ISSN 2078-5631
Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский алфавит

27 (402) 2019

Современная поликлиника

том № 2

MEDICAL ALPHABET | Modern POLYCLINIC
Russian Professional Medical Journal

14.01.09 Инфекционные болезни
14.01.25 Пульмонология
14.01.04 Внутренние болезни
14.01.28 Гастроэнтерология
14.01.05 Кардиология
14.01.11 Нервные болезни

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

Конкор®
бисопролол 2,5 - 5 - 10 мг

Конкор®АМ
Бисопролол + Амлодипин

Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС: снижает АД и ЧСС[1]:

Оригинальный
бисопролол[1]

Эффективнее дженериков
в снижении АД[6] и ЧСС[5]

272 руб в месяц
(5 мг №50)[4]

Конкор® АМ

тройной механизм действия[2]:

↓тонуса симпатической НС
↑периферической вазодилатации
↓синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка[2]
дозировок Конкор® АМ

Фиксированная комбинация[2]
оригинального бисопролола и амлодипина

RUS-CIS/CONCO/0619/0079

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

* Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® АМ ЛП-001137.; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П №013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасност оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6):29-35. 6. С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С. Ю. Марцевич. «Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертонией 1-2 степени.» Рациональная фармакотерапия в кардиологии 3.3 (2007).

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада **II** и **III** степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать; не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Со стороны сердечно-сосудистой системы - очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения - часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система - часто: головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада **I** степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. ***Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23.

Конкор®АМ (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.Противопоказания: по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада **II** и **III** степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы - часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения - часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца - часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов - часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения - очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы - часто: головная боль**, головокружение**; нарушения со стороны сосудов - часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения - часто: повышенная утомляемость**.
** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® АМ резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечение необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью **III-IV** стадии по классификации NYHA неишемического генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T½ и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета 1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадиаритмии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте! **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. ***Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlodipine V5.0 2015Oct12

Современная поликлиника. Том № 2

Медицинский алфавит № 27 (402) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед», тел.: (495) 616-48-00, E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства Т. В. Синицка

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов «Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Главный редактор серии «Современная поликлиника» журнала «Медицинский алфавит» Н. В. Орлова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д. м. н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамила Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунов Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта Современная поликлиника» И. В. Климова, *klimova.medalfavit@mail.ru*

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности Б. Б. Будович, *medalfavit_pr@bk.ru*

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77–11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 23 сентября 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

6 **Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ**
В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Н. В. Орлова, Е. В. Кардонова, С. В. Сметанина

14 **Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара**
А. Ф. Попов, А. И. Симакова, И. А. Комарова

19 **Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких**
А. А. Зуйкова, О. Н. Красноруцкая, Ю. А. Котова, Д. Ю. Бугримов, Н. В. Страхова, О. В. Кашаева, О. А. Паевская

26 **Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Нерешенные вопросы**
Н. В. Орлова, Д. В. Луканин

32 **Место бисопролола в лечении артериальной гипертонии у беременных**
Р. И. Стрюк

35 **Дифференциальная диагностика и лечение отеков нижних конечностей**
Н. В. Орлова

42 **Роль стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии в экстремальных профессиях**
Н. В. Орлова, А. Я. Старокожева, А. В. Тимощенко

45 **Клинический случай прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии**
Ю. Н. Федулаев, Д. Д. Каминер, А. Ю. Чупракова, С. Т. Фатуллаев, Б. Д. Дмитриев

48 **Клинический случай волчаночного пневмонита, осложненного двусторонней полисегментарной пневмонией, у пациентки с системной красной волчанкой**
Ю. Н. Федулаев, А. Ю. Чупракова, Д. Д. Каминер, Д. В. Савина

54 **Подписка**

Contents

6 ***Algorithms for providing medical care to patients with acute respiratory viral infections***
V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, N. V. Orlova, E. V. Kardonova, S. V. Smetanina

14 ***Effectiveness of antiviral drug Kagocel® in complex treatment of viral and bacterial pneumonia in hospital***
A. F. Popov, A. I. Simakova, I. A. Komarova

19 ***Role of immunomodulators in treatment of chronic obstructive pulmonary disease***
A. A. Zuykova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, D. Yu. Bugrimov, N. V. Strakhova, O. V. Kashaeva, O. A. Paevskaya

26 ***Diverticular disease of colon. Unresolved issues***
N. V. Orlova, D. V. Lukanin

32 ***Bisoprolol in treatment of arterial hypertension in pregnant women***
R. I. Stryuk

35 ***Differential diagnosis and treatment of edema of lower extremities***
N. V. Orlova

42 ***Role of stress in development of cardiovascular pathology in extreme professions***
N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva, A. V. Timoshchenko

45 ***Clinical case of progressive vascular leukophalopathia***
Yu. N. Fedulaev, D. D. Kaminer, A. Yu. Chuprakova, S. T. Fatullaev, B. D. Dmitriev

48 ***Clinical case of lupus pneumonitis complicated by bilateral polysegmental pneumonia in patient with systemic lupus erythematosus***
Yu. N. Fedulaev, A. Yu. Chuprakova, D. D. Kaminer, D. V. Savina

54 ***Subscription***

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Журнал включен в Перечень ВАК

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Современная поликлиника»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач высшей категории, гл. терапевт ЮВАО г. Москвы, зам. председателя Московского отделения РМОАГ

Барышникова Галина Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Бодня Ольга Сергеевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ВО «РМАПО»

Визель Александр Андреевич (г. Казань), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «КГМУ», заслуженный врач и лауреат Государственной премии Республики Татарстан

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Гендлин Геннадий Ефимович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., клинический фармаколог, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН,

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Исаков Валерий Александрович (г. Санкт-Петербург), д.м.н, проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова»

Корсунская Ирина Марковна (г. Москва), д.м.н., проф. Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии

Ларина Вера Николаевна, (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Мкртумян Ашот Мусаелович (г. Москва), д.м.н, проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Никифорова Галина Николаевна (г. Москва), д.м.н, проф. кафедры болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м. н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Свистушкин Валерий Михайлович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», гл. внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России

Сизова Жанна Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф., директор Центра аккредитации, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Сметанин Александр Георгиевич (г. Барнаул), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «АГМУ»

Смоленская Ольга Георгиевна (г. Екатеринбург), д.м.н, проф., зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «УГМУ»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н, проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РГМУ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Orlova N.V., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G.A., MD, DMSci, professor

Bodnya O.S., MD, PhD

Vizel A.A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O.V., MD, DMSci, professor

Gendlin G.E., MD, DMSci, professor

Gromova O.A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M.V., MD, DMSci, professor

Isakov V.A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I.M., MD, DMSci, professor

Larina V.N., MD, DMSci, professor

Mkrtumyan A.M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G.N., MD, DMSci, professor

Ostroumova O.D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V.M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A.G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O.G., MD, DMSci, professor

Stryuk R. I, MD, DMSci, professor

Chesnikova A.I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

Статьи направляйте главному редактору серии «Современная поликлиника»
Орловой Н.В. по адресу: ***red.nvo@mail.ru***

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И.О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год.— Том X, № X.— С. XX–XX.

Например: Алешанов И.С., Фомина М.Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Современная поликлиника»— 2019.— Т. 1. № 3 (378).— С. 24-27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: *[8–11, 14, 27]*.

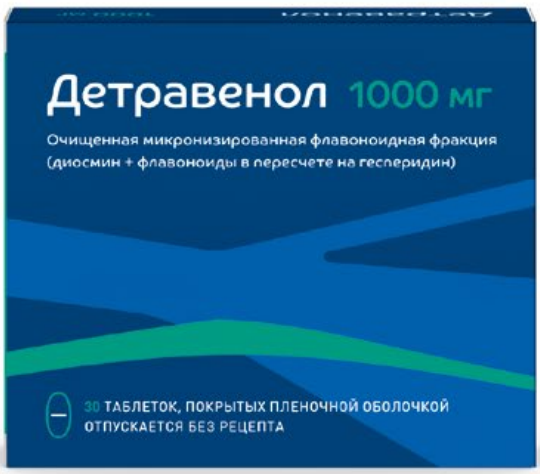
По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты ***medalfavit@mail.ru.***

Детравенол

Очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг

Диосмин (90%) — 900 мг, флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) — 100 мг

Терапия хронических заболеваний вен нижних конечностей



Информация для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. ООО «Озон». ЛП-005365. Реклама.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)- 6–13

Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ

В. В. Никифоров, д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета[1]
Т. Г. Суранова, к.м.н., доцент, проф. кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней[2]
Н. В. Орлова, д.м.н., доцент, проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета[1]
Е. В. Кардонова, к.м.н., зав. организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения г. Москвы
С. В. Сметанина, к.м.н., гл. врач[3]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва
[3]ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Algorithms for providing medical care to patients with acute respiratory viral infections

V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, N. V. Orlova, E. V. Kardonova, S. V. Smetanina

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Infectious Diseases Clinical Hospital № 1; Moscow, Russia

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции имеют большое социально-экономическое значение в связи с высоким распространением и тяжелыми последствиями. В статье представлены рекомендации по лечению различных форм гриппа и других ОРВИ. Рассмотрена тактика ведения пациентов в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений, определены показания к госпитализации, обсуждены вопросы патогенетической и симптоматической терапии. Важное значение в снижении заболеваемости и смертности от гриппа имеет иммунопрофилактика. В статье рассмотрены показания к вакцинации, группы риска, особенности современных вакцин.

Ключевые слова: ***острые респираторные вирусные инфекции, грипп, алгоритмы ведения, лечение, профилактика.***

Summary

Acute respiratory viral infections are of great socio-economic importance due to their high prevalence and severe consequences. The article presents recommendations for the treatment of various forms of influenza and other acute respiratory viral infections. Considered tactics of patient management, depending on the severity and the presence of complications, determined the indications for hospitalization, discussed the issues of pathogenetic and symptomatic therapy. Immunoprophylaxis is important in reducing the incidence and mortality from influenza. The article describes the indications for vaccination, risk groups, features of modern vaccines.

Key words: ***acute respiratory viral infections, influenza, management algorithms, treatment, prevention.***

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, продолжают занимать первое место в структуре всех инфекционных заболеваний человека, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. По данным ВОЗ, ежегодно в мире ОРВИ заболевает около миллиарда человек: каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами ОРВИ, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к развитию тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) и нередко к летальному исходу. В большинстве случаев причиной развития ТОРИ является вирус гриппа. Особое место гриппа в группе ОРВИ обусловлено способностью вируса к антигенной изменчивости, что приводит к высокой восприимчивости населения.

Грипп представляет серьезную угрозу для всего человечества и является инфекцией без границ. Максимальный экономический ущерб наблюдается при возникновении пандемий гриппа, когда количество заболевших, летальных случаев увеличивается в десятки и сотни раз. В масштабах планеты защита от этого заболевания эффективна лишь в случае готовности системы здравоохранения каждой страны своевременно реагировать на чрезвычайную ситуацию.

Ежегодно от гриппа в мире умирает до 650 тысяч человек. Эта цифра говорит о тяжелом бремени гриппа и его серьезных социально-экономических последствиях для мира. Она убеждает в важности профилактики сезонных эпидемий гриппа, а также обеспечения готовности к пандемиям. Пандемии гриппа были в 1918-м, 1957-м, 1968-м и 2009 годах.

Мир должен готовиться к новой пандемии гриппа, она будет, это вопрос времени. Пандемия 2009 года, вызванная вирусом гриппа A(H1N1) pdm/09, показала, что необходимо усиление ответных мер в межпандемические периоды (во время сезонного гриппа) посредством улучшения эпидемиологического надзора, лабораторных возможностей, масштабов иммунизации и коммуникации, которые являются основой для реализации более решительных мер по противодействию пандемии.

Целью глобальной стратегии по борьбе с гриппом на 2019–2030 годы являются контроль сезонного гриппа и передачи болезни от животных людям, а также подготовка к следующей пандемии, в том числе разработка новых способов профилактики, контроля и лечения гриппа [1].

В группу ОРВИ входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, реовирусная (более 200 разновидностей) инфекции. В последние годы спектр ОРВИ пополнился человеческими корона-, бока- и метапневмовирусами, коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и др.

Диагностика гриппа у взрослых производится путем сбора эпидемиологического и клинического анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение клинической формы, тяжести состояния, выявления осложнений и показаний к терапии. В период эпидемических подъемов заболеваемости окончательный диагноз «грипп» может быть установлен как на основании лабораторного подтверждения, так и на основании клинических и эпидемиологических данных [4]. Анамнез должен учитывать контакты с инфекционными больными, своевременность обращения за медицинской помощью, прием стартовой противовирусной терапии.

Клинические особенности ОРВИ

- Постепенное или острое начало болезни.
- Умеренная или слабая интоксикация.
- Субфебрильная температура тела.
- Небольшая (отсутствующая) головная боль.
- Редко — миалгия, артралгия, боль в области глазниц.
- Поражение респираторного тракта: ринит, фарингит, ларингит, бронхит.
- Кашель: либо лающий, грубый, приступообразный, либо влажный.
- Катаральные проявления: насморк, першение в горле, осиплость голоса.
- Инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит.

Клинические особенности гриппа

- Внезапное начало болезни.
- Выраженная интоксикация.
- Высокая температура тела.
- Сильная головная боль.
- Выраженные: миалгия, артралгия, боль в области глазниц.
- Выраженная инъекция сосудов склер.
- Поражение респираторного тракта — преимущественно трахеит.
- Кашель сухой надсадный.
- Катаральные проявления не выражены (саднение по ходу трахеи, першение в горле).
- Яркая гиперемия ротоглотки с цианотичным оттенком мягкого неба.

Лабораторные исследования

- Клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и времени. При ОРВИ отмечаются нормоцитоз или лейкопения, ускорение СОЭ. При гриппе характерна нормо- либо лейкопения, при развитии бактериальных осложнений — лейкоцитоз.
- Клинический анализ мочи. При неосложненном течении ОРВИ изменений не должно быть. При неосложненном гриппе возможна умеренная протеинурия, небольшая эритроцитурия.

Инструментальные исследования

- Пульсоксиметрия на всех этапах оказания медицинской помощи больным гриппом для ранней диагностики респираторных нарушений при осложненном течении заболевания).
- Рентгенография органов грудной клетки при подозрении на пневмонию.
- ЭКГ при наличии кардиальных симптомов, сопутствующей сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии. При неосложненной форме гриппа исследования не назначаются.

Консультации специалистов

- Врача-оториноларинголога (при подозрении на развитие синусита, отита).
- Врача-инфекциониста (при тяжелом и среднетяжелом течении гриппа, отказе больного от госпитализации, групповых случаях заболевания).
- При неосложненной форме консультации не проводятся.

Клинические особенности ТОРИ

- Лихорадка, кашель в течение 7–10 дней и симптомы тяжелого, прогрессирующего или осложненного заболевания (табл. 1).

Определение тяжелой острой респираторной инфекции является обобщенным, оно также может охватывать другие причины тяжелой пневмонии, в том числе бактерии.

Большинство пациентов с ТОРИ госпитализируется в медицинское учреждение с тяжелой пневмонией и сепсисом, развившимися на фоне осложненного течения гриппа или других ОРВИ, а также связанными с ними обострениями хронических заболеваний. У некоторых из пациентов состояние прогрессирует до развития септического шока и (или) острого респираторного дистресс-синдрома (табл. 2).

Целью лечения ОРВИ и гриппа является быстрое и полное клиническое выздоровление больного.

Основные задачами терапии:

- подавление репликации вирусов на ранних сроках болезни,
- купирование клинических проявлений вирусной инфекции,

Таблица 1
Критерии оценки степени тяжести заболевания по клиническим признакам

Признак	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Очень тяжелая степень
Лихорадка, интоксикация	Лихорадка до 38,5 °С	Лихорадка до 40,0 °С	Лихорадка до 40 °С и выше	Лихорадка свыше 40 °С
Пульс (PS) и систолическое артериальное давление (САД)	PS менее 90 уд./мин. САД 110 мм рт. ст. и выше	PS менее 90–120 уд./мин. САД менее 110 мм рт. ст.	PS более 120 уд./мин., нередко аритмичен САД менее 90 мм рт. ст.	PS более 120 уд./мин., нитевидный, аритмичен САД менее 80 мм рт. ст., акроцианоз
ЧДД, в мин.	16–23	24–28	Более 28	Более 28
Выраженность респираторных проявлений	Сухой кашель, насморк, першение в горле, гиперемия ротоглотки	Сухой надсадный кашель, заложенность в груди, гиперемия ротоглотки	Болезненный мучительный кашель, боли за грудиной, одышка в покое, гиперемия ротоглотки	Приступообразный болезненный мучительный кашель, боли за грудиной, выраженная одышка, гиперемия ротоглотки, кровоизлияния на слизистых
Нарушения сознания	Отсутствуют	Отсутствуют	Оглушение, сопор	Сопор, кома

Таблица 2
Признаки прогрессирования заболевания от неосложненной ОРВИ к ТОРИ

Респираторный дистресс-синдром	• Частота дыхания более 30 ед./мин. • Использование вспомогательной дыхательной мускулатуры • Центральный цианоз • Затрудненное свистящее дыхание • Неспособность договаривать предложения • SpO^2 ниже 90%
Нарушение деятельности ССС	• Слабый и частый пульс (более 90–100 уд./мин.) • САД ниже 90–100 мм рт. ст. • Замедленное наполнение капилляров более 3 с у пациентов до 65 лет или более 4,5 с у пожилых • Мраморность кожи
Неврологические расстройства	• Изменение психического состояния, например возбужденность, спутанность сознания, заторможенность, кома или судороги
Тяжелое обезвоживание	• Диарея, которая сочетается с любыми двумя следующими признаками заторможенность, запавшие глаза, очень медленное расправление кожной складки. Больной неспособен пить или пьет очень мало
Стойкое повышение температуры тела	• Лихорадка продолжается более 3 дней, и больной не реагирует на лечение

Таблица 3
Противовирусная терапия гриппа (рекомендации ВОЗ)

Группа пациентов	Грипп A(H1N1) hdm09 или другой сезонный
Неосложненное течение	
Пациенты высокого риска	В кратчайшие сроки осельтамивир или занамавир
Тяжелое или прогрессирующее течение	
Все пациенты, включая детей и подростков	В кратчайшие сроки осельтамивир. Занамавир при недоступности осельтамивира
Пациенты с тяжелой иммуносупрессией	В кратчайшие сроки осельтамивир. Возможно применение увеличенных доз препарата и увеличение продолжительности терапии

- профилактика и лечение осложнений, когда необходимо обоснованное, грамотное, своевременное применение антибиотиков и препаратов патогенетического действия.

Сроки начала лечения больных с предполагаемым или вероятным случаями гриппа не зависят от отсутствия или задержки получения результата диагностического тестирования на грипп [5].

В амбулаторных условиях проводится лечение легких и неосложненных среднетяжелых форм гриппа. Пациенту, проходящему амбулаторное лечение, необходимо рекомендовать обратиться за медицинской помощью при ухудшении состояния или сохранении симптомов дольше 3 дней без отсутствия тенденции к улучшению (при риске перехода в ТОРИ).

Госпитализация проводится при тяжелых формах и прогрессирующем или осложненном течении заболевания.

Показания к экстренной госпитализации в инфекционное отделение

- Грипп с тяжелым и средне-тяжелым течением.
- Подозрение на пневмонию.
- Признаки острой дыхательной недостаточности.
- Отсутствие эффекта от амбулаторного лечения.
- По эпидпоказаниям при отсутствии возможности изоляции (проживание в общежитии, гостинице и т.п.);
- При обострении или декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, нарушениях обмена веществ (сахарный диабет, ожирение II–III степени), заболеваниях желудочно-кишечного тракта, хронической почечной или печеночной недостаточности, выраженном дефиците массы тела.
- Рекомендуется госпитализировать беременных (на любом сроке и в послеродовый период), лиц старше 65 лет, пациентов со злокачественными новообразованиями.

Современные подходы к терапии ОРВИ, включая грипп, подразумевают использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов.

Таблица 4

Чувствительность вирусов гриппа, вызывающих заболевания у людей, к противовирусным препаратам (январь 2018 года)

Подтипы вирусов гриппа	Осельтамивир	Занамивир	Адамантаны	Умифеновир
Сезонный грипп A(H1N1) pdm09	Чувствителен*	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен
Сезонный грипп A(H3N2)	Чувствителен	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен
Грипп B	Чувствителен	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен
Птичий грипп A(H5N1)	Чувствителен	Чувствителен	Переменно устойчив	Чувствителен
Птичий грипп A(H7N9)	Чувствителен	Чувствителен	Устойчив	Чувствителен

Таблица 5

Уровень доказательности эффективности препаратов прямого противовирусного действия, используемых в России [4]

Нозология	Противовирусный препарат	Уровень доказательности
Грипп в амбулаторной практике и в стационаре	Осельтамивир (Тамифлю)	1++ (A)
	Занамивир (Реленза)	1++ (A)
	Умифеновир (Арбидол)	1+ (A, B)

Немедикаментозное лечение

- Строгий постельный режим на весь лихорадочный период.
- Проведение гигиенических мероприятий.
- Обильное теплое питье на весь лихорадочный период.
- Рациональное питание (легкоусвояемые продукты: молочно-растительная диета; фрукты, овощи).
- Физические методы снижения температуры, санация верхних дыхательных путей (носовых ходов), полоскание ротоглотки, физиотерапия.

Медикаментозное лечение

Данное вмешательство при лечении ОРВИ ограничено этиотропными препаратами, специфическое действие которых доказано только в отношении одного возбудителя ОРВИ — вируса гриппа. ВОЗ для лечения гриппа рекомендует применение химиопрепаратов, блокирующих репликацию вируса, то есть обладающих прямым противовирусным действием. При этом противовирусная терапия должна назначаться как можно раньше, с момента первых симптомов (в первые 48 часов болезни), и начинаться без ожидания лабораторной верификации диагноза. Эти рекомендации применимы ко всем группам пациентов, включая беременных женщин, детей раннего возраста, пожилых людей и пациентов с сопутствующими нарушениями здоровья (табл. 3).

Быстрое приобретение лекарственной устойчивости в отношении этиотропных препаратов, имеющих узконаправленное действие на какую-либо конкретную молекулярную мишень в цикле размножения вируса, является основанием для поиска препаратов, направленных не на вирус как таковой или его взаимодействие с клеткой, а стимулирующих естественные защитные механизмы макроорганизма.

Преимуществами своевременного назначения противовирусной терапии являются снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов, что доказано клинически. Противовирусная терапия показана даже при позднем обращении пациентов за медицинской помощью.

В Российской Федерации среди препаратов прямого противовирусного действия представлены ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир и занамивир), ингибитор гемагглютинина и ингибитор фузии (умифеновир), блокаторы М2-каналов вируса (римантадин, амантадин) (табл. 4).

Озельтамивир и умифеновир обладают доказанной эффективностью, включены в перечни ЖНВЛП и действующие рекомендации по лечению и профилактике гриппа, утвержденные Минздравом России [4] (табл. 5).

Применение ингибиторов нейраминидазы в отдельных случаях имеет особенности (табл. 6, 7).

Таблица 6

Аспекты, которые следует учитывать при применении осельтамивира

Дозирование в особых случаях	Для взрослых пациентов с заболеваниями почек с клиренсом креатинина 10–30 мл/мин. следует давать первую дозу препарата в полном объеме, но в дальнейшем следует уменьшить ее до 75 мг раз в сутки Криренс креатинина = пол × (140 — возраст) / (сывороточный креатинин в мг/дл) * (вес / 72) * — мужчина = 1,00; женщина = 0,85 Снижение дозы у пациентов с заболеваниями печени в настоящее время не рекомендуется, так как фактические данные о гепатотоксичности препарата отсутствуют
Побочные эффекты	Побочные эффекты, как правило, слабо выражены и проявляются реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном в виде тошноты и рвоты, при этом симптомы тошноты можно облегчить, если принимать препарат вместе с пищей); описано редкое развитие психоневрологических нарушений. Возникновение выраженной рвоты, которую невозможно купировать противорвотными препаратами, может потребовать отмены лечения

Таблица 7

Аспекты, которые следует учитывать при применении ингаляционной формы занамивира

Показания	Пациенты с неосложненным гриппом из группы повышенного риска. Определенные пациенты с умеренной формой ТОРИ, которые могут правильно вдыхать препарат
Дозировка	Дети от 7 лет и взрослые: дозировка — 10 мг (2 вдоха), 2 раза в день в течение 5 дней. Не рекомендуется детям младшего возраста (младше 7 лет)
Техника вдыхания	Коммерческие препараты в виде порошка вдыхаются через рот и требуют для этого наличия специального устройства *Внимание!* Ингаляционный препарат не предназначен для использования с помощью небулайзера или аппарата ИВЛ ввиду риска, что лактозный лекарственный носитель может препятствовать правильному функционированию аппарата ИВЛ
Побочные эффекты	Отмечались случаи бронхоспазма во время лечения пациентов с первичной патологией дыхательных путей или без нее
Внимание! Не рекомендуется использовать занамивир для ингаляций при лечении пациентов с ТОРИ в связи со сниженным дыхательным объемом легких у таких пациентов	

Для остальных возбудителей ОРВИ противовирусное действие препаратов носит неспецифический характер и, скорее всего, относится к иммунотерапии.

Вирусы гриппа A(H1N1) pdm09, A(H3N2) и B, циркулирующие на территории Российской Федерации, чувствительны также и к Ингавирину®.

Кроме того, противовирусной активностью в отношении респираторных вирусов, в том числе вирусов гриппа (вызванного пандемическим вирусом H1N1, H3N2, H3N8), обладают препараты Анаферон®, Эргоферон® и Ингарон® (табл. 8).

Тактика ведения больных с тяжелым осложненным течением гриппа

При тяжелом клиническом состоянии экстренная госпитализация в инфекционный стационар обязательна!

- Назначение специфической противовирусной терапии не только в первые 2 дня, но и позже (после 3-го дня болезни и т.д.).
- При подозрении на развитие пневмонии немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия.
- Тщательное клиническое наблюдение в инфекционном отделении. При признаках ухудшения состояния — перевод в интенсивный блок или отделение реанимации.
- Динамическое рентгенологическое или КТ-обследование по клиническим показаниям.
- Экспресс-контроль газового состава крови в динамике.
- Обеспечение постоянной респираторной поддержки кислородом, включая проведение искусственной вентиляции легких.
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).
- Применение кортикостероидов и специфических иммуноглобулинов.

Лечение ОРВИ

Пациентам с неосложненной ОРВИ, не относящимся к группе высокого риска, ингибиторы нейраминидазы, согласно рекомендациям ВОЗ, не показаны. Пациентам из группы высокого риска с неосложненной ОРВИ (в период сезона гриппа) рекомендуется как можно раннее назначение осельтамивира, в качестве альтернативы осельтамивира можно использовать ингаляционный занамивир (за исключением детей до 7 лет), если они способны надлежащим образом вдыхать препарат, и обязательно иметь доступ к препарату с бронхолитическим действием.

В качестве этиотропной терапии ОРВИ назначают умифеновир по 200 мг четыре раза в сутки в течение 5 дней (детям от 6 до 12 лет по 100 мг четыре раза в день). Беременным в I триместре и детям младше 6 лет препарат противопоказан. Также показано проведение патогенетической и симптоматической терапии.

Арсенал препаратов для иммунотерапии вирусных инфекций все время дополняется, включает интерфероны и их индукторы. Интерфероны гамма блокируют репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков, сборку зрелых вирусных частиц и оказывают цитотоксическое воздействие на инфицированные вирусом клетки. При этом являются важнейшими провоспалительными цитокинами, продуцентами которых в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1-клетки и CD8-цитотоксические супрессорные клетки. Кроме того, они активируют продукцию белков острой фазы воспаления и усиливают экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента. Преимущества индукторов интерферонов в том, что они способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенных интерферонов. Их однократное введение в терапевтических дозах приводит к длительной продукции эндогенных интерферонов [7].

Для лечения ОРВИ в комплексной терапии широко используются: интерферон альфа-2b и интерферон гамма, вводимые интраназально; Тилорон; меглюмина акридонацетат; оксодегидроакрединилацетат и другие индукторы интерферонов.

Некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью стимулировать синтез эндогенных интерферонов в определенных органах и популяциях клеток, что имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными интерферонами.

В последние годы появились комбинированные иммунотропные препараты, оказывающие противовирусное действие в сочетании с патогенетическим (противовоспалительным, антигистаминным)— Эргоферон®, Анаферон®, Кагоцел® и удобный в применении интерферон гамма-рекомбинантный интерферон-гамма человека Ингарон®. Однако не надо забывать, что индукторы интерферона и иммуномодулирующие препараты не могут заменить противовирусные препараты прямого действия, они должны применяться в качестве препаратов для иммунотерапии (табл. 9).

Таблица 8
Схемы назначения противовирусных препаратов
8.1. Терапия легкой неосложненной формы гриппа

Схема лечения	Экстренная профилактика (при контакте с больным гриппом)
Осельтамивир (Тамифлю®)	
75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)	
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	
По 2 ингаляции (2 × 5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 20 мг)	
Умифеновир (Арбидол®)	
200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)	
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®)	
90 мг раз в сутки в течение 5 дней	
Кагоцел®	
24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, в последующие 2 дня по 12 мг 3 раза в день (суточная доза 36–72 мг)	Проводится 7-дневными циклами: 2 дня по 2 табл. раз в день, 5 дней перерыва, затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса: от недели до нескольких месяцев
Анаферон®	
В 1-й день лечения 8 табл. по 1 табл. каждые 30 мин. В первые 2 часа (всего 5 табл. за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления	По 1–2 табл. в день 10–14 дней
Эргоферон®	
В 1-й день лечения 8 табл. по 1 табл. каждые 30 мин. В первые 2 часа (всего 5 табл. за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления	По 1–2 табл. в день 10–14 дней
Ингарон® (интраназальная форма)	
При первых признаках заболевания по 2 капли в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день в течение 5–7 дней в составе комплексной терапии	2–3 капли в каждый носовой ход через день за 30 мин. до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют. При однократном контакте достаточно одного закапывания

8.2. Терапия среднетяжелой неосложненной формы гриппа

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю®)	75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	2 ингаляции (2 × 5 мг) 2 раза в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 20 мг);
Умифеновир (Арбидол®)	200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин®)	90 мг раз в сутки в течение 5–7 дней
Кагоцел®	24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, в последующие 2 дня по 12 мг 3 раза в день (суточная доза 36–72 мг).
Анаферон®	В 1-й день лечения 8 табл. по 1 табл. каждые 30 мин. В первые 2 часа (всего 5 табл. за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления
Эргоферон®	В 1-й день лечения 8 табл. по 1 табл. каждые 30 мин. В первые 2 часа (всего 5 таблеток за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления
Ингарон® (интраназальная форма)	При первых признаках заболевания по 2 капли в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день в течение 5–7 дней в составе комплексной терапии

8.3. Терапия тяжелых и осложненных форм гриппа

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с *имидазолилэтанамид пентандиовой кислотой (Ингавирин®)*	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг) + 180 мг раз в сутки в течение 5–10 дней
Осельтамивир (Тамифлю®) перорально в комбинации с *умифеновиром (Арбидолом®)*	По 75 мг 2 раза в сутки (суточная доза 150 мг) + по 200 мг каждые 6 часов (4 раза в сутки, суточная доза 800 мг) в течение 5–10 дней

Примечание:* — применение комбинированной (двойной) схемы лечения гриппа не имеет доказательной базы [4].

Таблица 9
Противовирусная терапия ОРВИ

Показания к назначению	Препараты по МНН (примерный перечень)	Комментарии
	Противовирусные средства	
Клинические проявления ОРВИ	*Умифеновир* — 200 мг 4 раза в сутки 5 дней. 800 мг в сутки *Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты* — 24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, в последующие 2 дня по 12 мг 3 раза в день. 90 мг в сутки *Кагоцел* — в 1-й день лечения 8 табл. по схеме: 1 табл. каждые 30 мин. в первые 2 часа (всего 5 табл. за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления. 36–72 мг в сутки *Анаферон* — в 1-й день лечения 8 табл. по схеме: по 1 табл. каждые 30 мин. в первые 2 часа (всего 5 табл. за 2 часа), затем в течение этого же дня еще по 1 табл. 3 раза в сутки. На 2-й день и далее по 1 табл. 3 раза в день до полного выздоровления *Эргоферон* — по 3 капли (дозы) в каждый носовой ход 5–6 раз в день. Курс: 5–7 дней *Интерферон* — Альфа-2b капли в нос или спрей интраназальный: 15000–18000 МЕ в сутки; суппозитории ректальные: 1–3 млн ЕД в сутки в прямую кишку	Противовирусные средства прямого и непрямого противовирусного действия

Таблица 10
Средства симптоматической терапии ОРВИ

Показания к назначению	Препараты по МНН (примерный перечень)	Комментарии
При повышении температуры тела выше 38,5 °С, головной, мышечной боли	***Нестероидные противовоспалительные*** *Парацетамол* — 500–4000 мг в сутки *Ибупрофен* — 1200 мг в сутки *Диклофенак* — 100–150 мг в сутки внутрь или внутримышечно	Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты и препаратов, ее содержащих, так как они могут приводить к развитию геморрагического синдрома
При затруднении носового дыхания	***Сосудосуживающие капли в нос*** *Ксилометазолин* — по 2–3 капли раствора (0,10%) 3–4 раза в день	
	Оксиметазолин — по 1–2 капли раствора (0,05%) в каждый носовой ход 2–3 раза в день	
	Нафазолин — по 1–3 капли раствора (0,10%) 3–4 раза в сутки	
При сухом кашле (препараты, устраняющие кашель)	***Противокашлевые*** *Декстрометорфан* *Бутамират* (сироп) — по 15 мг 4 раза в сутки *Ренгалин* — 1–2 табл. (5–10 мл) 3–6 раз в сутки	
При влажном кашле с трудноотделяемой мокротой (препараты, повышающие эффективность кашля)	***Отхаркивающие*** *Ацетилцистеин* — 600–1200 мг в сутки *Гвайфенезин* — 200–400 мг 3–4 раза в сутки *Бромгексин* — 8 мг 3–4 раза в сутки *Карбоцистеин* — 250–750 мг в сутки *Амброксол* — 30–90 мг в сутки *Ренгалин* — 1–2 табл. (5–10 мл) 3–6 раз в сутки	Не рекомендовано одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых препаратов
Общеукрепляющее, антиоксидантное действие	*Аскорбиновая кислота* — 500 мг в сутки	
Клинические проявления гриппа, в том числе у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом	*Клемастин* — 2 мг в сутки *Хлоропирамин* — 75–100 мг в сутки	

Патогенетическая терапия ОРВИ, включая грипп, представлена противовоспалительными средствами, применение которых возможно в комплексе и при наличии выраженной интоксикации и фебрильной лихорадки (табл. 10).

Показания к экстренной госпитализации в инфекционное отделение (стационар)

- Тяжелая форма ОРВИ.
- Наличие осложнений.
- Отсутствия эффекта от амбулаторного лечения.
- По эпидпоказаниям (отсутствие возможности изоляции: проживание в общежитии, гостинице и т. д.).
- При обострении и декомпенсации сопутствующих заболеваний (заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, выраженный дефицит массы тела и др.).

Таким образом, терапия больных гриппом и ОРВИ должна быть комплексной. Максимальный клинический эффект может быть получен только при сочетанном использовании препаратов различной патогенетической направленности:

- противовирусных (этиотропных);
- иммунотропных;

- детоксикационных (для купирования синдрома интоксикации);
- симптоматических (жаропонижающих, антигистаминных);
- отхаркивающих, противокашлевых;
- антибактериальных (при осложнениях бактериального характера).

Начинать лечение необходимо как можно раньше.

В связи с высокой социально-экономической значимостью гриппа большое значение приобретает иммунопрофилактика заболевания. Из всего спектра возбудителей ОРВИ только в отношении гриппа разработана специфическая профилактика, которая играет главную роль в снижении уровня его заболеваемости. В России с 2000 года заболеваемость гриппом снизилась более чем в 70 раз, что связано в основном с увеличением охвата вакцинацией различных групп населения с 4 до 49% (в 2018 году) [2].

Ежегодная вакцинация лиц из групп риска — лучшая и наиболее эффективная стратегия снижения заболеваемости и смертности от гриппа.

Согласно приказу Минздрава России от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [3] вакцинации против гриппа подлежат лица, относящиеся к категориям высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым относятся:

- дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы);
- беременные женщины;
- взрослые старше 60 лет;
- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица с хроническими заболеваниями (в том числе легких, сердечно-сосудистыми), метаболическими нарушениями и ожирением.

Преимущества вакцинации от гриппа

- Защищает от заболевания.
- Снижает риск осложнений, ассоциированных с гриппозной инфекцией, как у детей, так и у взрослых, включая пожилых.
- Защищает группы риска с сопутствующей хронической патологией от тяжелого течения болезни.
- Защищает беременных женщин и плод от гриппа и его осложнений. Дети, рожденные от вакцинированных беременных, защищены от гриппа на 6 месяцев после рождения.
- Существенно снижает смертность от гриппа. Проведенный анализ летальных случаев выявил основную причину гибели больных — отсутствие иммунизации. Более 80% погибших — лица из групп риска, которые имели серьезную сопутствующую патологию. Из большого числа сопутствующих заболеваний в последние годы в число основных факторов риска вошли сердечно-сосудистые заболевания и диабет.

Вакцинация должна составлять не менее 75% охвата в группах риска для их эффективной защиты [5].

По данным мониторинга иммунизации против гриппа, заболеваемости и случаев смерти от гриппа, заболеваемость ОРВИ непривитого населения в восемь, а гриппом — в 15–20 раз выше, чем в группе привитых против гриппа в рамках национального календаря профилактических прививок [6].

Классические трехвалентные вакцины от гриппа, используемые в России, защищают от двух подтипов вирусов гриппа A(H1N1) pdm09 и A(H3N2) и от одной из двух разновидностей гриппа B.

С 2012 года ВОЗ рекомендует вакцинацию квадривалентными гриппозными вакцинами против гриппа, которые включают как два подтипа вирусов гриппа А, так и обе разновидности вирусов гриппа В. Предполагается, что эффективность этой вакцинации должна отразиться на заболеваемости гриппом, особенно в отношении вирусов гриппа В, скорость изменчивости которых намного ниже, чем у вирусов гриппа А. Квадривалентные вакцины производят в Австралии, Германии, Канаде, Новой Зеландии, США и Франции.

Россия — седьмая страна в мире, располагающая собственным независимым производством таких вакцин. Гриппол Квадривалент и Ультрикс Квадри будут использоваться с 2019 года.

Вакцинопрофилактика гриппа — это не только предупреждение распространения заболевания, снижение числа тяжелых форм и летальности, но и борьба с лекарственной резистентностью, а также фактор снижения экономических затрат здравоохранения на противодействие ежегодным эпидемиям гриппа [6, 7].

Список литературы и нормативных документов

1. *www.who.int.*
2. *rospotrebnadzor.ru.*
3. *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».*
4. *Федеральные клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017.*
5. *СП 3.1.2.3117–13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».*
6. *Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. / Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Суранова Т.Г., Поздняков А.А., Жигарловский Б.А. / Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. № 4. 2017. С. 4–13.*
7. *Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве. Жигарловский Б.А. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18. № 3. С. 4–12.*

Для цитирования. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 6–13.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-14–18

Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно–бактериальных пневмоний в условиях стационара

А. Ф. Попов, д.м.н., проф. кафедры
А. И. Симакова, д.м.н., доцент; зав. кафедрой
И. А. Комарова, ассистент кафедры

Кафедра инфекционных болезней ФГБОУ «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток

Effectiveness of antiviral drug Kagocel® in complex treatment of viral and bacterial pneumonia in hospital

A. F. Popov, A. I. Simakova, I. A. Komarova
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Резюме

Вирусы, вызывающие острые респираторные инфекции, в настоящее время широко распространены и регистрируются во всем мире. Одними из самых опасных среди них являются вирусы гриппа — с труднопредсказуемым течением и возможностью быстроразвивающихся тяжелых осложнений, которые могут привести к летальным исходам. *Цель научно-исследовательской работы:* ***проанализировать эффективность и безопасность терапии внебольничных вирусно-бактериальных пневмоний у стационарных больных с использованием в качестве этиотропного лечения только монотерапии антибактериальным лекарственным препаратом в сравнении с сочетанным применением антибактериальной терапии и противовирусного препарата Кагоцел®.*** *Материалы и методы.* ***В период с 1 января по 31 декабря 2018 года на базе инфекционного отделения Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток) проведено открытое проспективное наблюдательное исследование по изучению эффективности стационарного лечения 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «внебольничная пневмония» при использовании в качестве этиотропной монотерапии антибактериального препарата цефтриаксон в сравнении с комбинированной терапией цефтриаксоном и противовирусным препаратом Кагоцел®. Участники исследования были разделены на две группы по 30 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу и срокам поступления в стационар. Первую группу составили пациенты, получавшие в качестве этиотропной терапии антибактериальный препарат (контрольная группа), вторую — получавшие комбинацию антибактериального и противовирусного (Кагоцел®) препаратов (основная группа).*** *Результаты.* ***В группе пациентов, получавших одновременно антибактериальную и противовирусную терапию препаратом Кагоцел®, отмечалось достоверное сокращение длительности лихорадочного периода и катаральных проявлений по сравнению с пациентами, принимавшими только антибиотики в составе этиотропной терапии. Анализ данных показал, что применение препарата Кагоцел® при терапии вирусно-бактериальных пневмоний сокращает сроки заболевания и продолжительность основных клинических симптомов пневмонии.*** *Выводы.* ***Применение противовирусного препарата Кагоцел® в составе комбинированной терапии внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии приводит к более быстрому купированию основных симптомов и позволяет сократить сроки заболевания. Отмечены хорошая переносимость проводимой терапии и отсутствие нежелательных реакций, связанных с приемом препарата Кагоцел®.***

Ключевые слова: ***внебольничная пневмония, антимикробная терапия, Кагоцел, вирусы, ОРВИ.***

Summary

Viruses that cause acute respiratory infections are currently widespread and are reported worldwide. Among the most dangerous among them are influenza viruses, with a difficult to predict course and the possibility of rapidly developing life-threatening complications that can lead to death. *The purpose* ***of the research work: to analyze the effectiveness and safety of the treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia in hospital patients using only antibacterial therapy as an etiotropic treatment in comparison with the combined use of antibacterial therapy and the antiviral drug Kagocel®.*** *Materials and methods.* ***An open, prospective comparative study was conducted (from January 1 to December 31, 2018) to study the effectiveness of monotherapy compared with combination therapy with the antiviral drug Kagocel® for 60 patients diagnosed with community-acquired pneumonia who were admitted during the period of an epidemic rise in the incidence of acute respiratory viral infections and influenza. All patients were treated in the infectious ward of the Regional Clinical Hospital No. 2, (Vladivostok, Russia). Patients were divided into 2 groups, 30 people each, comparable in age, gender and timing of admission to the hospital. The age of patients ranged from 18 to 65 years. The first group consisted of patients who received an antibacterial drug (control group) as an etiotropic therapy, the second group — those who received a combination of antibacterial and antiviral (Kagocel®) drugs (experimental group).*** *Results.* ***In the group of patients receiving both antibacterial and antiviral therapy with Kagocel®, there was a significant reduction in the duration of the febrile period and catarrhal manifestations compared with patients taking only antibiotics as part of etiotropic therapy. An analysis of the data showed that the use of Kagocel® in the treatment of viral-bacterial pneumonia significantly facilitates the patient's condition during the illness, shortens the duration of the disease, reduces the duration of the main clinical symptoms of pneumonia, namely the duration of intoxication, catarrhal syndromes, and physical changes in the lungs.*** *Conclusions.* ***The use of the antiviral drug Kagocel® in the treatment of community-acquired viral-bacterial pneumonia leads to a more rapid relief of the main symptoms of the disease and reduces the duration of the disease. Good tolerance of the therapy, the absence of adverse reactions was noted.***

Key words: ***community acquired pneumonia, antimicrobial therapy, Kagocel®, viruses, ARVI.***

Вирусы гриппа и другие респираторные вирусы в настоящее время получили широкое распространение и являются основными экономическими, социальными и медицинскими проблемами во всем мире. Вирусы, вызывающие ОРВИ, относятся к различным таксономическим семействам и различаются по структуре и биологическим характеристикам. Всего насчитывают более 300 видов различных возбудителей, наиболее часто встречаются вирусы гриппа типов А и В, парагриппа, риновирусы, аденовирусы,

респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) и другие. Ежегодно регистрируются эпидемии, вызываемые вирусом гриппа, которые характеризуются тяжелым течением, приводя к бактериальным осложнениям, среди которых ведущую роль занимают пневмонии [1, 3, 4]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению внебольничных пневмоний (ВП) 2018 года, терапия в сезон эпидемического подъема гриппа и ОРВИ должна включать комплексное этиотропное лечение, в состав которого должны входить как противовирусные препараты прямого (ингибиторы нейраминидазы, фузии и блокаторы ионного канала) и непрямого (интерфероны [ИФН], индукторы интерферонов) противовирусного действия, так и антибактериальные препараты [7]. Препараты на основе ингибиторов нейраминидазы и блокаторов ионного канала имеют резко ограниченные показания, так как действуют только на вирусы гриппа. Напротив, препараты из группы индукторов интерферонов (ИИ) имеют широкий спектр противовирусного действия. К таким препаратам относятся Кагоцел®, Циклоферон, Тилорон и др. В отличие от других индукторов интерферонов Кагоцел® проявляет клиническую эффективность при применении вплоть до 4-х суток от начала заболевания, что также положительно может сказаться на сокращении длительности и выраженности течения заболевания [2, 5, 6].

Кагоцел® вызывает в организме человека образование так называемых поздних ИФН, являющихся смесью α- и β-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, а также продуцирует интерфероногенез практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Препарат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не эмбриотоксичен [2, 5, 6].

Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке терапевтической эффективности этиотропной терапии внебольничных вирусно-бактериальных пневмоний у стационарных больных при монотерапии антибактериальным препаратом и в комбинации данного антибиотика с противовирусным препаратом Кагоцел®.

Задачи научно-исследовательской работы

Оценить динамику выраженности клинических проявлений внебольничных вирусно-бактериальных пневмоний у стационарных больных на фоне этиотропной терапии только антибактериальным препаратом и при сочетанном применении антибактериального и противовирусного (Кагоцел®) препаратов и изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии внебольничных вирусно-бактериальных пневмоний у стационарных больных с применением противовирусного препарата Кагоцел®.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование по изучению эффективности лечения 60 пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» при использовании в качестве этиотропной монотерапии антибактериального препарата цефтриаксона в сравнении с комбинацией применения противовирусного препарата Кагоцел® и этого антибиотика. Исследование получило одобрение локального этического комитета (№ 5 от 18.12.2017). Все пациенты находились на лечении в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток). Период проведения научно-исследовательской работы: с 1 января по 31 декабря 2018 года. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, которые случайным образом были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и срокам поступления в стационар (табл. 1).

Первая группа (n = 30) получала в качестве лечения из этиотропной терапии только антибактериальный препарат цефтриаксон, который вводили внутривенно в дозе 1,0 г два раза в день (контрольная группа).

Вторая группа (n = 30) получала одновременно в составе этиотропной терапии антибактериальный препарат цефтриаксон по такой же схеме (внутривенно в дозе 1,0 г два раза в день) и пероральный противовирусный препарат Кагоцел® по схеме лечения гриппа у взрослых в соответствии с инструкцией по применению: первые 2 дня пациенты принимали по две таблетки три раза в день, последующие 2 дня — по одной таблетке три раза в день (основная группа).

В составе комплексной терапии пациенты обеих групп получали кислородотерапию, отхаркивающие средства, бронхолитики и инфузионную терапию, назначенную лечащим врачом с учетом состояния больного.

Преобладающее большинство пациентов (одинаково в обеих группах) были госпитализированы в стационар на 5-й (± 0,4) день заболевания. Учитывая сезонный период эпидемического подъема заболеваний гриппом и других ОРВИ, анамнез поступивших больных предполагал вирусно-бактериальный характер пневмонии.

Этиологическая расшифровка причины заболевания у всех 60 пациентов осуществлялась при помощи лабораторных исследований методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции торможения гемагглютинации (РТГА), иммуноферментного анализа (ИФА), бактериологического исследования слизи с задней стенки глотки

Таблица 1
Схемы назначения лекарственных средств у больных двух групп

Группа	Число пациентов (n)	Название препаратов	Режим дозирования
1	30	Цефтриаксон	1,0 г 2 раза в день; внутривенно 9 (± 0,4) дней
2	30	Цефтриаксон + Кагоцел	Цефтриаксон: 1,0 г 2 раза в день; внутривенно 8 (± 0,4) дней Кагоцел: первые 2 дня приема по 2 таблетки 3 раза в день; последующие 2 дня по 1 таблетке 3 раза в день

Таблица 2

Распределение пациентов по полу, возрасту и срокам госпитализации

Параметр	1 группа (n = 30), %	2 группа (n = 30), %
Пол • мужчины • женщины	 23 (76,6%) 7 (23,4%)	 21 (70%) 9 (30%)
Возраст (лет)	36,0 ± 1,7	37,0 ± 1,3
День госпитализации	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,2

и носоглоточного смыва, взятой при поступлении больного в стационар, на вирусы гриппа и другие ОРВИ. Всем пациентам двухкратно проводилась рентгенография органов грудной полости: при поступлении для установления и подтверждения диагноза пневмонии и в момент выписки из стационара после проведенного лечения. У всех пациентов, включенных в исследование, проводились пульсоксиметрия (ежедневно), термометрия (ежедневно утром и вечером), лабораторные методы исследования (двухкратно: клинический анализ крови и общий анализ мочи, которые проводили при поступлении и на 7–10-й день госпитализации; общий анализ мокроты). В исследовании проводилось сравнение в обеих группах продолжительности основных клинических проявлений: длительность лихорадочного периода, выраженность катаральных симптомов, частота развития осложнений (бронхообструкция, дыхательная недостаточность). Также анализировали гемодинамические нарушения, изменения в клиническом анализе крови, общем анализе мочи и мокроты. Соотношение форменных элементов крови сравнивали в обеих группах на основании результатов клинического анализа крови в момент поступления и через 7–10 дней от начала лечения.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по длительности нормализации температуры, симптомов интоксикации, катаральных проявлений. Учитывалась частота развития осложнений в каждой группе.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистических программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для определения достоверности различий выборок был применен параметрический критерий Стьюдента. Анализ таблиц сопряженности проводили критерием согласия χ^2. Критический уровень значимости принимали равным за 0,05. Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней ± ошибки средней (M ± m).

В исследование были включены пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом «внебольничная пневмония» средней степени тяжести, установленным врачом при поступлении или в первые 48 часов от момента госпитализации, а также имеющие в наличии рентгенологическое подтверждение диагноза пневмонии, с положительными результатами обследования на грипп (обнаружение методом ПЦР вируса гриппа из носоглоточной слизи или специфических антител в сыворотке крови).

В исследование не включались пациенты, получавшие до госпитализации терапию противовирусными препаратами для лечения гриппа и ОРВИ, имеющие хронические заболевания в стадии декомпенсации, положительные результаты тестов на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С, сифилис, беременные и женщины в период лактации.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов в обеих группах преобладали мужчины (табл. 2). В первой группе на долю лиц мужского пола приходилось 76,6%, в то время как во второй группе — 70,0%. Возраст пациентов варьировал от 18 до 65 лет и в среднем составил 36,5 ± 1,5 года. Внебольничная пневмония у всех пациентов была вирусно-бактериальной этиологии средней степени тяжести.

Все пациенты в данном эпидемическом сезоне не были вакцинированы от гриппа.

При поступлении в стационар пациенты обеих групп предъявляли жалобы на слабость, лихорадку, головную боль, миалгии, насморк и кашель, который подразделялся на продуктивный и малопродуктивный.

При физикальном обследовании средний показатель температуры тела больных в обеих группах составил 37,4 ± 0,7 °С, в легких выслушивались жесткое дыхание, сухие и влажные (крепитирующие) хрипы.

У всех пациентов диагноз был подтвержден рентгенологическим методом на основании обнаружения инфильтративных изменений в легких. Долевая пневмония регистрировалась в 86,6% случаев в первой группе и в 83,3% случаев во второй. В обеих группах инфильтративные изменения локализовались в нижней доле правого и левого легкого с одинаковой частотой. Полисегментарное поражение обоих легких было установлено в 13,5% случаев в первой группе и в 16% во второй. В первой группе методом ПЦР из носоглоточной слизи были выделены вирусы гриппа типа А(H3N2) в 36,6%, А(H1N1) — в 30% и типа В — в 13,4% случаев. Во второй группе частота обнаружения вирусов гриппа была аналогичной: вирус гриппа типа А(H3N2) — 33,2%, А(H1N1) — 23,4%, вирус гриппа типа В — 23,4% случаев. У остальных больных диагноз определялся нарастанием специфических антител в крови к вирусу гриппа методом РТГА (20% больных). Анализ бактериальной этиологии показал, что у 76,5% пациентов первой группы возбудителями внебольничной пневмонии были пневмококк (30,0%), гемолитический стрептококк (20,0%), стафилококк (10,0%), хламидия (3,3%), микоплазма (6,6%), гемофильная палочка (6,6%). Во второй группе у 83,4% пациентов обнаруживались бактериальные паттерны: пневмококк (30,0%), гемолитический стрептококк (20,0%), стафилококк (10,0%), хламидия (10,0%), микоплазма (10,0%), гемофильная палочка (3,4%).

При поступлении у пациентов контрольной группы в анализах крови чаще регистрировались лейкоцитоз (53% случаев) и нормоцитоз (41% случаев), а у пациентов основной группы — нормоцитоз (57% случаев) и лейкопения (23% случаев). Кроме этого, у пациентов в обеих группах наблюдалось повышение ско-

кагоцел РАБОТАЕТ

ДАЖЕ ПРИ ЗАПОЗДАЛОМ ЛЕЧЕНИИ

СОВРЕМЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ

ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ[1]

ПОМОГАЕТ

даже при запоздалом начале лечения вплоть до 4-го дня от начала болезни [2]

УЛУЧШАЕТ

самочувствие при гриппе и ОРВИ уже в первые сутки терапии! [3]

СНИЖАЕТ

вероятность развития осложнений, требующих назначения антибиотиков, на 51% [4]

[1] По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2018 Кагоцел – самый назначаемый препарат при лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2018» Кагоцел – препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. [2] Инструкция по применению. [3] Кагоцел быстро улучшает самочувствие и достоверно сокращает выраженность и продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ уже в первые 24–36 часов от старта терапии вне зависимости от этиологии заболевания (Меркулова Л.Н., Колобухина Л.В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – №11 (5). – С. 21–23; Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7 (10). – С. 831–835). [4] По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии применение противовирусного препарата Кагоцел показало снижение числа осложнений, требующих назначения антибиотикотерапии, на 51% (Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11).

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 249030, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, офис 402

Тел./факс: +7 (495) 741-49-89. Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Таблица 3
Продолжительность клинических проявлений внебольничной пневмонии в зависимости от проводимой терапии

Показатель	Продолжительность, сут.		Достоверность между группами 1 и 2
	Группа 1	Группа 2	
Лихорадка	4,4 ± 0,3	3,5 ± 0,2	P < 0,05
Катаральный синдром	9,0 ± 0,2	8,0 ± 0,1	P < 0,05
Исчезновение инфильтративных изменений в легких	11,4 ± 0,3	9,4 ± 0,2	P < 0,05

рости оседания эритроцитов (СОЭ): у 37% пациентов в первой группе и у 30% — во второй.

На 7–10-й день госпитализации у всех больных был повторно проведен клинический анализ крови. У пациентов обеих групп чаще регистрировался нормоцитоз: у 60,0% пациентов в контрольной группе и у 66,6% — в основной. Увеличенная СОЭ регистрировалась у 53,0% пациентов первой группы и у 46,6% — второй.

