

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2012

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

- Головная боль напряжения
- Склероатрофический лишай вульвы
- Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии
- Трофологический статус и панкреатические ферменты
- Функциональная задержка полового развития
- Стрептококковая инфекция
- Кишечные и внекишечные проявления иерсиниоза
- Цинк в нейрорпедиатрии

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Возрастной андрогенный дефицит в практике врача-уролога
- Цинакалцет в лечении вторичного гиперпаратиреоза
- Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей
- Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению
- Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома

Актуальная тема

- Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов
- Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости

Из практики

- Вариации некоторых показателей функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от особенностей психосоматического статуса

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

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

2012

Январь							Февраль							Март							Апрель						
пн	2	9	16	23	30		пн	6	13	20	27		пн	5	12	19	26		пн	2	9	16	23	30			
вт	3	10	17	24	31		вт	7	14	21	28		вт	6	13	20	27		вт	3	10	17	24				
ср	4	11	18	25			ср	1	8	15	22	29		ср	7	14	21	28		ср	4	11	18	25			
чт	5	12	19	26			чт	2	9	16	23			чт	1	8	15	22	29		чт	5	12	19	26		
пт	6	13	20	27			пт	3	10	17	24			пт	2	9	16	23	30		пт	6	13	20	27		
сб	7	14	21	28			сб	4	11	18	25			сб	3	10	17	24	31		сб	7	14	21	28		
вс	1	8	15	22	29		вс	5	12	19	26			вс	4	11	18	25		вс	1	8	15	22	29		
• Педиатрия • Уронефрология							• Кардиология • Гастроэнтерология							• Эндокринология • Гинекология							• Аллергология • Ревматология						
Май							Июнь							Июль							Август						
пн	7	14	21	28			пн	4	11	18	25		пн	2	9	16	23	30		пн	6	13	20	27			
вт	1	8	15	22	29		вт	5	12	19	26		вт	3	10	17	24	31		вт	7	14	21	28			
ср	2	9	16	23	30		ср	6	13	20	27		ср	4	11	18	25		ср	1	8	15	22	29			
чт	3	10	17	24	31		чт	7	14	21	28		чт	5	12	19	26		чт	2	9	16	23	30			
пт	4	11	18	25			пт	1	8	15	22	29		пт	6	13	20	27		пт	3	10	17	24	31		
сб	5	12	19	26			сб	2	9	16	23	30		сб	7	14	21	28		сб	4	11	18	25			
вс	6	13	20	27			вс	3	10	17	24		вс	1	8	15	22	29		вс	5	12	19	26			
• Психоневрология • Дерматовенерология							• Педиатрия • Нутрициология														• Гастроэнтерология • Кардиология • Ревматология						
Сентябрь							Октябрь							Ноябрь							Декабрь						
пн	3	10	17	24			пн	1	8	15	22	29		пн	5	12	19	26		пн	3	10	17	24	31		
вт	4	11	18	25			вт	2	9	16	23	30		вт	6	13	20	27		вт	4	11	18	25			
ср	5	12	19	26			ср	3	10	17	24	31		ср	7	14	21	28		ср	5	12	19	26			
чт	6	13	20	27			чт	4	11	18	25		чт	1	8	15	22	29		чт	6	13	20	27			
пт	7	14	21	28			пт	5	12	19	26		пт	2	9	16	23	30		пт	7	14	21	28			
сб	1	8	15	22	29		сб	6	13	20	27		сб	3	10	17	24		сб	1	8	15	22	29			
вс	2	9	16	23	30		вс	7	14	21	28		вс	4	11	18	25		вс	2	9	16	23	30			
• Уронефрология • Педиатрия							• Бронхопульмонология • ЛОР-заболевания • Психоневрология							• Дерматовенерология • Инфекции • Вакцинопрофилактика							• Гинекология • Эндокринология						

NUTRICIA
Nutrilon

**Широкий выбор
для индивидуального
подбора питания**



NUTRICIA
Nutrilon



Пожалуй, лучшее после грудного!

The Practitioner Лечащий Врач

№1/11.01.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektlv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1381

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

Вот и перевернут последний лист старого календаря, 2011 год закончился. И ты опять ловишь себя на мысли, что права поговорка, которая гласит, что до 25 лет время идет, а после 25 — бежит. Но, с другой стороны, если время пролетает быстро, это верный признак того, что жизнь наполнена яркими событиями, интересными встречами и запоминающимися мероприятиями.

Новый год мы по традиции начинаем с выпуска очень востребованного номера, главными темами которого являются педиатрия и уронефрология. Знаю, что педиатры нашей страны очень любят журнал «Лечащий Врач», и мы в свою очередь стараемся подготовить педиатрический номер так, чтобы все педиатры нашли для себя нужную и интересную информацию. Так, в этом номере собраны статьи по эндокринологии, инфекции, неврологии, гинекологии, гастроэнтерологии, уро-нефрологии. Особенно хотелось бы обратить внимание на прекрасную статью проф. А. В. Горюновой «Патогенетические механизмы головной боли напряжения у детей. Терапевтическая стратегия и принципы профилактики». Учитывая, насколько часто встречается данная патология (в среднем, головной болью напряжения страдает каждый третий ребенок в возрасте 7 лет, а в возрасте 15 лет — уже каждый второй), эта статья заинтересует каждого педиатра.

Я желаю всем вам, уважаемые читатели нашего журнала, увлекательного чтения и надеюсь встретиться на XVI Конгрессе педиатров России, который в этом году будет проходить с 24 по 27 февраля.

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



Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- В. И. Маколкин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФПФОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов** /Москва/
Н. Г. Астафьева /Саратов/
З. Р. Ахмедов /Махачкала/
С. В. Бельмер /Москва/
Ю. Я. Венгеров /Москва/
Н. В. Болотова /Саратов/
Г. В. Волгина /Москва/
Ю. А. Галлямова /Москва/
Н. А. Геппе /Москва/
Т. М. Желтикова /Москва/
С. Н. Зоркин /Москва/
Г. Н. Кареткина /Москва/
С. Ю. Калинин /Москва/
Е. Н. Климова /Москва/
Я. И. Левин /Москва/
М. А. Ливзан /Омск/
Е. Ю. Майчук /Москва/
Д. Ш. Мачарадзе /Москва/
С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/
Ю. Г. Мухина /Москва/
Ч. Н. Мустафин /Москва/
А. М. Мкртумян /Москва/
С. В. Недогада /Волгоград/
Г. А. Новик /С.-Петербург/
В. А. Ревякина /Москва/
Е. Б. Рудакова /Омск/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
А. И. Синопальников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Г. Д. Тарасова /Москва/
Л. Г. Турбина /Москва/
Н. В. Торопцова /Москва/
Е. Г. Филатова /Москва/
Н. В. Чичасова /Москва/
М. Н. Шаров /Москва/
В. Ю. Шило /Москва/
А. М. Шилов /Москва/
Л. Д. Школьник /Москва/
П. Л. Щербаков /Москва/
Л. А. Щеплягина /Москва/
П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Январь 2012, № 1

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Из практики

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Патогенетические механизмы головной боли напряжения у детей.	
Терапевтическая стратегия и принципы профилактики/ А. В. Горюнова	6
Особенности течения склероатрофического лишая вульвы у детей/	
Т. В. Чупрова, Л. Н. Анциферова, Т. Г. Санникова, Е. Ю. Емельянич, Е. П. Кириллова, Н. В. Красовская, Е. А. Аникина	13
Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей/ Г. А. Новик, М. А. Ткаченко	16
Трофологический статус и панкреатические ферменты/ С. В. Бельмер, Е. В. Митина, Н. А. Анастасевич, Л. М. Карпина, Н. С. Сметанина	26
Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение/ В. В. Смирнов, Н. В. Маказан	30
Стрептококковая инфекция группы В у новорожденных и грудных детей/ И. В. Николаева	36
Кишечные и внекишечные проявления при рецидивирующем течении иерсиниоза у детей/ Ф. Н. Рябчук, З. И. Пирогова	40
Цинк в невропедиатрии и нейродиетологии/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский	44
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	48
Возрастной андрогенный дефицит в практике врача-уролога/ И. А. Корнеев	50
Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования)/ О. Н. Ветчинникова, А. В. Ватазин, Е. Ю. Полякова	54
Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей/ А. М. Ривкин	60
Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению/ И. Б. Колина	63
Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома/ Т. Е. Руденко, И. М. Кутырина, М. Ю. Швецов, Е. М. Шилов, М. С. Новикова	71
Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко	76
Функциональная диспепсия и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест/ М. А. Ливзан, М. Б. Костенко	80
Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости/ И. В. Андрющенко, Е. В. Малинина	84
Вариации некоторых показателей функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от особенностей психосоматического статуса/ О. В. Нищета, Г. А. Усенко, С. В. Машков, А. Г. Усенко, Н. П. Величко, Т. Ю. Козырева, Д. В. Васендин, А. Б. Лопушинский, А. П. Лобков, А. А. Герасенко	88
Последипломное образование	92
Предметный указатель за 2011 год	93

О трансплантации органов — на «детском» языке

Новый проект Medikidz призван информировать маленьких пациентов о серьезных медицинских проблемах. В канун нового года около сотни детей со всей России приехали на новогоднюю елку в столичный РНЦХ им. академика Б.В.Петровского РАМН, где прошла премьера проекта — театрализованная постановка комикса «Что случилось с Уильямом? Компания Medikidz рассказывает о пересадке органов». Все приехавшие в РНЦХ дети в свое время прошли в этом центре через процедуру трансплантации почки или печени.

Проект Medikidz запущен в России при поддержке компании «Астеллас Фарма». Компания работает в области трансплантологии уже много лет, производя препараты для трансплантированных пациентов, и поддерживает различные проекты, направленные на развитие отечественной трансплантологии. «Задача проекта — доступно для детей и подростков объяснить то, что происходит с их организмом, когда они заболевают, что им нужно делать и как жить с этим заболеванием и, самое главное, — для чего необходимо слушать все предписания докторов», — говорит Наталия Богачева, представитель фарм-компании.

По данным Московского координационного центра органного донорства, ежегодно в операциях по пересадке органов нуждаются 5 тысяч россиян, 30% из которых — дети. В среднем, в РФ каждый год примерно 200 детей должны получить донорскую почку, 100 — печень, 150 детей нуждаются в операции по пересадке сердца. Донорские органы получают 50–70% детей, в число которых не входят дети-сердечники. Единственный центр, работающий с детьми до 5 лет, — РНЦХ РАМН. «Помимо медицинских аспектов трансплантации органов, мы также смогли больше внимания уделять социальной составляющей, — отмечает Михаил Каабак, руководитель Программы трансплантации органов РНЦХ. — Пример этому — наше сегодняшнее мероприятие. Впервые в России рассказали о трансплантации на «детском» языке».

Развивающиеся страны — заманчивые рынки для производителей медицинских устройств

Сектор диагностической визуализации переживает период стремительных инноваций. Это обстоятельство способствовало увеличению прибыли, улучшению темпов роста сектора и привлечению инвестиций. Соответственно, приток капитала привел к разработке высококачественного и высокотехнологичного медицинского оборудования по доступным ценам.

Страны БРИК (Бразилия, Россия, Индия и Китай) демонстрируют наибольшую готовность внедрять новые медицинские технологии в этой области.

Результаты нового аналитического исследования Frost & Sullivan под названием «Ведущие медицинские устройства и технологии визуализации в 2011 г.» показали, что сектор медицинской интроскопии демонстрирует рост, при котором стремительными темпами появляются многочисленные инновации. Согласно результатам исследования, ключевыми направляющими развития сектора диагностической визуализации станут: портативность, миниатюрность, гибридная визуализация, цифровой характер технологий, применение безопасных неионизирующих методов медицинской интроскопии, таких как оптические, ультразвуковые, а также мобильные средства оказания медицинской помощи, такие как «умные таблетки».

Компании-поставщики медицинской устройств и технологий визуализации сосредоточили свои исследования на создании недорогостоящих, энергоэффективных и эргономичных медицинских устройств, с минимальными эксплуатационными издержками и относительно низким уровнем риска. Предполагается, что данные устройства нового поколения помогут стандартизировать мировую медицинскую инфраструктуру, что сократит разрыв в доступности качественных услуг здравоохранения между развитыми и развивающимися странами.

«Эти медицинские устройства также будут менее инвазивными и более простыми в использовании, они улучшат качество жизни при минимальных затратах, — отмечает аналитик Frost & Sullivan. — Однако развивающимся странам все еще не хватает инициатив по оптимизации медицинских технологий и выпуску продуктов».

Пока развитые рынки США и Европы борются с проблемами сокращения бюджетов больниц и урезания страховых возмещений, развивающиеся страны Азиатско-Тихоокеанского региона, такие как Индия и Китай, с быстрорастущим сектором здравоохранения и возрастающим интересом к медицине компенсируют это замедление.

IT-технологии в медицине

GE и Microsoft объявили о планах по созданию совместного предприятия, которое займется разработкой специализированного программного обеспечения, позволяющего повысить качество обслуживания в здравоохранении.

«Многогранный опыт GE Healthcare и уникальная экспертиза компании Microsoft позволят воплотить новые идеи, прийти к уникальным и эффективным решениям в сфере здравоохранения, которые будут основаны на совместном опыте двух компаний и нацелены на благо пациентов, — сказал Джефф Иммельт, председатель и главный исполнительный директор GE. — Глобальные проблемы в сфере здравоохранения, связанные с низким уровнем доступности, высокой стоимостью и не всегда хорошим качеством предоставляемых медицинских услуг, ставят перед нами новые задачи по улучшению работы и функционирования системы здравоохранения — в каждой стране и на каждом этапе предоставления услуг. Наше совместное предприятие продемонстрирует возможность сотрудничества ведущих компаний с разносторонним опытом и функциональными возможностями для достижения общей цели».

«Обеспечение высококачественных и доступных услуг в сфере здравоохранения — одна из самых важных задач любого государства. И это именно та область, где технологии имеют огромное значение, — сказал Стив Балмер, президент Microsoft. — Симбиоз возможностей открытых, максимально совместимых платформ программного обеспечения и экспертизы Microsoft с опытом GE в области технологического обеспечения фактически всех сфер здравоохранения создает впечатляющие возможности для пациентов и медицинских работников. Работая вместе, GE и Microsoft могут способствовать созданию более «интеллектуальной» и экономически эффективной системы здравоохранения, что позволит улучшить качество обслуживания пациентов».

Президент клиники «Медицина» Григорий Ефимович Ройтберг избран академиком РАМН

9 декабря 2011 года на сессии общего собрания Российской академии медицинских наук президент клиники «Медицина», доктор медицинских наук, профессор Григорий Ройтберг избран действительным членом (академиком) РАМН.

Григорий Ефимович Ройтберг — заслуженный врач РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области образования, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова (РНИМУ).

В центре внимания Григория Ефимовича — применение новейших достижений мировой науки в клинике «Медицина», где последовательно внедряются новейшие медицинские технологии, проводится аналитическая и научно-исследовательская работа, инициированы новые направления по разработке отечественного импортозамещающего медицинского оборудования.

Григорий Ефимович стоял у истоков внедрения таких фундаментальных диагностических методик, как коронароангиография и эхокардиография, является основоположником научной школы по метаболическому синдрому, автором более 200 научных работ, в том числе шести монографий.

Основные вехи биографии Григория Ефимовича Ройтберга обозначили его путь к успеху. После окончания 2-го Московского медицинского института им. Пирогова в 1974 году Григорий Ройтберг поступил в клиническую ординатуру по специальности «кардиология». Во время обучения работал врачом в кардиологическом отделении, а затем в кардиологическом блоке интенсивной терапии 7-й Московской городской больницы. Любовь к выбранной профессии определила дальнейшую судьбу Г.Е.Ройтберга. Вот уже на протяжении многих лет он успешно совмещает лечебную работу с научной и педагогиче-



ской деятельностью, обладая удивительным талантом и искусством диагностики, врачевания и умения передать свои знания. В 1982 году Г.Е.Ройтбергом защищена кандидатская диссертация и присуждено звание доцента. Диплом доктора медицинских наук был получен в 1990 году. Тогда же под руководством Г.Е.Ройтберга была основана клиника «Медицина».

С 1998 года под руководством профессора Ройтберга на базе клиники «Медицина» работает кафедра терапии и семейной медицины факультета усовершенствования врачей РНИМУ.

