, рекомендован профессором Питтсбургского университета Э. Нофзинджером, который советовал для борьбы с бессонницей охлаждать фронтальную область головы. Для этого американец применял водные процедуры и особую шапочку.

В то же время для достижения быстрого засыпания и высокого качества сна часто оказывается полезным принять перед сном го-

рячую ванну, можно ограничиться ножной ванной. Казалось бы, это противоречит двум предыдущим рекомендациям, но докладчик так объяснил этот парадокс: важную роль «холодильников» человеческого тела играют ступни ног и кисти рук, если сосуды сужены, то «холодильники» не работают. Горячая ванна (даже только ножная) расширяет сосуды и поэтому помогает «холодильникам» включиться хотя бы частично.

Возможно, по мнению докладчика, и другое объяснение действия ванны. Опыты на животных показали: если локально нагреть гипоталамус, то это способствует засыпанию и увеличению доли медленноволнового сна – перегревшийся «термометр» дает мозгу команду на охлаждение.

Если у человека присутствует механизм селективного охлаждения мозга, то два потока крови с разной температурой должны создавать в мозге градиент температуры. Но существует ли он, достоверно неизвестно: эксперименты дают противоречивые результаты.

Отвечая на вопросы, Д.П. Харакоз уточнил, что он отнюдь не предполагает полного «выключения» мозга во время медленного сна. Основная масса синапсов с белковым механизмом передачи сигнала остается в это время в рабочем состоянии. «Выключаются» с целью очистки от «загрязнений» только быстрые синапсы с липидным механизмом.

В заключение выступления докладчик сообщил, что в минувшем году ему и его группе удалось доказать, что у лягушки синапсы устроены по принципу фазового перехода. Доказать то же самое у человека значительно труднее, но попытка подтвердить наличие фазового перехода в синапсах человека при помощи красителей обязательно будет предпринята. 

Монурель

Превидист

защита от цистита



3 эффекта в одной таблетке

Экстракт клюквы 36 мг РАС (проантоцианидины)

Препятствует адгезии кишечной палочки к клеткам уротелия

1. Повреждает синтез фимбрий
2. Деформирует бактериальную клетку

Витамин С

3. Повышает сопротивляемость организма

1 таблетка в день:

- После курса антибактериальной терапии для поддержания достигнутого эффекта
- При часто рецидивирующих инфекциях мочевых путей
- Во время периодов наибольшей подверженности стрессовым ситуациям с возможным развитием инфекций мочевых путей

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Zambon
1806

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: +7 (495) 933-38-30/32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

Назонекс®

(мометазона фураат)

назальный спрей
на водной основе

эксперт в устранении
заложенности носа



- при сезонном аллергическом рините
- при круглогодичном аллергическом рините
- при обострении синуситов*
- при полипозе носа

- ✓ Назонекс® быстро* и эффективно уменьшает заложенность носа¹
- ✓ Назонекс® достоверно уменьшает симптомы аллергического конъюнктивита²
- ✓ Назонекс® эффективно предупреждает развитие симптомов САР⁸
- ✓ Назонекс® эффективно уменьшает размер и предупреждает рецидивы полипов^{3,4}
- ✓ Назонекс® обладает наилучшим профилем местной и системной безопасности:
 - Самая низкая системная биодоступность ($\leq 0,1\%$) в группе назальных стероидов⁸
 - Не вызывает атрофию слизистой оболочки носа⁵
- ✓ Назонекс® — интраназальный кортикостероид, разрешенный к применению у детей с 2-х лет⁸
- ✓ Назонекс® прост и удобен в применении^{6,7}:
 - 98% пациентов считают Назонекс® простым и удобным в применении.

*Острый рецидивирующий синусит, как в комбинации с антибиотиками, так и в монотерапии

Краткая инструкция по медицинскому применению Назонекс® (Nasonex®)

НАЗОНЕКС® — мометазон (mometasone), спрей назальный дозированный.

Фармакологическое действие: Мометазон — синтетический глюкокортикостероид (ГКС) для интраназального введения с противовоспалительным и противоаллергическим действием в дозах, при которых не возникает системных эффектов, имеет пренебрежимо малую биодоступность ($\leq 0,1\%$). **Показания к применению:** Сезонный и круглогодичный аллергический риниты у взрослых, подростков и детей с 2-летнего возраста. Острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в том числе пожилого возраста) и подростков с 12 лет — в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками. Профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за две-четыре недели до предполагаемого начала сезона пыления). Полипоз носа, с нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата. Присутствие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости. Недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости — до заживления раны (в связи с ингибирующим действием ГКС на процессы заживления). Детский возраст (при сезонном и круглогодичном аллергическом рините — до 2 лет, при остром синусите или обострении хронического синусита — до 12 лет, при полипозе — до 18 лет) — в связи с отсутствием соответствующих данных. **С осторожностью** при туберкулезной инфекции (активной или латентной) респираторного тракта, нелеченной грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача). **Применение во время беременности и лактации:** НАЗОНЕКС® следует назначать беременным или кормящим грудью только в случае, если ожидаемая польза от назначения препарата оправдывает потенциальный риск для плода или младенца. **Способ применения:** Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита. Взрослые и подростки с 12 лет: профилактическая и терапевтическая доза — 2 ингаляции (50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз в день (200 мкг/сутки). По достижении эффекта возможно уменьшение дозы до 100 мкг в сутки. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 400 мкг/сутки. После уменьшения симптомов — снижение дозы. Дети 2–11 лет: рекомендуемая суточная доза — 100 мкг. **Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита.** Взрослые и подростки с 12 лет: рекомендуемая суточная доза — 400 мкг. При необходимости — до 800 мкг. После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы. **Лечение полипоза носа.** Взрослые от 18 лет: рекомендуемая терапевтическая доза 400 мкг в сутки. После уменьшения симптомов — снижение — до 200 мкг в сутки. **Побочное действие:** головная боль, носовые кровотечения, фарингит, жжение в носу, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление слизистой оболочки носа. Редко — реакции повышенной чувствительности немедленного типа (бронхоспазм, одышка), очень редко — анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки и повышения внутриглазного давления. **Взаимодействие с другими препаратами.** Не было отмечено.

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. Allergy Clin Immunol Int 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Stjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. EAAI, 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. Регистрационный номер — ПН014744/01



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская д. 7, стр. 1

Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94