Из табл. 3 следует, что на фоне проводимого лечения лихорадка и катаральные симптомы купировались быстрее в основной группе, чем в контрольной. Также исчезновение инфильтрации в легких при рентгенологическом контроле происходило быстрее у пациентов второй группы, чем у пациентов, получавших только монотерапию антибиотиком (в среднем на 2 дня), что свидетельствует о более быстром излечении принимавших комбинированную терапию.

Исследование уровня кислорода в крови методом пульсоксиметрии показало, что уровень сатурации (SpO_2) был нормальным у большинства больных обеих групп. Следует отметить, что только у 10% пациентов первой группы и 12% второй уровень кислорода в крови был менее 95% при поступлении в стационар, его нормализация происходила на 4-й день госпитализации в обеих группах.

В группе контроля в течение исследования у 3 (10%) человек были зарегистрированы осложнения пневмонии: в виде острой дыхательной недостаточности у 2 (6,6%) пациентов; в виде бронхообструктивного синдрома у 1 (3,4%). В основной группе осложнения зарегистрированы не были.

Побочных эффектов в процессе сочетанного применения противовирусного препарата Кагоцел® с антибактериальными препаратами выявлено не было.

Выводы

1. Введение в терапевтическую схему лечения внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии противовирусного препарата Кагоцел® к стандартной антибактериальной терапии достоверно позволяет сократить длительность лихорадки, катарального синдрома, инфильтративных изменений в легких, а также снижает частоту развития таких осложнений пневмонии, как острая дыхательная недостаточность и бронхообструктивный синдром, приводя к сокращению общей продолжительности болезни по сравнению с соответствующей антибактериальной монотерапией на 2 дня.
2. Проводимая этиотропная комбинированная терапия Цефтриаксоном и Кагоцелом® не приводила к развитию нежелательных явлений и побочных реакций.
3. Установлена возможность применения индуктора интерферонов препарата Кагоцел при лечении вирусно-бактериальных пневмоний в сочетании с этиотропной терапией антибиотиками.

Список литературы

1. *Сологуб Т. В., Цыбалова Л. М., Токин И. И., Цветков В. В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. М.: МИА. 2017; 272 с.*
2. *Ситников И. Г., Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., идр. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного открытого проспективного наблюдательного исследования. Леч. врач. 2015; (3): 95–99.*
3. *Сергеева И. В., Демко И. В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1) pdm09 // РМЖ. 2017. № 18. С. 1280–1285.*
4. *Жукова О. В., Руина О. В., Кононова С. В., Конышкина Т. М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике. Терапевтический архив (архив до 2018 г.). 2017; 89 (8): 17–21.*
5. *Сологуб Т. В., Токин И. И., Мидикари А. С., Цветков В. В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. Инфекционные болезни. 2017; 15 (3): 25–32.*
6. *Сергеева И. В. Применение препарата Кагоцел в комплексной терапии гриппа // Современные проблемы науки и образования.— 2016.— № 5.*
7. *Чучалин А. Г. ред. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. М., ГОЭТАР, 2018, 800 с.*

Для цитирования. Попов А. Ф., Симакова А. И., Комарова И. А. Эффективность применения противовирусного препарата Кагоцел® в комплексном лечении вирусно-бактериальных пневмоний в условиях стационара // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 14–18.

STADA

Биоаналог препарата для лечения остеопороза

К моменту истечения срока действия патента на препарат для лечения остеопороза Forsteo (терипаратид) компания STADA начинает вывод на рынки 24 стран мира его биоаналога Movymia®. Это альтернатива препарату Forsteo, более доступная по цене.

Терипаратид одобрен для лечения остеопороза и является единственным активным ингредиентом для остеоанаболической терапии. Объем продаж Forsteo в Европе за последние 12 месяцев составил почти 250 млн евро.

Movymia® вводится с помощью многоразового инъекционного устройства MovymiaPen, которое используется в течение всего периода лечения.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-19–25

Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких

А. А. Зуйкова, д.м.н., проф.[1]
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент [1]
Ю. А. Котова, к.м.н., доцент[1]
Д. Ю. Бугримов, к.м.н., доцент[1]
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент[1]
О. В. Кашаева, к.м.н., доцент[2]
О. А. Паевская, к.м.н., ассистент[3]

[1]Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
[2]Кафедра патологической физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва
[3]Кафедра инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Role of immunomodulators in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

A. A. Zuykova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, D. Yu. Bugrimov, N. V. Strakhova, O. V. Kashaeva, O. A. Paevskaya

Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh; Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

Статистика разных стран мира свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких. В настоящее время перспективным направлением является оценка взаимосвязи иммунных показателей с особенностями течения хронического воспаления дыхательной системы. Дисбаланс в иммунной системе приводит к часто рецидивирующим, вялотекущим обострениям заболевания, ухудшению прогноза и качества жизни. Длительность заболевания напрямую связана с более выраженными нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. С этой позиции перспективной является оценка эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: ***хроническая обструктивная болезнь легких, комплексная терапия, иммуномодулятор, Деринат, дезоксирибонуклеат натрия.***

Summary

Statistics from around the world show a steady increase in morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. Currently, quite a promising direction is to assess the relationship of immunosuppression of the respiratory system and inflammatory response. Imbalance in the immune system often leads to recurrent, sluggish exacerbation of the disease, deterioration of prognosis and quality of life. The duration of the disease is directly related to more severe violations of cellular and humoral immunity. From this perspective, it is promising to assess the effectiveness of immunomodulators in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: ***chronic obstructive pulmonary disease, combined therapy, immunomodulator, Derinat, sodium desoxyribonucleate.***

Актуальность

В последнее десятилетие хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) стала лидером среди заболеваний в практике врача амбулаторно-поликлинического звена системы здравоохранения [3, 17], чье прогрессивное течение приводит к «постепенной утрате лабильности дыхательной функции, неуклонному нарастанию симптомов дыхательной недостаточности и снижению качества жизни пациентов» [2]. В настоящее время ХОБЛ занимает третье место как причина смерти среди всего населения [2, 11, 17, 23], а летальность в России составляет около 3 млн случаев в год, причем истинные показатели значительно выше [5, 20].

Высокую социальную значимость хронической обструктивной болезни легких определяют год от года растущие показатели заболеваемости и смертности. В то же время важно помнить, что многие пациенты, страдающие ХОБЛ, долгое время не обращаются к врачу в связи с отсутствием клинических проявлений на начальных этапах заболевания. В связи с этим в большинстве случаев ХОБЛ диагностируется лишь на поздних стадиях [14]. Компетентная оценка динамики течения ХОБЛ возможна только при углубленном изучении всех звеньев патогенеза заболевания, а именно хронического системного воспаления, дисбаланса в системе местного и целостного иммунных ответов [11].

В ряде современных исследований подтверждается наличие воспаления, носящего системный

характер, при хронической обструктивной болезни легких, первично возникающего в альвеолярно-легочном компоненте дыхательной системы [2, 9]. На этом и основывается включение противовоспалительной терапии в основу комплексного лечения ХОБЛ с первых этапов ее развития [22]. Активно применяемые в современной тактике лечения ХОБЛ глюкокортикостероиды эффективны не более чем у 15–20 % пациентов, оказывая заявленное положительное противовоспалительное действие, при том что большое число побочных эффектов приводит к существенным ограничениям в применении этих препаратов [22].

В настоящее время перспективным направлением прогнозирования исходов противовоспалительной терапии и ответа на нее у больных ХОБЛ является анализ активационного профиля лимфоцитов [9, 10]. На связь данных параметров с выраженностью воспаления и ухудшением функционального состояния больных указывают ряд авторов [9, 10, 17, 20, 26]. С точки зрения влияния ХОБЛ на качество жизни, основное внимание в симптоматике заболевания уделяется одышке, но не менее важными факторами являются характер кашля и хроническая гиперсекреция слизи [24]. Некоторые исследователи отмечают, что «кашель во многом определяет качество жизни пациентов с ХОБЛ и в большинстве случаев требует назначения соответствующей медикаментозной терапии» [17].

Пусковым агентом, приводящим к возникновению ХОБЛ, является анормальное воспаление, которое происходит в мелких бронхах и бронхиолах под действием различных факторов. Секреция в слизистую оболочку бронхов провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластных структур соединительной ткани, что влечет за собой развитие фиброза [6, 14]. Все эти механизмы запускают каскад важных патогенетических реакций, которые в конечном итоге провоцируют нарушение баланса между иммунным ответом слизистой бронхов и их репаративными свойствами [20]. Таким образом, к местному воспалению присоединяется системное, которое сопровождается выработкой биологически активных веществ [25, 27]. Развитие воспаления обеспечивается двумя основными видами клеток — нейтрофилами и макрофагами. Нейтрофилы выделяют кислородные радикалы, протеазы, катионные белки, бета-глюкуронидазу, которые вызывают повреждение тканей, деструкцию паренхимы легких, хроническую гиперсекрецию слизи бронхиальными железами [21]. Ведущее значение в патофизиологии ХОБЛ определено макрофагами: выявлено, что их количество в дыхательных путях достоверно коррелирует со степенью тяжести заболевания [29].

По данным исследований последних лет, отмечается взаимосвязь нарушений иммунной системы и формирования хронического течения заболеваний [2]. Выраженность отклонений иммунного статуса организма определяет особенности клинических проявлений, степени тяжести и характера инфицированности организма. В развитии болезни имеет место несостоятельность как системного, так и местного звеньев иммунитета, что, собственно, и способствует хронизации процесса с формированием необратимых изменений в бронхолегочной системе [7, 19]. Дисбаланс в иммунной системе приводит к часто рецидивирующим, вялотекущим обострениям заболевания, ухудшению прогноза и качества жизни. Длительность заболевания напрямую связана с более выраженными нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета [6, 14].

Инициацию и пролонгацию местного воспаления обеспечивают нейтрофилы, содержащие комплекс провоспалительных медиаторов, среди которых выделяют интерлейкины (ИЛ-6 и ИЛ-1β), фактор некроза опухоли (TNF-α) и С-реактивный белок [2, 13]. Начальный этап миграции нейтрофилов обеспечивается молекулами межклеточной адгезии, а их дальнейшую экспрессию поддерживают воспалительные медиаторы (гистамин, ИЛ-1) и оксидативный стресс (NO). Ряд авторов отмечают влияние табачного дыма на содержание молекул адгезии у больных ХОБЛ и курильщиков [14, 15]. Также имеются работы, которые подчеркивают отсутствие различий между курильщиками и больными ХОБЛ в количестве нейтрофилов, макрофагов и CD8-лимфоцитов [29]).

Системное воспаление взаимосвязано с местным и является результатом выхода биологически активных веществ в системный кровоток, активации лейкоцитов в периферической крови, а также стимуляции органов кроветворения провоспалительными медиаторами [5]. Биомаркерами воспалительного процесса при ХОБЛ являются ИЛ-8, TNF-α. Количество этих цитокинов коррелирует с числом нейтрофилов [3, 11, 23].

Взаимосвязь иммуносупрессии дыхательной системы и воспалительной реакции на инфекционный агент ни у кого в настоящее время не вызывают сомнений, и ряд исследований это подтверждают [8, 16, 23, 29]. Грамотно подобранная иммуномодулирующая терапия приведет к выраженной положительной реакции бронхиального дерева на применяемую терапию. Но стоит отметить, что иммуномодуляторы широко представлены на фармацевтическом рынке и оценить реальную заявленную эффективность крайне сложно, вдобавок нередко эффективность клинически неразличима между препаратами. Во многих исследованиях [4, 6, 8, 11, 15, 16] показано, что максимальный клинический эффект иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких может быть получен при сочетании иммунотропного действия и репаративного эффектов препаратов, что в комплексе формируют выраженную клиническую эффективность [13].

В настоящее время определенный интерес в качестве иммунокоррекции при хронических заболеваниях представляет препарат Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл (ООО «ФЗ Иммуннолекс», Россия), относящийся к группе производных нуклеиновых кислот.

Иммуномодулирующий эффект препарата Деринат® обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата на иммунокомпетентные клетки с патогенраспознающими толл-подобные рецепторами (TLR 9. Стимуляция толл-подобных рецепторов в дендритных клетках повышает их способность влиять на дифференцировку Т-хелперов, в том числе в сторону образования Т-хелперов второго типа (Th2). Под влиянием Th2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG2, IgG4, IgM. А стимулируемые Дериматом через TLR 9 эпителиальные клетки усиливают секрецию sIgA, выполняющего как барьерную функцию, так и функцию опсонина для взаимодействия с клеточным звеном местного иммунного ответа: макрофагами и NK [1, 12, 13, 26]. Таким образом, стимуляция TLR 9 макрофагов, а также их IFNγ, приводит к активации трех уровней противовирусного макрофагального ответа [9, 24, 25].

Цель исследования: оценить степень эффективности препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, при его применении в сочетании со стандартной терапией больных с ХОБЛ группы В, наблюдаемых в поликлинических условиях.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры поликлинической ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Условия наблюдения позволили обеспечить однородность выборок групп по всем основным признакам: возрасту, полу, частоте заболеваний за период исследования, фоновой патологии. Все больные, включенные в исследование, получали лечение в условиях терапевтических отделений.

Исследование проводилось в группе больных ХОБЛ группы С, состоящей из 80 человек (43 мужчины и 37 женщин), средний возраст — 51,7 ± 1,4 года. Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения больше 18 пачка-лет, в анамнезе отсутствовали данные о наличии атопии и бронхиальной астмы. В течение не менее 15 дней пациенты получали стандартную терапию ХОБЛ: β2-адреномиметики: сальметерол (Серевент) 25 мкг (один вдох два раза в день), а также принимали Флутиказон (Фликсотид) 500 мкг два раза в день. Все пациенты исследования были разделены на две группы: исследовательскую группу I — 41 пациент. С первого дня лечения ХОБЛ группы В к стандартной терапии присоединяли внутримышечно однократно в течение 24 часов (медленное введение в течение полутора–двух минут) препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл (суточная доза 75 мг) ежедневно в течение 5 дней, затем еще пять инъекций с интервалом 48 часов. Общий курс терапии: 15 дней, 10 инъекций. Исследовательская группа II — 39 пациентов, которые продолжили прежнюю терапию.

Забор крови для исследования проводился трижды: до начала терапии, на 5-е и 15-е сутки. Лабораторные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 4». Общий анализ крови исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (Япония, сертификат соответствия по РФ 360074895–2014). Используя моноклональные антитела, в крови обследуемых больных определяли количество лимфоцитов, несущих маркеры популяции и субпопуляций CD3, CD4, CD8, CD72. Проводились выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколл-верографии по методу Бойума, а также оценка их жизнеспособности сразу после выделения из крови и подсчета абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [16].

Оценка функции внешнего дыхания проводилась согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества с помощью спирометрии на аппарате компьютерного пневмотахографа Custo Vit (Австрия). Измеряли показатели: форсированная жизненная емкость легких, жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с, индекс Тиффно, а также величина дыхательного сопротивления [23].

У всех больных ХОБЛ до начала исследования, через 5 и 15 дней изучали показатели качества жизни на основе суммарного балла Респираторной анкеты госпиталя св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [20]. Поскольку развитие ХОБЛ по бронхитическому типу позволяет с большой вероятностью прогнозировать ухудшение функционального состояния больного и увеличение риска обострения заболевания [27], особенное внимание обращали на оценку кашля, для характеристики которого использовали балльную шкалу оценки кашля по Чангу [18].

При интерпретации результатов использовали стандартные методы вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS с использованием параметрических или непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна-Уитни и Вилкоксона соответственно). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате исследований установлено, что у всех пациентов до начала терапии уровни CD3, CD4 и CD8 были понижены относительно физиологической нормы в среднем

Таблица 1
Влияние стандартной терапии в сочетании с в/м введением препарата Деринат® на экспрессию популяционных маркеров лимфоцитов у больных ХОБЛ группы С

Группы исследования		Маркеры (% клеток, M ± m)			
		CD3	CD4	CD8	CD72
Значения показателей до лечения		59,70 ± 0,61	26,40 ± 0,51	29,10 ± 0,88	16,40 ± 0,37
Группа I	5-е сутки от начала лечения	63,10 ± 0,39	31,40 ± 0,34*	33,70 ± 1,20*	12,80 ± 1,40*
	15-е сутки от начала лечения	66,40 ± 0,27*	35,70 ± 0,49*	41,70 ± 0,31*	9,70 ± 0,22*
Группа II	5-е сутки от начала лечения	59,80 ± 0,41	27,80 ± 0,57	31,10 ± 0,37	15,70 ± 0,11*
	15-е сутки от начала лечения	61,40 ± 0,22*	31,70 ± 0,19*	36,30 ± 1,10*	12,40 ± 0,37*

Примечание: *достоверность от значения показателей до лечения* * — p ≤ 0,05; M — средние значения; ± m — стандартная ошибка среднего значения.

Таблица 2
Соотношение выраженности клинических показателей у больных в исследовании

Показатель (баллы)	До лечения	Группа I		Группа II	
		5-е сутки от начала лечения	15-е сутки от начала лечения	5-е сутки от начала лечения	15-е сутки от начала лечения
Кашель	2,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2*	0,8 ± 0,1	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,1*
Мокрота	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Одышка	2,7 ± 0,2	1,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	2,4 ± 0,2*	1,6 ± 0,1

Примечание:* — p ≤ 0,05.

на 22,4 ± 2,7 %, а значения CD72 были на 11,4 ± 2,7 % выше показателей здорового человека (табл. 1). Таким образом, до лечения не наблюдалось существенных изменений в экспрессии популяционных маркеров лимфоцитов (табл. 1), что свидетельствовало также и о длительном вялотекущем хроническом течении ХОБЛ у отобранных в исследовании пациентов.

На 5-е сутки терапии у пациентов группы I с применением препарата Деринат®, в отличие от группы II, наблюдался достоверный (p ≤ 0,05) выраженный рост CD3 (63,10 ± 0,39 %), CD4 (31,40 ± 0,34 %), CD8 (33,70 ± 1,20 %) и снижение количества лимфоцитов с экспрессией CD72 (12,80 ± 1,40). Показатели пациентов группы II практически не отличались от уровня значений тех же маркеров до начала терапии: CD3 составил 66,40 ± 0,27 % (p ≤ 0,05), CD4 — 35,70 ± 0,49 %, CD8 — 41,70 ± 0,31 % (p ≤ 0,05), а CD72 — 12,80 ± 1,40 % (p ≤ 0,05). Соотношение выраженности клинических показателей (кашель, мокрота, одышка) у пациентов в исследовании (табл. 2) также свидетельствовало о повышении резистентности организма на развивающийся ХОБЛ у пациентов группы I в исследовании с применением препарата Деринат®, так как основные проявления достоверно (p ≤ 0,05) сократились в 1,8 раза (табл. 2). У пациентов группы II подобная картина выраженности не наблюдалась и оставалась на прежнем уровне (табл. 2).

На 15-е сутки лечения у больных ХОБЛ группы С, включенных в группу I с применением препарата Деринат®, отмечалось увеличение общего количества Т-лимфоцитов (как хелперных, так и супрессорных клеток), причем добавление к стандартной терапии препарата Деринат® сопровождалось статистически значимым повышением уровня экспрессии антигена CD8 с 33,70 ± 1,20 до 41,70 ± 0,31 % (p ≤ 0,05). Параллельно происходило достоверное снижение количества лимфоцитов, несущих антиген CD72 с 12,80 ± 1,40 до 9,70 ± 0,22 % (p ≤ 0,05). У пациентов исследовательской группы II без подключения препарата Деринат® не происходило выраженного достоверного изменения количества лимфоцитов с экспрессией и не отмечалось значительного, относительно группы I пациентов, увеличения общего количества Т-клеток (особенно $CD8^+$-лимфоцитов) по сравнению с физиологической нормой.

Стоит особо отметить, что у пациентов группы I на 15-е сутки терапии достоверно (p ≤ 0,05) изменялось в сторону увеличения количества лимфоцитов с экспрессией CD3, CD4, CD8, а у пациентов группы II рост числа клеток не достигал уровня статистической значимости (табл. 1). Параллельно происходило достоверное снижение количества лимфоцитов, несущих антиген CD72 с 16,40 ± 0,37 до 9,70 ± 0,22 % в группе больных, получавших дополнительно к стандартной терапии препарат Деринат®.

Соотношение выраженности клинических показателей у пациентов в исследовании на 15-е сутки терапии (табл. 2) свидетельствовало о том, что применение препарата Деринат® в комплексной терапии обострения ХОБЛ приводило к достоверному снижению выраженности кашля с 2,40 ± 0,20 до 0,80 ± 0,10 (p ≤ 0,05); мокроты с 1,40 ± 0,10 до 0,60 ± 0,10 (p ≤ 0,05) и одышки с 2,70 ± 0,20 до 1,10 ± 0,10 (p ≤ 0,05). Без включения в терапию препарата Деринат® выраженность клинических показателей у больных в исследовании достоверно (p ≤ 0,05) снижалась только по кашлю с 2,40 ± 0,20 до 1,80 ± 0,10 на 15-е сутки терапии.

Дериnат®

Тяжелые формы гриппа и ОРВИ
ХОБЛ (хронический бронхит и др.), пневмония

- **СНИЖАЕТ** выраженность воспалительных процессов
- **СТИМУЛИРУЕТ** репаративные и регенеративные процессы
- **НОРМАЛИЗУЕТ** показатели клеточного иммунитета
- **ПРЕДОТВРАЩАЕТ** развитие осложнений

www.derinat.ru

Информация для специалистов здравоохранения

Таблица 3
Влияние терапии препаратом Деринат® на качество жизни пациентов в исследовании согласно бальной оценке опросника SGRQ

Группы исследования	Клинические симптомы (баллы)	Двигательная активность (баллы)	Психосоциальная адаптация (баллы)
Группа 1	–3,8 ± 0,2	–2,1 ± 0,2	1,4 ± 0,1
Группа 2	–8,1 ± 0,4	–4,6 ± 0,3	–0,8 ± 0,2

Анализ качества жизни пациентов в исследовании (табл. 3), оцененного по опроснику SGRQ, свидетельствует, что более выраженные сдвиги по шкалам «симптомы», «двигательная активность» и «психосоциальная адаптация» зарегистрированы в первой группе, где наряду со стандартной терапией применяли препарат Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл (табл. 3). Стандартная терапия ХОБЛ у пациентов группы II исследования характеризовалась низкой оценкой качества своей жизни пациентами, особенно это проявлялось по баллам клинических симптомов — 8,1 ± 0,4 (табл. 3).

Обсуждение результатов

Основным направлением исследования являлся анализ эффективности комплексной терапии ХОБЛ у пациентов с применением препарата Деринат®, раствора для внутримышечного введения 15 мг/мл, в комбинации со стандартной терапией. Подключение иммуномодулятора привело к более значимому увеличению общего количества Т-клеток (особенно CD8-лимфоцитов) и уменьшению количества В-клеток по сравнению с пациентами второй возрастной группы. Также стоит отметить общее увеличение количества лимфоцитов с экспрессией CD3, CD4, CD8 у пациентов первой группы исследования. Таким образом, добавление препарата Деринат® к стандартной терапии ХОБЛ способствует нормализации соотношения Т- и В-лимфоцитов, увеличивает количество клеток с супрессорной функцией, что, вероятно, может повышать экспрессию рецепторов, опосредующих Fas-зависимый механизм индукции апоптоза, тем самым способствуя нормализации защитной функции слизистой бронхов и выраженному репаративному эффекту. В исследовании не обнаружили достоверных изменений активационных маркеров CD-рецепторов у больных ХОБЛ группы II. Очевидно, что для вынесения более точных заключений относительно характера действия препарата Деринат® на перечисленные иммунологические показатели требуется более длительное применение этого препарата у более многочисленной группы больных ХОБЛ. Что касается оценки влияния лечения на клинические проявления ХОБЛ группы С больных в группе I, получавших препарат Деринат® в комбинации со стандартной терапией, отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты по сравнению с пациентами группы II. Улучшение иммунологического статуса и клинических показателей на фоне терапии больных ХОБЛ группы I сопровождалось повышением качества жизни. Другие исследователи также отмечали положительное влияние препарата Деринат® на качество жизни пациентов с ХОБЛ и течение заболевания [1, 9, 13].

Переносимость препарата Деринат® была хорошей, за время лечения не было установлено ни одного случая клинических проявлений побочного действия, нежелательной реакции или отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при применении его со стандартной терапией, а также нарушений лабораторных показателей и после отмены лекарства за период наблюдения, не было отказа от лечения ни у одного пациента.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать препарат Деринат®в комплексной терапии больных ХОБЛ.

Выводы

1. Использование препарата Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл в комбинации со стандартной терапией ХОБЛ способствует значимому улучшению качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию глюкокортикостероидами, что выразилось в меньшей отрицательной динамике по шкалам «симптомы» и «двигательная активность», а также в улучшении параметра «психосоциальная адаптация» на 15-е сутки терапии в исследовании.
2. В группе пациентов с лечением препаратом Деринат® по сравнению с группой без него отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты: 2,0 и 2,2; 1,5 и 1,9; 0,8 и 1,2 балла соответственно. Также в этой группе пациентов отмечалось улучшение клинической картины заболевания, которое коррелировало с позитивными изменениями иммунологического статуса.
3. По сравнению с больными, получавшими стандартную терапию, у пациентов, которым в терапию был включен препарат Деринат®, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл, отмечено более значимое достоверное увеличение общего количества Т-клеток (особенно CD8-лимфоцитов), уменьшение количества В-клеток, повышение экспрессии антигена CD4.

Список литературы

1. *Активность лекарственных средств, полученных на основе нативной ДНК в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов. / Ю. П. Вайнберг [и др.] // М.: Медицина.— 1995.— № 6.— С. 3–6.*
2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 report). 2019.— 48 p.*
3. *Анализ активационного профиля лимфоцитов у больного ХОБЛ в период ремиссии и обострения / И.Е. Зильбер и [др.] // Земский врач.— 2012.— № 1.— С. 42–45.*
4. *Княжеская Н. П. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей / Н. П. Княжевская, Е. В. Бобков // РМЖ.— 2018.— № 3.— С. 30–35.*
5. *Клячкина И. Л. Еще раз о муколитиках / И. Л. Клячкина // Consilium medicum.— 2008.— № 10 (3).— С. 124–128.*
6. *Чикина С. Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных хронической обструктивной болезнью легких / С. Ю. Чикина // Практическая пульмонология.— 2015.— № 4.— С. 18–24.*

7. *Будневский А. В. Лечение и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких с включением эрдостеина / А. В. Будневский, А. В. Перцев, Е. С. Овсянников // Пульмонология.— 2015.— № 25 (3).— С. 373–377.*
8. *Пак В. Г. и др. Сравнительная оценка естественных и синтетических олигодезоксинуклеотидов на основе CpG ДНК / В. Г. Пак [и др.] // Rus. J. Immunol. 2004.— Vol. 9.— P. 20.*
9. *Порядин Г. В. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ / Г. В. Порядин, Ж. М. Саламси, И. Е. Зильбер // Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» // Казань, 20–23 мая 2009 г.— С. 304.*
10. *Порядин Г. В. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита / Г. В. Порядин, Ж. М. Саламси, И. Е. Зильбер // Иммунология. 1997.— № 3.— С. 4–8.*
11. *Самсыгина Г. А. Современные муколитические средства: вопросы выбора терапии / Г. А. Самсыгина // Фарматека.— 2005.— № 2.— С. 7.*
12. *Серебряная Н. Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа / Н. Б. Серебряная // Иммунология.— 2010.— № 5.— С. 273–281.*
13. *Серебряная Н. Б. Нуклеотидная регуляция иммунного ответа: теоретические основы и практические возможности / Н. Б. Серебряная, Н. М. Калиниа // Мед. иммунология. 2006.— Т. 8, № 2–3.— С. 462–463.*
14. *Жданов В. Ф. Оптимизация лечения ХОБЛ и хронического бронхита: применение муколитиков / В. Ф. Жданов, В. И. Трофимов // ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Пульмонология и оториноларингология.— 2011.— № 3.— С. 28–33.*
15. *Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище на основе нуклеиновых кислот различного происхождения / Л. Н. Федянина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал.— 2007.— № 4.— С. 9–12.*
16. *Фримель Г., ред. / Иммунологические методы //. [Перевод с нем.]. М.: Медицина; 1987. 472 с.*
17. *Белевский А. С. Хронический бронхит в клинической практике / А. С. Белевский, Ю. К. Новиков // Лечебное дело.— 2008.— № 1.— С. 32–37.*
18. *Chung K. F. Measurement and assessment of cough and of the cough reflex. Eur Respir Rev. 2002; 12 (85): 226–30.*
19. *Francois S. et al. Inhibition of neutrophil apoptosis by TLR agonists in whole blood: involvement of phosphoinositide 3-kinase/Akt and NF-κB signaling pathways, leading to increased levels of Mcl-1, A1, and phosphorylated Bad. J Immunol. 2005. Vol. 174 (6). P. 3633–3642.*
20. *Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004; 59 (7): 574–80.*
21. *Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 2645–2653.*
22. *Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. Thorax. 1991; 46 (9): 676–82.*
23. *Jones PW. Quality of life measurements; the value of standartization. Eur Respir Rev. 1997; 7 (42): 46–9.*
24. *Montes de Oca M. Impact of chronic bronchitis on chronic obstructive pulmonary disease. Hot Topics Respir Med. 2010; 5 (15): 13–7.*
25. *O'Mahony D.S. et al. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll–like receptors in primary neutrophils, monocytes, and macrophage. Int J Med Sci. 2008. Vol. 5 (1). P. 1–8.*
26. *Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157 (3 Pt 1): 822–6.*
27. *Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol. 2005. Vol. 17. P. 1–14*
28. *Yamaya M., Yasuda H., Yoshida M., Nishimura H., Nakayama K. Treatment and prevention of COPD exacerbation. Nihon Rinsho. 2007; 65 (4): 734–9.*
29. *Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., Inoue D., Nakayama K., Tomita N., Yoshida M., Sasaki H. Carbocisteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2006; 54 (2): 378–80.*
30. *Zheng J. P., Kang J., Huang S. G., Chen P., Yao W. Z., Yang L., Bai C. X., Wang C. Z., Wang C., Chen B. Y., Shi Y., Liu C. T., Chen P., Li Q., Wang Z. S., Huang Y. J., Luo Z. Y., Chen F. P., Yuan J. Z., Yuan B. T., Qian H. P., Zhi R. C., Zhong N. S. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. Lancet. 2008; 371 (9629): 2013–8.*

Для цитирования. Зуйкова А. А., Красноруцкая О. Н, Котова Ю. А, Бугримов Д. Ю, Страхова Н. В., Кашаева О. В, Паевская О. А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 19–25.