За высокий профессионализм в оказании медицинской помощи пациентам, в преподавательской и научной деятельности в 2003 году президенту ОАО «Медицина» присвоено звание Заслуженного врача Российской Федерации, а в 2005 году он избран членом-корреспондентом РАМН. Учебное пособие для врачей и студентов медицинских вузов «Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов», подготовленное профессором Г.Е.Ройтбергом в со-

авторстве с заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней РНИМУ А.В.Струтынским, удостоено Премии Мэрии Москвы в области медицины. В 2010 году за цикл трудов «Основы клинической диагностики заболеваний внутренних органов» Г.Е.Ройтберг удостоен звания лауреата Премии Правительства РФ в области образования.

Уважение и признание медицинской общественности и пациентов Григорий Ефимович заслужил высоким профессионализмом, научными достижениями, кропотливой работой наставника и педагога, многолетней врачебной практикой, исключительными организаторскими способностями, осознанием глубокой социальной ответственности врача в современной России. Григорий Ефимович воплощает в российской медицине ее новаторский, европейский путь развития.

Коллектив журнала «Лечащий Врач» поздравляет Григория Ефимовича Ройтберга с присвоением высокого звания академика РАМН. От всей души желаем Вам здоровья, долголетия, счастья и благополучия.

Патогенетические механизмы головной боли напряжения у детей. Терапевтическая стратегия и принципы профилактики

А. В. Горюнова, доктор медицинских наук, профессор

ГУ «Научный центр здоровья РАМН», Москва

Ключевые слова: головная боль, головная боль напряжения, магний, дети.

За последнюю четверть века во всем мире наблюдается значительный рост головной боли не только у взрослых, но и у детей, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований. В популяционных исследованиях головной боли у детей, начиная с классической работы Bille B. 1962 г., установлена ее высокая частота. Как показал ретроспективный анализ пяти исследований за период с 1977 по 1991 г., проведенный Lewis D.W. с соавт. в 2002 г., распространенность головной боли оказалась в пределах от 37% до 51% с увеличением ее частоты с 57% до 82% к возрасту пятнадцати лет. Однако по формам головной боли результаты этих исследований оказались не сопоставимы из-за отсутствия единых инструментов оценки головной боли и использования разных классификаций. В ряде зарубежных исследований используют упрощенную систематику головных болей у детей, в которой все головные боли делятся на органические, сосудистые и психогенные. Первый опыт использования МКГБ-1 у детей показал недостаточную надежность диагностических критериев. Во второй редакции МКГБ-2 были учтены предложения по их модификации [37, 42, 49]. На протяжении последних 10–15 лет популяционные исследования головной боли у детей за рубежом проводятся с использованием унифицированных диагностических критериев МКГБ. Показатели частоты ГБН у школьников тем не менее остаются вариабельными: от 28,7–33% [34, 38] до 72,8% [32]. Средние между ними

показатели приводят von Frankenberg S. и Pothmann R. (1994), Luka-Krausgrill (1997) — 52%. Так, по данным эпидемиологического исследования головной боли у 7000 учеников 3–9 классов, проведенного von Frankenberg S. и Pothmann R., частота ГБН составила 47,3% у девочек и 57,3% у мальчиков. Авторы также приходят к заключению, что головная боль напряжения (ГБН) у детей очень распространена и вряд ли является наследственным заболеванием. Зависимость частоты головной боли от возраста подтверждена всеми исследователями. Увеличение частоты ГБН приходится на пубертатный возраст [8, 20, 29, 32, 44]. В России популяционные исследования головной боли единичны. В 1993 г. Шварков С. Б. при изучении распространенности вегетативных нарушений у 2076 учащихся общеобразовательных школ г. Москвы установил, что жалобы на головную боль предъявляли 36% девочек и 29% мальчиков, при этом наиболее часто головная боль отмечена у детей старших возрастных групп. Результаты многолетнего исследования 1066 школьников г. Смоленска [20, 28] свидетельствуют о высокой частоте головной боли в этой популяции, которая составляет 46,4%. Подробный анализ структуры головной боли показал, что ГБН составляет 36,8%, из них эпизодический вариант — 30,7%, а хронический вариант 4,7%; мигрень (чистая форма) — 3,2%, ассоциированная с ГБН — 1,2%. Вторичные формы головной боли выявлены у 6,5% школьников. Близкие к этим показатели частоты головной боли получены сотрудниками НЦЗД РАМН при динамическом обследовании 409 школьников в возрасте от 7 до 16 лет г. Москвы за период с 2001 г. по 2003 г. [3, 9]. Установлено, что 51,8% детей предъяв-

ляли жалобы на головную боль. В возрасте 7 лет головная боль зарегистрирована у 30,4%, а в возрасте 12–15 лет — у 58,3% школьников. В структуре головной боли наиболее часто встречаются ГБН — 28%, из них хроническая — 7%, мигрень — 5%, посттравматическая головная боль — 4%, сосудистые головные боли — 6%. Остальные цефалгии относились к вторичным головным болям, вызванным хроническими заболеваниями внутренних органов, синуситами, нарушениями зрения, опорно-двигательного аппарата или к неклассифицируемым формам. Таким образом, головная боль превратилась не только в актуальную медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Это потребовало разработки новых международных унифицированных подходов к систематике, диагностике и оптимизации лечения различных форм головной боли.

Вопросы классификации

В 2003 г. для исследователей, занимающихся головными болями, и практических врачей рекомендована Международная классификация головной боли 2-го пересмотра (МКГБ-2) под редакцией P. Goadsby [17, 35], в которой предложены критерии диагностики головных болей. В соответствии с этой классификацией ГБН отнесена к первичным головным болям. Далеко не все исследователи разделяют эту точку зрения, полагая, что за фасадом ГБН могут скрываться самые различные типы как первичной, так и вторичной головной боли (эпизодическая мигрень, сосудистые головные боли, цервикогенные и др.), а также психические расстройства. Определенную роль в различии интерпретаций ГБН играет специальность врача, к кото-

рому обращается пациент. До первой редакции МКГБ 1988 года головная боль, обусловленная напряжением мышц и мягких покровов головы, не выделялась в рамках отдельной нозологической единицы, т.е. первичной головной боли. Она рассматривалась в качестве основного типа головной боли при неврозах [11], посттравматической головной боли, вертеброгенных болях и др. [4, 27]. В структуре аффективных, невротических и соматоформных расстройств (МКБ-10) головная боль является ведущей жалобой [2, 10, 27]. В то же время большинство исследователей-неврологов, выделяя хроническую ГБН (ХГБН) как первичное расстройство, указывает на коморбидность ее с депрессией, тревогой, соматовегетативными нарушениями [1, 5–7, 21, 25]. Поэтому вопрос о первичности головной боли или аффективных нарушений остается дискуссионным.

В МКБ-10 [16] ГБН включена в класс болезней нервной системы — G44.2. В классе психических и поведенческих расстройств цефалгия представлена как психогенная головная боль в рубрике хронических соматоформных болевых расстройств — F45.4. ГБН определяют как головную боль, возникающую в ответ на психическое или мышечное напряжение при остром или хроническом эмоциональном стрессе [7, 12, 35]. ГБН отличается, прежде всего, характером болевого ощущения. Это — монотонная, тупая, сдавливающая, стягивающая, ноющая, ломящая, умеренной интенсивности, обычно двусторонняя боль, но может локализоваться в лобно-височной или шейно-затылочной областях, иногда с односторонним акцентом. В зависимости от частоты цефалгических эпизодов в МКГБ-2 выделяют три типа ГБН: редкую эпизодическую ГБН с частотой менее 1 дня в месяц (< 12 дней в год); частую эпизодическую ГБН с частотой более 1 дня и менее 15 дней в месяц (< 180 дней в год) и ХГБН с частотой более 15 дней в месяц (> 180 дней в год), продолжительностью более 6 мес. Следует заметить, что такой арифметический подход без учета причин и патогенетических механизмов вряд ли может считаться обоснованным. Кроме того, все типы ГБН подразделяют на варианты с напряжением перикраниальных мышц и без, что определяется пальпацией и электронейромиографией.

Международные (IHS) критерии диагностики редкой и частой эпизодической ГБН

- А. Наличие не менее 10 эпизодов цефалгии, возникающих с частотой < 1 в месяц (< 12 дней в год) или не чаще 15 дней в месяц (< 180 дней в год) и отвечающих критериям В-D.
- В. Продолжительность головной боли от 30 минут до 7 суток.
- С. Головная боль имеет, как минимум, две из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя, чаще диффузная, локализация;
 - 2) сжимающий/давящий (не пульсирующий), тупой, монотонный характер;
 - 3) интенсивность боли от легкой до умеренной;
 - 4) головная боль не усиливается от обычной физической нагрузки.
- Д. Оба симптома из перечисленных:
 - 1) отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита);
 - 2) только фотофобия или только фонофобия.
- Е. Головная боль не связана с другими причинами (нарушениями).

Международные (IHS) критерии диагностики ХГБН

- А. ГБН, возникающая < 15 дней в месяц на протяжении в среднем > 3 месяцев (> 180 дней в год) и отвечающая критериям В-D.
- В. ГБН продолжается в течение нескольких часов или имеет постоянный характер.
- С. Головная боль имеет, как минимум, две из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя, чаще диффузная, локализация;
 - 2) сжимающий/давящий, тупой, монотонный (не пульсирующий) характер;
 - 3) интенсивность боли от легкой до умеренной;
 - 4) головная боль не усиливается от обычной физической нагрузки (ходьба, подъем по лестнице).
- Д. Оба симптома из нижеперечисленных:
 - 1) один симптом из трех: фотофобия, фонофобия или легкая тошнота;
 - 2) головная боль не сопровождается рвотой или сильной тошнотой.
- Е. Головная боль не связана с другими причинами (нарушениями).

За период с 2002 по 2006 год в психоневрологическом отделении НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН было обследовано 246 больных в возрасте от 7 до 15 лет с частой и хронической ГБН. Результаты

этой многолетней комплексной работы с использованием современных методов диагностики, опубликованные в диссертациях и научных статьях [3, 9, 18, 24], позволяют высказать свои суждения на проблему диагностики и лечения ГБН у детей. Наши исследования, как и ряд зарубежных [28, 33, 34, 44, 49], подтверждают, что дифференциальный диагноз первичных форм головной боли у детей остается сложным, особенно в дебюте заболевания. У детей на высоте головной боли напряжения, в силу склонности к генерализации ответных реакций в этом возрасте, могут возникать симптомы, характерные для мигрени: тошнота, рвота или светобоязнь, односторонность боли, усиление боли при движениях. Нередко на фоне монотонной боли возникают колющие, стреляющие, иногда пульсирующие локальные боли. В то же время мигренозные головные боли у детей до 10 лет могут быть двусторонними и не пульсирующими. Как правило, у всех детей, особенно в младшем школьном возрасте, отмечаются трудности вербализации жалоб и поэтому их описания болевого рисунка, оценки интенсивности и продолжительности головной боли, а также попытки квалификации форм головной боли обычно ненадежны [18, 25, 31, 38, 42]. Хотя интенсивность ГБН по шкале ВАШ оценивалась меньше, чем при мигрени, их устойчивость и склонность к хронизации обычно астенизировали ребенка и провоцировали развитие невротических и соматоформных расстройств. Профиль теста ММРП больных детей с ХГБН характеризовался повышением по шкалам ипохондрии, депрессии, конверсионной истерии, психастении, высокой оценкой личностной и реактивной тревожности. У 85,2% детей с ГБН обнаруживалась сопутствующая патология: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (54,9%) и сердечно-сосудистой системы (13,5%), в 19,3% случаев диагностированы воспалительные заболевания ЛОР-органов, в 15,8% — аллергические болезни, в 9,8% — другие болезни.

Если редкая эпизодическая ГБН у детей может быть ординарной ответной реакцией на психическое и физическое напряжение, в которой задействованы периферические механизмы боли, то частая эпизодическая ГБН свидетельствует о фиксации психотравмирующей ситуации и дезадаптации механизмов психологической и биологической защиты. В этих случаях развиваются процессы центральной сенситизации,

расстройства вегетативной нервной системы (ВНС), в том числе и лимбико-ретикулярного комплекса. ХГБН, с нашей точки зрения, следует рассматривать как психосоматическое расстройство, в котором цефалгия является одним из симптомов. Очень важным для установления диагноза ГБН у детей является детальное клиническое, неврологическое, а в ряде случаев и психиатрическое обследование пациента с проведением дополнительных объективных методов исследования, которое позволяет исключить соматические, неврологические, психические и другие возможные причины головной боли. Несмотря на унификацию критериев ГБН у детей сохраняются значительные колебания в показателях распространенности, что свидетельствует о различиях в подходах к интерпретации этого вида головной боли в детском возрасте, особенно при определении нозологической принадлежности. Дальнейшие исследования в области изучения причин и патогенетических механизмов ГБН позволят разрешить дополнительные вопросы классификации.

Основные причины возникновения ГБН у детей

В настоящее время считается, что в развитии ГБН существенную роль играет острый или хронический эмоциональный стресс, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у детей с психоастеническими, тревожными, гипотимическими особенностями личности и недостаточностью механизмов психологической и биологической защиты [2, 8, 10, 19, 21, 30, 41]. Выявление предмета внутренних негативных переживаний у ребенка всегда вызывает большие трудности. Дети крайне чувствительны к обстоятельствам жизни, нарушенным семейным взаимоотношениям, разводу родителей, нарушению взаимоотношений со сверстниками, конфликтам с учителями. При этом ребенок испытывает чувство вины и тревоги из-за несоответствия своих возможностей требованиям. Подавление аффекта, невозможность «отреагирования» эмоций приемлемым способом (например, при физической активности) усиливают психоэмоциональное напряжение и приводят к срыву адаптационно-приспособительных механизмов ВНС, в том числе лимбико-ретикулярного комплекса, и возникновению психосоматических и алгических расстройств.

К факторам, провоцирующим усиление ГБН, можно отнести в первую

очередь эмоциональный стресс, смену погоды, сильный ветер, вынужденное голодание, работу в душном помещении, занятия в ночное время, длительное физическое и умственное перенапряжение, усталость. Головная боль мышечного напряжения нередко возникает после длительной работы за столом, компьютером, после экзаменов или после нескольких напряженных уроков в учебном заведении, неудобной позы во время работы или сна. Даже легкая степень мышечного напряжения, если она возникает в ответ на значимый эмоциональный стрессор, может усилить интенсивность головной боли. Появление частой ГБН у школьников, по мнению детских неврологов и психиатров [2, 10, 21, 19, 30, 39, 42], в 80% случаев является индикатором психовегетативных расстройств. Дети с ХГБН часто наряду с жалобами на головную боль предъявляют жалобы на полиморфные болевые ощущения: миалгии, артралгии, боли в животе, сердце. Болевые расстройства у большинства детей сопровождаются астенией, пониженным настроением, тревогой, расстройствами сна и аппетита, что характерно и для депрессивных нарушений. Это указывает на общность ряда патогенетических звеньев болевых и аффективных расстройств. Нередко у одного больного сочетаются несколько причинных факторов. Бывают случаи, когда очевидной причины ГБН установить не удается.

Патогенетические механизмы развития головной боли напряжения

Патогенетические механизмы, участвующие в развитии головной боли напряжения, остаются дискуссионными. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о том, как в организме формируется ощущение, интерпретируемое как боль. Результаты проведенных за последнее десятилетие научных исследований с применением новых технологий существенно изменили нейроморфологические, нейрохимические и нейрофизиологические представления о болевой чувствительности вообще и о головной боли в частности [5, 13, 31, 36, 47]. Наиболее признанные теории ГБН: психогенная, миофасциальная, биохимическая, были дополнены конкретными нейрональными механизмами головной боли, открытием дополнительных рецепторов, участвующих в нейрохимической передаче боли. Установлено [5, 13, 25, 31, 48], что эпизодическая ГБН возникает вслед-

ствие усиленной болевой афферентации из напряженных мышц в результате неудобной позы или повышенного напряжения мышц во время стресса. В случае значительной интенсивности или длительности болевых раздражителей возникает неспецифический воспалительный ответ, частью которого является вазодилатация и выход химических медиаторов и белков плазмы в интерстиций. Это в свою очередь приводит к появлению медиаторов боли, таких как серотонин, брадикинин, калий, субстанция Р, гистамин, и продуктов циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, приводящих к сенситизации ноцицепторов с высоким порогом возбудимости. Сенситизация нейронов тригеминального тракта приводит к восприятию неболевых импульсов как болевых (напряжение мышц и связок воспринимается как боль). Сенситизация периферических ноцицепторов обуславливает изменение функционального состояния нейронов центральной нервной системы, т.е. возникает феномен центральной сенситизации. В результате этих нейрохимических и патофизиологических механизмов снижается порог возбудимости, возникают парадоксальные патологические ответы: гипералгезия, аллодиния.

Помимо мышечного напряжения, как полагает большинство авторов, существуют и другие факторы, играющие важную роль в развитии головной боли напряжения [4–6, 10, 19, 21, 27, 37]. При этом основное значение в патофизиологии ГБН придается измененной реактивности структур лимбико-ретикулярного комплекса и дисфункции эндогенных механизмов антиноцицептивного контроля, что подтверждается выявляемыми психовегетативными расстройствами, данными электромиографии, феноменом экстероцептивной супрессии ES2. В свою очередь, указанные процессы приводят к усилению боли и мышечной активности, нарушая психомоторные соотношения [36]. Для хронической ГБН характерно снижение уровня серотонина и активности центральной опиоидной системы [5, 13, 25]. Такие биогенные амины, как серотонин, норадреналин, дофамин, а также эндорфины и нейроэндокринные факторы играют в этой системе ведущую роль. Обсуждается также участие ГАМКергических соединений, оксида азота в механизмах боли [3, 18]. По мнению Ю.Е. Нестеровского, в патогенезе ГБН у детей имеет место нарушение

регуляции взаимоотношений артериальной и венозной церебральной гемодинамики, особенно в условиях перманентной стрессовой ситуации.

Одним из патогенетических механизмов нескольких типов головной боли, включая головную боль напряжения, посттравматическую головную боль, а также мигрень, рассматривается низкий уровень Mg^{2+} , который был обнаружен у пациентов, страдающих головными болями [50–52]. 99% магния находится в клетках. Установлено, что Mg^{2+} и V_6 модулируют уровень внутриклеточного NO. Только в условиях нормального их уровня магний участвует в выведении захваченного клеткой оксида азота. В случае же магниевых дефицита внутриклеточно происходит генерация опасного пероксинитрита. Другим звеном в патогенезе головной боли рассматривается нарушение взаимоотношений Ca и Mg. Магний обеспечивает функциональную способность нервно-мышечной ткани и при регулировании мышечной возбудимости является естественным антагонистом Ca. Магний служит фактором расслабления миоцита. Кроме того, магний конкурирует с Ca на кальциевых каналах мембраны клетки и на месте связывания кальция на сократительном аппарате. Учитывая, что Ca способствует сокращению мышцы, а Mg — ее расслаблению, дефицит Mg и увеличение Ca/Mg-коэффициента может явиться причиной тонического состояния мышцы и возникновения головной боли.

Третий момент дефицита магния, который можно рассматривать в патогенезе головной боли и вегетативных расстройств, это нарушение мембраностабилизирующего действия ионов магния, которое приводит к повышению возбудимости нервной системы. Нельзя обойти стороной участие магния в синтезе АТФ в митохондриях клеток, сопровождающемся выходом энергии. Повышение уровня внутриклеточных макроэргических соединений способствует росту функциональных резервов систем организма и развитию адекватных адаптивных реакций. При дефиците магния снижается активность процессов фосфорилирования, уменьшается энергетический потенциал, повышается возбудимость клетки. Это, в конечном счете, снижает устойчивость нервной системы к стрессам, которые приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы. Клиническим выражением этой дестабилизации являются хроническая усталость, состояние беспокой-

ства, нервозности, тревоги, симптомы вегетативной дисфункции. При высокой распространенности дефицита магния в популяции детей, которая составляет от 16% до 42% [50], и с учетом нейрофизиологических свойств этого элемента дефицит магния в патогенезе головной боли представляется очевидным.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод, что в патогенезе эпизодических ГБН преимущественное значение имеют периферические механизмы — напряжение перикраниальных мышц и последующий каскад нейрхимических реакций, состояние элементного состава. При ХГБН основную роль играют центральные механизмы: сенсибилизация тригеминальных нейронов, снижение болевого порога, недостаточность антиноцицептивной системы и лимбико-ретикулярного комплекса. Условность разделения эпизодической и хронической ГБН делает очевидным существование континуума, при котором периферические механизмы запускают центральные. Важнейшим фактором хронизации ГБН является пролонгированный характер стресса и стойкость аффективных расстройств. Однако установленные патофизиологические и нейрхимические механизмы головной боли нельзя считать окончательными, а отдельные конкретные звенья патогенеза ГБН подлежат дальнейшему изучению.

Терапевтическая стратегия и принципы профилактики ГБН у детей

Участие в патогенезе ГБН психогенных факторов, миофасциального компонента на фоне длительной психотравмирующей ситуации и незрелости механизмов биологической и психологической защиты ребенка обуславливает индивидуальный подход к терапевтической стратегии, которая включает лечение боли, проведение профилактических медикаментозных курсов и психотерапевтических мероприятий. Эпизодическую ГБН рекомендуется купировать однократным приемом или короткими курсами анальгетиков или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): Аспирина, парацетамола, ибупрофена, комбинированных анальгетиков (Цитрамона, Седальгина-Нео) или седативных препаратов, а также их сочетанием. При мышечном напряжении показан однократный прием Мидокалма (100–150 мг) в сочетании с 200 мг Нурофена. В терапевтической стратегии эпизодической

ГБН приоритет имеют нелекарственные методы, направленные на уменьшение мышечного напряжения, коррекцию психических нарушений и повышение психологической защиты. Важно обучить ребенка приемам самомассажа, аутогенной тренировки, дыхательно-релаксационного тренинга, гимнастики, коррекции позы, которые являются эффективными методами лечения ГБН. При частой эпизодической ГБН, нарушающей социальную адаптацию ребенка, с сопутствующими невротическими, тревожными и вегетативными расстройствами необходимо проводить короткие (4–6 недель) курсы комплексного медикаментозного лечения. В комплекс включаются седативные средства растительного происхождения (препараты валерианы, пустырника, Новопассит и др.) или транквилизаторы (Транксен, Грандаксин, бензодиазепины); ибупрофен (5–10 мг/кг/сут) в течение трех недель, нейрометаболические и вазоактивные препараты в течение одного-двух месяцев. Из этих классов препаратов в терапии ГБН хорошо себя зарекомендовали: Семакс, Кортексин, Мексидол, Пирацетам, Глицин, Фенибут, Танакан, Вазобрал, витаминные и минеральные комплексы. При выраженном мышечном напряжении показаны курсы (3–4 недели) толперизона (Мидокалм) 2–4 мг/кг/сут, который, кроме того, улучшает периферический кровоток. Имеются сообщения о лечении ГБН у детей сирдалудом и ботокс-терапией [43]. В медикаментозной терапии ХГБН на первый план выступают антидепрессанты, выбор которых в детской практике ограничен возрастом, а назначение часто требует консультации психиатра. Помимо антидепрессивного эффекта, связанного с воздействием на серотонин-, дофамин- и норадреналинергические рецепторы, они обладают центральным анальгезирующим действием, потенцируя действие опиоидных пептидов и усиливая действие нисходящих антиноцицептивных, в основном серотонинергических, систем мозга, чем объясняется их эффективность в 70–80% [15, 30]. В последнее время все шире применяются антидепрессанты нового поколения: флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране (СИОЗС). При выборе антидепрессанта необходимо учитывать полиморфизм клинической симптоматики, наличие коморбидных ГБН расстройств с тем, чтобы

подобрать антидепрессант с соответствующим дополнительным лечебным эффектом: анксиолитическим, седативным, гипнотическим, стимулирующим. Широко используются антидепрессанты растительного происхождения — препараты зверобоя Гелариум, Деприм, Гиперикум, Негрустин), а также валериана, пустырник, пион. Некоторые психотропные препараты обладают нежелательными побочными явлениями, привыканием, развитием зависимости, поэтому выбор индивидуального оптимального препарата, лишённого отрицательных качеств, всегда сложен. Педиатры, неврологи и психиатры широко используют у детей непсихотропные средства, способные снимать мышечный спазм, в том числе гладкой мускулатуры, обладающие мягким седативным действием. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения комбинации биоорганических солей магния (лактат, пидолат, цитрат) и пиридоксина (витамина B_6), которые давно применяются в неврологической, акушерской и кардиологической практике. В терапии ГБН успешно используется комбинированный препарат Магне B_6 в таблетках, содержащих магния лактата дигидрат — 470 мг и пиридоксина гидрохлорид — 5 мг, или в виде раствора для приема внутрь, содержащего в одной ампуле: магния лактата дигидрат — 186,00 мг, магния пидолат — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг в 10,0 мл очищенной воды и вспомогательных веществ, что эквивалентно суммарному содержанию магния 100 мг. Таблетки назначаются пациентам от 6 лет, раствор для приема внутрь — пациентам всех возрастных групп, начиная с детей старше 1 года. Содержание магния в каждой ампуле эквивалентно содержанию 100 мг Mg^{2+} , содержание магния в каждой таблетке Магне B_6 эквивалентно 48 мг Mg^{2+} , содержание магния в каждой таблетке Магне B_6 форте (содержит 618,43 мг магния цитрата) эквивалентно содержанию 100 мг Mg^{2+} . Препарат Магне B_6 форте содержит больше Mg^{2+} , чем Магне B_6 , что позволяет принимать в 2 раза меньше таблеток, чем при приеме Магне B_6 . Применение ампульной формы Магне B_6 обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2–3 часов), что важно для быстрой ликвидации магниевых дефицита [54]. Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функцио-

нирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, применении диуретиков). Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Витамин B_6 улучшает всасывание магния из желудочно-кишечного тракта и его проникновение в клетки. Противопоказанием к назначению препарата является повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, при непереносимости фруктозы, синдроме нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) рекомендуется 3–4 таблетки в сутки. У детей дошкольного и младшего школьного возраста используется растворенным в воде для приема внутрь во время еды, по 10 мл 2–3 раза в сутки. Продолжительность лечения один месяц.

Мы применяли Магне B_6 по 1 таблетке три раза в день в течение полутора месяцев у 56 детей в возрасте от 8 до 15 лет, страдающих ГБН, в качестве профилактической терапии. После приема препарата отмечалось снижение психоэмоционального напряжения, раздражения, уменьшались расстройства сна, интенсивность головной боли. Из побочных действий можно отметить жидкий стул у 2 детей. После уменьшения дозы наполю стул нормализовался.

В качестве немедикаментозной терапии повторных головных болей, в том числе ГБН, у детей и подростков рекомендуется психотерапия, иглорефлексотерапия, дыхательно-релаксационный тренинг, методики биологической обратной связи (БОС). Обучение методам релаксации, самомассажа и информация относительно природы головной боли помогает детям управлять самочувствием и снимать головную боль. По данным метаанализа 23 исследований за период с 1966 г. по 2004 г. проведение психотерапии (аутогенная тренировка, поведенческая терапия) достоверно снижало частоту цефалгий на 50% [45]. В профилактике эпизодов ГБН у детей большое значение имеет

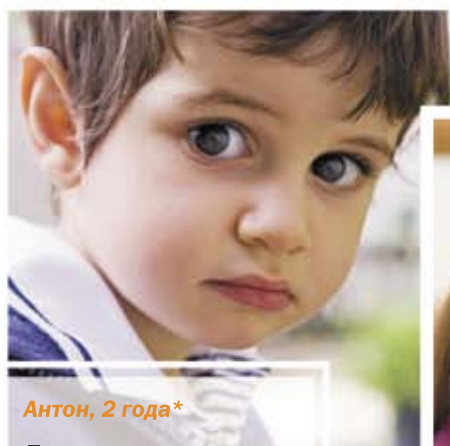
предупреждение факторов риска: психоэмоциональных стрессов, высоких учебных и физических нагрузок, длительных занятий за компьютером, нарушений режима сна, питания. Больным с ГБН рекомендуется соблюдение диеты, в которой бы постоянно присутствовали продукты, богатые магнием, кальцием, витаминами группы В, инозитом, холином и витаминами С, Е, А и D. Большое значение имеет сохранение оптимального для ребенка режима сна, учебных нагрузок, ограничение времени, проводимого за компьютером, телевизором, спокойная обстановка окружающей микросреды.

Таким образом, ГБН у детей является самой частой формой головной боли. Начавшись в детском возрасте, ГБН со временем меняет свои характеристики. По данным катамнестических наблюдений за 3–10 лет ГБН сохраняется у 25–40% детей, у 11–21% ГБН трансформируется в мигрень, почти в 40% случаев отмечается выздоровление [39]. Проводимое комбинированное лечение, сочетающее медикаментозную терапию с психотерапевтическими приемами, дыхательно-релаксирующим тренингом, массажем, оказывает комплексное воздействие на различные звенья патогенеза ГБН и обеспечивает высокую эффективность. Полиморфизм клинических проявлений ГБН с учетом показателей прогноза позволяет думать о гетерогенности этой группы больных. Для уточнения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования. Многие патофизиологические аспекты ГБН к настоящему времени хорошо изучены, но остается неясным, как и какие механизмы формируют хроническое течение боли у детей, какую роль играют половые различия и социальные факторы, нарушения церебральной гемодинамики. В настоящее время назрела острая необходимость в исследовании взаимосвязей первичных форм головной боли с синдромом вегетативной дисфункции, психическими расстройствами, психологическим и метаболическим состоянием ребенка, знание которых позволит осуществлять дифференцированный подход к терапии и лечить не синдром, а болезнь. ■

Литература

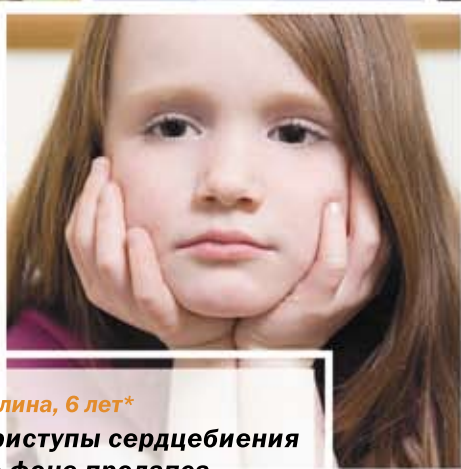
1. Алексеев В. В. Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез. Дис... докт. мед. наук. М., 2006.
2. Антропов Ю. Ф., Шевченко Ю. С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков.

МАГНЕ В₆® — оптимальный выбор при лечении дефицита магния у детей



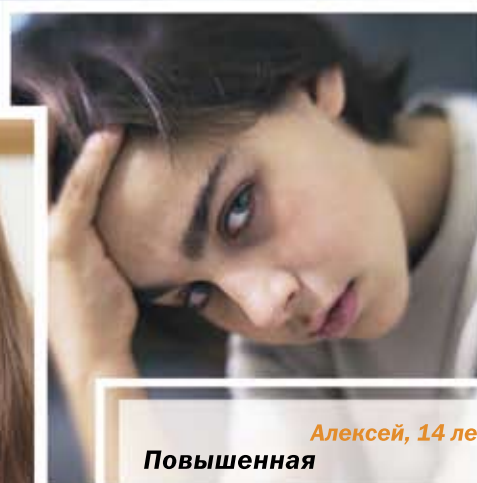
Антон, 2 года*

Гиперактивность, гиперактивность



Полина, 6 лет*

Приступы сердцебиения на фоне пролапса митрального клапана



Алексей, 14 лет*

Повышенная раздражительность, снижение концентрации внимания

*Личные данные пациентов изменены

Курс Магне В₆® продолжительностью 1 месяц^{1,2,3}

с 1 года (ампулы)²!

поможет устранить симптомы дефицита магния у детей



НОВИНКА



НОВАЯ УДОБНАЯ ФОРМА ПРИЕМА — ОДНА ТАБЛЕТКА ВМЕСТО ДВУХ

Магне В₆® выпускается в следующих лекарственных формах: таблетки (применяются с 6 лет) и раствор для приема внутрь (применяется с 1 года)^{2,3}.

1. Громова О.А., Магний и пиридоксиназы знаний, М., Прото Тип, 2006, 234 с

Рег. уд. МЗ РФ П №013203/01. Рег. уд. МЗ РФ П №013203/02. ЛСР-007053/09-070909

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆®. Регистрационный номер: П N013203/01, П N013203/02.