Синкейро® (реслизумаб) включен в список жизненно важных препаратов

Препарат компании Teva для лечения тяжелой бронхиальной астмы Синкейро® (реслизумаб) получил в середине июля положительное решение комиссии Минздрава РФ о включении его в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2020 года. Это открывает новые возможности для улучшения здоровья пациентов с бронхиальной астмой.

Одна из причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы — избыточное эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Оно определяет основные проявления болезни и препятствует стабилизации состояния пациента при использовании стандартных методов лечения.

Действующим веществом оригинального препарата Синкейро® является реслизумаб — инновационное моноклональное антитело против интерлейкина-5, являющегося ключевым фактором накопления эозинофилов. Реслизумаб позволяет осуществлять индивидуальный подбор дозы для каждого конкретного пациента, приводя к снижению числа эозинофилов уже в течение 48 часов после первой инъекции. Препарат характеризуется быстрым началом действия и устойчивой клинической эффективностью. Он способствует улучшению функции легких, устранению симптомов заболевания, снижению риска обострения астмы и повышению качества жизни пациента.

«Включение Синкейро® в перечень ЖНВЛП означает более широкую доступность инновационной терапии для наших пациентов, страдающих тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой. Представьте человека, который ежедневно просыпается от удушья, ощущения свистящих хрипов, заложенности в груди, который не чувствует себя лучше, несмотря на ежедневное лечение ингаляционными препаратами и таблетированными гормонами. Сегодня у врачей появилась еще одна возможность помочь людям с этим тяжелым заболеванием, тем, кто боится или не может выйти из дома, встретиться с друзьями и родственниками, приготовить пищу или принять жаропонижающее средство при простуде без риска развития жизнеугрожающей астматической атаки, — заявил медицинский директор Teva в России и Евразии Рустам Галеев.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) у взрослых в России, по оценкам экспертов, достигает 6,2–6,9 % и характеризуется различной степенью тяжести и уровнем достижения контроля на фоне проводимой стандартной базисной терапии. В общей структуре заболевания выделяют 5–10 % больных, рефрактерных к рутинной терапии или отвечающих контролем на прием высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с другими поддерживающими препаратами и (или) системными глюкокортикостероидами. Это больные тяжелой астмой, у которых отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций. На пациентов с тяжелой формой приходится до 50 % от всех затрат на терапию БА в Российской Федерации.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-26–31

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Нерешенные вопросы

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета
Д. В. Луканин, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Diverticular disease of colon. Unresolved issues

N. V. Orlova, D. V. Lukanin
Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки является одним из распространенных заболеваний кишечника, которое обусловлено формированием мешкообразных дивертикулов в стенке ободочной кишки. В статье рассмотрены клиника, диагностика, лечение различных клинических форм дивертикулярной болезни. Представлен обзор клинических исследований эффективности применения невсасывающегося антибиотика Рифаксимин-альфа. Дано понятие микробиома и его функций. В статье обосновывается назначение пищевых волокон при дивертикулярной болезни.

Ключевые слова: ***дивертикулярная болезнь ободочной кишки, микробиом, пищевые волокна, рифаксимин-альфа.***

Summary
Diverticular disease of the colon is one of the common diseases of the intestine, which is caused by the formation of bag-shaped diverticula in the wall of the colon. The article discusses the clinic, diagnosis, treatment of various clinical forms of diverticular disease. A review of clinical trials of the efficacy of the nonabsorbable antibiotic Rifaximin-alpha is presented. The concept of a microbiome and its functions is given. The article substantiates the appointment of dietary fiber for diverticular disease.

Key words: ***diverticular disease of the colon, microbiomes, dietary fiber, rifaximin-alpha.***

Дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки — это морфофункциональный патологический процесс с образованием мешковидных выпячиваний стенки ободочной кишки (дивертикулов). В соответствии с современными представлениями термин «дивертикулярная болезнь толстой кишки» является сборным понятием, включающим в себя различные клинические варианты течения данного патологического состояния. Универсальной классификации дивертикулярной болезни ободочной кишки в настоящее время не существует. В Европе принято следовать классификации O. Hansen, W. Stock (1999): стадия 0 — дивертикулез; стадия 1 — острый неосложненный дивертикулит; стадия 2 — острый осложненный дивертикулит. Последние рекомендации Всемирной организации гастроэнтерологов, принятые в 2005 году, выделяют неосложненную форму заболевания (дивертикулез) и осложненные формы течения дивертикулярной болезни, такие как дивертикулит, перфорация дивертикула с формированием абсцесса, перитонита, сепсиса, свища, дивертикулярное кровотечение, кишечная непроходимость. Итальянскими учеными разработана эндоскопическая классификация дивертикулярной болезни — DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment — оценка воспаления и осложнений дивертикулеза). В классификации учитываются данные колоноскопии (количество дивертикулов, их локализация, признаки воспаления), а также наличие осложнений (ригидность толстой кишки, стеноз, наличие гнойных выделений из дивертикулярного отверстия и кровотечение. Согласно классификации DICA, п), после проведения колоноскопии каждый пациент будет отнесен к одной из трех групп: DICA 1 (простой дивертикулез, предположительно без риска осложнений) при сумме баллов менее 3; DICA 2 (легкая ДБ, предположительно с низким риском осложнений) при сумме баллов от 4 до 7; DICA 3 (тяжелая ДБ, предположительно с высоким риском осложнений) при сумме баллов выше 7. Эндоскопическая классификация была сопоставлена с клиническими проявлениями ДБ, и было выявлено, что стадии DICA коррелируют с уровнями СРБ и СОЭ, а также различной выраженностью болевого синдрома.

Классификация, предложенная Ассоциацией колопроктологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом хирургов (2016), подразделяет дивертикулярную болезнь на бессимптомную, неосложненную с клиническими проявлениями и осложненную формы. Осложненная форма включает острый, хронический дивертикулит, перфорацию дивертикула с формированием абсцесса, перитонита, сепсиса, свища, дивертикулярное кровотечение, кишечную непроходимость (рис. 1).

Истинную распространенность неосложненной формы дивертикулярной болезни определить сложно в связи с тем, что часто заболевание является случайной находкой при обследованиях, не связанных с данной патологией. В то же время в последнее время отмечается тенденция к увеличению встречаемости ДБ. В первую очередь это связывают со старением населения, урбанизацией и изменением стиля питания. Подтверждением влияния образа жизни на развитие ДБ могут служить факт отсутствия заболевания у сельских жителей Африки и Юго-Восточной Азии и высокая частота заболевания среди городских жителей.

Одним из основных факторов риска ДБ считают снижение потребления пищевых волокон, подтверждением чего является низкая встречаемость заболевания среди вегетарианцев.

ДБ имеет гендерные и возрастные особенности. В возрасте до 50 лет распространенность заболевания невысокая и составляет менее 5%, при этом преимущественно заболевают мужчины. У лиц старше 50 лет ДБ чаще встречается среди женщин, и по мере старения распространенность заболевания прогрессивно увеличивается: до 80 лет частота встречаемости составляет 30%, после 80 лет — 65%.

Среди факторов риска развития ДБ выделяют наследственный фактор, ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, перенесенные кишечные инфекции и воспалительные заболевания кишечника, послеоперационные спайки, хронические запоры, длительное использование слабительных средств. ДБ может иметь вторичный характер и развиваться на фоне заболеваний соединительной ткани: синдром Марфана, Эйлера-Данло (Ehlers-Danlos), аутосомнодоминантная поликистозная болезнь почек. При этом развитие заболевания связывают с нарушением синтеза коллагена, что приводит к ослаблению кишечной стенки и созданию предпосылок к формированию дивертикулов.

Дивертикулы представляют собой мешкообразные выпячивания и могут формироваться в различных отделах ободочной кишки, чаще всего в сигмовидной кишке (от 30 до 50% случаев). Дивертикулы, как правило, образуются в наиболее слабых участках стенки кишечника. Преимущественно такими участками являются зоны с проходящими сосудами, что уменьшает функциональную структуру стенки. Дивертикул, который сформирован за счет слизистого и подслизистого слоя и не содержит других слоев стенки кишечника, относят к псевдодивертикулам. Истинный дивертикул включает все слои стенки кишки, в том числе подслизистый и мышечный слои.

В патогенезе ДБ важную роль играет нарушение моторики кишечника, что способствует увеличению внутрикишечного давления. Наиболее уязвимой к этим нарушениям является сигмовидная кишка, что обусловлено ее относительно небольшим диаметром. Образованию дивертикулов также предшествуют такие изменения в структуре стенки кишки, как снижение эластичности стенок за счет утолщения и уплотнения слоя циркулярных мышц, увеличение отложения эластина, нарушение структуры коллагена.

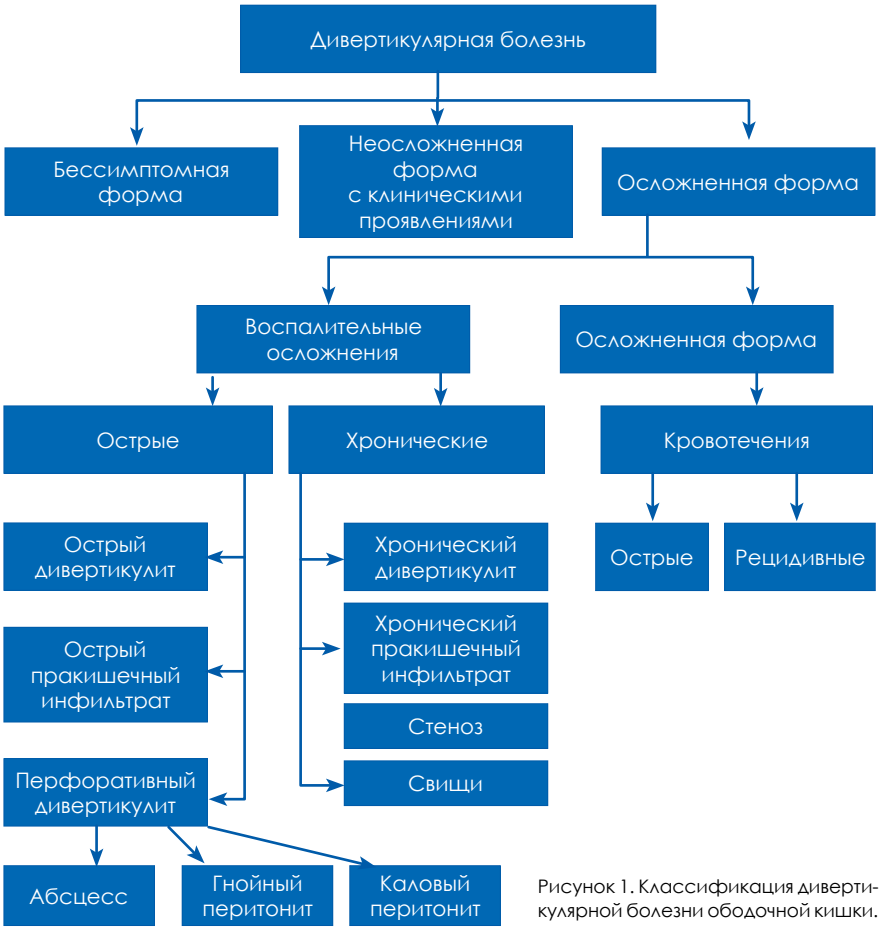


Рисунок 1. Классификация дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Бессимптомная форма ДБ ободочной кишки является наиболее распространенной формой течения дивертикулярной болезни и, по данным различных авторов, встречается в 75–80% случаев. У пациентов с данной патологией жалобы могут отсутствовать или носить неспецифический характер и ошибочно трактоваться в пользу других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Наиболее часто больных беспокоят периодически возникающие боли в животе, преимущественно в левых нижних отделах, которые самостоятельно проходят либо имеют тенденцию к усилению после приема пищи. Боли могут иррадиировать в поясничную или паховую область, крестец и промежность и нередко купируются после отхождения газов или дефекации. Кроме того, для неосложненной симптоматической формы дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями характерны вздутие живота, неустойчивый стул в виде чередования запоров и поносов, а также наличие в каловых массах примеси в виде слизи.

Основные симптомы заболевания — боль в животе и нарушения стула часто встречаются при других заболеваниях системы пищеварения. С неосложненной симптоматической формой дивертикулярной болезни наиболее часто приходится дифференцировать функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, что связано с их широкой распространенностью. Наиболее сходные симптомы имеет синдром раздраженного кишечника, при котором ведущими жалобами являются абдоминальная боль и различные нарушения дефе-

кации. Дифференциальный диагноз также включает другие заболевания кишечника: опухоли кишечника, ишемический колит, неспецифический язвенный колит, псевдомембранозный колит, болезнь Крона, аппендицит, целиакию, полипы толстой кишки, геморрой. В план обследования входит исключение пиелонефрита, воспаление тазовых органов, заболеваний желчного пузыря, поджелудочной железы, гельминтозов, кишечных инфекций, дисбактериоза.

Физикальный осмотр, а также лабораторные методы обследования пациентов с ДБ как правило не несут клинически значимой информации. Ведущая роль в верификации данного патологического состояния принадлежит таким методам инструментальной диагностики, как ирригоскопия и колоноскопия. Ирригоскопия с двойным контрастированием является наиболее информативной и позволяет судить о наличии, количестве и локализации дивертикулов ободочной кишки, а также выявить нарушения двигательной функции толстой кишки, такие как спазмы отдельных участков, деформацию гаустр и неравномерность опорожнения (рис. 2).

Колоноскопия уступает ирригоскопии в информативности (выявляет не более 75% дивертикулов, описываемых на ирригограммах), особенно у пациентов со спаечным процессом в брюшной полости. Колоноскопия позволяет провести визуализированное обследование толстой кишки и выявить воронкообразные устья дивертикулов, признаки воспаления, наличие каловых камней в полостях дивертикулов. При кровотечении колоноскопия позволяет определить источник кровотечения из дивертикула по наличию крови или тромботических сгустков. Колоноскопия может проводиться не только с диагностической целью, но и с применением эндоскопических методов лечения. Наконец, наличие дивертикулеза может быть установлено при компьютерной томографии органов брюшной полости.

Среди методов инструментальной диагностики ДБ ведущая роль принадлежит компьютерной томографии (чувствительность 69–95%, специфичность 75–100%). Преимуществом метода является возможность получить информацию не только о существовании дивертикулов, но, что намного важнее, о наличии воспалительных изменений со стороны стенки толстой кишки и окружающей ее жировой ткани и соседних органов. Как правило, исследование проводится с водорастворимым контрастом, вводимым в зависимости от клинической ситуации перорально или ректально. Улучшить оценку органов малого таза позволяет внутривенное контрастное усиление (рис. 3).

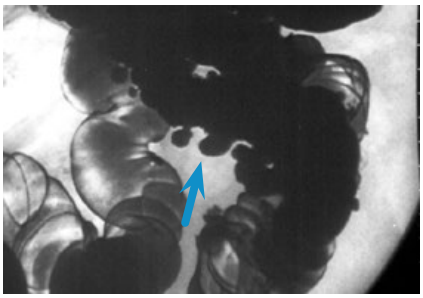


Рисунок 2. Рентгенологическая картина дивертикулеза толстой кишки. Ирригоскопия в условиях двойного контрастирования. (С.А. Васильченко 2010).

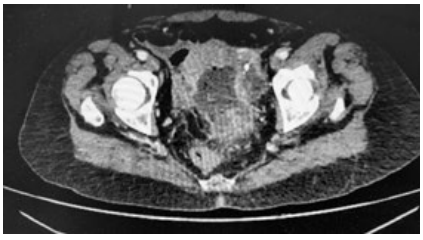


Рисунок 3. Перфорация дивертикула сигмовидной кишки с формированием абсцесса малого таза (Хинчи II).

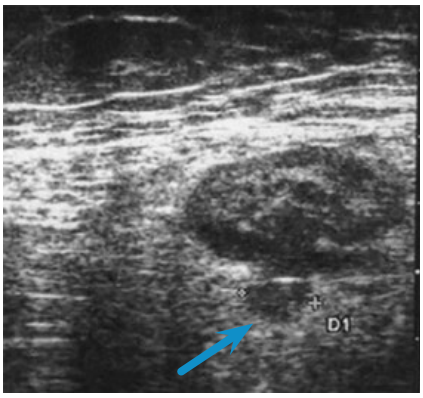


Рисунок 4. Эхографическая картина дивертикулита. Трансабдоминальное исследование конвексным датчиком 3,5 МГц (С.А. Васильченко, 2010).

Весьма информативным методом является ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Характерным признаком дивертикулита является визуализация гипоэхогенного утолщения стенок толстой кишки, а также дивертикулов, окруженных гиперэхогенной зоной воспаления, гиперэхогенного преколитического жира и брыжейки (рис. 4).

Среди осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки ведущая роль принадлежит дивертикулитам (от 10 до 25% случаев от общего числа пациентов с дивертикулезом), характеризующимся развитием воспалительного процесса в стенке дивертикула. Переход воспаления на окружающие ткани носит название перидивертикулита. Также выделяют периколит, характеризующийся поражением не только соседних органов, но и всей стенки толстой кишки. В случае развития перидивертикулита или периколита резко возрастает опасность перфорации стенки полого органа. Если перфорация возникает в свободную брюшную полость, течение патологического процесса осложняется развитием перитонита. Чаще возникает так называемая закрытая перфорация в замкнутое пространство, ограниченное преколитическим жиром, брыжейкой ободочной кишки или соседним органом. Следствием такой закрытой перфорации является формирование перидивертикулярного либо мезентериального абсцесса. Большие перфорации с развитием абсцесса могут привести к переходу воспалительного процесса на соседние органы с развитием свищей между толстой кишкой и любым полым органом, между отдельными петлями кишечника, а также с кожей.

В клинической картине дивертикулита превалирует болевой синдром. Боль чаще всего локализуется в нижнем левом квадранте живота. При вовлечении в воспалительный процесс брюшины боль может иррадиировать в другие отделы. Болевой синдром имеет разнообразный характер: приступообразный, или постоянный, умеренный, не требующий назначения анальгетиков, или выраженный. Для дивертикулита характерны связь болей с актом дефекации, усиление запоров, которые носят упорный характер и могут сменяться поносами. Больных могут беспокоить такие

диспепсические расстройства, как тошнота, рвота, выраженное вздутие живота и анорексия. При пальпации живота характерны локальная болезненность, умеренный дефанс и слабоположительные симптомы раздражения брюшины. Нередко пальпаторно определяется болезненный малоподвижный инфильтрат брюшной полости. Воспаление дивертикулов сопровождается лихорадкой до фибрильных цифр, а при лабораторном исследовании характерны нейтрофильный лейкоцитоз и повышение уровня С-реактивного белка.

Дивертикулит является одной из самых частых причин кровотечений, число которых, по разным данным, достигает 50% от общего числа геморрагий из толстой кишки. При этом клинически значимые кровотечения развиваются у 3–5% больных с дивертикулезом.

Тяжелое течение дивертикулита и наличие острых осложнений являются показаниями для стационарного лечения.

Преимущественной тактикой лечения симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни является консервативный подход. Лечение проводится в течение длительного времени и включает коррекцию диеты, назначение антибиотиков и селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется диета, обогащенная пищевыми волокнами. Диета преследует целью снижение давления в кишечнике, связанного с большим количеством каловых масс. Рекомендуется диета с дополнительным введением в рацион водорастворимых растительных волокон. Важной задачей диетотерапии является обеспечение регулярного стула с мягкой консистенцией не менее трех раз в день.

В дополнение к диете, обогащенной пищевыми волокнами, назначают рифаксимин-альфа по 400 мг два раза в день в течение недели раз в месяц в течение года.

Пациенты после перенесенного дивертикулита подлежат диспансерному наблюдению для профилактики, своевременной диагностики воспаления и кровотечения. Ежегодно проводятся УЗИ органов брюшной полости и малого таза, общий анализ крови, при необходимости другие методы обследования. Важным условием профилактики рецидивов является употребление достаточного количества пищевых волокон. Больным проводится противорецидивное лечение антибактериальными препаратами, преимущественно невсасывающимися в просвете кишки.

Терапия антибактериальными препаратами сопряжена с рядом негативных последствий. Одной из проблем является развитие антибиотикорезистентности. Широкое, в том числе бесконтрольное, использование антибактериальных препаратов приводит к формированию бактериальной флоры, устойчивой ко многим антибиотикам. В то же время лечение антибактериальными препаратами оказывает негативное влияние на микрофлору кишечника пациента, приводя зачастую к тяжелым последствиям, таким как дисбактериоз и развитие псевдомембранозного колита. Негативным результатом антибиотикотерапии является изменение микробиома кишечника — увеличение числа условно патогенных штаммов, таких как *Enterobacteriaceae,* и снижение числа полезных бактерий.

Рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс) — нетипичный антибиотик широкого спектра действия, активен против грамотрицательных (сальмонелла, шигелла, клебсиелла, протеус, иерсиния, энтеробактерия и др.) и грамположительных (стрептококк, энтерококк, стафилококк, клостридия, пептострептококк) бактерий. Рифаксимин-альфа практически не всасывается в кишечнике, что позволяет при его применении создавать высокую концентрацию препарата внутри полости и стенках кишечника. В то же время за счет локального действия препарат обладает минимальными системными побочными эффектами, что обеспечивает его безопасный прием. Антибактериальная активность препарата обусловлена ингибированием синтеза бактериальной РНК, что приводит к прекращению синтеза белков. Препарат обладает бактерицидной и бактериостатической активностью, снижает вирулентность бактерий, оказывает противовоспалительное действие. Препарат также способен оказывать положительное влияние на нормализацию микробиома. После курса рифаксимина-альфа (Альфа Нормикс) в эксперименте на животных отмечалось увеличение количества *Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacillus* в составе микробиома кишечника. *Bifidobacterium* активно участвуют в процессах пищеварения, являются антагонистами к патогенной и условно патогенной флоре кишечника, участвуют в синтезе витаминов группы В, участвуют в процессах всасывания кальция и железа. *Lactobacillus* также являются антагонистами к патогенной микрофлоре, продуцируют молочную кислоту, регулируя pH кишечника, участвуют в переваривании и всасывании углеводов, обладают противовоспалительной и антиоксидантной активностью. *Faecalibacterium prausnitzii* оказывают регулирующее действие на гомеостаз, влияют на функции кишечной стенки за счет продукции бутиратов, являющихся энергетическим субстратом для клеток кишечника. Изучение кишечной микрофлоры после 10–14-дневных курсов применения рифаксимина-альфа (Альфа-Нормикс) в дозах 1 200–1 800 мг в сутки у пациентов с болезнью Крона, синдромом раздраженного кишечника, неспецифическим язвенным колитом, дивертикулитом также выявило увеличение числа бактерий *Lactobacillus, Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii,* отсутствие роста *Candida,* снижение количества бактерий *Enterococci, Clostridium perfrigens, Erysipelotrichaceae, Peptostreptococcaceae, Streptococcaceae, Roseburia, Haemophilus, Veillonella.* Таким образом, в ходе исследования выявлено модулирующее действие рифаксимина-альфа на микробиом кишечника: подавление патогенной флоры и увеличение числа полезных бактерий.

Эффективность применения рифаксимина-альфа (7 дней ежемесячно в течение года) при дивертикулярной болезни оценивалась в четырех проспективных рандомизированных исследованиях. Обзор показал, что 64% пациентов, получавших в комплексном лечении рифаксимин-альфа совместно с пищевыми волокнами,

имели безрецидивное течение заболевания и меньшее число осложнений в течение года по сравнению с 34,9% пациентов, получавших только клетчатку.

Особое внимание следует уделить циклической терапии симтоматически выраженной неосложненной ДБ. В исследовании Colecchia *et al.* (многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование) было убедительно показано, что циклическое применение рифаксимина-альфа (400 мг два раза в день 7 дней в месяц в течение года) в сочетании с пищевыми волокнами (минимум 20 г в день) эффективнее терапии только пищевыми волокнами в уменьшении симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью. Было также отмечено, что длительное (24 месяца) циклическое применение рифаксимина-альфа уменьшает частоту рецидивов симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки.

Пищевые волокна способствуют формированию объемного стула, улучшают перистальтику, нормализуют внутрикишечное давление и тем самым предотвращают образование дивертикулов и снижают риск развития в них воспаления.

Основными источниками пищевых волокон в пище являются фрукты и овощи, содержащие целлюлозу. Увеличение потребления фруктов и овощей в настоящее время включено во многие клинические рекомендации по профилактике ожирения, сердечно-сосудистых, онкологических и др. заболеваний. Согласно российским требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов, границы потребления пищевых волокон составляют от 20 до 40 г в сутки. К сожалению, рацион современного человека содержит недостаточное количество клетчатки. Это приводит к необходимости дополнительного использования пищевых добавок, включающих растительные волокна.

Отмечается, что воспаление может развиваться в условиях, не связанных со скоплением каловых масс в полости дивертикула. Одна из теорий развития дивертикулита включает нарушение микробиома кишечника. Исследования выявляют наличие дисбактериоза у пациентов с дивертикулярной болезнью с дисбалансом в пользу бактерий с провоспалительным и патогенным потенциалом. Последнее время микробиом активно изучается, и с его нарушениями гастроэнтерологи связывают развитие большинства заболеваний ЖКТ. К функциям микробиома относят контроль постоянства кишечной флоры — соотношение анаэробных и аэробных бактерий, синтез витаминов группы В, регулирование иммунитета, стимуляцию перистальтики, выведение токсинов, участие в усвоении кальция и синтезе незаменимых аминокислот, обмен жиров и жирных кислот, обмен билирубина и желчных кислот, водно-солевой и тепловой обмен. При дивертикулезе изменение микробиома может способствовать развитию воспаления через несколько механизмов. Недостаток пищевых волокон оказывает влияние на микробиом, способствуя избыточному росту бактерий и изменению соотношения между различной флорой. Нарушение микробиома приводит к нарушению иммунитета, снижению барьерных свойств слизистой оболочки кишечника, способствует бактериальному поражению стенки дивертикула и развитию воспаления. Так, в результате исследований выявлено, что снижение в бактериальной флоре кишечника *Clostridium* cluster IV, *Clostridium* cluster IX, *Fusobacterium* и *Lactobacillaceae* сопровождается снижением иммунной защиты кишечной оболочки. В то же время обогащение рациона пищевыми волокнами приводило к нормализации микробиома. Таким образом, при дивертикулезе дефицит пищевых волокон сопровождается нарушениями микробиома и повышением риска дивертикулярного воспаления. Пищевые волокна включены в рекомендации лечения дивертикулеза без клинических проявлений во многих странах.

Одним из препаратов, содержащих пищевые волокна, является Фибраксин, содержащий два важных компонента — арабиногалактан и лактоферрин. Арабиногалактан является ценным натуральным растительным волокном из коры лиственницы, полностью растворяется в воде, при этом не формируя гель. Оказывает регулирующее и пребиотическое действие на кишечник. Арабиногалактан избирательно стимулирует рост и активность нормальной микрофлоры кишечника, являясь пищей для бифидобактерий и лактобацилл. Способствует росту *Bifidobacterie, Lactobacillus*. Растительные волокна регулируют кишечную моторику, смягчают консистенцию стула, однако при этом не увеличивают его объем. Фибраксин снижает гиперчувствительность слизистой кишечника, уменьшая тем самым болевой симптом, оказывает противовоспалительный эффект, улучшает защитную функцию кишечника.

Лактоферрин — это железосодержащий полифункциональный белок естественного происхождения, выделенный из коровьего молока. Лактоферрин участвует во многих процессах метаболизма железа: транспорте железа к тканям, регуляции всасывания железа в кишечнике, ограничении доступности железа для патогенных микробов. Антибактериальные свойства лактоферрина обусловлены способностью связывать железо и тем самым лишать бактериальную микрофлору необходимого для ее роста и жизнедеятельности микроэлемента. Отсутствие железа приводит к гибели патогенных бактерий, повышению чувствительности бактерий к антибиотикам. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* имеют низкую потребность в железе, поэтому на фоне лечения лактоферрином имеют преимущества в росте и приводят к балансу микробиома. Препарат обладает противовирусной активностью — обеспечивает ингибирование процесса взаимодействия вируса с клеточной поверхностью и его внедрения в цитоплазму, тем самым делая невозможным последующую внутриклеточную репликацию патогена. Исследования выявили противоопухолевую активность препарата, а также усиление действия противоопухолевых антибиотиков в присутствии лактоферрина за счет влияния на окислительный стресс молекул ДНК. Противоопухолевые эффекты сочетаются с адъювантным действием — уменьшением побочных действий фармпрепаратов.

Рифаксимин (Альфа-Нормикс) включен в рекомендации по лечению и профилактике дивертикулита во многих европейских странах и в России. Комплексное применение Рифаксимина (Альфа-Нормикс) 400 мг два раза в день в течение недели с интервалом 3 недели в течение года с обогащением диеты пищевыми волокнами в два раза повышает эффективность лечения.

Список литературы

1. *T. Murphy, R. H. Hunt, M. Fried, J. H. Krabshuis. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). Дивертикулярная болезнь.*
2. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России».— 2013.— 22 стр.*
3. *Е. А. Сабельникова. Актуальные вопросы лечения и профилактики дивертикулярной болезни.— Эффективная фармакотерапия.— Гастроэнтерология.— № 2 (16).— 2018.*
4. *Васильченко С. А. Случай ультразвуковой диагностики дивертикулита толстой кишки. / Васильченко С. А., Бурков С. Г., Гурова Н. Ю. и др. / Sonoace-ultrasound — 2010 — № 20 — Стр. 49–54.*
5. *М. А. Осадчук, А. А. Свистунов. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: эпидемия XXI века. Гастроэнтерология. 2014. Спецвыпуск № 1, Стр. 10–16.*
6. *М. Д. Ардатская. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: решенные и нерешенные вопросы. Медицинский совет. 2017 — № 15.— с. 68–72.*
7. *Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Учебное пособие для врачей. Маев И. В., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н., Лебедева Е. Г., Баева Т. А. 2015–23 стр.*
8. *FR Ponziani, MA Zocco, F D'Aversa, M Pompili, A Gasbarrini. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. World Journal of Gastroenterology 23 (25), 4491–4499.*
9. *Stallinger S., Eller N., Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease // Wien. Klin. Wochenschr. 2014. Vol. 126. № 1–2. P. 9–14.*
10. *Lanas A. et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: A proof-of-concept study. Digestive and Liver Disease, 45, 2: 104–109.*
11. *Carmelo Scarpignato, G Barbara, A. Iriarte Lanas, Lisa L. Strate. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. Therapeutic advances in gastroenterology — 2018.— Vol. 11: 1–21.*
12. *K. Adamberg, K. Kolk, M. Jaagura, R. Vilu. The composition and metabolism of faecal microbiota is specifically modulated by different dietary polysaccharides and mucin: an isothermal microcalorimetry study. Benef Microb 9 (1): 21–34.*
13. *Bianchi M. et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximinin the management of uncomplicated diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 902–910.*
14. *Drago-Serrano M. E. Lactoferrin: Balancing Ups and Downs of Inflammation Due to Microbial Infections / M. E. Drago-Serrano, R. Campos-Rodríguez, J. C. Carrero, M. de la Garza // Int. J. Mol. Sci.— 2017 Mar 1.— № 18 (3).— PII: E501.— DOI: 10.3390/ijms18030501.*
15. *Mayeur S, Spahis S, Pouliot Y, Levy E. Lactoferrin, a pleiotropic protein in health and disease. Antioxid Redox Signal (2016) 24: 813–36. DOI: 10.1089/ars.2015.6458.*
16. *Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. Int J Mol Sci. 2017. Sep 15; 18 (9).*
17. *Saeed F., Pasha I., Anjum F. M., Sultan M. T., 2011, Arabinoxylans and arabinogalactans: a comprehensive treatise, Crit Rev Food Sci Nutr 51 (5), 467–476.*
18. *Terpend, K., Possemiers, S., Daguet, D., & Marzorati, M. Arabinogalactan and fructo-oligosaccharides have a different fermentation profile in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®). Environmental Microbiology Reports.— 2013.— 5 (4) — 595–603.*
19. *Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2007; 13 (2): 264–269. DOI: 10.3748/wjg.v13.i2.264.*

Для цитирования. Орлова Н. В., Луканин Д. В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. Нерешенные вопросы // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 26–31.

Праздник медицинской науки

Международный конгресс «Человек и лекарство» стал настоящим праздником науки для медицинского сообщества. Вот семь фактов об этом мероприятии.

1. Конгресс проходит каждый год в апреле в Москве, в Международном центре торговли. Он собирает более 7 тысяч врачей разных специальностей, представителей фармацевтических компаний, ученых из России и зарубежья, студентов медицинских вузов, лучшие фармацевтические компании из России, Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Сербии, Узбекистана, Украины, Эстонии, Японии.
2. На конгрессе врачи получают информацию о новых препаратах, технологиях, передовых тенденциях в медицине. Любой медработник найдет для себя нужные практики и знакомства. Главное отличие конгресса «Человек и лекарство» — многопрофильность и открытость. Нет ни одной отрасли в медицине, которую он не охватил бы. Названия саммитов, лекций, совещаний, школ практикующих врачей говорят за себя: «Гастро-саммит» и «Кардио-саммит»; совещания профильных комиссий по специальностям «терапия», «профилактическая медицина», «санаторно-курортное лечение»; школы для практикующих врачей по специальностям «внутренние болезни», «стоматология», «кардиология», «клиническая фармакология» и «догоспитальная педиатрия».
3. На конгрессе проводятся многочисленные заседания в разных форматах. Скучать не приходится всем участникам. Например, в этом году было прочитано 628 лекций, среди них шесть лекций главных внештатных специалистов Минздрава России. Другие формы работы — клинические разборы, заседания дискуссионных клубов, совещания профильных комиссий, симпозиумы, специальные научные мероприятия…
4. Каждый врач и фармацевт может получить 12 зачетных единиц в рамках непрерывного медицинского образования — конгресс аккредитован экспертным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.
5. Молодые специалисты могут выступить с научными достижениями — это шанс заявить о себе, изменить судьбу. На конгресс ежегодного приезжают ведущие эксперты в области медицины, которые ищут молодых активных людей. В рамках мероприятия проходят съезд молодых терапевтов, конкурс молодых ученых, а для студентов медицинских вузов — Всероссийская олимпиада, победа в которой может обеспечить будущему врачу бесплатную ординатуру или даже трудоустройство.
6. На конгрессе вы получаете подборку важной документации. Кроме официального «Портфеля участника», в который входят научная программа конгресса, тезисы докладов, каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, на экспозиции фармацевтических компаний и специализированных изданий можно подобрать необходимую литературу.
7. Участники имеют возможность заявить о себе на всю страну, рассказать о научных разработках и достижениях — работа конгресса 4 дня транслируется в прямом эфире по шести автономным видеопотокам. Проводятся прямые трансляции научных симпозиумов. Работу конгресса также освещают съемочные группы ВГТРК «Россия 1, РИА Новости, мультимедийного информационного центра Известия», информационного агентства ТАСС, телеканалов «Общественное телевидение России» и «Первое федеральное интернет-телевидение», радиостанции «Эхо Москвы», агентства новостей «Москва», «Компании развития общественных связей», Российской медиакомпании «Актион».

Готовиться к предстоящему конгрессу «Человек и лекарство» необходимо уже сейчас. Станьте участником и посещайте все мероприятия, участвуйте во Всероссийском конкурсе врачей, в конкурсах молодых терапевтов и молодых ученых, во Всероссийской студенческой олимпиаде».

Подробности об участии — на сайте *www.chelovekilekarstvo.ru*. Там же вы найдете информацию о прошедших конгрессах, научные программы, статьи и видеосюжеты о мероприятии.

Организаторы: Министерство здравоохранения РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Национальное общество усовершенствования врачей имени С. П. Боткина.

Очередной конгресс «Человек и лекарство — 2020» пройдет с 9 по 12 апреля 2020 года в Международном центре торговли (г. Москва).

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-32–34

Место бисопролола в лечении артериальной гипертонии у беременных

Р.И. Стрюк, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета, декан лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Bisoprolol in treatment of arterial hypertension in pregnant women

R.I. Stryuk

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

У беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертонии препаратами выбора со второго триместра беременности могут быть высокоселективные бета-адреноблокаторы. Препараты этой группы по классификации безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) относятся к категории С. Их назначение отвечает принципу «риск — польза». Одним из высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы является бисопролол. Вместе с тем для раннего выявления возможного отрицательного воздействия бета-адреноблокаторов на плод (новорожденного), вероятность возникновения которого крайне низка, целесообразно мониторировать жизненно важные функции плода (новорожденного), уровень гликемии.

Ключевые слова: ***бета-адреноблокаторы, бисопролол, беременность, артериальная гипертония, безопасность плода.***

Summary

In pregnant women with different clinical options for arterial hypertension, highly selective beta-blockers may be the drugs of choice from the second trimester of pregnancy. The drugs of this group according to the FDA (US Food and Drug Administration) are classified as category C. Their purpose corresponds to the principle of risks and benefits. One of the highly effective and safe drugs in this group is bisoprolol. However, for early detection of the possible negative effects of beta-blockers on the fetus (a newborn), the probability of occurrence of which is extremely low, it is advisable to monitor the vital functions of the fetus (a newborn), the level of glycemia.

Key words: ***beta-blockers, bisoprolol, pregnancy, arterial hypertension, fetal safety.***

Артериальная гипертония (АГ) у беременных является одной из важнейших социально-медицинских проблем не только в связи с ее высокой распространенностью, но и со значительной частотой осложнений со стороны матери и плода. Результаты анализа обсервационного наблюдательного исследования — регистр беременных БЕРЕГ, проведенного в одном из крупных перинатальных центров центрального региона России, показали, что различные клинические варианты АГ, включая гипертоническую болезнь, диагностированную до беременности (хроническая АГ — ХАГ), преэклампсию (ПЭ) и гестационную АГ, встречались в 14% случаев, что сопоставимо с данными из Западной Европы [1, 2]. Мероприятия, проводимые на государственном уровне, в частности строительство сети перинатальных центров и формирование трехуровневой системы охраны материнства и детства, совершенствование системы ведения беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с АГ на этапах прегравидарной подготовки, в течение гестации, в родах и послеродовом периодах, способствовали значительному снижению заболеваемости гипертензивными нарушениями, частота которых, по данным Росстата, в 2017 году в Российской Федерации составила 8,11% среди закончивших беременность, что в 2,6 раза меньше по сравнению с показателями 2013 года (21,4%) [3].

Важную роль в снижении фатальных осложнений, материнской, фетальной и неонатальной смертности отводят адекватной антигипертензивной терапии (АГТ), хотя ее польза и риск у пациенток с легкой и умеренной АГ (систолическое АД 140–169 мм рт. ст. и диастолическое АД 90–109 мм рт. ст.) продолжают дискутироваться. Однако выводы, полученные на основании данных мета-анализов, продемонстрировали целесообразность назначения АГТ беременным с АГ прежде всего для профилактики развития тяжелой АГ. Так, анализ эффективности АГТ у беременных с легкой и умеренной АГ (всего 46 исследований, 4282 женщины) и 28 исследований (3200 женщин) показал, что назначение одного или более АГП приводило к снижению в два раза риска развития тяжелой АГ (19 исследований, 2409 женщин; относительный риск [ОР] = 0,50; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: от 0,41 до 0,61; различия рисков [РР] = –0,10 [от –0,12 до –0,07]) [4]. В мета-анализе 2018 года оценивались исходы для матери и плода в 63 рандомизированных исследованиях, в которых пациентки с легкой и средней степенью тяжести АГ во время беременности получали АГТ, в сравнении с аналогичными пациентками без лечения. Использование АГТ привело к снижению частоты развития тяжелой АГ на 40–60% и уменьшило потребность в дополнительных АГП на 40–65%. Авторы данного

мета-анализа сделали вывод, что в то же время АГТ не привела к значительному снижению уровня фетальной и неонатальной смертности, числа случаев преждевременных родов, развития ПЭ или отслойки плаценты [5]. Аналогичные данные были получены в другом мета-анализе (15 исследований), в котором оценивали эффективность АГТ в сравнении с плацебо или с отсутствием терапии у беременных с ХАГ. Исследователи продемонстрировали, что АГТ снизила частоту возникновения тяжелой АГ (ОР = 0,33; 95% ДИ: 0,19–0,56), но частота развития ПЭ, масса тела новорожденного, мертворождение (или неонатальная смертность) и недоношенность в этих группах не различались [6].

В настоящее время общепризнано и отражено в рекомендациях по лечению АГ у беременных, что АГТ следует назначать беременным с ХАГ при АД выше 150 / 95 мм рт. ст. при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, при ХАГ с поражением органов-мишеней и (или) ассоциированными клиническими состояниями, ПЭ и ГАГ — при АД более 140 / 90 мм рт. ст. [7]. Выбор лекарственного препарата у этой категории пациенток требует взвешенного подхода не только в оценке уровня АД, но и оценке его безопасности для плода. Среди широкого спектра АГП у беременных с АГ, согласно критериям FDA, рекомендовано применение только тех лекарственных средств, у которых либо отсутствуют данные по наличию неблагоприятных эффектов на плод (категория В), либо ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный его риск для плода (у животных выявлены побочные эффекты, но у людей исследований недостаточно) — категория С [8]. К категории С, в частности, относятся высокоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ), преимущественно воздействующие на β_1-адренорецепторы сердца и в меньшей степени на β_2-адренорецепторы сосудов. Селективность БАБ и степень их влияния на рецепторы сосудов имеют важное клиническое значение. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2- и β_1-адренорецепторы) у атенолола равна 1 : 35, у метопролола — 1 : 20, у бисопролола — 1 : 75, в то время как у неселективного пропранолола индекс кардиоселективности равен 1 : 1,8. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α-адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2-адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2-адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α-адренорецепторы. Блокируя β_1-адренорецепторы сердца, уменьшая стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, БАБ снижают внутриклеточный ток ионов кальция, урежают частоту сердечных сокращений, угнетают проводимость, снижают сократимость миокарда. Таким образом, чем меньше кардиоселективность БАБ, тем в большей степени заблокированы β_2-адренорецепторы, и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления, в том числе в системе «мать — плацента — плод». С повышением периферического сосудистого сопротивления связывают не только неблагоприятные метаболические эффекты БАБ, но и возможность индукции преждевременной родовой деятельности, снижение массы тела новорожденного, в связи с этим БАБ рекомендуют назначать со второго триместра беременности и мониторировать состояние плода и новорожденного с целью ранней диагностики брадикардии, гипогликемии, апноэ и метаболических расстройств, частота которых низкая и, как считают исследователи, характерна только для низкоселективного атенолола и неселективного пропранолола. Вместе с тем результаты мета-анализа клинических исследований по применению БАБ у беременных с АГ позволили сделать вывод, что задержка развития плода обусловлена не эффектом БАБ, а чрезмерным снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом [9]. В последнее время появились сообщения, позволяющие рассматривать возможность применения высокоселективных БАБ в случае неэффективности или непереносимости метилдопы (категория В) беременным с АГ с первого триместра беременности. В систематическом обзоре 13 популяционных исследований «случай — контроль» или когортных исследований, посвященных риску рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР), связанными с воздействием перорального БАБ в первом триместре, по сравнению с отсутствием его воздействия, не было общего увеличения основных ВПР (ОШ = 0,90; 95% ДИ: 0,91–1,10), но наблюдались ассоциации с некоторыми органоспецифическими пороками развития: сердечно-сосудистыми дефектами (ОШ = 2,01; 95% ДИ: 1,18–3,42; четыре исследования), расщелинами губы или неба (ОШ = 3,11; 95% ДИ: 1,79–5,43; два исследования) и дефектами нервной трубки (ОШ = 3,56; 95% ДИ: 1,19–10,67; два исследования) [10]. Результаты когортного исследования, в котором оценивали возможное воздействие БАБ на частоту рождения детей с такими ВПР, как пороки сердца, расщелины губы или неба и пороки развития центральной нервной системы у пациенток, принимающих БАБ в первом триместре беременности, были идентичны предыдущему цитируемому мета-анализу. В данное исследование были включены 3577 беременных с АГ в северной когорте и 14900 беременных с АГ в США, из которых 682 (19,1%) и 1668 (11,2%) соответственно принимали БАБ в первом триместре. Совокупный скорректированный относительный риск и разница риска на тысячу человек, подвергшихся воздействию (RD 1000) БАБ, составили 1,07 (95% ДИ: 0,89–1,30) и 3,0 (ДИ: –6,6–12,6) соответственно для любого серьезного порока развития; 1,12 (ДИ: от 0,83 до 1,51) и 2,1 (ДИ: от –4,3 до 8,4) для любого порока сердца; и 1,97 (ДИ: от 0,74 до 5,25) и 1,0 (ДИ: от –0,9 до 3,0) для рас-

щелины губы или неба. Для пороков развития ЦНС скорректированный ОР был равен 1,37 (ДИ: от 0,58 до 3,25), а RD 1000 была равна 1,0 (ДИ: от –2,0 до 4,0) (основываясь только на данных когорты США). Выводы исследования: использование БАБ в первом триместре не связано с большим увеличением риска общих пороков развития или пороков развития сердца [11].

В случае выбора БАБ для лечения АГ в период беременности предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ бисопрололу и метапрололу [7]. Достоинствами бисопролола являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что делает достаточным однократный прием препарата в день и тем самым обеспечиваются удобство приема лекарства и высокая приверженность лечению. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата. За счет избирательной блокады β_1-адренорецепторов бисопрололом в терапевтических дозах (при увеличении доз селективность БАБ утрачивается) препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, миометрия, периферических артерий, углеводный и липидный обмены, не вызывает задержку жидкости в организме и, что крайне важно, не оказывает прямого цитотоксического, мутагенного и тератогенного действия [12]. Двойной путь выведения бисопролола позволяет назначать его пациентам с нарушениями почечной или печеночной функции. В случае низкой эффективности монотерапии бисопрололом его хорошо комбинировать с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, в частности с нифедипином, с медленным высвобождением активного вещества, что проявляется хорошим гипотензивным эффектом, и такая комбинация способствует пролонгированию беременности, профилактирует развитие неблагоприятных перинатальных исходов и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного [13, 14]. Имеются данные по клинической эффективности применения фиксированной комбинации бисопролола с низкими дозами гидрохлортиазида (Лодоз) у беременных с ХАГ и ГАГ [15]. Необходимо подчеркнуть еще раз, что вопросы безопасности любого лекарственного средства, в том числе БАБ, у беременных имеют огромное значение и любая информация о возможном неблагоприятном воздействии препарата на состояние плода (новорожденного) или течение гестационного периода должна быть тщательно проверена и проанализирована. В настоящее время на фармацевтическом рынке широко представлены дженерические препараты, некоторые из которых прошли экспертизу на терапевтическую и биоэквивалентность, но данные по безопасности их во время беременности отсутствуют, в связи с этим данной категории пациенток необходимо назначать только оригинальные препараты,

Таким образом, у беременных с АГ препаратами выбора могут быть высокоселективные БАБ, показавшие эффективность и безопасность при различных клинических вариантах АГ. Однако с целью минимизации возможного отрицательного влияния на плод препараты этой группы предпочтительнее назначать со второго триместра беременности.

Список литературы

1. *Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Бернс С. А., Баркова Е. Л., Иванова Е. Ю., Гомова Т. А. Артериальная гипертония как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов — анализ регистра беременных БЕРЕГ. Кардиологический вестник. 2018; 13 (1): 16–22. doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181316–22.*
2. *James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. Heart. 2004; 90: 1499–504. dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.035444.*
3. *Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб. / Росстат.— Р76 М., 2018–694 с.*
4. *Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD 002252. DOI: 10.1002/14651858.CD 002252. pub2.*
5. *Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 10: CD 002252. Epub 2018 Oct 1. DOI: 10.1002/14651858.CD 002252.pub4.*
6. *Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017; 6 (5) Epub 2017 May 17. DOI: 10.1161/JAHA.117.005526.*
7. *Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018: Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (3): 91–134. doi.org/10.15829/1560–4071–2018–3–91–134.*
8. *Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Obstet Med. 2009 Jun; 2 (2): 89. DOI: 10.1258/om.2009.090002.*
9. *von Dadelszen P., Magee L. A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2002. Vol. 24 (12). P. 941–945. PMID: 12464992.*
10. *Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, Hoban RA. The risk of congenital malformations associated with exposure toβ-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. Hypertension. 2013; 62 (2): 375. Epub 2013 Jun 10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833.*
11. *Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H. β-Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. Ann Intern Med. 2018;169(10):665. Epub 2018 Oct 16. DOI: 10.7326/M18–0338. Epub 2018 Oct 16.*
12. *Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2005.*
13. *Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Немировский В. Б., Павлова Л. Н., Бухонкина Ю. М. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии нифекардом XL и бисопрололом беременных с артериальной гипертонией. Кардиология. 2008; 4; 41–44.*
14. *Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Немировский В. Б., Павлова Л. Н., Бухонкина Ю. М. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертонией, корригированной пролонгированным нифедипином и бисопрололом. Атмосфера (Новости кардиологии). 2012; 1; 15–19.*
15. *Манухин И. Б., Маркова Е. В., Маркова Л. И., Стрюк Р. И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертонией и гестозом // Кардиология.— 2012.— № 1.— С. 32–38.*

Для цитирования. Стрюк Р. И. Место бисопролола в лечении артериальной гипертонии у беременных. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 32–34.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-35–41

Дифференциальная диагностика и лечение отеков нижних конечностей

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Differential diagnosis and treatment of edema of lower extremities

N. V. Orlova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье даются определение, классификация и механизмы развития отеков (повышение гидростатического давления, повышение проницаемости капилляров, снижение коллоидного осмотического давления). Рассматриваются основные заболевания, сопровождающиеся отечным синдромом, приводятся алгоритмы диагностического поиска. Отдельно обсуждаются клиника и лечение отеков нижних конечностей вследствие лимфатической и венозной недостаточности. Приводятся данные клинического исследования эффективности препаратов на основе диосмина и гесперидина при лечении хронической венозной недостаточности.

Ключевые слова: ***отеки, алгоритм диагностического поиска, хроническая венозная недостаточность, лечение, диосмин, гесперидин.***

Summary

The article gives a definition, classification and mechanisms for the development of edema (increased hydrostatic pressure, increased capillary permeability, decreased colloidal osmotic pressure). The main diseases accompanied by edematous syndrome are considered, diagnostic search algorithms are given. The clinic and treatment of edema of the lower extremities due to lymphatic and venous insufficiency are separately discussed. The data of a clinical study of the effectiveness of drugs based on diosmin and hesperidin in the treatment of chronic venous insufficiency are presented.

Key words: ***edema, diagnostic search algorithm, chronic venous insufficiency, treatment, diosmin, hesperidin.***

Отеки являются распространенным симптомом в клинической практике, выявляются при многих системных заболеваниях, а также могут носить местный характер. При различных клинических состояниях патогенез развития отеков может иметь свою специфику, однако отмечаются и схожие механизмы их возникновения. Важность значения отеков в диагностике и прогнозе заболеваний, а также необходимость применения специфических методов лечения определили необходимость выделения отечного синдрома.

Отеки — это избыточное накопление жидкости в тканях и серозных полостях организма, проявляющееся изменениями их объема и других физических свойств (тургор, эластичность и др.), нарушением функции тканей и органов. Отеки являются самостоятельным клиническим синдромом, требующим, наряду с терапией основного заболевания, специального лечения.

Патологическое увеличение содержания жидкости не во всех случаях можно выявить визуально и с помощью пальпации. Во внеклеточных пространствах жидкость может накапливаться, не вызывая видимых проявлений. В таких случаях говорят о скрытых отеках или о задержке жидкости. Этот вид отеков можно определить косвенными методами: измерением веса тела, определением количества потребляемой и выделяемой жидкости, наблюдением за действием мочегонных препаратов, измерением внеклеточного пространства. В настоящее время для оценки задержки жидкости в организме применяют биоимпедансметрию.

Существует несколько классификаций отеков. Различают *врожденные* и *приобретенные* отеки. Врожденные отеки встречаются редко. К ним относятся два вида:

- синдром Шридде или врожденная общая водянка новорожденных — гемолитическая болезнь, связанная с несовместимостью групп крови. Новорожденные обычно погибают в первые 1–2 дня;
- наследственный хронический отек Нонне-Мейге-Милроя — врожденный лимфатический отек, в возникновении которого главную роль играет неполноценность вен и лимфатических сосудов.

Все остальные виды отеков являются приобретенными.

Выделяют *местные* и *общие* (генерализованные) отеки. Примерами местных отеков являются воспалительные ангионевротические отеки, отеки в результате местного нарушения кровообращения. Генерализованные отеки — отеки вследствие заболеваний почек, сердца и других органов и систем. Генерализованный отек, хотя он и распространяется на всю поверхность тела, в определенных местах может быть более выраженным. Так, при заболеваниях почек генерализованный отек в первую очередь появляется в более рыхлой соединительной ткани, например в области век; у больных с недостаточность кровообращения генерализованные отеки располагаются соответственно гидростатическому давлению — на нижних конечностях.

Рассматривают *симметричные* и *асимметричные* отеки. Примером асимметричного отека является отек при нарушении проходимости в нижней полой вене, а симметричного — отек на нижних конечностях при недостаточности кровообращения.

Различают *воспалительный* и *невоспалительный* отеки. Воспалительный отек характеризуется тремя основными симптомами: краснотой, жаром и болью.

Патогенетически выделяют следующие механизмы отеков [1].

1. *Повышение гидравлического давления в венах и венозных капиллярах:*
- при местно обусловленном застое, варикозном расширении вен, тромбофлебите;
- при гемодинамической сердечной недостаточности;
- при хроническом наследственном отеке;
- при приеме отдельных препаратов (блокаторы кальциевых каналов, периферические вазодилататоры [апрессин], цилостазол, эстрогены, прогестероны, нестероидные противовоспалительные препараты, гипогликемические [авандия]).