Торговое название препарата Магне В₆®. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой. Раствор для приема внутрь. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Ядро таблетки: Действующие вещества: Магния лактата дигидрат* - 470 мг, пиридоксина гидрохлорид - 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: Магния лактата дигидрат** - 186,00 мг, Магния пидолат* - 936,00 мг, Пиридоксина гидрохлорид - 10,00 мг. Фармакотерапевтическая группа. Магния препарат. Код АТХ: А11JB. Показания к применению. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдроме нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефиците сахаразы-изомальтазы. С осторожностью. При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. Применение при беременности и в период лактации. Магний В6 может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. Способ применения и дозы. Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь. Взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Детям старше 1 года (масса тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг/кг и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации уровня магния в крови. Внимание. Самонадлежающиеся ампулы с Магне В6 не требуют использования иглы. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. Побочное действие. Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм. Передозировка. При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако, отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, депрессия, замедление рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич сердца, анорический синдром. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклина, рекомендуется делать интервал 3 часа перед применением Магне В₆®. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В6 угнетает активность кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆® форте. Регистрационный номер: ЛСР — 007053/09. Торговое название препарата: Магне В₆® форте. Международное непатентованное название: нет. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав. В 1 таблетке содержится. Действующие вещества: магния цитрат - 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг; Фармакотерапевтическая группа. Магния препарат. Код АТХ: А11JB. Показания к применению. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Фенилкетонурия. Возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены). Наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы). Одновременный прием леводопы (смотри «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). С осторожностью: умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии). Беременность и период грудного вскармливания. Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. Период грудного вскармливания. Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. Способ применения и дозы. Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослым: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. Побочное действие. Аллергические реакции, в т.ч. кожные; расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм. Передозировка. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления; тошнота, рвота; угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов; изменения на электрокардиограмме (ухудшение и/или нарушения ритма сердца); угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анория. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Противопоказанные комбинации. С леводопой. Не рекомендуются комбинации. Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. Комбинации, которые следует принимать во внимание. Тетрациклинов. Особые указания. Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. С осторожностью. При умеренной почечной недостаточности. При одновременном дефиците кальция и магния.



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

- М: Изд. Института психотерапии, 1999. 297 с.
3. Базарная Н. А. Хроническая посттравматическая головная боль у детей. Дис. канд. мед. наук. М., 2005.
4. Боконжич Р. Головная боль. М.: Медицина, 1984. 312 с.
5. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. чл.-корр. РАМН А. М. Вейна. М.: МЕД. пресс-информ, 2001. 368 с.
6. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. 750 с.
7. Вознесенская Т. Г., Вейн А. М. Головная боль напряжения // Consilium medicum. 1999. № 2, с. 63–66.
8. Горюнова А. В., Маслова О. И., Дыбунов А. Г. Первичная головная боль у детей // Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова. 2004, т. 104, № 5, с. 69–76.
9. Горюнова А. В., Маслова О. И., Базарная Н. А., Пак Л. А. и др. Распространенность цефалгий у школьников // Актуальные проблемы педиатрии. 2006, т. 3, № 2. Мат. VIII конгресса педиатров России.
10. Исаев Д. Н. Психосоматическая медицина детского возраста. СПб, 1996.
11. Карвасарский Б. Д. Головные боли при неврозах и пограничных состояниях. Л.: Изд-во «Медицина», 1969. 192 с.
12. Колосова О. А., Осипова В. В. Головные боли: основные формы, диагноз и лечение // Рос. мед. журнал. 1997, № 3, с. 30–32.
13. Крыжановский Г. Н. Центральные механизмы патологической боли // Журн. неврол. и психиатр. 1999, № 12, с. 4–7.
14. Кукушкин М. Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 10, с. 827–832.
15. Лечение заболеваний нервной системы у детей. Под ред. Зыкова В. П. М.: Триада-Х, 2009. С. 218–275.
16. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) ВОЗ. СПб: АДИС, 1994.
17. Осипова В. В. Международная классификация головных болей // Лечение нервных болезней. 2003, т. 4 (12), с. 3–9.
18. Пак Л. А. Клиническое значение оксида азота при первичных головных болях. Дисс. канд. мед. наук. 2005.
19. Пак Л. А., Смирнов И. Е., Студеникин В. М., Горюнова А. В. и др. Патогенетические механизмы первичной головной боли у детей // Вопр. совр. педиатр. 2006, т. 5, № 2, с. 31–36.
20. Нестеровский Ю. Е. Дифференциальная диагностика и лечение первичных головных болей детского возраста. Современные аспекты. Дис. канд. мед. наук. 2006.
21. Рачин А. П. Головная боль напряжения у школьников. Дис. канд. мед. наук. 2002.
22. Рачин А. П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психофизиологические и социальные факторы, оптимизация терапии, прогноз и профилактики). Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2007. 48 с.
23. Рябус М. В., Колосова О. А., Вейн А. М. Лечение различных форм головной боли напряжения методом биологической обратной связи // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. 1999, т. 99, № 12, с. 35–38.
24. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Маслова О. И., Горюнова А. В. Подходы к лечению головной боли у детей с позиций доказательной медицины // Вестник практ. неврологии. 2003. № 7, с. 103–106.
25. Филатова Е. Г. Головная боль напряжения // Лечение заболеваний нервной системы. 2005.
26. Шварков С. Б., Вейн А. М., Ковров Г. В., Посохов С. И. Эпидемиология вегетативных нарушений у московских школьников // Журн. неврол. и психиатр. 1993, № 6, с. 59–61.
27. Шток В. Н. Головная боль. М., 1988. 303 с.
28. Юдельсон Я. Б., Рачин А. П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопр. совр. педиатр. 2003, т. 2, с. 51–55.
29. Юдельсон Я. Б., Рачин А. П. Эпидемиология головной боли у детей и подростков // Журн. неврол. и психиатр. 2004, т. 104, № 5, с. 50–53.
30. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence // Lancet. Neurol. 2006, Mar; 5 (3): 268–274.
31. Ashina M., Bendtsen L., Jensen R., Sakai F. et al. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state // Pain. 1999, vol. 79, p. 201–205.
32. Barea L. M., Tannhauser M., Rotta N. T. An epidemiologic study of headache among in children and adolescents: of southern Brazil // Cephalalgia. 1996, vol. 16, p. 545–549.
33. Bille B. Migraine and tension-type headache in children and adolescents // Cephalalgia. 1996, vol. 16, p. 78.
34. Childhood Headache / Edited by I. Abu-Arafeh, Glasgow, Scotland, 2002, p. 200.
35. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 2 nd Edition // Cephalalgia. 2004; 24: 1–160.
36. Hoskin K. L., Kaube H., Goadsby P. J. Central activation of the trigeminal vascular pathway in the. Vol. 119, p. 345–348.
37. Goadsby P. J. Mechanisms and management of headache // J. R. Coll. Physicians. Lond. 1999, v. 33, p. 228–234.
38. Krasnik A. Headache in the population of school children in Poznan // Neurol. Neurochir. Pol. 1999, v. 33, suppl. 5, 111–125.
39. Kienbacher C., Wöber C., Zesch H. E., Hafferl-Gattermayer A. et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study // Cephalalgia. 2006, Jul; 26 (7): 820–830.
40. Lewis D. W., Ashwal S., Dahl G., Dorbad D., Hirtz D., Prensky A., Jarjour I. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and Practice Committee of the Child Neurology Society // Neurology. 2002; 59; p. 490–498.
41. Luka-Krausgrill A., Anders K. Headache in children: diagnosis, prevalence and psychological factors // Cephalalgia. 1997. v. 17, p. 296.
42. Metsahonkala L., Anttila P., Sillanpaa M. Tension-Type Headache in children // Cephalalgia. 1999, v. 19, suppl. 25, p. 56.
43. Rozen D., Sharma J. Treatment of tension-type headache with botox: a review of the literature // The mount sinai journal of medicine. 2006, № 1, v. 73, p. 493–498.
44. Sillanpaa M. Prevalence of headache in puberty // Headache. 1993, vol. 23, p. 10–14.
45. Trautmann E., Lackschewitz H., Kroner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent in children and adolescents — meta-analysis // Cephalalgia. 2006, Dek; 26 (12); 1411–1426.
46. Von Frankenberg S., Pothmann R. Epidemiology and interview survey on tension-type headache in childhood. In: Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment. Olesen J. (ed). New York: Raven Press; 1993; 38–44.
47. Wang S. J., Fuh J. L., Lu S. R., Juang K. D. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents. A2-year longitudinal study // Neurology. 2006, Dek.
48. Wolff C. J. Central sensitization — implication for the pathogenesis of headache // Towards migraine 2000/F. Clifford Rose (ed). Elsevier, 1996, p. 155–157.
49. Wöber-Bingol C., Wöber C., Prayer D., Wagner-Emminger C., Karwautz A. et al. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. // Cephalalgia. 1995, vol. 15, p. 13–21.
50. Громова О. А., Никонов А. А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // Неврология и психиатрия им. С. С. Корсакова, 2002, 12, с. 45–49.
51. Громова О. А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. 223 с.
52. Шварков С. Б., Акарачкова Е. С. Коррекции энергетического и электролитного баланса препаратами магния и пиридоксина при неврологических заболеваниях. Медицинская технология, 2007. 31 с.
53. Lodi R., Iotti S., Cortelli P., Pierangeli G., Cevoli S., Clementi V., Soriani S., Montagna P., Barbiroli B. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache // Brain Res Bull. 2001, Mar 1; 54 (4): 437–441.
54. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Жидоморов Н. Ю., Гришина Т. Р., Волков А. Ю., Глаговский П. Б., Назаренко О. А., Садин А. В., Сатарина Т. Е., Юргель И. С. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 2009, № 10. с. 63–68.

Особенности течения склероатрофического лишена вульвы у детей

Т. В. Чупрова*

Л. Н. Анциферова*

Т. Г. Санникова*

Е. Ю. Емельянчик**, доктор медицинских наук, профессор

Е. П. Кириллова**, кандидат медицинских наук, доцент

Н. В. Красовская*

Е. А. Аникина*

*Краевая клиническая детская больница, **ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Ключевые слова: лихен, слизистая оболочка, наружные половые органы, вульва, эстрогены, менструальная дисфункция, Солкосерил, Актовегин.

Склероатрофический лихен (lichen sclerosus et atrophicus) впервые был описан в 1889 году Hallopeau как склеротический тип плоского лишая. Синонимами диагноза были «болезнь белых пятен», «белый лишай Цумбуша» [1]. В дальнейшем автором были выделены две формы склерозирующего лишена (СЛ): первичный склерозирующий лихен и вторичный, развивающийся на основе обычного красного лишая.

Рост числа больных СЛ во всех странах, появление значительного количества случаев заболевания у девочек, девушек, молодых женщин вызывают устойчивый интерес клиницистов к вопросам клиники, диагностики и лечения пациентов. Учитывая вероятность развития рубцовой деформации слизистой половых органов у больных, проводится анализ клинических проявлений, исходов и активный поиск эффективных методов лечения.

В настоящее время изучаются различные аспекты проблемы, включая информативность методов диагностики причин болезни, характер течения различных клинических форм, эффективность комплексной терапии. При этом ряд авторов рас-

сматривают СЛ как самостоятельную нозологическую форму, отличную от локализованной склеродермии и атрофической формы красного плоского лишая, тогда как другие исследователи считают его разновидностью склеродермии, указывая на то, что зачастую у одного больного одновременно можно выявить СЛ и типичные очаги бляшечной склеродермии [2, 3].

СЛ — это хроническое заболевание, характеризующееся очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек наружных половых органов.

В структуре дерматологических болезней СЛ вместе с очаговой склеродермией занимает около 1%. В развитии болезни обсуждается роль инфекционных, эндокринных, нейрогенных и других факторов, активно изучается аутоиммунное происхождение заболевания, иммуногенетический статус больных СЛ.

Согласно литературным данным, наиболее часто дебют заболевания у девочек отмечается в нейтральном периоде полового созревания (88%) и значительно реже — в препубертатном и пубертатном периодах (12%) [2, 4]. Ряд авторов выявили у девочек, больных СЛ вульвы, низкий уровень синтеза эстрогенов, более поздние сроки полового созревания, симптомы менструальной дисфункции. Роль гормонального дисбаланса в развитии заболевания подчеркивает и тот факт,

что разрешение очагов СЛ у девочек происходит преимущественно в препубертатном периоде полового созревания — в среднем в 55,6% случаев, у остальных детей — с наступлением менархе [4].

СЛ гениталий может сочетаться с очаговой склеродермией, красным плоским лишаем, другой аутоиммунной патологией кожи и слизистых оболочек. Описаны случаи трансформации процесса в плоскоклеточный рак на фоне папилломавирусной инфекции [3].

Многообразие пусковых факторов и клинических проявлений определяет необходимость как можно более полного обследования больных, включая бактериоскопический, бактериологический, иммуноферментный методы исследования для выявления инфекционного процесса; определение уровня половых гормонов, оценку иммунологического статуса пациента.

Клиническая картина СЛ гениталий характеризуется поражением вульвы и перианальной области. Выделяют следующие клинические формы генитального СЛ:

- папулезная — в виде отдельных плоских папул, располагающихся на внутренней поверхности больших половых губ без распространения на перианальную область и оставляющих после себя белесоватые участки поверхностной атрофии (субъек-

тивные ощущения обычно выражены слабо);

- эритематозно-отечная — проявления по типу участков атрофии белесоватого цвета на фоне выраженной гиперемии и отека больших половых губ, иногда с распространением на перианальную область, характерна для пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом;
- витилигинозная — распространенная форма, проявляющаяся очагами поверхностной атрофии и депигментации, трещинами слизистой оболочки, часто ошибочно расценивается как лейкоплакия или витилиго, также протекает без субъективных ощущений;
- буллезная форма проявляется субэпидермальными пузырями с серозным и/или геморрагическим содержимым на фоне атрофии и гиперемии слизистой, которые сопровождаются жжением, зудом, характеризуется упорным течением;
- атрофическая форма с характерной четко отграниченной атрофией слизистой оболочки по типу папиросной бумаги с радиальной складчатостью тканей и частым вовлечением перианальной области;
- эрозивно-язвенная — отличающаяся спонтанным образованием кровоточащих болезненных эрозий или язвенных дефектов на фоне гиперемии и атрофии слизистой без предшествующего образования пузырей.

Учитывая увеличение случаев первичной заболеваемости СЛ гениталий у девочек, проведен анализ вероятных провоцирующих факторов, особенностей течения и эффективности лечения данного заболевания, изучен 6-летний казематоз больных.

Под наблюдением находились 48 девочек, больных СЛ гениталий. Среди них 11 больных (четверть группы) были впервые выявлены в 2010 году, тогда как до 2005 года регистрировались единичные случаи данного заболевания. Возраст наблюдаемых пациентов в момент начала заболевания варьировал от 1 года до 15 лет, средний возраст наблюдаемых составил 6,4 года. Срок наблюдения пациентов составил от 6 месяцев до 6 лет.

Заболевание было документировано у 15 детей, проживающих в городе Красноярске, 33 ребенка были жителями промышленных районов

края (добывающая, перерабатывающая промышленность, обслуживание ГЭС, АЭС и т. д.).

Анализ возможных пусковых моментов развития болезни установил, что у значительной части наблюдаемых при поступлении отмечались инфекционные заболевания органов мочеполовой системы. Так, у 24 детей (половина группы) были выявлены вульвиты и вульвовагиниты. Бактериологическое исследование установило этиологию процесса в большинстве случаев: у одного ребенка выявлена *Candida albicans*, у троих — *Chlamydia trachomatis*, по два случая микоплазменной и уреоплазменной инфекции. Кроме того, у двух пациентов выделен вирус папилломы человека, вирус простого герпеса — у троих больных, цитомегаловирусная инфекция диагностирована в четырех случаях (обнаружены специфические IgM), и Эпштейна–Барр-вирусная инфекция — у одного ребенка. В остальных случаях этиологический фактор установить не удалось.

Клинические проявления урогенитальной инфекции у 8 детей включали заболевания мочевых путей. Так, хронические циститы были диагностированы у двух детей, цистит в сочетании с пиелонефритом — у шести больных. У шести детей выявлена метаболическая нефропатия, необструктивная аномалия развития почек — в двух случаях. У двух детей основной жалобой был энурез, который развился на фоне воспалительных заболеваний мочевого пузыря. У одной девочки при первичном обращении установлена хроническая болезнь почек на фоне вторично сморщенной левой почки и поликистоза почки справа.

Хронические инфекции носоглотки (синуситы, аденоидиты и тонзиллиты) зарегистрированы у 5 детей (10%), то есть встречались даже несколько реже, чем в популяции детей школьного возраста. Гастродуодениты хеликобактерной этиологии выявлены у троих детей. У 9 больных (19%) отмечалось тубинфицирование.

В данной группе пациентов преобладали папулезная и эрозивно-язвенная клинические формы СЛ с вовлечением перианальной зоны.