2. *Снижение коллоидного онкотического давления плазменных белков в результате гипопротеинемии или гипоальбуминемии:*
- отеки при нефрозах;
- отеки при заболеваниях печени;
- энтеропатии;
- болезнь Крона;
- голодные отеки (алиментарно-дистрофические);
- кахектические отеки.

3. *Повышение концентрации электролитов:*
- при диффузном геморрагическом нефрите;
- недостаточность кровообращения при нарушенном выделении NaCl;
- при передозировках стероидов;
- при вторичном иперальдостеронизме.

4. *Повышение проницаемости капилляров:*
- нефритические отеки;
- аллергические отеки (Квинке);
- отеки при неврологических заболеваниях;
- отеки при отморожении;
- энтеропатии;
- воспаление;
- системные аутоиммунные (волчанка, васкулит).

5. *Нарушение состояния лимфатических сосудов, через которые частично совершается отток межтканевой жидкости.*
- слоновость при филяриозе;
- отеки при неспецифических лимфангоитах;
- отеки при аномалиях в расположении лимфатических сосудов.

6. *Тканевой фактор* рассматривают как фактор, поддерживающий образование отека. Так, при алкалозе склонность к отекам усиливается, а при ацидозе — снижается. Также имеет значение повышение онкотического давления тканевых белков. Примеры:
- отеки при недостаточности кровообращения;
- липедема.

Отеки являются распространенной жалобой, поскольку они хорошо заметны и расцениваются как проявление заболевания, а также вызывают беспокойство с косметической точки зрения и приносят бытовые неудобства: необходимость сменить обувь в вечерние часы, снять кольца с рук, расслабить ремень брюк. За счет отеков может быть быстрая прибавка в весе, лицо теряет привлекательность, что служит причиной обращения пациента к врачу.

Часто у больного с отеками диагноз ставится уже на основании анамнеза. При постановке диагноза важно учитывать имеющиеся изменения со стороны сердца, почек, печени, признаки других заболеваний, протекающих с генерализованными отеками. Исходя из анамнеза, можно дифференцировать местные отеки. Внезапное начало, частое сочетание с предрасполагающими факторами (например хирургическое вмешательство, перелом конечностей или застойная сердечная недостаточность), частое возникновение болей и болезненности при пальпации в пораженной конечности свидетельствуют об остром тромбозе глубоких вен. Семейный, социальный и профессиональный анамнез имеет относительно небольшую диагностическую ценность у больного с отеками, хотя гиподинамия и вынужденное сидение или стояние являются отягощающим фактором при хронической венозной недостаточности [2]. Сбор лекарственного анамнеза позволяет выявить прием препаратов, вызывающих задержку жидкости. В этот процесс могут быть вовлечены различные механизмы, но обычно отеки, являющиеся побочным действием лекарственных препаратов, являются результатом задержки соли и воды или изменений проницаемости капилляров.

Различные виды отеков имеют свои клинические особенности, позволяющие провести дифференциальную диагностику,

Печеночные отеки проявляются асцитом, вызванным портальной гипертензией. Отеки на конечностях появляются лишь в поздних стадиях заболевания. Диагноз ставится на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра (артериальные сосудистые звездочки, желтуха), пальпируемых увеличенных печени и селезенки, определении асцитической жидкости, повышения печеночных проб, гипальбуминемии, снижения расщепления адиуретина, гиперальдостеронизма.

Отеки при сердечной недостаточности развиваются по месту влияния гидростатического давления, локализуются симметрично на обеих конечностях, степень выраженности будет обусловлена компенсацией основного заболевания. В горизонтальном положении отечность уменьшается за счет перераспределения жидкости. Отеки также уменьшаются на фоне приема мочегонных и сердечных гликозидов. Сопровождаются жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы, дополнительные обследования подтверждают заболевание сердца и стадию сердечной декомпенсации.

Причиной отеков на лице может быть почечная недостаточность, при тяжелой степени отек становится генерализованным. Отек сопровождается бледностью кожных покровов за счет спазма артериол и анемии. Определяющее значение имеют результаты анализов крови и мочи больного. Нефротический синдром сопровождается гипопротеинемией и протеинурией.

Отек лица может быть признаком воспалительного процесса (нос, губы, полость рта, паротит). Отек Квинке часто также имеет локализацию на лице, однако часто бывает асим-

метричным, сопровождается эозинофилией и по времени возникновения имеет связь с воздействием аллергена.

При гипофункции щитовидной железы отеки располагаются преимущественно в отлогих участках тела. При надавливании пальцем в области отека ямки не остается. Недостаточность функции щитовидной железы часто встречается после струмэктомии. Больных беспокоят жалобы на недомогание, утомляемость, увеличение веса, зябкость, сухость кожи. Определяются изменения на ЭКГ: низкий вольтаж со сглаженным зубцом Т, удлиненный интервал Q–T. Для диагностики заболеваний щитовидной железы определяют уровень гормонов щитовидной железы и альбумина в сыворотке крови, проводят УЗИ щитовидной железы.

При энтеропатиях происходит потеря белка через кишечную стенку в результате различных заболеваний (множественные язвы, опухоли, кровотечения, состояния после резекции желудка, целиакия, спру, аллергические гастроэнтеропатии и др.). О возможности энтеропатии следует думать в каждом случае гипопротеинемии, которую нельзя объяснить ни болезнью почек, ни поражением печени. Тот же механизм возникновения имеет место и при длительном белковом голодании. При внешнем осмотре у таких больных выявляются хейлоз, покраснение языка и кахексия.

Идиопатические отеки обычно носят преходящий характер, нередко бывают генерализованными, поэтому до постановки этого диагноза должны быть исключены другие типы отеков. Такие отеки возникают чаще у женщин в возрасте до 40 лет, а также типичны в период менархе. Часто бывают на конечностях, но встречаются и на лице, в области век, резистентны к приему диуретиков [4].

Поскольку в основе отеков могут быть разнообразные факторы, обследование для выявления причин отеков предполагает применение многих лабораторных и диагностических методов. Для дифференциальной диагностики большое значение имеет рациональная последовательность проводимых исследований, которая позволяет сократить время и экономические затраты на диагностику.

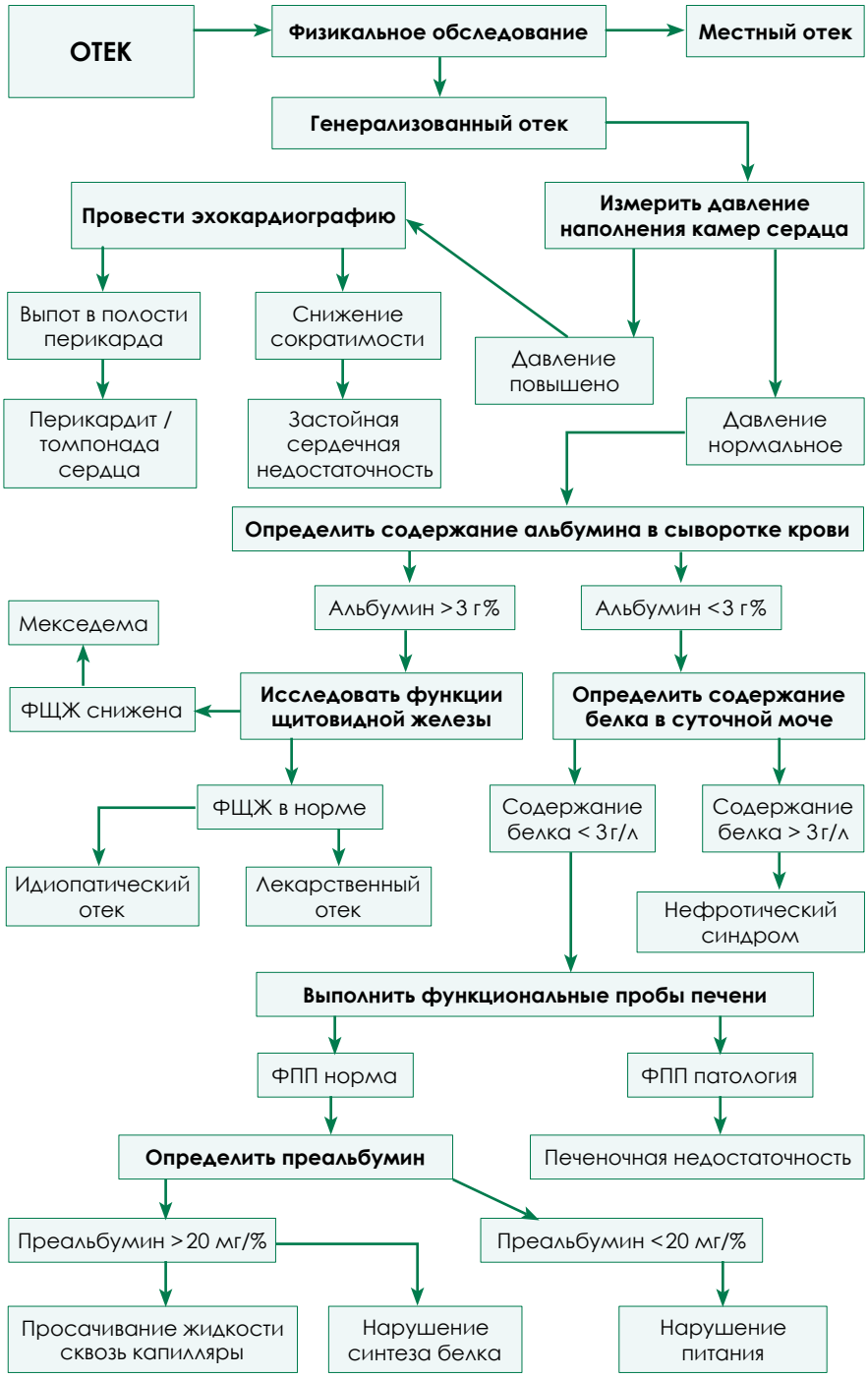


Рисунок 1. Схема диагностического поиска при генерализованных отеках.

Примером диагностического поиска при отечном синдроме является схема, предложенная Р. Хеглином (рис. 1) [3].

Как видно из схемы, большое диагностическое значение имеет определение давления наполнения камер сердца. При повышенном давлении двухмерная эхокардиография позволяет дифференцировать недостаточность желудочков за счет нарушения сократимости от недостаточности, развившейся вследствие заболевания перикарда. На двухмерной эхограмме определяются снижение функции желудочков и утолщение листков перикарда или наличие жидкости между ними. Выявление при физикальном исследовании парадоксального пульса с амплитудой больше 10 мм рт. ст. или равенство давления в правом предсердии, диастолического давления в легочной артерии и давления заклинивания легочной артерии являются патогномоничными для томпонады сердца.

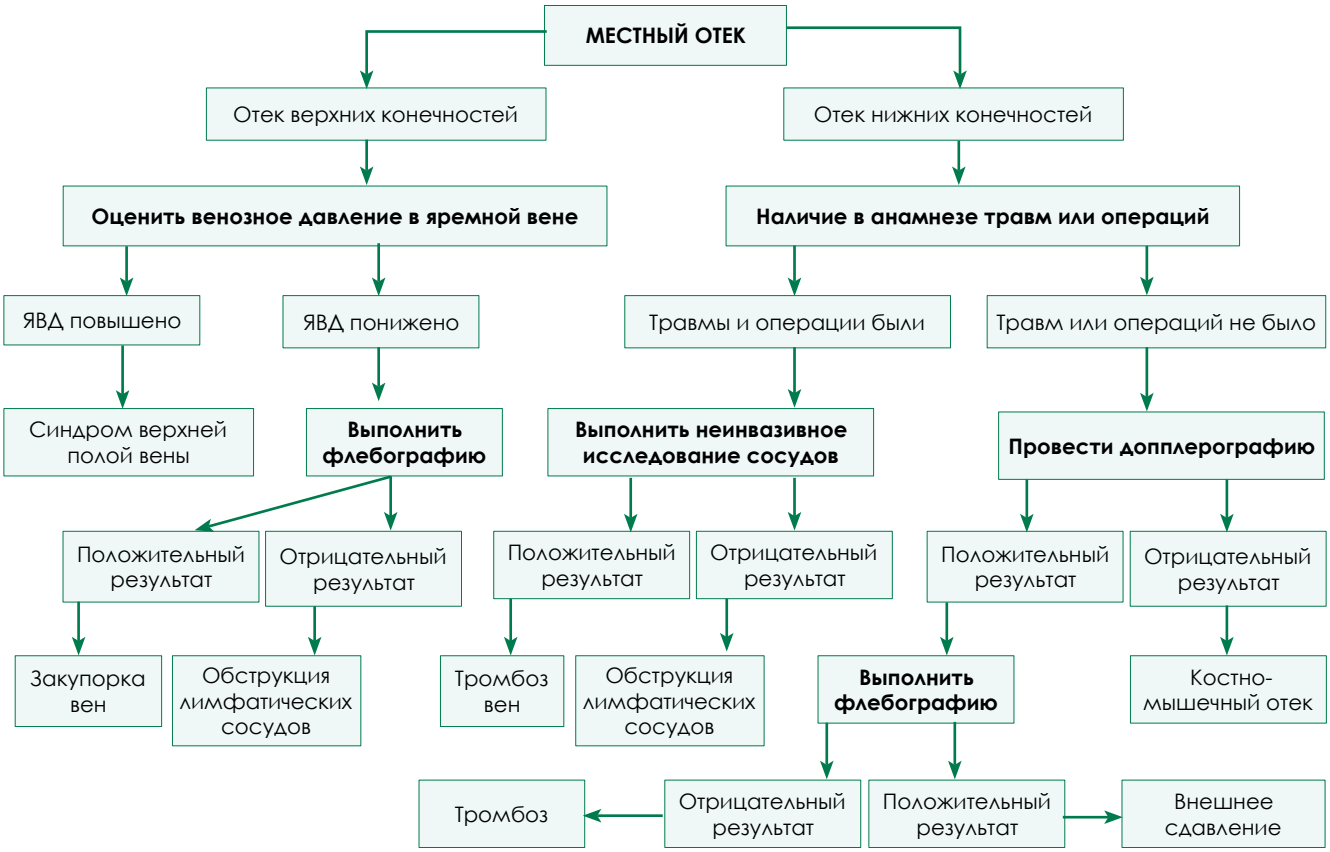


Рисунок 2. Схема диагностического поиска при местных отеках.

Различные виды местных отеков также имеют клинические особенности, позволяющие провести дифференциальную диагностику. Существенную роль в диагностике имеет осмотр отекшей конечности. Важно оценить локализацию, окраску отечной области (белая, красная, цианотичная). Так, при тромбофлебите отечная конечность будет иметь признаки воспаления — повышение температуры, болезненность и изменение цвета кожи. При осмотре также учитываются консистенция, скорость развития отека, температура отечной кожи, а также фиксирован отек или подвижен.

Внезапное возникновение отека на одной из нижних конечностей в большинстве случаев связано с тромбозом бедренной или подвздошной вен. Тромбоз этих вен часто возникает после родов или операций, а также при длительном постельном режиме. Тромбоз вен может наблюдаться при инфекционном заболевании (брюшной тиф), болезнях крови (лейкоз, полицитемия), кахексиях различной этиологии, может быть следствием сдавления опухолями малого таза или увеличенными лимфатическими узлами, причиной могут быть также опухоли ЖКТ и забрюшинного пространства. Если тромбоз распространяется на вены малого таза, то отек появляется на обеих конечностях и может сохраняться длительное время. При венозной обструкции кожа нередко окрашена и могут наблюдаться усиление поверхностного венозного рисунка или венозные звезды. В результате стаза возникает коричневатая пигментация. Отек при тромбозе нижней полой вены развивается быстро. Для него характерно также появление на коже живота расширенных венозных коллатералей. Отек может распространяться и на кожу живота. Причиной закупорки нижней полой вены могут быть забрюшинный лимфатический узел, опухоль, эхинококк. Если имеет место распространение тромбоза с нижних конечностей, то это сопровождается подъемом температуры, учащением пульса [6].

Статический отек наблюдается главным образом при плоскостопии, проявляется небольшим двухсторонним отеком влагалищ сухожилий, расположенных за лодыжками, и появляется при утомлении, после продолжительного стояния или ходьбы, в приподнятом положении выраженность отеков уменьшается. Надавливание на отечные ткани обычно не оставляет следов [5].

У пожилых женщин с ожирением на нижних конечностях может возникнуть липоэдема: нижние конечности бесформенные, толстые, кажутся отечными, часто можно видеть сосудистый рисунок, следы язв. При «жировых» отеках ткани имеют мягкую консистенцию, характерную для жировой ткани. При надавливании на кожу почти не остается следа от пальца, пальпация болезненна. Отеки жировой клетчатки всегда двухсторонние и не поражают ступни и пальцы ног. Отек обычно развивается не только на голени, но и захватывает бедро.

Ниже приводим схему диагностического поиска при подозрении на местные отеки, предложенную Р. Хеглином (рис. 2).

Одной из частых причин отеков нижних конечностей являются лимфатические отеки. Для лимфатических отеков характерны болезненность, прогрессирование и хронизация. Обструктивные лимфатические отеки чаще всего появ-

Таблица 2
Флеботропные средства

Химическое вещество	Активный компонент	Торговое название
Гамма-бензопироны (флавоноиды)	Диосмин, гесперидин, флавоевая кислота, очищенная микронизированная флавоноидная фракция (ОМФФ)	Флебодиа 600, Детралекс, Детравенол
Производные рутина	Рутозиды, гидроксирутозиды	Анавенол, Венорутон, Рутин, Троксевазин, Троксерутин
Сапонины	Эсцин, рутозиды	Анавенол, Аэсцин, Эскузан, Веноплант
Производные алкалоидов спорыньи	Дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин	Вазобрал
Синтетические вещества (комбинированные)	Трибенозид, гептаминол, кальция добезилат	Гливенол, Гинкор-форт, Доксиум

ляются после 40 лет. Лимфатические отеки нижних конечностей чаще бывают односторонними, отечность при лимфостазе плотная, при пальпации определяется утолщение кожи, за ночь отеки уменьшаются неполностью. Ознобы и лихорадка, особенно рецидивирующая, у больного с хроническими отеками конечности могут быть обусловлены воспалительным типом лимфатических отеков, при осмотре которых можно выявить признаки воспаления, лимфангита (красные и воспаленные лимфатические сосуды). Лимфатические отеки могут быть следствием хирургического вмешательства, приведшего к нарушению лимфооттока, лимфангиита, опухолей. Лимфедема может развиваться после ожогов, химиотерапии, после радиационного облучения, при оперативном удалении лимфоузлов. Выделяют четыре стадии вторичной лимфедемы.

Стадия 0. Преходящий малозаметный безболезненный лимфостаз, периодически самостоятельно проходящий. На этой стадии, как правило, пациенты за медицинской помощью не обращаются.

Стадия 1. Обратимый отек без соединительнотканных разрастаний. Отеки наиболее выражены в вечернее время, к утру проходят или значительно уменьшаются. При своевременно начатом лечении на данной стадии возможно предотвратить прогрессирование заболевания.

Стадия 2. Необратимый отек с разрастанием соединительной ткани. Кожа над отечной поверхностью плотная, пальпация болезненная, остается ямка от пальцев. На этой стадии требуется длительное комплексное лечение с применением лимфодренирующего массажа, бандажирования, эластичной компрессии.

Стадия 3. Необратимый отек, фиброз. Конечность бесформенная, возможно ограничение подвижности из-за контрактур и остеоартроза на фоне значительного утяжеления конечности.

Чрезвычайно сильное отечное набухание тканей одной, реже обеих конечностей наблюдается при семейном лимфатическом отеке (синдром Нонне-Милроя-Мейжа). Это состояние иногда сочетается с карликовостью, инфантилизмом, гипогенитализмом и другими пороками развития.

Лимфоангиография помогает выявить недостаточность клапанов, гипоплазию либо закупорку лимфатических сосудов, приводящих к первичным невоспалительным лимфатическим отекам. Лечение лимфедемы: устранение предрасполагающих факторов, диета, физиотерапевтическое лечение, специальная лечебная физкультура, ручной лимфодренажный массаж, использование специального бандажа, переменная пневмокомпрессия на аппаратах, компрессионное лечение в специальном трикотаже. Применяют медикаментозную терапию: солкосерил, троксовазин, флебопротекторы. При выраженных изменениях применяют хирургические методы лечения: наложение лимфовенозных и лимфонодовенозных анастомозов, кожно-пластическую операцию.

Наиболее частой причиной отеков нижних конечностей является хроническая венозная недостаточность. Хроническая венозная недостаточность имеет широкое распространение среди населения, достигая 30%, а в пожилом возрасте до 80%. Усталые, гудящие, ноющие ноги, чувство распирания голеней — эти симптомы у больных ХВН возникают во второй половине дня, достигают максимума к вечеру и полностью исчезают после ночного отдыха. С этими проблемами сталкиваются, по данным XIII Всемирного конгресса флебологов, около 35% трудоспособного населения и более 50% пенсионеров. А по данным Ассоциации флебологов России, в Москве с этой проблемой знакомы 67% работающего населения. Удивительный факт (к слову, это результаты программы ФАКТ — факторы риска хронической венозной недостаточности в практике терапевта): из всех больных, обратившихся к врачам по различным поводам, 76,7% мужчин и более 90% женщин имели вышеописанные жалобы. В основе патогенеза ХВН лежит повреждение венозной стенки в результате нарушения микроциркуляции и развития лейкоцитарной агрессии. Для уточнения диагноза пациентам проводят современные инструментальные методы обследования: ультразвуковую доплерографию, ультразвуковое ангиосканирование, плетизмографию, флеботонометрию, волюметрию, радионуклидную флебосцинтиграфию, рентгеноконтрастную флебографию, КТ с контрастированием вен. «Золотым стандартом» является контрастная флебография.

Лечение ХВН проводится хирургическими и медикаментозными методами, а также назначается немедикаментозное лечение, включающее ЛФК, физиотерапию, использование компрессионной терапии: применение разнообразных бандажей из эластичных и неэластичных бинтов; компрессионных изделий; аппаратных средств, создающих на поверхности тела человека давление, распростра-

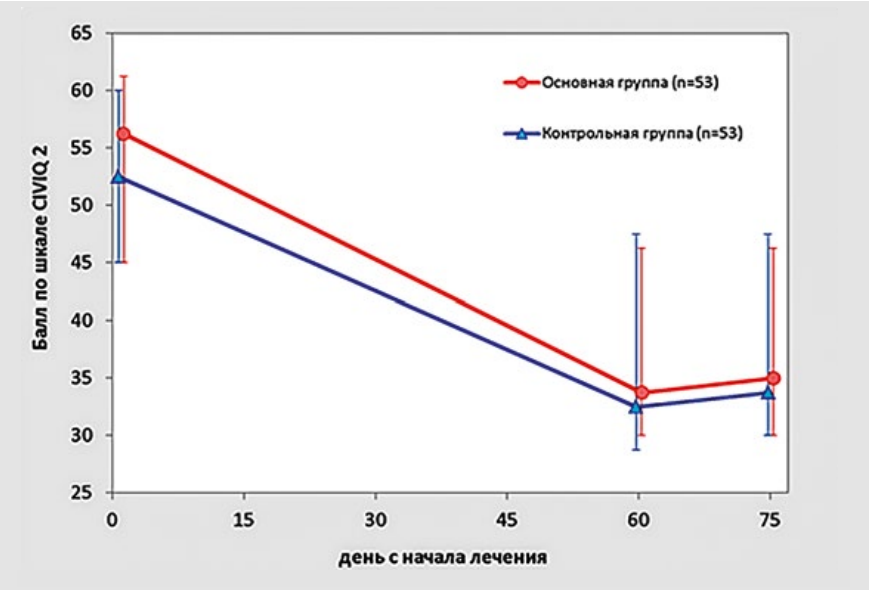


Рисунок 3. Изменение балла по стандартному опроснику CIVIQ 2.

няющееся на глубележащие органы и ткани, что приводит к развитию лечебного и (или) профилактического эффекта. Компрессионные методы лечения имеют ряд противопоказаний: хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей; тяжелые формы диабетической полинейропатии и ангиопатии; острый флеботромбоз с резко выраженными нарушениями оттока крови вследствие недостаточности коллатералей (синяя флегмазия) вплоть до восстановления достаточной пропускной способности венозного русла; трофические язвы невенозной этиологии; инфекции мягких тканей, септический флебит.

Медикаментозное лечение включает курсовой прием флеболимфотонизирующих препаратов (табл. 2).

На сегодняшний день наиболее эффективными флебопротекторами являются компоненты растительного происхождения: очищенная микронизированная флавоноидная фракция (ОМФФ). ОМФФ — это флеботропный и венопротекторный флавоноид, состоящий на 90 % из микронизированного диосмина и на 10 % — из флавоноидов, представленных гесперидином. Диосмин — это полусинтетическое активное соединение, которое добывают из флавоноида, присутствующего в кожуре цитрусовых. Диосмин оказывает комплексное флебопротективное действие: повышает тонус венозной стенки, повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивая их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление, улучшает микроциркуляцию, повышает резистентность стенки капилляров и уменьшает их проницаемость, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани.

Гесперидин — это вещество, принадлежащее к большой группе биофлавоноидов. Среди свойств гесперидина — антиоксидантное действие, способность восстанавливать повреждение ткани сосудов, повышение тонуса и эластичности сосудов, уменьшение растяжимости венозных стенок, снижение ломкости капилляров, улучшение деятельности лимфатической системы, снижение выраженности воспалительных реакций и др. В последние годы учеными активно изучается противораковое действие биофлавоноидов. Ангиопротективная эффективность гесперидина увеличивается, если он работает в комплексе с диосмином. При развитии отечного синдрома, при болевых ощущениях, тяжести в ногах, утомляемости икроножных мышц препаратами выбора являются эффективные комплексные препараты на основе ОМФФ Детралекс и Детравенол.

Анализ результатов клинических исследований по применению Детравенола у больных с ХВН подтверждает его эффективность и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату Детралекс. Было проведено проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование по оценке эффективности, безопасности и изучению побочных эффектов препарата Детравенол (ОМФФ) (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, производства ООО «Озон», Россия) и зарегистрированного в РФ препарата Детралекс® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, производства «Лабораторий Сервье индастри», Франция). В исследование были включены мужчины и женщины от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом «варикозная болезнь в системе большой подкожной вены» (ВБ БПВ), венозной недостаточностью нижних конечностей, с наличием хронической венозной недостаточности (ХВН) С3-класса по CEAP. Флеботропные препараты в течение 2 месяцев до включения в исследование никто из пациентов не принимал. По большинству клинических аспектов основного заболевания основная и контрольная группы пациентов на начало исследования статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Курс терапии в исследовании составил 60 дней, пациенты обеих групп принимали внутрь по 500 мг назначенного препарата два раза в день (1 000 мг ОМФФ в сутки): 53 пациента основной группы получали Детравенол, 53 пациента контрольной — Детралекс. Пациентам проводились измерение маллеолярного объема, ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса, оценка класса хронической венозной недостаточности по CEAP, оценка тяжести заболевания по клинической шкале VCSS и опроснику CIVIQ 2. В результате исследования были получены следующие статистически значимые ($p < 0,05$) изменения: снизилась отечность нижних конечностей — маллеолярный объем уменьшился в среднем на 4 %; суммарная оценка тяжести заболевания по клинической шкале VCSS снизилась в среднем на 50 %; субъективная оценка качества жиз-

ни повысилась — суммарный балл по стандартному опроснику CIVIQ 2 в среднем снизился на 40%. Данные опросника CIVIQ 2 показывают сохраняющуюся эффективность препаратов по окончании курса терапии (рис. 3).