Гинекологическое обследование установило гормональную дисфункцию в трети случаях — у 8 больных (16%) была выявлена различная

и в ряде случаев комбинированная эндокринная патология — один случай преждевременного полового развития, гипоплазия матки (1 ребенок), гиперандрогения (2 больных), дисменорея на фоне дефицита эстрогенов, определяющая низкую степень зрелости влагалищного эпителия — у всех 8 наблюдаемых. У всех восьми пациентов клинические проявления СЛ соответствовали атрофической форме, в одном случае отмечался более тяжелый, но ограниченный процесс эрозивно-язвенного характера.

Представляет интерес тот факт, что в группе наблюдавшихся девочек была значительная концентрация аллергических заболеваний, которые отмечались у 14 человек (третья часть группы). Среди них — атопический дерматит по типу нейродермита отмечался у двух детей, аллергические риниты и поллинозы с поливалентной сенсibilизацией (9 были сенсibilизированы к компонентам пыльцы березы, полыни, бытовым и пищевым аллергенам) — у 13 пациентов. Особенностью клиники СЛ у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом была одинаковая частота встречаемости очагов атрофических изменений слизистой оболочки вульвы и эритематозно-отечных проявлений.

У 10 больных развитие СЛ сочеталось с аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунный тиреоидит был выявлен у одного ребенка, сахарный диабет — у двоих, суставная форма ювенильного ревматоидного артрита (пауциартикулярный вариант без поражения глаз) — у двух больных, гнездная алопеция с очаговым поседением волос — в одном случае, очаговая склеродермия — у двух детей, в одном случае — псориаз, у одного ребенка — целиакия. То есть практически у пятой части наблюдавшихся больных прослеживалось системное поражение соединительной ткани с различной локализацией патологического процесса и умеренной степенью активности иммунологического процесса.

Очередная группа сопутствующих болезней была представлена генетическими заболеваниями и хромосомными абберациями с вовлечением соединительной ткани (5 больных): болезнь Дауна в сочетании с врожденным пороком сердца (дефект межпредсердной перегородки), малые

аномалии развития сердца (дополнительные хорды в полости левого желудочка, пролапс митрального клапана с минимальной регургитацией, расширение легочной артерии — по одному случаю).

У детей с сопутствующей аутоиммунной патологией и генетически детерминированными дефектами соединительной ткани преобладали атрофическая, витилигинозная, папулезная формы СЛ.

У 10 больных отмечалось сочетание двух или трех сопутствующих заболеваний (наиболее часто — инфекции с атопией и/или другими признаками дисплазии соединительной ткани).

Все пациенты получали лечение в стационаре, проводилось амбулаторное наблюдение. Комплексная терапия, направленная на ограничение прогрессирования СЛ, включала препараты, улучшающие микроциркуляцию (дезагреганты), — дипиридамол от 25 до 75 мг (3–5 мг/кг) в сутки, ретинола ацетат внутрь в дозе от 10000 до 20000 МЕ (по 2 или 4 капли 3,44% раствора соответственно). Местно применялись аппликации мази Солкосерил 2,07 мг/1 г или Актовегин 5% тонким слоем на пораженную поверхность. С целью увеличения насыщения крови кислородом, противовоспалительного действия и стимуляции заживления применялись курсы гипербарической оксигенации. Важной частью лечения стал метод лимфотропной терапии — подкожное введение в область голени гиалуронидазы (лидазы) 1 мл с гепарином (5000 МЕ) и гидрокортизоном при наложении манжеты на бедро и нагнетанием давления в ней. Данный способ введения лекарств обеспечивает их подачу по лимфатическим сосудам к поверхностным тканям — коже и слизистым оболочкам. По индивидуальным показаниям больные получали физиотерапию.

Кроме того, у всех детей проводилась этиотропная терапия (антибактериальная с учетом индивидуальной чувствительности при доказанной инфекции мочевых путей и/или верхних дыхательных путей), базисная (заместительная терапия инсулином у детей с сахарным диабетом, аллергенспецифическая иммунотерапия у пациентов с аллергическими заболеваниями) и симптоматическая терапия сопутствующей патологии (нестероидные противовос-

палительные — преимущественно диклофенак — у детей с ювенильными артритом и т.д.).

В качестве примера эффективности комплексного подхода в лечении представляется клинический случай.

Больная Ф., 2003 г.р. Из анамнеза известно, что с двух лет отмечается склонность к запорам, в 2005 году выявлен долихоколон, с 2008 года предъявляет жалобы на дискомфорт в области промежности. Диагноз «Очаговая склеродермия» установлен через год, и с 2009 г. началась курсовая терапия по стандартной схеме. Исходно при осмотре — наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу; слизистая преддверия влажлища с участками депигментации, поверхностная атрофия; трещины и эрозии слизистой, с умеренно выраженными признаками воспаления. В 2011 году у ребенка определяется гармоничное физическое развитие, половое — допубертатное. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Определяется сколиотическая осанка (рентгенологически угол по Кобу — 4°). Носовое дыхание свободное. Зев чистый. Пальпируются одиночные мелкие лимфоузлы в основных группах. Дыхание везикулярное, 18 в минуту. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца достаточной громкости, ритмичные, с ЧСС 98–105, АД на руках 85–90/45–50 мм рт. ст. Живот мягкий. Стул со склонностью к запорам. Мочеиспускание не нарушено. Цитология мазка слизистой вульвы от 08.02.11: клетки многослойного плоского эпителия со значительной примесью слущенных чешуек. Диагноз сформулирован: «Очаговая склеродермия. Склероатрофический лишай. Правосторонний грудопоясничный сколиоз 1-й степени. Долихоколон. Хронические запоры с каломазанием». На фоне лечения — Курантил (1 таблетка по 0,025 × 3 раза в сут), Аевит, аппликации мази Солкосерил, физиолечение (лазеротерапия очага), сеансы ГБО и симптоматической терапии (Дюфалак по 5 мл × 2 раза в день в комплексе с электростимуляцией области толстого кишечника) — полностью купировались симптомы воспаления — гиперемия и отечность слизистой, трещины и эрозии отсутствуют; отмечается улучшение функции толстого кишечника.

За время наблюдения ухудшение отмечалось у пяти человек (у одно-

го — появление очагов на туловище и конечностях, в одном случае — склероз ануса, у троих — увеличение площади поражения гениталий). Примечательно то, что все пациенты с прогрессированием процесса имели сопутствующую аутоиммунную патологию или хронические инфекционные заболевания мочевой системы, сопряженные с аномалиями развития и/или дисплазией соединительной ткани (поликистоз почек, пузырно-мочеточниковые рефлюксы различной степени). Значительное улучшение (уменьшение размеров поражения) отмечалось у пяти больных, полное выздоровление — у троих детей. У 35 детей симптомы оставались без динамики, все пациенты — с минимальным сроком наблюдения (до года).

Таким образом, клиническое наблюдение детей с СЛ вульвы выявило, что в половине случаев заболевание сформировалось на фоне острых или хронических инфекционных заболеваний мочеполового тракта; у трети больных лишай развился на фоне атопических болезней, у четверти наблюдаемых — в сочетании с аутоиммунными заболеваниями. Изменение эстрогенного фона, которое у взрослых больных рассматривается как ведущая причина развития СЛ, у детей было выявлено только в 16% случаев.

Последовательная комплексная курсовая терапия в большей степени направлена на предупреждение прогрессирования процесса, у шестой части (16%) наблюдаемых больных позволяет достичь значительного улучшения или выздоровления и у 10% больных неэффективна. ■

Литература

1. Волнухин В. А. Некоторые вопросы терминологии и классификации ограниченной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002.
2. Коробейникова Э. А., Мартынова Л. М., Анисимова А. В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2004.
3. Довжанский С. И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002, № 4, с. 26–29.
4. Уколова И. Л., Бижанова Д. А., Дядик Т. Г. Клиника, диагностика и лечение склероатрофического лишая вульвы у девочек // Педиатрия. 2006, № 2.

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Ткаченко, кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Ключевые слова: пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, гидролизаты коровьего молока, аминокислотные смеси.

Среди всех неблагоприятных реакций на пищу пищевая аллергия является одной из самых обсуждаемых проблем как среди педиатров, так и среди врачей-специалистов (аллергологов, нутрициологов, гастроэнтерологов). К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности пищевой аллергической реакции в мире. Это связано, с одной стороны, с многочисленными проявлениями заболевания, затрагивающими многие органы и системы, а с другой стороны — с трудностями точной верификации диагноза в клинической практике. Предположительно в мире насчитывается примерно 220–520 млн человек, страдающих пищевой аллергией [29].

Далеко не все неблагоприятные реакции на пищу относятся к пищевой аллергии. Исходя из общепринятого определения, к пищевой аллергии относятся только иммунологически обусловленные реакции. К неблагоприятным реакциям на пищу относятся и целый ряд метаболических заболеваний, токсических реакций, непереносимость пищевых продуктов и т. д. (рис. 1).

К сожалению, существует как гипер-, так и гиподиагностика пищевой аллергии. По мнению большинства исследователей, именно 8 аллергенов вызывают подавляющее число аллергических реакций (рис. 2). По последним данным аллергия на коровье молоко (АБКМ) стабильно занимает второе место (после куриного яйца) как в Европе, так и в США и Японии. Жалобы родителей на аллергию к коровьему молоку колеблются в диапазоне от 1% до 17,5%

у детей до 5 лет, от 1% до 13,5% у детей 5–16 лет и от 1% до 4% у взрослых [28, 29]. Пищевая аллергия чаще встречается у детей, чем у взрослых, и представляет собой серьезную глобальную проблему.

Основные аллергены коровьего молока сосредоточены в сывороточной и казеиновой фракциях. К сывороточным аллергенам коровьего молока относятся: альфа-лактоальбумин (Bos d4), бета-лактоглобулин (Bos d5), бычий сывороточный альбумин (Bos d6), бычий иммуноглобулины (Bos d7). Казеиновые аллергены (группа, известная как Bos d8) состоят из четырех разных белков (альфа1-, альфа2-, бета- и каппа-казеин). Чаще всего пациенты чувствительны к альфа- (100%) и каппа-казеинам (91,7%). Для практической работы важно помнить, что козье молоко очень близко по антигенному составу к коровьему молоку, поэтому перевод ребенка на козье молоко при наличии у него АБКМ неоправдан. Кроме того, аллергенами молока млекопитающих являются белки, поэтому назначение безлактозного молока детям, страдающим аллергией на коровье молоко, выглядит абсолютно абсурдным. Аллергены молока остаются биологически активны даже после кипячения, пастеризации, ультравысокотемпературной обработки и выпаривания. Получение гипоаллергенной смеси — это высокотехнологическая процедура, включающая в себя гидролиз с последующей термообработкой, ультрафильтрацией и применением высокого давления. В последнее время появились так называемые аминокислотные смеси, которые вообще не содержат белка, а в состав их входит необходимый набор аминокислот. Клинические проявления аллергии к белкам коровьего молока отличаются разнообразием и часто маскируются под хорошо известные проявления

других заболеваний. Наиболее часто у детей с АБКМ обнаруживают кожные проявления (от 5% до 90%). Около 1/3 детей с атопическим дерматитом имеют молочную аллергию [30]. Острые реакции в виде анафилаксии встречаются значительно реже, но прогностически — это наиболее опасные проявления АБКМ. Поражения респираторного тракта проявляются и в виде аллергического ринита и в виде бронхиальной астмы при участии IgE-зависимых механизмов. Особой формой молочной аллергии является синдром Хейнера, или болезнь молочных преципитинов, обусловленная не-IgE-механизмами. Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта имеют по данным разных исследователей от 32% до 60% больных с молочной аллергией [30]. К сожалению, клинические проявления гастроинтестинального поражения у больных с АБКМ не всегда манифестны, что существенно затрудняет диагностику и, как следствие этого, адекватное лечение.

Существует целый спектр аллергических заболеваний пищеварительного тракта (табл. 1). Непосредственно к атопическим, т.е. IgE-опосредованным, относятся лишь немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность и оральный аллергический синдром. В основе белок-индуцированных энтеропатии и колита лежат клеточные реакции. Группировка этих заболеваний, исходя из ведущего иммунологического механизма, имеет практическое значение. Например, prick-тесты (кожный тест-укол) и RAST (определение антител класса E) обладают высокой информативностью у пациентов с IgE-опосредованными заболеваниями и практически бесполезны при обследовании детей с заболеваниями, при которых ведущую роль играют клеточ-



Рис. 1. Неблагоприятные реакции на пищу [30]

ные механизмы. В отдельную группу выделяют эозинофильные заболевания пищеварительного тракта. В их патогенезе участвуют как IgE-зависимые, так и клеточные механизмы, где ключевое значение имеют эозинофилы. Морфологическими особенностями, характерными для этой группы заболеваний, являются преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов, их группировка (эозинофильные микроабсцессы), внедрение в эпителий и дегрануляция.

Эозинофилы функционируют как антиген-презентирующие клетки, а также индуцируют воспалительный процесс при участии специальных белков — EDGP (Eosinophil-Derived Granule Proteins). В их состав входят катионные белки эозинофилов (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (EPO) и так называемый major basic protein (MBP). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста), хемокинов (эотоксин) и нейромедиаторов (субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид) [1, 2].

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность (НГГ) — это IgE-

8 основных пищевых аллергенов



Рис. 2. Основные пищевые аллергены

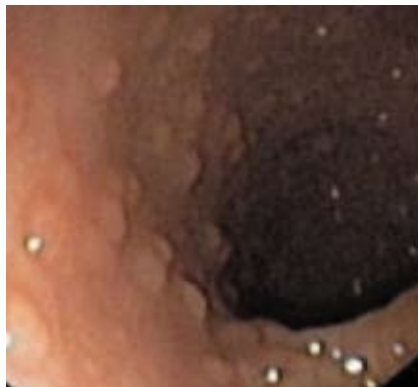
Таблица 1

Аллергические заболевания пищеварительного тракта

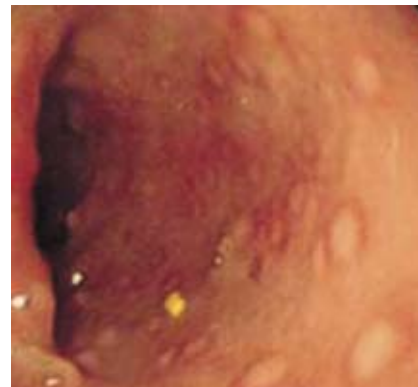
Ig-E-зависимые	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не-IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Проктоколит, индуцированный пищевыми белками
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками
	Эозинофильный гастроэнтерит	Энтероколитический синдром (FPIES)
	Эозинофильный гастроэнтероколит	



А. Толстая кишка: нормальная эндоскопическая картина (четкий сосудистый рисунок, нет «бугорков», эрозий, афт)



Б. Лимфонодулярная гиперплазия, отек, исчезновение сосудистого рисунка



В. Эрозии и афты (с любезного разрешения доктора Jin-Bok Hwan)

Рис. 3. Эндоскопические изменения при ПИПБ

опосредованное заболевание, характеризующиеся появлением тошноты, рвоты и боли в животе спустя несколько минут/1–2 часа после употребления «причинных» продуктов. Диарея может присоединяться через 2–6 часов [3].

Часто симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта сочетаются с реакциями гиперчувствительности I типа со стороны кожи, глаз, дыхательной системы, а также анафилактической реакцией. Однако гастроинтестинальные симптомы могут быть единственным проявлением пищевой аллергии даже у тех пациентов, у которых те же аллергены вызывают IgE-опосредованные реакции со стороны других органов и систем. Например, у ребенка с атопическим дерматитом, обусловленным сенсibilизацией к пищевому аллергену (и наличием специфических IgE) употребление «причинного» продукта может вызвать только проявления НГГ без каких-либо симптомов со стороны кожи [4].

Чаще всего НГГ вызывают молоко, яйца, арахис, соя, пшеница и морепродукты. Как и при других IgE-опосредованных заболеваниях, аллергия к молоку, яйцам, пшенице и сое с возрастом, как правило, проходит. Непереносимость арахиса, лесных орехов и морепродуктов может сохраняться в течение всей жизни.

В диагностике наряду с анамнестическими данными выявляют повышенный уровень специфических IgE и положительные кожные prick-тесты.

Оральный аллергический синдром

Оральный аллергический синдром (ОАС) — это IgE-опосредованное

заболевание, характеризующееся появлением покраснения, зуда, жжения в ротовой полости, а также отеком губ, языка и неба [3]. Симптомы развиваются сразу после употребления некоторых свежих фруктов и овощей. Нередко дети отказываются есть «причинные» продукты. В 1–2% случаев могут развиваться тяжелые аллергические реакции [5]. ОАС дебютирует, как правило, после года (в дошкольном возрасте) и ассоциируется с сезонным аллергическим ринитом и/или конъюнктивитом. Дебюту этого синдрома почти всегда предшествует сенсibilизация пылью, содержащей белки, гомологичные тем, что находятся в определенных фруктах и овощах. При этом пациент, сенсibilизированный к пыльце, может реагировать на пищевой аллерген без предшествовавшего с ним контакта. Например, сенсibilизация к пыльце амброзии полыннолистной может сочетаться с ОАС после употребления дыни, а сенсibilизация к пыльце березы может приводить к появлению этого синдрома после употребления яблок, персиков и вишни. Кроме того, могут быть перекрестные реакции между латексом и бананом, авокадо, персиком, киви, абрикосом, грейпфрутом, маракуйей, ананасом, каштаном. Белки, индуцирующие ОАС, термолабильны, поэтому употребление фруктов и овощей, прошедших кулинарную обработку, не приводит к появлению симптомов. Диагностика ОАС базируется на типичном анамнезе и на основании результатов prick-тестов и IgE в сыворотке крови.

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (ПИПБ), — не-IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков, характеризующееся наличием слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца. Обычно заболевание дебютирует в течение первых 6 месяцев (в среднем в 2 месяца), хотя манифестировать болезнь может с первых дней жизни [6].

В 60% случаев ПИПБ встречается у детей, находящихся на естественном вскармливании. В этом случае иммунный ответ направлен на продукты, входящие в рацион матери. Чаще всего аллергическая реакция развивается на белки коровьего молока и сои. Несколько реже на яйца, орехи, арахис и морепродукты. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, реакция, как правило, развивается на белки коровьего молока и сои, входящие в состав смесей [7].

ПИПБ является наиболее частой причиной ректального кровотечения у грудных детей. Появление крови в стуле связано с повышенной ранимостью воспаленной слизистой толстой кишки, а в ряде случаев с наличием эрозий [8]. Кровь может быть смешана со слизью или быть в виде вкраплений и прожилок (что часто ошибочно расценивают как проявление перианальных трещин). Кровопотеря, как правило, минимальна и не ведет к развитию гематологических изменений.

Слизь в кале (в виде прожилок или тяжей) может быть единственным проявлением ПИПБ (кровь макроскопи-

чески может не определяться). При микроскопии в слизи обнаруживают повышенное количество лейкоцитов, значительная часть которых представлена эозинофилами.

Иногда основные симптомы ПИПБ ассоциируются с кишечной коликой и увеличением частоты опорожнения кишечника. Важно помнить, что несмотря на наличие таких серьезных симптомов, как слизь и кровь в стуле, дети практически всегда выглядят здоровыми и хорошо прибавляют в весе. Это следует учитывать в дифференциальной диагностике ПИПБ с другими заболеваниями (например, кишечными инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника), при которых, как правило, наряду с симптомами гемоколита имеют место тяжелое состояние ребенка, обезвоживание, плохие весовые прибавки или похудание, а также выраженные гистологические изменения.

Необходимо иметь в виду, что у детей с ПИПБ маркеры атопии (атопический дерматит, отягощенный аллергический семейный анамнез, повышение уровня эозинофилов в крови) встречаются не намного чаще, чем в обычной популяции [7]. Редко можно обнаружить повышение титра общего и специфических IgE, а также положительные кожные prick-тесты. Это объясняется не-IgE-зависимым механизмом развития данного заболевания [3].

Для диагностических целей эндоскопическое исследование обычно не требуется, но в тех случаях, когда его проводят, обнаруживают эритему, контактную ранимость, ослабление сосудистого рисунка и лимфонодулярную гиперплазию. В тяжелых случаях обнаруживают эрозии. Изменения, как правило, локализуются в прямой кишке, но иногда захватывают всю толстую кишку [9] (рис. 3). При гистологическом исследовании обнаруживают увеличенное число эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки (> 6 эозинофилов $\times 400$). В тяжелых случаях наблюдают внедрение эозинофилов в эпителий крипт (эозинофильный криптит), скопления эозинофилов (эозинофильные микроабсцессы) и наличие нейтрофилов (активное воспаление) [10] (рис. 4). Несмотря на сообщения о периферической эозинофилии и выявлении IgE-специфических антител, они обнаруживаются редко [3].

Лечение ПИПБ заключается в элиминации аллергена из рациона кормящей матери (если ребенок находится



Рис. 4. Гистологические изменения при ПИПБ

на естественном вскармливании) или переводе на смеси с глубоким гидролизом белков (если ребенок получает смесь на основе коровьего молока или сои). Однако в 10% случаев развитие ПИПБ возможно у детей, получающих смеси на основе глубокогидролизованых белков коровьего молока. В этой ситуации ребенка переводят на аминокислотные смеси, что ведет к полному исчезновению симптомов [6].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками (ЭИПБ), характеризуется хронической диареей, рвотой, мальабсорбцией и плохой прибавкой в весе. Дополнительными признаками могут быть: вздутие живота, чувство быстрого насыщения и перианальный дерматит. В тяжелых случаях может развиваться белоктеряющая энтеропатия, которая сопровождается гипопротеинемией и отеками.

Чаще всего заболевание развивается у детей первых месяцев жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в результате иммунной реакции на белки коровьего молока или сои. Реже ЭИПБ может быть вызвана злаками, овсом, яйцами, рисом, рыбой и морепродуктами. В этих случаях заболевание дебютирует в зависимости от сроков введения «причинных» продуктов [6].

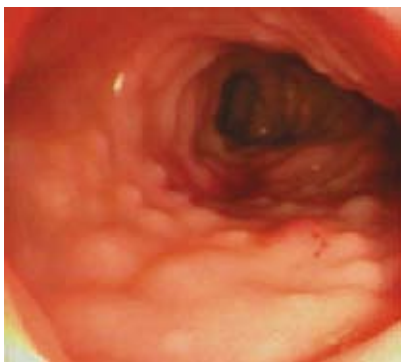
ЭИПБ может дебютировать после острого вирусного гастроэнтерита. Это может быть связано как с реализацией «замаскированной» гиперчувствительности, так и с патологической иммунной реакцией слизистой кишечника в ответ на поступление антигенов в период повышенной проницаемости кишечного барьера [11].

Нередко ЭИПБ развивается у детей, находящихся на естественном вскармливании. При этом симптомы могут появиться даже в течение первых 2 недель жизни [12]. У таких пациентов может быть реакция одновременно на многие продукты, входящие в рацион кормящей матери. В этой группе низкие прибавки в массе отмечаются примерно в 25% случаев, причем нередко с рождения [13].

Несмотря на то, что ЭИПБ относится к не-IgE-опосредованным заболеваниям, у этих пациентов могут быть сопутствующие состояния, обусловленные немедленными аллергическими реакциями. В частности, отягощенная наследственность, высокий уровень общего IgE, положительные prick-тесты, а также экзема, крапивница, ангионевротический отек и анафилактические реакции в анамнезе. Сочетание симптомов поражения пищеварительного тракта с симптомами гиперчувствительности немедленного типа позволяют врачу подумать об этом заболевании.

Гораздо сложнее заподозрить ЭИПБ в тех случаях, когда симптомы со стороны пищеварительного тракта не ассоциируются с отягощенной наследственностью и очевидными аллергическими реакциями на пищу. Общий IgE может быть нормальным, а специфические IgE и кожные тесты отрицательными. Редко думают об ЭИПБ при отсутствии одного из основных симптомов этого заболевания — низкой прибавке в массе тела. В этом случае на первый план выходят симптомы нарушения моторики: гастроэзофагеальный рефлюкс, кишечная колика, раздражительность [14].

Для диагностики необходимо сделать эндоскопию и гистологическое



Лимфодулярная гиперплазия
(симптом «булыжной мостовой»)

Рис. 5. Энтеропатия, индуцированная
пищевыми белками

исследование. Наиболее характерным эндоскопическим признаком ЭИПБ является лимфодулярная гиперплазия (симптом «булыжной мостовой») (рис. 5). При гистологическом исследовании обнаруживают атрофию, мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой тонкой кишки в сочетании с увеличением числа интраэпителиальных лимфоцитов [6]. Эти изменения очень напоминают целиакию. Но при ЭИПБ не повышается титр антител к тканевой трансглутаминазе и эндомиозию и реже обнаруживают HLA-маркеры глютеновой энтеропатии (DQ2 и DQ8) [15]. В отличие от целиакии, ЭИПБ, как правило, проходит через 1–2 года и повышает риск малигнизации.

Окончательный диагноз устанавливают с помощью элиминационной диеты и провокационного теста.

АБКМ — одна из наиболее распространенных причин энтероколитиче-

ского синдрома (FPIES), формы не-IgE-опосредованной аллергии, которая развивается в течение 1–3 часов после введения молочного белка. FPIES проявляется следующими симптомами: повторяющейся рвотой, гипотонией, бледностью, иногда — гипотензией и диареей. FPIES часто проявляется с первым введением коровьего молока в рацион, но не зафиксирован у детей на грудном вскармливании. Ремиссия обычно развивается в течение первых нескольких лет жизни. Вызванный коровьим молоком энтеропатический синдром — редкая болезнь, обычно проявляется диареей, потерей в весе, различными степенями рвоты, периодической гипопроотеинемией и стулом с кровью. Хотя многие дети с этой болезнью положительно отвечают на высокогидролизные смеси, основанные на коровьем молоке, некоторым для достижения ремиссии заболевания необходим перевод на аминокислотные смеси.

Эозинофильный эзофагит

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) — заболевание, характеризующееся изолированной выраженной эозинофильной инфильтрацией пищевода и манифестирующее рефлюкс-подобными симптомами (отрыжка, боль в эпигастрии или за грудиной, рвота, изжога, трудности кормления и дисфагия), не отвечающими на антисекреторную терапию. ЭЭ встречается в любом возрасте и может осложняться стриктурами пищевода, образованием колец Schatzki и ахалазией. Эти осложнения связаны с тем, что эозинофильное воспаление может приводить к развитию фиброза и ремоделированию пищевода [16].

Распространенность ЭЭ точно не определена и колеблется в пределах от 1 до 9 на 100 000 населения. По данным детского госпиталя в Питтсбурге (США), обслуживающего примерно 1 миллион детей, ежегодно диагностируется около 100 новых случаев ЭЭ. Мальчики болеют чаще девочек. Заболевание чаще встречается среди школьников и молодых взрослых [17].

Примерно у 50% детей отмечаются проявления аллергии со стороны других органов и систем: бронхоспазм, аллергический ринит, экзема. У 35% больных с этим заболеванием отягощен аллергологический анамнез, а у 50–80% имеются атопические заболевания [18].

У детей младшего возраста в клинической картине ЭЭ доминируют рефлюкс-подобные симптомы и трудности при кормлении (отказ от еды, избегание пищи определенной консистенции).

У подростков и взрослых ЭЭ чаще всего проявляется симптомами дисфагии и/или эпизодами застревания пищи в пищеводе. Эти явления могут быть вызваны как преходящим спазмом гладкой мускулатуры пищевода, так и ремоделированием пищевода (стриктуры, кольца), обусловленным хроническим эозинофильным воспалением [19].

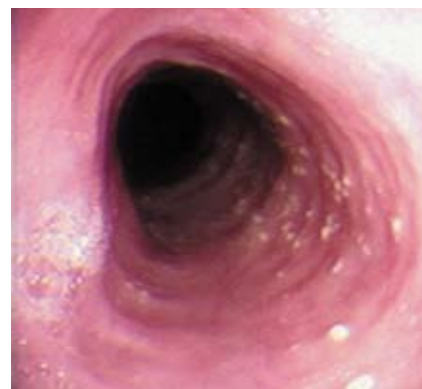
Ключевую роль в диагностике играют эндоскопия и гистология. Однако в план обследования необходимо включить и рентгенологическое исследование с барием, позволяющее исключить аномалии развития пищевода, стриктуры и кольца Schatzki (которые могут быть пропущены при эндоскопическом исследовании).



А. Норма

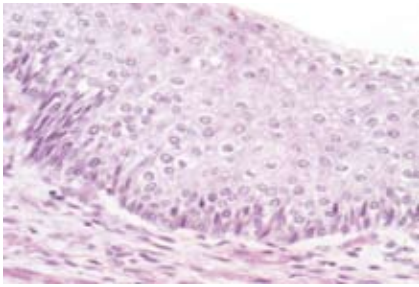


Б. Продольные борозды

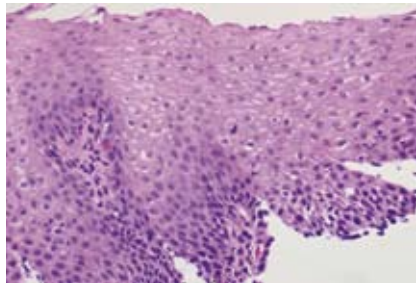


В. Кольца, белый экссудат

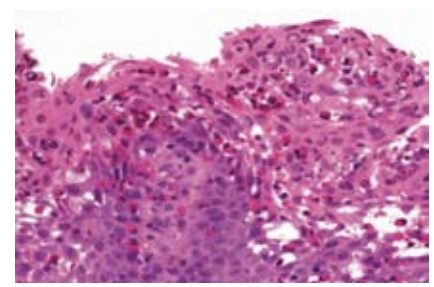
Рис. 6. Эозинофильный эзофагит: эндоскопическая картина



А. Норма: нет ни одного эозинофила



Б. Рефлюкс-эзофагит: единичные эозинофилы



В. Эозинофильный эзофагит: большое число эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, эозинофильные микроабсцессы, дегрануляция эозинофилов

Рис. 7. Эозинофильный эзофагит: гистология

ЭЭ может быть заподозрен при обнаружении следующих эндоскопических признаков (рис. 6):

1. Воспалительные изменения одинаково выражены как в дистальной, так и в средней части пищевода (в отличие от рефлюкс-эзофагита, при котором наибольшие изменения находят в дистальном отделе).
2. Линейные вертикальные борозды.
3. Циркулярные складки («кольца»).
4. Налет на слизистой в виде белых «крупинок» (≈1 мм в диаметре).
5. Контактная кровоточивость [19].

Биоптаты следует брать как из дистальной, так и из средней трети пищевода (где при ЭЭ обнаруживают наибольшее число эозинофилов). В связи с тем, что патологические изменения могут иметь «пятнистый» характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов [20]. Диагноз «эозинофильный эзофагит» не может быть поставлен без проведения гистологического исследования. В норме слизистая оболочка пищевода у детей не содержит эозинофилов. При гастроэзофагеальном рефлюксе обнаруживают в среднем 1–5 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения (при увеличении ×400) [20]. В случае тяжелого рефлюкс-эзофагита число интраэпителиальных эозинофилов может достигать 10–15 в поле зрения (×400) (рис. 7).

При ЭЭ обнаруживают более 15 интраэпителиальных эозинофилов, а в тяжелых случаях их число может достигать 45 и даже 100 клеток в поле зрения (×400). Для ЭЭ характерно поверхностное расположение эозинофилов, образование их скоплений (микроабсцессы — белые «крупинки», определяемые при эндоскопии) и дегрануляция [20].

Следует иметь в виду, что эозинофильная инфильтрация слизистой

оболочки пищевода может встречаться не только при рефлюксной болезни и эозинофильном эзофагите, а также при болезни Крона, целиакии и васкулитах.

Подумать об ЭЭ необходимо в тех случаях, когда у пациента с симптомами рефлюкса и/или дисфагией эмпирическая антисекреторная терапия неэффективна. Особенно если это наблюдается у пациента с аллергическим заболеванием.

Окончательно ЭЭ подтверждается повторной эндоскопией с биопсией после лечения.

Лечение ЭЭ включает элиминационную диету и фармакотерапию, направленную на подавление эозинофильного воспаления (табл. 2).

В нетяжелых случаях элиминационная диета может быть использована как монотерапия. Те или иные продукты могут быть исключены из рациона как на основании аллергообследования, так и эмпирически. Поскольку ЭЭ не является «чистым» IgE-зависимым заболеванием, то, к сожалению, полагаться на результаты аллергопроб на 100% нельзя. В последние годы используют эмпирическую элиминационную диету с исключе-

нием 6 продуктов: молока, сои, яиц, пшеницы, арахиса и морепродуктов. Эффективность этого подхода превышает 80% [21]. Альтернативой является использование смесей на основе аминокислот. Иногда, учитывая вкусовые пристрастия пациентов, в смеси добавляют фруктовые соки [19]. Клинически улучшение наступает, в среднем, через 8 дней, а нормализация гистологической картины через 4 недели [22].