На фоне приема Детравенола наблюдалась положительная динамика данных УЗДС: уменьшение диаметра общей бедренной вены при пробе Вальсальвы, рефлюкса глубоких вен обеих нижних конечностей, диаметра в ортостазе большой подкожной вены, диаметра в ортостазе суральных вен обеих нижних конечностей, диаметра основных перфорантов, контрактильность нижней полой вены увеличилась. По большинству регистрируемых параметров УЗДС, редукции маллеолярного объема, по вторичным показателям (клинической шкале тяжести заболевания VCSS, оценке качества жизни по стандартному опроснику CIVIQ 2) статистически значимое различие между основной и контрольной группами отсутствовало на всех визитах регистрации. Серьезных нежелательных явлений в обеих группах зарегистрировано не было. Таким образом, Детравенол в исследовании показал эффективность и безопасность, сопоставимые с Детралексом. При этом отечественный препарат Детравенол обладает значимым экономическим преимуществом для пациентов. При хронической венозной недостаточности Детравенол применяется в дозировке 1000 мг в сутки курсом от 2 до 12 месяцев. При необходимости, по рекомендации врача, курс может быть повторен. На фоне проводимого лечения уменьшается выраженность симптомов венозного застоя — интенсивности болей, тяжести, утомляемости, судорог, отеков.

Основу медикаментозной терапии хронической венозной недостаточности составляют флебопротекторы. В настоящее время в мире известны более 100 веноактивных препаратов. Данные клинических исследований подтверждают высокую эффективность и безопасность препарата Детравенол на основе ОМФФ в лечении отеков, обусловленных хронической венозной недостаточностью.

Список литературы

1. *Богачев В. Ю. Патогенез хронического венозного отека.— Флеболимфология.— 2009.— № 35.— с. 1–4.*
2. *Мишина И. Е. Дифференциальный диагноз при отечном синдроме в практике терапевта.— Consilium Medicum.— 2008.— т. 10.— № 11.— с. 109–114.*
3. *Хэгглин Р. // Дифференциальная диагностика внутренних болезней.— 1997.— 74 с.*
4. *Новицкий В. А. // Дифференциальная диагностика внутренних болезней и типичные диагностические ошибки врача-терапевта.— 2002.— 125 с.*
5. *Тейлор Р. Б. // Трудный диагноз. 1995.— 160 с.*
6. *Золотухин И. А. Дифференциальный диагноз. Что скрывается под маской отечного синдрома? Больной с отеком нижних конечностей на терапевтическом приеме.— Consilium Medicum.— 2005.— т. 7.— № 11.— с. 107–122.*
7. *О. В. Фионик, Н. А. Бубнова, С. В. Петров, А. Ю. Семенов, С. М. Грязев. Фармакотерапия лимфедемы. Справочник поликлинического врача.— 2007.— № 10. Стр. 24–32.*

Для цитирования. Орлова Н. В. Дифференциальная диагностика и лечение отеков нижних конечностей. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 35–41.

X ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

14-15 октября 2019

Отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Энтеральное и парентеральное питание
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

Оргкомитет конгресса
ДНКЦИБ ФМБА России
+7 (812) 347 6453; +7 (812) 234 9691
scs@niidi.ru, niidi@niidi.ru
www.niidi.ru

ICS INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7(812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-42–44

Роль стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии в экстремальных профессиях

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета[1]
А. Я. Старокожева, врач-кардиолог[2]
А. В. Тимощенко, соискатель кафедры факультетской терапии педиатрического факультета[1]

[1]ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[2]НУЗ «Научно-клинический центр ОАО „РЖД“, г. Москва

Role of stress in development of cardiovascular pathology in extreme professions

N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva, A. V. Timoshchenko
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Scientific and Clinical Centre of the Russian Railways Co.; Moscow, Russia

Резюме
Психоэмоциональный стресс является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертонию и ишемическую болезнь сердца. В развитии гипертензивных реакций на стресс участвуют нейрогуморальные механизмы. Выраженность стрессорных реакций зависит от стрессоустойчивости людей. Изучение стрессоустойчивости проводится в промышленных отраслях, связанных с воздействием профессионального психоэмоционального стресса. Исследования у машинистов локомотивов выявляют высокий уровень сердечно-сосудистой патологии. Стресс способствует снижению уровня витамина D. Дефицит витамина D способствует снижению стрессоустойчивости. Проведенные исследования среди машинистов локомотивов выявили высокое распространение дефицита витамина D, требующее медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: ***артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, психоэмоциональный стресс, машинисты локомотивов, витамин D.***

Summary
Psychoemotional stress is a risk factor for cardiovascular diseases, including arterial hypertension and coronary heart disease. Neurohumoral mechanisms are involved in the development of hypertensive reactions to stress. The severity of stress reactions depends on the stress resistance of people. The study of stress resistance is carried out in industrial sectors associated with the impact of professional psycho-emotional stress. Studies in locomotive drivers reveal a high level of cardiovascular disease. Stress helps to reduce vitamin D. Vitamin D deficiency helps reduce stress resistance. Studies conducted among locomotive drivers have revealed a high prevalence of vitamin D deficiency, requiring medical correction.

Key words: ***arterial hypertension, cardiovascular disease, psychoemotional stress, locomotive drivers, vitamin D.***

По статистическим данным зарубежных исследователей, до 70% заболеваний терапевтического профиля обусловлены эмоциональным стрессом. Наглядным примером является рост заболеваемости сердечно-сосудистой патологией в период 1990–1997 годов в России, связанный с экономической нестабильностью и резким снижением уровня жизни населения. С негативным влиянием воздействия стресса связывают развитие патологий нервной системы, ЖКТ, онкологические и эндокринные заболевания, однако лидером являются сердечно-сосудистые заболевания. Считают, что ежегодно более миллиона человек в Европе погибают от заболеваний ССЗ, ассоциированных с воздействием стресса. С негативным воздействием стресса связывают такие заболевания, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости. Часто под воздействием стресса развиваются критические состояние ССЗ: гипертонический криз и инсульты, инфаркт миокарда, аритмии [1]. Наряду с другими факторами риска ССЗ, такими как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, курение, выделяют воздействие стресса.

Международные рекомендации отдельно выделяют стрессиндуцированную артериальную гипертонию, возникающую под действием психологических стрессорных факторов. Одним из примеров реакции организма на стресс подъемом АД является гипертония «белого халата». В развитии гипертензивных реакций на стресс участвуют нейрогуморальные механизмы: симпато-адреналовая, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы [4]. В механизме формирования стрессиндуцированной артериальной гипертензии также участвуют воспалительные реакции. Под действием стрессорных гормонов происходят индукция острофазовых реакций, антиоксидантной системы, развитие эндотелиальной дисфункции. При хроническом стрессе длительная повышенная циркуляция гормонов стресса в крови может сопровождаться негативным действием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертонии.

Стимуляция гипоталамуса под воздействием стресса приводит к активации симпатической нервной системы, следствием чего является учащение частоты сердечных сокращений. Под воздействием стресса возможно развитие нарушений ритма сердца, обусловленных гиперадреналинемией, гипокалиемией, стресс-ишемией, что приводит к электрической нестабильности миокарда и нарушениям нейрогуморальной регуляции сердечного ритма [5]. Наиболее частые проявления нарушений ритма под воздействием стресса — тахисистолия, экстрасистолия, фибрилляции желудочков, синдром слабости СА-узла и др. На фоне психологического стресса наблюдаются изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые зависят от психотипа человека и связаны с уровнем вырабатываемого кортизола. При изучении стрессорных реакций было выделено понятие стрессоустойчивости, включающее индивидуальную способность организма противосто-

ять негативным воздействия стресса. Стрессоустойчивость зависит от личностных качеств: силы воли, эмоциональной и физической устойчивости. На эти параметры оказывают влияние как наследственность, так и внешние факторы. Активное изучение стрессоустойчивости проводилось в промышленных отраслях, в условиях, когда при воздействии стресса необходима способность концентрироваться, сохранять работоспособность, быстро принимать верные решения. Стрессоустойчивость очень важна в таких специальностях, как операторы, работники железнодорожного транспорта, военнослужащие, летный состав и т.п. При изучении уровня воздействия стресса у хирургов было выявлено повышение уровня стрессорных факторов на 65,5% к концу рабочего дня. При изучении физиологических реакций у операторов было выявлено, что у работников с низкой стрессоустойчивостью во время работы отмечались учащение ЧСС и повышение уровня АД [6].

Роль психоэмоционального стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии подтверждается многочисленными исследованиями. Изучение связи профессионального стресса с развитием артериальной гипертонии у 317 работников различных профессий выявило, что работники, связанные с экстремальными профессиями (врачи реанимаций и военнослужащие экстремальных служб) [2], в сравнении с работниками эмоционально спокойных профессий имели более высокие уровни гормонов стресса кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [3]. Перенапряжение работы систем организма в результате длительного негативного воздействия стресса может приводить к нарушениям регуляции других процессов в организме, в том числе к нарушениям регуляции липидного обмена, к гиперхолестеринемии и ожирению, способствуя развитию ССЗ через факторы риска. Известно, что стресс не только сопровождается подъемом АД, но также может участвовать в развитии артериальной гипертонии.

Изучение влияния стресса на развитие ССЗ на примере состояния здоровья 220 машинистов локомотивов выявило, что имеют место неблагоприятные производственные факторы: психоэмоциональные перегрузки, гиподинамия, монотонность работы. У машинистов зарегистрированы модифицируемые факторы риска (МФР): курение табака у 30,0%, гиперхолестеринемия (от 5,2 ммоль/л и выше) у 24,6%, АГ у 16,0%, ожирение у 15,5%, нарушение гликемии натощак (более 5,5 ммоль/л в цельной капиллярной крови) у 3,2% работников. МФР отсутствовали у 36% человек, имелся один МФР у 45%, два и более МФР — у 19%. Ранговый корреляционный анализ показал взаимосвязь показателей психологического тестирования с наличием факторов риска и АГ [8].

С января по май 2019 года нами было проведено обследование 59 машинистов локомотивов в возрасте 41,8 ± 10,1 года, стаж работы которых составил 20,0 ± 12,6 года, количество ночных смен — 7 ± 3 в месяц. В нерабочее время продолжительность сна в среднем равнялась 7,5 часа. У машинистов определены факторы риска ССЗ: курение у 27 человек (45,8%), ожирение у 22 человек (37,3%) (ожирение I степени у 15 человек [68,2%], II степени у 4 [18,2%], III степени — у 3 человек (13,6%]), также имели место отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ и нарушение углеводного обмена. В результате обследования у 28 машинистов (47,4%) выявлена артериальная гипертония: у 12 (20,3%) — I степени, у 14 (23,7%) — II степени, у 2 (3,3%) машинистов — III степени, у 2 (3,4%) машинистов установлен диагноз ИБС. Из нарушений ритма и проводимости, влияющих на трудовой прогноз, у 10 машинистов (17%) диагностирована фибрилляция предсердий, преимущественно пароксизмальной формы, у 6 (10,2%) зарегистрированы пробежки наджелудочковой тахикардии, частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 10 человек (17%). Гемодинамически незначимые нарушения проводимости по типу синоаурикулярной блокады и атриовентрикулярной блокады II степени первого типа, которые связаны с нарушением нейроэндокринной регуляции, вегетативной дисфункцией, регистрировались у пациентов с нейроциркуляторной дистонией и диагнозом «ожирение; синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени».

На сегодняшний день Российской ассоциацией эндокринологов принята следующая классификация уровня витамина D, которая требует медикаментозной коррекции: выраженный дефицит витамина D (менее 10 нг/мл); дефицит витамина D (менее 20 нг/мл); недостаточность витамина D ($\geq 20, \leq 30$).

Согласно этой классификации по результатам лабораторного исследования у 27 (45,7%) машинистов выявлен дефицит витамина D в сыворотке крови, среднее значение которого составило 15,8 нг/мл. Преимущественно это были пациенты с диагнозом «артериальная гипертония» — 9 машинистов (33%), с нарушениями сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий — 3 (11%), у машинистов с частой желудочковой экстрасистолией — 7 (25,9%), с нарушением проводимости — 6 (22,2%), с ИБС — 2 (7,4%) случая. Недостаточность витамина D выявлена у 30 (50,8%) обследованных (витамин D = 24 нг/мл).

Параллельно развитию стрессорных реакций в организме начинают действовать стресслимитирующие механизмы, направленные на их регуляцию и, при завершении стрессорного воздействия, своевременное прекращение [8]. В регулирующих системах участвуют нервные, эндокринные, биохимические реакции, включая активность острофазовых белков, цитокинов, простагландинов, антиоксидантов, нейропептидов др.

При нарушениях синхронного взаимодействия стрессиндуцирующей и стресслимитирующей систем повышается риск развития патологических процессов.

Возможность управления компенсаторно-приспособительными процессами в условиях стресса активно изучается. Наибольшую актуальность эта область медицины сохраняет для профессий, связанных с условиями стресса. Более широко изучены психотерапевтические и поведенческие методы, повышающие психическую устойчивость к стрессу. Эти методы активно внедряются не только в профессиональную сферу, но и в практику повседневной жизни. В экспериментах доказано, что повышению активности компенсаторных процессов способствует применение химических пре-

паратов — серотонинергических антидепрессантов и атипичных агонистов бензодиазепиновых рецепторов [9].

При воздействии стресса кортизол выполняет защитную роль, мобилизуя ответные реакции. В то же время длительное повышение уровня кортизола связывают с развитием артериальной гипертонии, ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии, а также депрессий [3]. В исследованиях активно изучается возможность влияния на стрессоустойчивость опосредованно через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, модифицируя уровень кортизола.

В настоящее время активно проводятся исследования по изучению функций витамина D, включая его влияние на обменные процессы организма. Выявлено, что дефицит витамина D вызывает прогрессирование окислительного стресса, что способствует старению организма. При дефиците витамина D развиваются раздражение, апатия, депрессивные состояния, снижается стрессоустойчивость. Это связывают с участием витамина D в образовании нейромедиатора серотонина — «гормона счастья», который, в свою очередь, является гормоном, отвечающим за хорошее настроение и спокойный сон, а также оказывающим влияние на биоритмы человека. Витамин D регулирует биосинтез «позитивных» нейромедиаторов — дофамина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а также катехоламинов, участвующих в стрессорных реакциях,— адреналина и норадреналина. Есть данные о влиянии дефицита витамина D на дисбаланс кортизола.

К снижению уровня витамина D в организме может приводить физический и эмоциональный дистресс. Определенные профессии предрасполагают к снижению уровня витамина D. Например, у машинистов локомотивов присутствуют факторы риска— недостаточная инсоляция и воздействие психоэмоционального стресса. Таким образом, целесообразно определение уровня витамина D в крови машинистов и при необходимости проведение его коррекции. Наиболее эффективно в целях профилактики или лечения его недостаточности (дефицита) использование препаратов витамина D.

Список литературы

1. *Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension. 2010; 55: 1026–1032.*
2. *Ермакова М. А., Афтанас Л. И., Характеристика психофизиологических маркеров стресса у больных артериальной гипертензией в зависимости от степени профессионального риска (Бюллетень СО РАМН, Том 34, № 4, 2014.— с. 36–41.*
3. *Калагина Л. С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы). / Клиническая лабораторная диагностика.— 2011.— № 2.— С. 23–25.*
4. *Markel A. L., Redina E., Gilinsky M. A., Dymshits G. M., Kalashnikova E. V., Khvorostova Yu. V., Fedoseeva L. A., Jacobson G. S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. J. Endocrinol. 2007; 195: 439–450.*
5. *Михалюк Е. Л. Состояние центральной гемодинамики и физической работоспособности у представителей минифутбола и футбола // Запорожский медицинский журнал.— 2004.— № 2.— С. 58–60.*
6. *Мингалев А. Н. Стрессоустойчивость лиц, профессионально связанных с экстемальными ситуациями. Автореферат дисс.к.м.н.. 2012.— 24 стр.*
7. *Красивина И. Г., Долгова Л. Н.. Специфика факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у работников локомотивных бригад. Евразийское Научное Объединение. 2015 1 (4): 68–70.*
8. *Удут В. В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.— 2006.— Т. 142, № 11.— с. 528–531.*
9. *Назаров И. П. Стресспротекция в абдоминальной хирургии: Монография.— Красноярск, 2010.— 325 с.*

Для цитирования. Орлова Н. В., Старокожева А. Я., Тимощенко А. В. Роль стресса в развитии сердечно-сосудистой патологии в экстремальных профессиях. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 42–44.

DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-45–47

Клинический случай прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии
Д. Д. Каминер, ассистент кафедры факультетской терапии
А. Ю. Чупракова, ординатор II года кафедры факультетской терапии
С. Т. Фатуллаев, студент V курса
Б. Д. Дмитриев, студент V курса

Педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Clinical case of progressive vascular leukophalopathia

Yu. N. Fedulaev, D. D. Kaminer, A. Yu. Chuprakova, S. T. Fatullaev, B. D. Dmitriev
Scientific Research Institute of Pediatrics of Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме
Болезнь Бинсвангера является редким заболеванием. Причиной заболевания является сосудистое поражение головного мозга. В статье рассматриваются клиника, диагностика, лечение болезни Бинсвангера на примере клинического случая.

Ключевые слова: ***болезнь Бинсвангера, лейкоэнцефалопатия, сосудистая деменция.***

Summary
Binswanger's disease is a rare one. Its cause is vascular damage to the brain. The article discusses the clinic, diagnosis, treatment of Binswanger's disease on the example of a clinical case.

Key words: ***Binswanger disease, leukoencephalopathy, vascular dementia.***

Когнитивные нарушения являются распространенной причиной обращения пациентов за медицинской помощью к терапевту, врачу общей практики и невропатологу. С увеличением возраста количество пациентов с выраженными когнитивными нарушениями увеличивается. Так, до 65 лет встречаемость деменции составляет 5–8 %, а после 85 лет — 25–50 %. Среди этиологических причин выделяют сосудистый фактор вследствие таких заболеваний, как артериальная гипертензия, а также сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, атеросклероз, фибрилляция предсердий, недостаточность кровообращения. Причины когнитивных нарушений могут иметь смешанный характер.

Разновидностью сосудистой деменции, вызванной микроскопическим повреждением глубоких слоев белого вещества головного мозга, характеризующимся утолщением и сужением артерий, которые обеспечивают кровоснабжение подкорковых областей головного мозга, является прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия или болезнь Бинсвангера. По мере сужения кровеносных сосудов кровоснабжение тканей головного мозга уменьшается, что приводит к дегенерации тканей головного мозга вследствие хронической ишемии [2, 6].

В настоящее время нет информации о половых различиях в частоте возникновения болезни Бинсвангера, поэтому можно сделать вывод, что она возникает одинаково часто у лиц обоих полов. Характерным возрастом возникновения данной патологии является промежуток между 55-м и 65-м годами жизни. Болезнь Бинсвангера может развиться и в 40 лет, и состояние больного может прогрессивно изменяться с течением времени. Есть возможность заметить симптомы прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии в начальных периодах ее проявления, причем самым ранним признаком является ухудшение психического состояния [1, 4].

Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия является полиэтиологическим заболеванием. В основе причин, вызывающих данную патологию, лежат как редкие наследственные заболевания (аутосомно-доминантный синдром CADASIL — артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией), так и иные патологические состояния, связанные с нарушенным обменом глюкозы и холестерина, болезнями сердца, хронической гипертонической болезнью. Также в развитии заболевания немаловажную роль играет образ жизни, например курение и нерациональное питание повышают в несколько раз риски возможного развития сосудистой патологии головного мозга, запуская каскад атипичных реакций, которые в конечном итоге могут привести к развитию этой болезни [5, 8].

Характерными признаками болезни Бинсвангера, помимо вышеупомянутых симптомов, также являются нейровизуализационные проявления: снижение плотности белого вещества головного мозга возле передних рогов боковых желудочков (лейкоареоз); расширение желудочков головного мозга; расширение борозд полушарий головного мозга; множественные постинфарктные кисты в белом веществе и подкорковых узлах; склерозирование мелких артерий, питающих подкорковые структуры; тяжелая атрофия белого вещества с сохранным серым веществом [9].

Согласно критериям 1990 года, предложенным D. A. Benett, диагноз болезни Бинсвангера ставится при наличии у пациента деменции и минимум двух нижеуказанных проявлений:

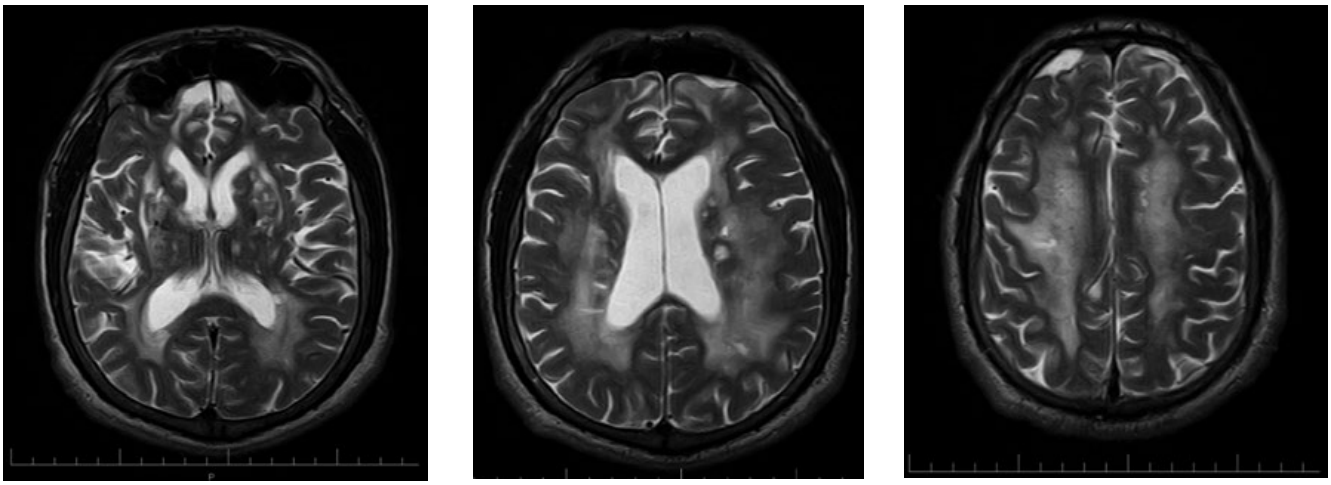


Рисунок. Результаты МРТ пациента.

факторов риска сосудистой патологии или признаков сосудистых патологий; очаговой неврологической симптоматики; неравномерного поражения высших мозговых функций с более тяжелым положением одних когнитивных сфер и относительной сохранностью других; субкортикальных неврологических расстройств; двухстороннего лейкоареоза или атрофии белого вещества головного мозга, по данным КТ- или МРТ-исследования. Ниже представлен клинический случай пациента с прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией [3, 7].

Пациент И., 38 лет, самостоятельно обратился в приемное отделение ГКБ № 13 ДЗМ в связи с жалобами на выраженную головную боль в височно-затылочной области, шаткость при ходьбе, апатию, депрессию, головокружение, общую слабость, а также снижение внимания и нарушение памяти, ухудшение зрения за последние 4 года.

Ухудшение самочувствия пациент отмечал в течение последних 4 дней, когда усилились головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе. Больной самостоятельно начал прием анальгина и Кардиомагнила, но без эффекта.

Из анамнеза известно, что в течение 8 лет он страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления до 160/100 мм рт. ст., адаптирован — 120/80 мм рт. ст. Постоянно принимает Кардиомагнил, Небиволол. В 2014 году находился на стационарном лечении в ГКБ № 13 по поводу обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, получал эрадикационную терапию первой линии (Омепразол + Амоксициллин + Кларитромицин) с положительным эффектом.

Профессиональный анамнез: пациент по специальности — повар. В течение последних 2 лет не работает в связи с ухудшением зрения и нарушением внимания. Наследственность отягощена по материнской линии: язвенная болезнь желудка.

При осмотре: пациент повышенного питания (рост 178 см, масса тела 123 кг, ИМТ — 38,82 кг/м^2). Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, умеренной влажности, без патологических элементов. Периферических отеков нет. Аускультативно дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы. ЧДД — 18 ед. в минуту. Тоны ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. ЧСС — 64 ед. в минуту. АД — 195/110 мм рт. ст. Живот обычной формы, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края правой реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: пяточно-коленную и пальценосовую пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. В позе Ромберга неустойчив. Походка гипокинетическая, шаткая. Rankin — 3/2 балла. Ривермид — 11/14 баллов.

Результаты лабораторных обследований. Клинической анализ крови: ускоренная СОЭ — 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,0 ммоль/л, мочевина — 4,1 ммоль/л, креатинин — 102 мкмоль/л, общий холестерин — 6,9 ммоль/л, ТГ — 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,7 ммоль/л. Клинический анализ мочи: белок — 0,2 г/л.

Заключение в результате проведенных обследований. На серии снимков МРТ головного мозга, выполненного без внутривенного контрастирования, МР-признаки супратенториальных и инфратенториальных участков лейкодистрофических изменений сосудистого генеза с наличием единичных постишемических лакунарных кист, множественных микрокровоизлияний, а также МР-признаки единичных небольших участков кистозно-глиозных изменений в области передних отделов лобных и височных долей. Нерезко выраженная внутренняя гидроцефалия (см. рис.). Со слов пациента, в течение жизни никаких черепно-мозговых травм не переносил. При выполнении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий атеросклеротических изменений магистральных артерий головы на экстракраниальном уровне не выявлено. Выявлена S-образная извитость хода общей сонной артерии слева. С-образная извитость хода общей сонной артерии справа. S-образная извитость хода внутренней сонной артерии справа с незначимым гемодинамическим сдвигом. С-образная извитость хода внутренней сонной артерии слева без гемодинамического сдвига. Нарушение хода позвоночной артерии между поперечными от-

ростками шейных позвонков с обеих сторон. Кровоток по позвоночным артериям достаточный с обеих сторон.

В связи с нарушением зрения пациент консультирован офтальмологом: сужение артериол, ангиосклероз сетчатки, симптом серебряной проволоки.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинико-инструментальной картины пациенту выставлен диагноз «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)». Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени АГ, 4 — риск сердечно-сосудистых осложнений. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Дислипидемия IIа-фенотипа по D. Fredrickson. Осложнение: гипертонический криз 12.04.2019. Гипертонический ангиосклероз сетчатки. ХСН 0-й стадии по Стражеско-Василенко. Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Ожирение II степени (ИМТ — 38,82 кг/м^2).

Согласно выставленному пациенту диагнозу выполнялась усиленная антигипертензивная (Эналаприл, Амлодипин, Моксонидин), диуретическая (Индапамид), пульсурежающая (Метопролол), антиагрегантная (ТромбоАСС), гиполипидемическая терапия (Аторвастатин), терапия нейрометаболическими стимуляторами (Пирацетам), антидепрессантами (Прозак).

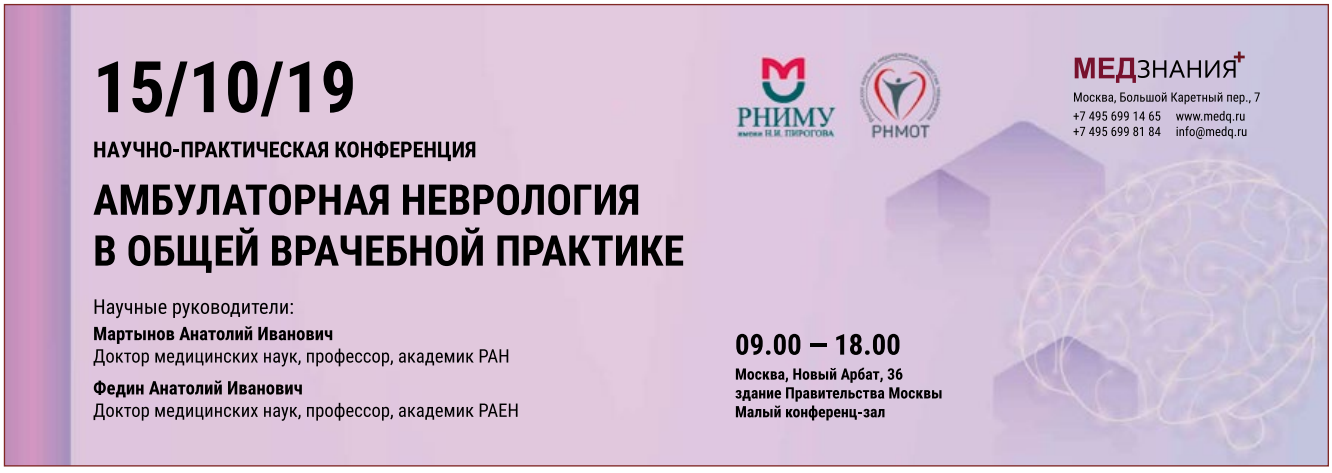
На фоне проводимой медикаментозной терапии отмечалась стабилизация состояния: головные боли и головокружения регрессировали, отмечается улучшение настроения и концентрации внимания. Пациент был выписан под динамическое наблюдение врача-невролога в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства.