В тяжелых случаях, наряду с элиминационной диетой, используют противовоспалительные препараты. Системные стероиды (преднизолон, метилпреднизолон) эффективно подавляют воспаление и купируют симптомы. Однако их применение ограничено в связи с побочными эффектами и 90% вероятностью рецидива после отмены. Местное лечение стероидами (флютиказон и будесонид) эффективно в 80% случаев и не сопряжено с системными побочными эффектами. Флютиказон вводят через рот с помощью дозированного ингалятора (без спейсера). Аэрозоль, не вдыхая, распыляют в ротовую полость. Лекарство попадает в пищевод со слюной, оказывая местный противовоспалительный эффект. Вязкую суспензию будесонида

Таблица 2

Лечение эозинофильного эзофагита

Элиминационная диета	По результатам аллергообследования Эмпирическая элиминация (6 продуктов) Смеси на основе аминокислот (Nutrilon®) Аминокислоты или Неокейт)
Системные стероиды	Преднизолон/метилпреднизолон — 1–1,5 мг/кг/сут, per os
Местные стероиды	Флютиказон — 50–250 мкг, по 2 дозы 2 раза/сут, per os Будесонид (вязкая суспензия) — 2,8–4 мг/сут, per os
Монтелукаст (Montelukast)	10–100 (!) мг/сут (в среднем — 20–40 мг/сут), per os
Моноклональные а/т к IL-5	Реслизумаб/меполизумаб — 1–3 мг в/в 1 раз в 28 дней × 4
Моноклональные а/т к IgE	Омализумаб — 150–375 мг 1 раз в 2–4 недели

готовят, используя содержимое небул. Наиболее частым побочным эффектом местного лечения стероидами является кандидоз пищевода, который встречается у 10–15% пациентов.

Монтелукаст обладает неплохим симптоматическим эффектом, однако не уменьшает эозинофильную инфильтрацию в пищеводе, что, теоретически, сохраняет вероятность ремоделирования пищевода. В настоящее время идут II и III фазы клинических испытаний препаратов на основе моноклональных антител к IgE (омализумаб) и IL-5 (реслизумаб, меполизумаб). Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты, омализумаб, при хорошем симптоматическом эффекте, не снижает эозинофильную инфильтрацию, а реслизумаб и меполизумаб хоть и снижают тканевую эозинофилию, не устраняют симптомы [23].

Эозинофильный гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит (ЭГ)

ЭГ входят в семейство эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В отличие от ЭЭ эозинофильная инфильтрация редко ограничивается одним органом (только желудком или только тонкой кишкой). Обычно эозинофильное воспаление захватывает сразу несколько отделов пищеварительной трубки. Чаще одновременно поражается желудок и тонкая кишка (эозинофильный гастроэнтерит). Клиническая картина зависит от того, какой слой пищеварительной трубки инфильтрирован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, то доминируют боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, то на первый план выходят симптомы непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота). В том случае, если эозинофилы сконцентрированы в субсерозном слое, то заболевание проявляется асцитом, а в асцитической жидкости обнаруживают большое число эозинофилов [17].

Эндоскопическое исследование с биопсией информативно только при поражении слизистой оболочки. Макроскопически обнаруживают эритему, эрозии, нодулярность или полипоидные разрастания в антруме и/или тонкой кишке. При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы, количество которых превышает

20 клеток в поле зрения ($\times 400$). В связи с тем, что патологические изменения носят фокальный характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела пищеварительной трубки, причем биопсию следует делать как из измененных, так и из внешне нормальных участков [24].

Если эозинофилы инфильтрируют мышечный или субсерозный слой, то диагноз может быть установлен при гистологическом исследовании биоптатов, полученных интраоперационно, а также при цитологическом анализе асцитической жидкости.

При ЭГ наиболее эффективно лечение системными стероидами (20–40 мг в сутки), которые дают четкий положительный эффект уже через 1–2 недели. В одних случаях удается быстро снизить дозу (в течение 2 недель) и прекратить прием препарата. В других случаях пациенты вынуждены получать длительно поддерживающие дозы (5–10 мг/сут).

Как и при ЭЭ, неплохую эффективность показала эмпирическая элиминационная диета. Сообщалось об удовлетворительных результатах применения Кетотифена и Кромоллина [26, 27].

Диета детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии

Необходимым методом лечения детей с аллергическими реакциями следует считать полную элиминацию причинного аллергена. Именно частичная элиминация аллергена (сознательная или случайная) является самой частой причиной безуспешного лечения детей с пищевой аллергией. Конечно, установление причинно-значимого аллергена — это очень трудная задача, но абсолютно необходимая. Современный алгоритм диагностики спектра причинных аллергенов включает в себя анализ клинической картины заболевания, оценку дополнительных методов исследования (prick-тесты и уровни специфических IgE), эффекта элиминации и проведения провокационных тестов. В случае не-IgE-зависимых иммунных реакций отсутствуют общепризнанные методы лабораторной диагностики причинных аллергенов. При доказанной причинности выявленного аллергена следует устранить его в диете пациента на срок, зависящий от очень многих факторов. Одной из часто встречающихся ошибок при появлении признаков пищевой аллергии является перевод

ребенка с естественного вскармливания на искусственное с использованием смесей с высокой степенью гидролиза. Такую практику следует признать как недопустимую. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу этого метода лечения пищевой аллергии. Следует назначить элиминационную диету матери с исключением всех причинных продуктов. Именно естественное вскармливание является оптимальным при пищевой аллергии у детей. Необходимо продумать способы, позволяющие избежать случайный прием, вдыхание или контакт с провоцирующей пищей. Врач должен также предупредить пациента о возможности перекрестных реакций (например, с молоком буйвола, козы, овцы), обеспечить полноценную диету матери и настроить ее на обязательное соблюдение диеты путем полного информирования и разъяснения необходимости данных лечебных мероприятий. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то необходимо перевести ребенка на аминокислотную смесь или на смесь с высокой степенью гидролиза белка. Любая попытка перевода ребенка на соевую смесь или гипоаллергенную молочную смесь следует трактовать как ошибку. Смеси на основе гидролиза сыровоточных молочных белков — Nutrilon® Пепти Аллергия, Nutrilon® Пепти ТСЦ, Фрисопеп, Альфаре. Смеси на основе гидролиза казеина — Нутрагиген, Прегестимил, Фрисопеп АС. Молочные смеси с 40% гидролизом белка (Hipp HA 1, Hipp HA 2, Humana 0-HA, Humana HA 1, Humana HA 2) используются только для профилактики у детей, у которых существует угроза формирования пищевой аллергии.

Nutrilon® Пепти Аллергия с пребиотиками — специально разработанная смесь для питания детей, страдающих АБКМ. Она производится в соответствии с директивой FSMP 1999/21 ЕС Евросоюза в отношении лечебного питания [33] и отвечает рекомендациям ESPGHAN/ESPACI [31] и AAP [32] по лечению детей, страдающих АБКМ. Nutrilon® Пепти Аллергия применяется у детей с рождения. Белковый компонент в Nutrilon® Пепти Аллергия представлен глубокогидролизованным сыровоточным белком, при этом на долю свободных аминокислот приходится 15–20%, а на долю короткоцепочечных пептидов — 80–85%. Сыровоточный белок обладает лучшим аминокислотным профилем

по сравнению с казеином и значительно лучшими вкусовыми качествами. Nutrilon® Пепти Аллергия содержит приблизительно на 50–60% меньше лактозы по сравнению с обычными смесями. Это качество смеси имеет особое значение у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, так как поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в частности тонкой кишки, приводит к снижению активности лактазы. Наличие в смеси комплекса пребиотиков Immunofortis способствует формированию пищевой толерантности, что доказано в ряде клинических исследований [34, 35].

Белковый компонент Nutrilon® Пепти ТЦС представлен высокогидролизованным сывороточным белком, что и в Nutrilon® Пепти Аллергия. Nutrilon® Пепти ТЦС применяется у детей с синдромом мальабсорбции, нарушением всасывания жиров, воспалительными заболеваниями кишечника (болезни Крона и неспецифическом язвенном колите), множественной пищевой аллергии. Для облегчения всасывания жировой компонент в Nutrilon® Пепти ТЦС на 50% замещен среднецепочечными триглицеридами, что особенно важно для детей с мальабсорбцией. Nutrilon® Пепти ТЦС также содержит длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (докозагексаеновую и арахидоновую) и обогащена нуклеотидами, играющими важную роль в регенерации поврежденных клеток кишечника.

Аминокислотные смеси и гидролизные смеси абсолютно безопасны и могут длительно использоваться в качестве заменителя коровьего молока у больных с АБКМ.

Следующей, довольно часто встречающейся ошибкой среди практикующих врачей является перевод ребенка на соевую смесь в случае выявления АБКМ. В настоящее время убедительно доказано, что в детской популяции отмечается высокая частота сенситизации к соевым продуктам. Кроме того, соевые смеси не предотвращают формирование сенситизации к аллергенам коровьего молока [36]. Соевые смеси не рекомендованы в лечении детей с АБКМ до 6 месяцев в США [37]. Соевые смеси должны быть ограничены к использованию не только за счет перекрестной сенситизации, но и за счет присутствия в них изофлавонов, которые

могут оказать нежелательное воздействие [38, 39]. Попытка решения этой проблемы привела к созданию соевых гидролизных смесей и рисовых гидролизных смесей. Эти смеси обладают всеми преимуществами, характеризующими высокогидролизные смеси, и не содержат даже следов молочных белков. Рост, развитие, биохимические параметры сыворотки крови и толерантность к смесям у здоровых детей при кормлении экспериментальной частично гидролизной смесью на основе риса и на основе белков коровьего молока были нормальными [29]. В нашей стране эти смеси еще не зарегистрированы и не представлены на рынке лечебного питания, хотя во многих странах Европы и США активно используются.

К сожалению, и переход на молочную смесь с высокой степенью гидролиза может не привести к исчезновению симптомов АБКМ, так как и на них возможно развитие аллергической реакции. Поэтому «золотым стандартом» лечения и диагностики детей с АБКМ является перевод их на элементную смесь на основе аминокислот (Nutrilon® Аминокислоты и Неокейт). Аминокислотные смеси произведены на основе аминокислот, без применения белка, не запускают и не поддерживают аллергическую реакцию. Аминокислотные смеси хорошо переносятся, и дети легко переходят на элементную смесь, так как она лишена горького привкуса, характерного для всех смесей с высокой степенью гидролиза белка. Nutrilon® Аминокислоты — адаптированная смесь и может быть использована как на короткий период диагностики АБКМ, так и в качестве основной смеси для длительного вскармливания. Nutrilon® Аминокислоты созданы для полноценного вскармливания детей первого года жизни, находящихся на безмолочной элиминационной диете. Nutrilon® Аминокислоты не содержат белок, лактозу и глютен. Состав полностью адаптирован и рассчитан на длительное вскармливание. Nutrilon® Аминокислоты — элементное питание, и при наличии IgE-опосредованных реакций не требуется постепенного перехода с предыдущей формулы. Постепенный переход удлиняет период сенситизации организма ребенка. В случае IgE-независимых реакций рекомендуется постепенное введение смеси в течение 5 дней.

Показания к назначению аминокислотных смесей [40]

- Тяжелое течение аллергии (при наличии одного и более критериев):
 - гастроинтестинальные симптомы;
 - дерматологические симптомы;
 - респираторные симптомы;
 - системные реакции — анафилаксия.
- При неэффективности диетотерапии смесями на основе высокогидролизованного белка (2–4 недели применения).
- При легком и среднетяжелом течении аллергии:
 - при плохой переносимости смесей на основе высокогидролизованного белка (горький вкус, отказ от приема пищи);
 - мнение специалиста (соотношение цена/эффективность, наличие в льготе).
- Диагностика пищевой аллергии/аллергии к белкам коровьего молока в ситуациях, когда недоступно обычное алерготестирование или результаты обследования могут быть противоречивы.

Абсолютным показанием для перевода ребенка на аминокислотную смесь являются анафилактические реакции на белок коровьего молока, поражения желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и синдром Хейнера. При назначении аминокислотной смеси желудочно-кишечные симптомы проходят в течение 1–3 дней [41]. Другие симптомы постепенно ослабевают и окончательно исчезают к 14-му дню [42]. Прием аминокислотной смеси приводит к значимому улучшению клинических симптомов атопического дерматита [43]. При назначении аминокислотных смесей симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта исчезают значительно быстрее, чем при использовании гидролизных смесей [44]. При использовании аминокислотной смеси рост и прибавки веса детей значимо выше, чем при использовании смесей на основе гидролизных белков [43, 44]. Аминокислотная смесь должна использоваться для диагностики аллергии на гидролизные смеси. При аллергии на гидролизные смеси использование смеси на основе аминокислот обеспечивает безопасную альтернативу [44].

Лечение детей, страдающих гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, представляет собой сложную проблему. Отсутствие клинических

проявлений заболевания, непосредственно связанных с приемом продукта, наличие не-IgE-зависимых механизмов формирования заболевания, затрудняющих лабораторное подтверждение сенсibilизации, желание лечащего врача трактовать появления симптомов поражения желудочно-кишечного тракта как сопутствующее заболевание — все это создает проблемы адекватной и своевременной диагностики и лечения аллергических поражений пищеварительного тракта. ■

Литература

- Rankin S. M., Conroy D. M., Williams T. J. Eotaxin and eosinophil recruitment: Implication for human disease // *Mol Med Today*. 2000, 6: 20.
- Hogan S. P., Rothenberg M. E., Forbes E. et al. Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004, 4: 74.
- Sicherer S. H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood // *Pediatrics*. 2003; 111: 1609–1616.
- Burks A. W., James J. M., Hiegel A. et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions // *J Pediatr*. 1998. 132: 132–136.
- Otolani C., Pastorello E. A., Farioli L. et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens // *Ann Allergy*. 1993; 71: 470–476.
- Lake A. M. Food protein-induced proctitis/colitis, enteropathy, and enterocolitis of infancy. UpToDate, September 2011.
- Lake A. M., Whittington P. F., Hamilton S. R. Dietary protein induced colitis in breast-fed infants // *J Pediatr*. 1982; 101: 906–910.
- Jenkins H. R., Pincott J. R., Soothill J. F. et al. Food allergy: the major cause of infantile colitis // *Arch Dis Child*. 1984; 59: 326–329.
- Jin-Bok Hwang, Moon Ho Park, Yu Na Kang et al. Advanced Criteria for Clinicopathological Diagnosis of Food Protein-induced Proctocolitis // *J Korean Med Sci*. 2007; 22: 213–217.
- Winter H. S., Antonioli D. A., Fukagawa N. et al. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy // *Mod Pathol*. 1990; 3: 5–10.
- Leinman R. E. Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: experimental and clinical observations // *J Pediatr*. 1991; 118: S111–S115.
- Iyngkaran N., Yadav M., Boey C. et al. Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy // *J Pediatr Gastroenterol and Nutr*. 1988; 8: 667–674.
- Heine R. G., Elsayed S., Hill D. J. Cow's milk allergy in infancy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 217–225.
- Latham F., Merino F., Lang A. et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy // *J Pediatr*. 2003; 143: 39–47.
- Sampson H. A., Anderson J. A. Summary and Recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations Due to Immunologic Reactions to Foods in Infants and Young Children // *J of Ped Gastroenterol and Nutr*. 2000, Vol. 30, Issue 1, p. S87–94.
- Liacouras C. A., Bonis P., Putnam P. E. et al. Summary of the First International Eosinophil Research Symposium // *Journal of Ped gastroenterol and Nutr*. 2007. 45: 370–391.
- Khan S., Orenstein S. Eosinophilic Disorders of Gastrointestinal tract. In: *Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 8 th ed. 2007: 543–556.
- Spergel J. M., Beausoleil J. L., Mascarenhas M. et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis // *J Allergy Clin Immunol*. 109: 363, 2002.
- Bonis P. A. L., Furuta G. T. Clinical Manifestation and Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, January 2011.
- Dahms B. B. Reflux Esophagitis: Sequelae and Differential Diagnosis in Infants and Children Including Eosinophilic Esophagitis. In: *Perspectives in Pediatric Pathology. Alimentary Tract Pathology in Infants and Children*. Vol. 25: 57–72.
- Kagalwalla A. F., Sentongo T. A., Ritz S. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1097.
- Markowitz J. E., Spergel J. M., Ruchelli E., Liacouras C. A. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 777.
- Bonis P. A. L., Furuta G. T. Treatment of Eosinophilic Esophagitis. UpToDate, Feb., 2011.
- Lee M., Hodges W. G., Huggins T. L., Lee E. L. Eosinophilic gastroenteritis // *South Med J*. 1996; 89: 189.
- Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) // *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 11.
- Van Dellen R. G., Lewis J. C. Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis // *Mayo Clin Proc*. 1994; 69: 441.
- Bolukbas F. F., Bolukbas C., Uzunkoy A. et al. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency // *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1782.
- Vandenplas Y., De Greef E., Devreker T., Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? // *Acta Paediatr*. 2011, Feb; 100 (2): 162–166. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02021.x. Epub 2010 Oct 13.
- World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125.
- Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; V. 126, № 6.
- Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J. L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K. F., Micheil J. L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and, ESPGHAN // *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–84.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // *Pediatrics*. 2000; 106: 346–349.
- Commission DIRECTIVE 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes.
- Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch of Child*. 2006: 91: 814–819.
- Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C. P., Riedler J., Boehm G., Wahn U. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoreactive prebiotics among low-atopy-risk infants // *J Allergy Clin immunol*. 2010; 126: 791–797.
- Osborn D. A., Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 4: CD003741
- Agostoni C., Axelsson I., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen K. F., Puntis J., Rieu D., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turk D. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 352–361.
- Bhatia J., Greer F. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy-protein based formulas in infant feeding // *Pediatrics*. 2008; 121: 1062–1068.
- Vandenplas Y., De Greef E., Devreker T., Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? // *Acta Paediatr*. 2011, Feb; 100 (2): 162–166. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02021.x. Epub 2010 Oct 13.
- Vandenplas Y. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants // *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902–908.
- De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula // *J Pediatr*. 2002, Aug; 141 (2): 271–273.
- Vanderhoof J. A. et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // *J Pediatr*. 1997; 131: 741–744.
- Niggemann B. et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2001, Apr; 12 (2): 78–82.
- De Boissieu D. et al. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula // *J Pediatr*. 1997; 131: 744–777.