Клинический случай демонстрирует сложность постановки заключительного диагноза болезни Бинсвангера в связи с редкостью данной патологии. Прошло более 100 лет со времени первого описанного пациента Otto Ludwig Binswanger, однако заболевание по сей день не утратило актуальности. Ключевым звеном в терапии данного заболевания является своевременная диагностика. Стоит отметить не только сложность постановки диагноза, которая возникает на начальных этапах диагностического поиска, но и трудности в терапии, заключающиеся в индивидуальном подходе к каждому пациенту. В данном клиническом случае эффективность терапии достигнута за счет комплексного подхода, включая лечение фоновых заболеваний. Меры профилактики прогрессирования заболевания у пациента должны включать контроль артериальной гипертензии, лечение дислипидемии, атеросклеротического поражения сосудов, снижение веса [10, 11]. Таким образом, врачам различных специальностей стоит уделить пристальное внимание к первичным проявлениям данной патологии, так как своевременное выявление прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии приведет к снижению количества осложнений заболевания и существенно облегчит лечение и реабилитацию этих пациентов.

Список литературы

1. *Blass JP, Hoyer S, Nitsch R. A translation of Otto Binswanger's article 'The delineation of the generalized progressive paralyses'. 1894. Archives of neurology. 1991; 48 (9): 961–972.*
2. *Caplan LR. Binswanger's disease — revisited. Neurology. 1995; 45 (4): 626–633.*
3. *Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions — cross-sectional results from the LADIS study. Eur J Neurol. 2010; 17 (3): 377–382.*
4. *Менделевич Д. М., Сафина Г. Д. Психические расстройства при болезни Бинсвангера. // Неврологический вестник.— 2003.— Т. XXXV, вып. 1–2.— С. 64–67.*
5. *Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. Клиническая неврология. В 3 томах. М.: Медицина, 2002: 548–552.*
6. *Bennett D. A., Wilson R. S., Gilley D. W., Fox J. H. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1990; 53: 961–965. doi.org/l0.1136/jnnp.53.11.961.*
7. *Медведев А. В., Корсакова Н. К., Саватеева Н. Ю. О деменции при энцефалопатии Бинсвангера. // Клиническая геронтология. 1996; 2: 17–28.*
8. *Кадыков А. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией. / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2010.— № 3.— С. 12–27.*
9. *Hachinski V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease. // Journal of the Neurological Sciences. 1991; 103 (1). doi.org/10.1016/0022–510x(91)90274-b.*
10. *Солошенкова О. О., Чукаева И. И., Орлова Н. В. / Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.*
11. *Орлова Н. В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. / ГОУВПО «Российский государственный медицинский университет». Москва, 2008.*

Для цитирования. Федулаев Ю. Н., Каминер Д. Д., Чупракова А. Ю., Фатуллаев С. Т., Дмитриев Б. Д. Клинический случай прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 45–47.



DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–27(402)-48–50

Клинический случай волчаночного пневмонита, осложенного двусторонней полисегментарной пневмонией, у пациентки с системной красной волчанкой

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии
А. Ю. Чупракова, ординатор II года кафедры факультетской терапии
Д. Д. Каминер, ассистент кафедры факультетской терапии
Д. В. Савина, студентка V курса

Педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Clinical case of lupus pneumonitis complicated by bilateral polysegmental pneumonia in patient with systemic lupus erythematosus

Yu. N. Fedulaev, A. Yu. Chuprakova, D. D. Kaminer, D. V. Savina
Scientific Research Institute of Pediatrics of Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме
В статье рассматриваются клиника, основные системные проявления, методы диагностики системной красной волчанки. Приведенный клинический случай демонстрирует сложность ведения пациентки с пневмонией и системной красной волчанкой (СКВ). Обсуждаются вопросы применения глюкокортикостероидов у пациентов с СКВ с развившейся пневмонией.

Ключевые слова: ***системная красная волчанка, пневмония, пневмонит, глюкокортикоиды, лечение.***

Summary
The article discusses the clinic, the main systemic manifestations, diagnostic methods for systemic lupus erythematosus. The given clinical case demonstrates the difficulty of managing a patient with pneumonia and systemic lupus erythematosus (SLE). The use of glucocorticosteroids in patients with SLE with developed pneumonia is discussed.

Key words: ***systemic lupus erythematosus, pneumonia, pneumonitis, glucocorticoids, treatment.***

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. СКВ является одним из самых распространенных системных заболеваний, однако причины возникновения этой патологии все еще остаются неясными. Среди возможных причин выделяют генетическую предрасположенность, инфекции, гиперинсоляцию и др. СКВ отличается полиорганным поражением, а частота клинических проявлений значительно варьирует в зависимости от органов и систем. Так, например, конституциональные симптомы в виде лихорадки, слабости, утомляемости отмечаются в 40–80% случаев.

Поражение слизистых оболочек и кожи с типичной волчаночной бабочкой встречается в 50–70% случаев. Поражение опорно-двигательного аппарата с суставным синдромом встречается почти в 95% случаев, поражение сердечно-сосудистой системы (чаще всего одним из первых признаков является перикардит) — до 90%. Поражение почек, так же, как и суставной синдром, выявляется в 45–90% случаев и чаще всего представлено быстропрогрессирующим гломерулонефритом или нефритом с нефротическим синдромом. Поражение центральной нервной системы встречается у 60–95% пациентов [4].

Среди поражений легких при СКВ на первом плане по встречаемости выступает плеврит (45–60%). Также при СКВ возможно поражение интерстициальной ткани легких (ИПЛ) в 10% случаев, что значительно реже, чем при других заболеваниях соединительной ткани. ИПЛ, как правило, наблюдается при продолжительном течении заболевания, но может быть следствием перенесенного острого волчаночного пневмонита (ОВП). Острый волчаночный пневмонит при СКВ встречается нечасто, в 2–8%, у половины пациентов может являться первым клиническим проявлением заболевания, имеет сходную картину с бактериальной пневмонией, что в целом затрудняет правильную диагностику. ОВП чаще наблюдается при манифесте заболевания в молодом возрасте. Для лабораторного подтверждения СКВ чаще всего определяют антинуклеарные антитела (ANA), антитела к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA) и антитела к антигену Смита (Анти-Sm) [2, 3].

В качестве иллюстрации приводим клинический случай волчаночного пневмонита, осложенного двусторонней полисегментарной пневмонией, у пациентки с СКВ.

Пациентка Б., 60 лет, 25.12.2018 самостоятельно обратилась в приемное отделение городской больницы хирургического профиля с жалобами на боли в эпигастральной области, общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой коричневатого цвета, периодически возникающие приступы удушья.

На уровне хирургического приемного отделения были выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости. По результатам полученных

лабораторно-инструментальных исследований и после осмотра дежурным врачом-хирургом данных за острую хирургическую патологию не получено.

Пациентка переведена в терапевтическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

Из анамнеза известно, что в 2008 году впервые выставлен диагноз СКВ. В тот момент пациентку беспокоили боли в суставах, эпизоды субфебрильной и фебрильной температуры, одышка и кашель с мокротой слизистого характера, выпадение волос и появление на лице гиперемии в виде бабочки. В 2008–2016 годах наблюдалась в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, где на фоне подобранной терапии была достигнута ремиссия заболевания, назначена поддерживающая доза Метипреда в дозе 6 мг в сутки, Плаквенил 200 мг в сутки. С целью профилактики остеопороза проводилась антирезорбтивная терапия — Фороз, кальций D_3. Также пациентка сообщила, что в 2010 году у нее диагностирована бронхиальная астма. Больная длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления до 180/100 мм рт. ст., хорошее самочувствие при АД 130/80 мм рт. ст. Постоянной антигипертензивной терапии не принимает.

В сентябре 2018 года стали нарастать симптомы одышки, возникающей при ходьбе на короткие дистанции (около 100–200 м) и при подъеме на один этаж. Со слов пациентки: ухудшение состояния в течение 3 дней, когда отметила повышение температуры тела до 39,8 °С, в связи с чем вызывала скорую помощь, осмотрена, была предложена госпитализация, от которой пациентка отказалась. Обратилась в стационар в связи с нарастанием общей слабости, одышки при минимальной физической нагрузке и в покое, кашля, сохранением гипертермии и появлением болей в верхней половине живота.

При осмотре дежурным терапевтом состояние расценено как тяжелое, тяжесть обусловлена явлениями дыхательной недостаточности. Температура тела — 37,1 °С. Положение в постели вынужденное (ортопноэ). Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Наблюдался умеренный цианоз губ. В области обеих скуловых дуг и спинки носа визуализируется эритема. В области передней поверхности живота и голеней прослеживаются телеангиоэктазии. Телосложение кушингоидного типа с отложением жира на животе, груди, лице (лунообразное лицо).

При аускультации над симметричными участками легочных полей дыхание жесткое, диффузно ослаблено с обеих сторон. Выслушиваются сухие рассеянные и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах преимущественно справа. ЧДД — 22–24 ед. в мин. SaO_2 по пульсоксиметру на атмосферном кислороде — 85 %.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обращала на себя внимание гипотензия — АД 90/60 мм рт. ст. ЧСС равна пульсу — 101 уд/мин. Дефицита пульса нет. Живот обычной формы, мягкий, чувствительный при пальпации в эпигастральной области. В остальном по органам и системам без особенностей. Физиологические отправления в норме.

По результатам лабораторных исследований в клиническом анализе крови у пациентки отмечаются абсолютная лимфопения (0,8 × 10^9/л), абсолютный нейтрофилез (8,1 × 10^9/л), в биохимическом анализе крови — гиперазотемия (мочевина — 8,7 ммоль/л, креатинин 162 мкмоль/л), дислипидемия (общий холестерин — 6,23 ммоль/л, ЛПНП — 4,2 ммоль/л, ЛПВП — 0,93 ммоль/л), повышение уровня острофазовых маркеров (С-реактивный белок — 293 мг/л). В общем анализе мочи: моча бурового цвета, мутная, эритроцитурия (1–3 в поле зрения), протеинурия (75 мг/дл), бактериурия (+++).

По результатам иммунологического исследования определялись высокий титр антител к двухцепочечной ДНК (anti-dsDNA) и низкие уровни C_3, C_4 компонентов комплемента, что лабораторно подтвердило высокую активность основного заболевания.

В связи с выраженной нарастающей одышкой была предположена тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА). Для оценки давления в легочной артерии была выполнена эхокардиография. Данных за перегрузку правых отделов сердца не получено. Для исключения наличия инфильтративных изменений в легких, ТЭЛА пациентке выполнена КТ органов грудной полости. В паренхиме легких определяются множественные периваскулярные очаги уплотнения по типу матового стекла с нечеткими контурами в S_2 и средней доле правого легкого зоны уплотнения от «матового стекла» до консолидации. На фоне зон и очагов уплотнения в легких определяются мелкие воздушные полости. Изменения в легких соответствуют пневмониту как проявлению основного заболевания (см. рис.).

По результатам полученных обследований выставлен диагноз. Основной: системная красная волчанка, хроническое течение. Интерстициальное поражение легких (волчаночный пневмонит), поражение кожи (эритема, капилляриты).

Осложнение: двухсторонняя интерстициальная пневмония. Интоксикационный синдром. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга: матронизм, ГКС-индуцированный остеопороз.

Сопутствующий диагноз: бронхиальная астма, частично контролируемое течение, обострение. ИБС: атеросклеротическая болезнь сердца. Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени АГ, 3 — риск сердечно-сосудистых осложнений. Дислипидемия IIa-фенотипа по D. Fredrickson. Вторичная легочная гипертензия (СДЛА — 35 мм рт. ст.). Хроническая сердечная недостаточность стадии IIA по Стражеско-Василенко.

В связи с тяжелым состоянием, обусловленным нарастанием явлениями дыхательной недостаточности, нестабильностью гемодинамики, пациентка была переведена в реанимационное отделение. В реанимационном отделении взята мокрота на посев с выполнением антибиотикограммы, начата антибактериальная терапия 0,5 %-ным раствором Левофлоксацина 500 мг, дезинтоксикационная терапия растворами кристаллоидов, оксигенотерапия увлажненным кислородом, также бронхолитическая (ингаляции Беродуала через небулайзер) и муколитическая (Амброксол) терапия.

На фоне проводимой терапии пациентка отмечала улучшение самочувствия, но состояние оценивалось как тяжелое, гемодинамика стабилизировалась: АД — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 78 уд./мин., пульс — 78 уд./мин., однако явления дыхательной недостаточности сохранялись. ЧДД — 23–25 ед./мин., температура тела — 37,6 °С.

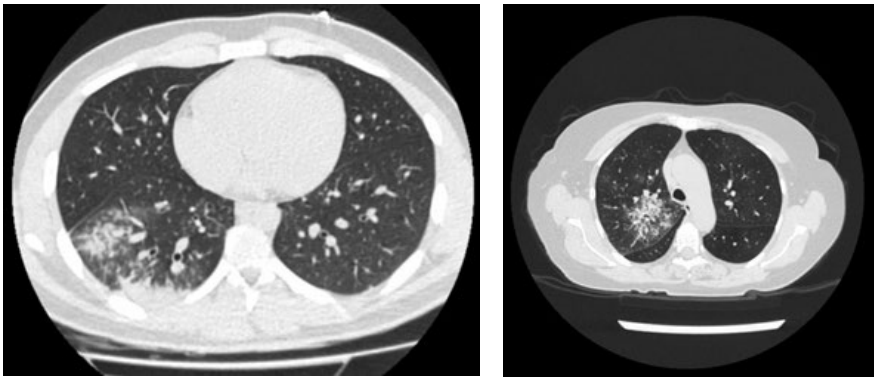


Рисунок. Данные КТ грудной клетки пациентки.

Лабораторно: без динамики сохраняются повышение острофазового белка (СРБ) и абсолютная лимфопения (0,4 × 10^9/л). Консультирована ревматологом, рекомендовано отменить Левофлоксацин ввиду возможной индукции обострения СКВ, добавить к проводимой терапии Котримоксазол 960 мг в сутки (480 мг два раза в день), Метипред 6 мг в сутки, Плаквенил временно отменить.

В динамике в лабораторных анализах уровень СРБ с тенденцией к снижению — 220 мг/л. Пациентка повторно консультирована ревматологом, увеличена дозировка Ко-тримаксозола до 1440 мг в сутки (480 мг три раза в день), ввиду положительной динамики со стороны СРБ и доказанного протективного действия на легкие при васкулите увеличена доза Метипреда до 8 мг в сутки.

Несмотря на коррекцию терапии, состояние пациентки стремительно ухудшалось: усилилась одышка, сатурация на увлажненном кислороде — 88%. При осмотре обращало на себя внимание беспокойство пациентки, сформулировать жалобы не могла. В лабораторных анализах по КОС респираторный ацидоз, гиперкапния (pH — 7,24; pCO_2 — 86,3; pO_2 — 31,5), СРБ — 104 мг/л. При исследовании мокроты выявлена скудная кокковая флора, представленная в мокроте *Staphylococcus aureus* (×10^3), чувствительными к широкому спектру антибактериальных препаратов, включая Ко-тримоксазол.

Состояние пациентки оценивалось как тяжелое с отрицательной динамикой ввиду нарастания и декомпенсации дыхательной недостаточности и развития гипоксической энцефалопатии. Учитывая неэффективность самостоятельного дыхания, принято решение о протезировании функции внешнего дыхания. К проводимой терапии добавлен иммуноглобулин внутривенно — Пентаглобин 350 мл на 3 суток в соответствии с рекомендациями по лечению пациентов с СКВ при развитии синдрома системного воспалительного ответа.

На 4-е сутки пребывания в стационаре состояние оценивалось как крайне тяжелое, гемодинамика нестабильная. Температура тела — 37,5 °С. АД — 80/40 мм рт. ст., ЧСС — 115 уд./мин. Пациентка находилась на вазопрессорной поддержке допамином 0,5 мг в минуту. ИВЛ с ЧДД 15 ед. в минуту. Принято решение к проводимой терапии добавить Тациллин Дж 4 г в сутки из-за имеющегося риска присоединения госпитальной инфекции.

Критическое ухудшение состояния произошло 01.01.2019, когда внезапно по кардиомонитору зарегистрирован стойкий эпизод брадикардии с переходом в асистолию. Проводилась сердечно-легочная реанимация по принятым алгоритмам в течение 30 минут, которые не увенчались успехом. Констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомическое исследование. Макроскопическая картина легких: поражены нижние доли легких, которые увеличены в размерах, плотные, ткань безвоздушная, на разрезе мелкозернистая (видны пробки фибрина), серого цвета. Микроскопическая картина: определяются участки некроза, умеренная нейтрофильная инфильтрация, кокковая флора, отек альвеол. Встречаются гиалиновые мембраны, альвеолярные геморрагии. При световой микроскопии имеет место отложение иммуноглобулинов и комплемента.

Курация больных с пневмонией на фоне СКВ до настоящего времени является сложной проблемой. Риск пневмоний у этой категории пациентов в три раза выше, чем в общей популяции. Летальность от пневмонии у больных СКВ достигает 27%. При этом имеет место схожесть симптомов острого люпус-пневмонита и пневмонии: кашель, одышка, тахипноэ, гипоксемия и лихорадка, повышение острофазоых показателей, что затрудняет диагностику заболевания, также имеет место особенность возбудителей. Иммуносупрессивный эффект глюкокортикостероидной (ГКС) терапии при тяжелом течении пневмонии в настоящее время расценивается неоднозначно. Проведенное в Испании исследование, включавшее 3257 пациентов с тяжелой пневмонией, не выявило негативного влияния на летальность терапии ГКС у пациентов, получавших гормоны в связи с ХОБЛ и другими заболеваниями, однако при этом было отмечено удлинение периода стационарного лечения. В то же время другими авторами отмечается эффективность добавления метилпреднизолона на результаты лечения (снижение частоты развития шока, необходимость ИВЛ, рентгенологическую картину прогрессирования, летальность) за счет снижения противовоспалительного ответа, в том числе цитокинового [6].

Большинство исследователей придерживаются тактики параллельного назначения у больных СКВ при пневмонии антибиотикотерапии и ГКС.

Список литературы

1. *Ревматология. Российские клинические рекомендации Под ред. Е.Л. Насонова, ГЭОТАР-Медиа.— Москва, 2019.— 464 с.*
2. *Клюквина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2016 (54) 5: 578–589.*
3. *Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. и др. Поликлиническая терапия. / Учебник для студентов медицинских вузов. ГЭОТАР-Медиа.— Москва, 2009.— 701 с.*
4. *Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37.*
5. *Polverino E., Cilloniz C., Dambrava P., Gabarrus A., Ferrer M., Agusti C., Prina E., Montull B., Menendez R., Niederman M.S., Torres A. Systemic corticosteroids for Community Acquired Pneumonia: reasons for use and lack of benefit on outcome. Respirology. 2012. Nov 7.*
6. *Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community/acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 17; 313 (7): 677/686.*

Для цитирования. Федулаев Ю.Н., Чупракова А.Ю., Каминер Д.Д., Савина Д.В. Клинический случай волчаночного пневмонита, осложненного двусторонней полисегментарной пневмонией, у пациентки с системной красной волчанкой. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника».— 2019.— Т. 2.— 27 (402).— С. 48–50

3–4 октября 2019 года

IX Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

2019

Здание Правительства Москвы

www.mosderma.ru

Форум проводится под патронатом:

- Правительство Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- Национальный альянс дерматологов и косметологов
- Кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
- Некоммерческое партнерство «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактики заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии

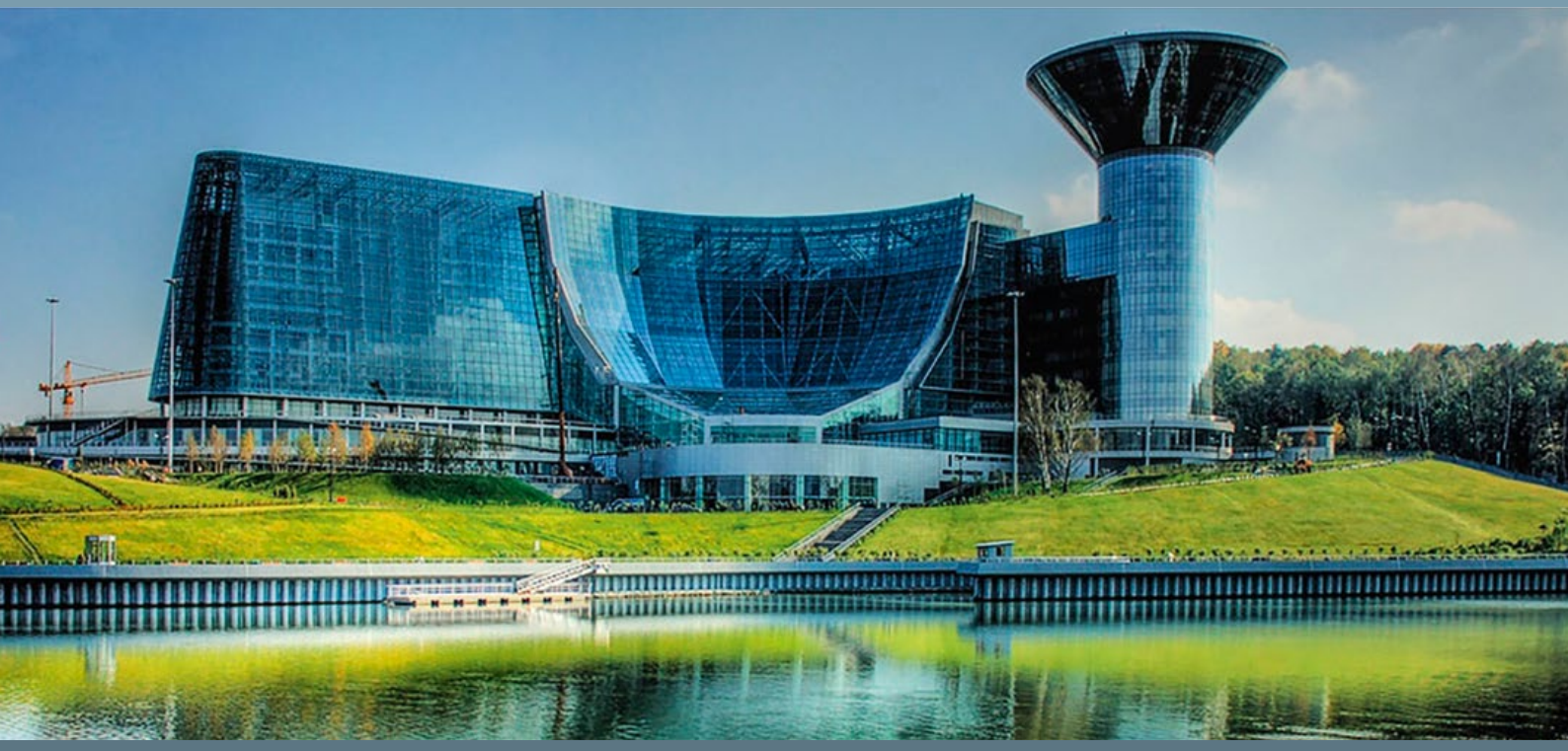
Конгресс-оператор:

KST interforum

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2
телефоны +7 (495) 419-08-68,
+7 (495) 722-64-20
info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru
Официальный сайт Форума –
http://www.mosderma.ru/

18+ Реклама

III Съезд терапевтов Московской области



1–2 ОКТЯБРЯ 2019 / с 09:00

Приглашаем Вас принять участие в III-м Съезде терапевтов Московской области

Место проведения
Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы
- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники
1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»

MedCon

XVII научно-практическая конференция

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Тематическая выставочная экспозиция

2-3 октября 2019

Здание Правительства Москвы

ул. Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVII Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства», которая пройдет 2 -3 октября 2019 года в Здании Правительства Москвы. Конференция организована в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» и приурочена к 100-летию со дня рождения Елены Северьяновны Кетиладзе, первому главному инфекционисту города Москвы. В конференции примут участие врачи-инфекционисты, фтизиатры, терапевты, эпидемиологи и др.

Патронат

Департамент здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ»
Центр по лечению хронических гепатитов ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»
ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2 ДЗМ» - МГЦ СПИД
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
ГБУЗ «Центр медицинской профилактики ДЗМ»
ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»
ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН
ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Основные темы докладов

- Актуальные проблемы инфекционной патологии на современном этапе;
- Инфекционные болезни респираторного, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, природно-очаговые инфекции и паразитарные болезни;
- Санитарно-эпидемиологический надзор и противоэпидемическая работа;
- Противовирусная, антибактериальная и патогенетическая терапия инфекционных болезней;
- Успехи в лечении хронических вирусных гепатитов;
- Завозные инфекции, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории – эпидемиологическая ситуация в мире;
- ВИЧ-инфекция и другие социально значимые инфекционные болезни, проблемы борьбы с туберкулезом;
- Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных болезней;
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

В мероприятиях XVI Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (3-4 октября 2018 г.) участвовало более 700 специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья. В 2019 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к конференции и ее тематике.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов:

- антибактериальных, противовирусных, противогрибковых препаратов;
- иммунобиологических и биотехнологических лекарственных средств;
- препаратов на основе рекомбинантных интерферонов;
- вакцин и анатоксинов, лечебных и диагностических сывороток, иммуноглобулинов человека;
- препаратов из донорской крови, иммунных препаратов и иммуномодуляторов;
- интерферонов, бактериофагов, аллергенов и аллергоидов, антибиотиков, пробиотиков;
- препаратов на основе растительного сырья, дезинфицирующих средств;
- приборов и реактивов для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний;
- оборудования и тест-систем для ПЦР, ИФА-диагностики, питательных сред и диагностикумов;
- моющих, моющее-дезинфицирующих средств для моечных автоматов;
- антисептиков для рук, стерилизационной упаковки.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам / Организована on-line трансляция конференции.

Организатор: Информационно-выставочное агентство **«ИнфоМедФарм Диалог»**
Координатор проекта: Котова Анна
Менеджеры проекта: Давыдова Александра, Гусева Вероника
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)
E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru

Электронная версия любого журнала — 800 руб. (годовая подписка). Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес: medalfavit@mail.ru.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год

Медицинский алфавит

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

_____

Телефон:_____ **E-mail:** _____ **Контактное лицо:** _____

_____

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Стоматология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная лаборатория»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Эпидемиология и гигиена»** — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Больница»** — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Неотложная медицина»** — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная поликлиника»** — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Кардиология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Практическая гастроэнтерология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Неврология и психиатрия»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная гинекология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная функциональная диагностика»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Артериальная гипертензия»** — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия **«Дерматология»** — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- ◘ «Медицинский алфавит». Серия ***«Ревматология в общей врачебной практике»*** — 2 выпуска в год (800 руб в год)
- ◘ **Спецвыпуск:** «Эндокринология»

Извещение	**ООО «Альфмед»** (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____ _____» на 2019 год (наименование платежа) Дата_____ Сумма платежа_____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ _____
Кассир	
Квитанция	**ООО «Альфмед»** (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____ _____» на 2019 год (наименование платежа) Дата_____ Сумма платежа_____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ _____
Кассир	

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Российское научное медицинское общество терапевтов
РНМОТ

INTERNATIONAL SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE
iSim

European Federation of Internal Medicine

Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва

Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте **https://congress.rnmot.ru**

Конгресс-оператор:
KST interforum
ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама

ФИБРАКСИН

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА ИЗ ЭКСТРАКТА
КОРЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

ПРИРОДНАЯ ЛЕГКОСТЬ

«Ваша пища должна быть лекарством,
а ваше лекарство должно быть пищей.»
Гиппократ

- Не вызывает вздутия
- Нормализует моторику при запорах и диарее
- Уменьшает болевой синдром
- Защищает слизистую кишечника от вирусов и патогенных бактерий

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