Nutrilon® Аминокислоты – первая помощь при тяжелой пищевой аллергии



НОВИНКА



С рождения

- Не обладает аллергенным действием
- Производится без контакта с молочным белком
- Не содержит лактозы, фруктозы, сахарозы, глютена
- Содержит легкоусвояемые жиры



...правильный выбор сделать просто!

Трофологический статус и панкреатические ферменты

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

Е. В. Митина*

Н. А. Анастасевич*

Л. М. Карпина**

Н. С. Сметанина**, доктор медицинских наук, профессор

*ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития, **РДКБ, Москва

Ключевые слова: панкреатические ферменты, трофологический статус, целиакия, воспалительные заболевания кишечника.

Анализ трофологического (нутритивного) статуса пациента, являющийся необходимым компонентом оценки как здоровья, так и тяжести болезни, складывается из анализа широкого спектра данных, включая клинические и соматометрические. К первым относятся психомоторное развитие, психоэмоциональный статус (настроение), аппетит, состояние кожных покровов и подкожного жирового слоя, слизистых оболочек, мышечного тонуса и мн. др., включая особенности полового развития.

Соматометрические показатели включают массу тела, рост, окружность головы и плеча, толщину кожно-жировой складки над трицепсом, величину окружности мышц плеча и некоторые другие. Их нормальные значения лежат в пределах среднего квадратичного отклонения ($M \pm 1\sigma$) или 25–75 перцентилей при использовании центильных таблиц.

Расчетные соматометрические индексы также широко используются в клинической практике. Наиболее известным из них является показатель отклонения массы тела (ПОМТ), выраженный в % и равный

$$\text{ПОМТ} = \frac{\text{ФМТ (кг)}}{\text{РМТ (кг)}} \times 100\%,$$

где ФМТ — фактическая масса тела, а РМТ — расчетная масса тела. Нормальными значениями ПОМТ принимаются 90–110%.

Индекс массы тела (ИМТ) (индекс Quetelet) рассчитывается как отношение ФМТ в кг к значению роста (в метрах), взятом в квадрате. Нормальные значения ИМТ представлены ниже:

- < 18,5 — недостаточное питание;
- 18,5–24,9 — нормальное питание;
- 25,0–29,9 — повышенное питание;
- > 30 — ожирение.

Для оценки трофологического статуса используются также и специальные методы исследования, которые подразделяются на статические показатели и функциональные тесты. К последним относятся, в частности, определение аномальных метаболитов, активности ферментов, *in vitro* тесты, провокационные патофизиологические реакции.

Для оценки текущего питания могут быть использованы исследования кала (определение содержания минеральных

веществ, липидов), мочи (витамины группы В, кроме В₁₂ и фолатина, витамин С, макро- и микроэлементы, включая Na, K, Ca, Mg, Se, аминокислоты и мн. др.), желчи (холестерин), крови (липиды, витамины, макро- и микроэлементы).

Оценка среднесрочного и долгосрочного питания может быть проведена при исследовании эритроцитов (витамины В₁, В₂, В₆, ниацин, фолатин, Se, Cu), лейкоцитов (витамин С, Zn), волос и ногтей (микроэлементы Zn, Cu и др.), жировой ткани (жирные кислоты) [1].

Маркерами белковой недостаточности являются показатели биохимического исследования крови. Определение уровня общего белка в крови и альбумина являются наиболее доступными из них, однако не самыми точными, что связано с относительно длительным периодом полураспада (в пределах 15–20 дней). Более точным является определение трансферрина (в норме: 2–4 г/л, T_{1/2}–8 дней) и транстиретина (в норме: 170–350 мг/л, T_{1/2}–2–3 дня).

По снижению белковых маркеров выделяют три степени белковой недостаточности: легкая — снижение показателей в пределах от 10% до 20%, средняя более 20% до 30%, тяжелая — более 30%.

Другими маркерами белковой недостаточности являются альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид), альфа-1-антитрипсин, С-реактивный белок (СРБ). При этом признаками белковой недостаточности считается повышение указанных показателей на 5% и выше.

Также может рассчитываться прогностический индекс воспаления и состояния питания (ПИВСП), предложенный Carpeintier и Ingenbleek, который опирается на концентрацию сывороточного альбумина и транстиретина, а также на активность воспалительного процесса [2, 3]:

$$\text{ПИВСП} = \text{альфа-1 КГП} \times \text{СРБ} \times \text{Альб} \times \text{ТТР},$$

где альфа-1 КГП — концентрация альфа-1 кислого гликопротеина (мг/л), СРБ — С-реактивный белок (мг/л), Альб — уровень альбумина (г/л), ТТР — уровень транстиретина (мг/л) [4].

Показателями трофологического статуса также являются абсолютное число лимфоцитов, фактический расход энергии и многие другие.

Коррекция нутритивного статуса представляет собой многоплановый процесс, включающий, помимо устранения основного патологического процесса, также коррекцию питания, процессов переваривания и всасывания и метаболических процессов.

Таблица 1

Основные ферменты поджелудочной железы

Фермент	Мишень
Амилаза	Альфа-1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот)
Фосфолипаза А	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхолина и жирных кислот)
Карбоксилаза	Эфиры холестерина и эфиры жирорастворимых витаминов, три-, ди- и моноглицериды
Трипсин	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
Химотрипсин	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты)
Эластаза	Внутренние связи белка (нейтральные аминокислоты)
Карбоксипептидаза А и В	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты и основные аминокислоты с карбоксильного конца

Таблица 2

Динамика показателя относительной массы тела у детей с целиакией на фоне применения ферментотерапии препаратом Креон®

Показатели	Через 2 месяца на фоне лечения	
	Без высокоактивных ферментных препаратов (n = 18)	С высокоактивными ферментными препаратами (n = 31)
ПОМТ (%), медиана	82	91
Частоты стула, медиана	4	2
% детей со стулом 4 и менее по Бристольской шкале	76%	82%

Таблица 3

Динамика показателей белкового обмена у детей с целиакией на фоне применения ферментотерапии препаратом Креон® (доля пациентов с нормальными значениями в % от общего количества обследованных детей)

Показатели	До лечения	Через 2 мес на фоне лечения	
		Без высокоактивных ферментных препаратов	С высокоактивными ферментными препаратами
Общий белок	50%	72%	89%
Альбумин	47%	82%	91%
Трансферрин	30%	61%	83%

Адекватная функция пищеварительных желез, очевидно, необходима для нормального течения метаболических процессов в организме, включая рост и развитие. Секреция панкреатических ферментов, обеспечивающих основные процессы переваривания белков, жиров и углеводов, приведена в табл. 1.

К протеолитическим ферментам поджелудочной железы относятся трипсин, химотрипсин, эластаза и многие другие. Все протеолитические ферменты поджелудочной железы продуцируются в неактивном виде, и в дальнейшем происходит их активация трипсином. Сам трипсин также секретируется в виде неактивного трипсиногена, и его активация происходит в двенадцатиперстной кишке кишечной энтерокиназой. В свою очередь неактивная энтерокиназа активируется дуоденазой, также продуцируемой клетками двенадцатиперстной кишки.

Протеолитическое действие панкреатического секрета обуславливается тремя эндопептидазами — трипсином, химотрипсином и эластазой, которые расщепляют белки и полипептиды, поступающие из желудка. Трипсин специфически действует на пептидные связи, образуемые основными аминокислотами, химотрипсин — на связи между остатками незаряженных аминокислот, в то время как эластаза расщепляет связи, примыкающие к остаткам малых аминокислот, таких как глицин, аланин и серин. Активация трипсиногена осуществляется энтерокиназой, которая гидролизует его лизиновою пептидную связь.

Образовавшийся трипсин действует как на новые молекулы трипсиногена, так и на химотрипсиноген, проэластазу и прокалбоксипептидазу — с высвобождением соответственно химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы.

К липолитическим ферментам относятся триацилглицероллипаза (панкреатическая липаза, расщепляющая триглицериды), фосфолипазы и некоторые другие. Кроме того, желчные кислоты активируют липазы, а также предварительно эмульгируют жиры, облегчая воздействие на них ферментов. Амилолитическая активность (расщепление крахмала) панкреатического секрета определяется амилазой, единственным панкреатическим ферментом, который секретируется сразу в активной форме.

Таким образом, экзокринная панкреатическая секреция обеспечивает основные процессы переваривания нутриентов, в связи с чем функциональное состояние поджелудочной железы в значительной степени определяет характер трофологического статуса больного. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что прибавка массы молодых животных достоверно коррелирует с экзокринной функцией поджелудочной железы [5, 6]. Аналогичные закономерности выявлены и в клинической практике, в связи с чем важной составляющей процесса коррекции нутритивного статуса является терапия препаратами панкреатических ферментов.

Высокоактивные препараты панкреатических ферментов (такие как Креон®), характеризуются высоким каче-

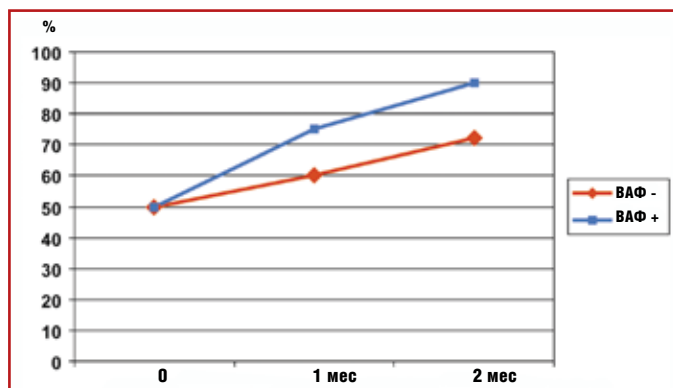


Рис. Динамика показателей уровня общего белка у детей с целиакией, получавших (ВАФ+) или не получавших (ВАФ-) препарат высокоактивных панкреатических ферментов (Креон® 10 000)

ством субстрата, защитой от преждевременной активации в полости рта и пищеводе (капсула), определенным размером минимикросфер (1,0–1,2 мм), обеспечивающим равномерное перемешивание с желудочным и кишечным содержимым, а также защитой от инактивации в желудке (рН-чувствительная оболочка минимикросфер).

Высокоактивные препараты пищеварительных ферментов широко используются для лечения заболеваний, сопровождающихся экзокринной панкреатической недостаточностью, как абсолютной, так и относительной. Высокая эффективность их как трофологического фактора была показана впервые при лечении больных с муковисцидозом. Применение этих препаратов не только эффективно корригировало тяжелую панкреатическую недостаточность, характерную для данного заболевания, но и позволило изменить характер питания, повысить усвоение всех нутриентов, существенно улучшить нутритивный статус и, в итоге, не только увеличить продолжительность жизни больных, но и повысить ее качество.

Панкреатическая недостаточность по данным Научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН (Москва) наблюдается у 95,3% пациентов с манифестацией в первые дни жизни. Следствием ее является нарушение всасывания жиров и белков. При этом до 50% поступившего белка может быть потеряно со стулом. У больных муковисцидозом обычно отмечается хорошее всасывание углеводов, однако метаболизм их может быть нарушен, вплоть до развития в старшем возрасте сахарного диабета [7].

Так, по данным Н. И. Капранова и соавт. после введения в терапию детей с муковисцидозом препарата Креон® число госпитализаций уменьшилось примерно на 30%, также как и число курсов антибактериальной терапии, а качество и продолжительность жизни существенно повысились. Более того, в среднем суммарная стоимость лечения высокоактивными препаратами оказалась примерно в 2–3 раза ниже, по сравнению с применением препаратов средней степени активности, не говоря уже о более высокой фармакологической эффективности [8].

В работах Н. Ю. Каширской и соавт. было показано, что переход на диету без ограничения жиров у больных муковисцидозом возможен при условии адекватной заместительной терапии [7]. При этом достоверно меняется липидный спектр сыворотки крови. Высокожировая, высококалорий-

ная диета в сочетании с приемом микросферических ферментов с рН-чувствительной оболочкой в состоянии поддерживать нормальный нутритивный статус и липидный состав плазмы крови больного муковисцидозом на нормальном уровне, что согласуется с данными зарубежных исследователей [9]. Кроме того, увеличение жирового состава пищи и применение новых форм панкреатических ферментов ведет к увеличению полиненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов и их метаболитов. Последние работы в области повышения эффективности лечения больных муковисцидозом подтверждают и развивают эту концепцию [10].

Целиакия, наследственное заболевание, связанное с непереносимостью глютена, белка некоторых злаков, характеризуется синдромом мальабсорбции, при котором нарушается кишечное всасывание практически всех нутриентов. Основой лечения целиакии является безглютеновая диета, которая дополняется посиндромной терапией, в т. ч. направленной на улучшение пищеварительных процессов в кишечнике. Практически обязательным компонентом этой терапии в последние годы стало применение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов (Креон® 10000 или Креон® 25000).

По нашим данным, повышение экскреции триглицеридов с калом, указывающее на экзокринную недостаточность поджелудочной железы, наблюдается у 18% больных в активную стадию целиакии и у 52% — в стадию ремиссии. Механизм вовлечения поджелудочной железы в патологический процесс при целиакии, в первую очередь, связан с нарушением ее гуморальной регуляции со стороны кишечника на фоне атрофических изменений в слизистой оболочке, а также с неспецифическими метаболическими нарушениями у ребенка с тяжелой мальабсорбцией [11].

Исходя из этого, в план обследования больного целиакией должны входить ультразвуковое исследование поджелудочной железы, оценка ее экзокринной функции (оптимальным методом является определение эластазы-1 в кале, но могут быть использованы такие косвенные методы, как липидограмма кала), а также определение активности панкреатических ферментов в крови (трипсина, липазы или эластазы-1 в крови). В состав комплексной терапии целиакии должны входить препараты панкреатических ферментов (например, Креон®), назначение которых имеет патогенетическое значение. В большинстве случаев целесообразно использование препарата Креон® 10000.

По данным ретроспективного анализа детей с целиакией в возрасте от 11 месяцев до 6 лет введение этих препаратов в состав терапии сокращает сроки купирования диарейного синдрома, а также интенсифицирует восстановление нутритивного статуса больных. Данные, касающиеся соматометрических показателей, а также динамики показателей белкового обмена, представлены в табл. 2 и 3).

Обращают внимание различия в итоговом значении ПОМТ через 2 месяца. В дальнейшем этот показатель, также как и другие, практически выравнивается. Эти изменения происходят на фоне нормализации стула — как его частоты, так и консистенции. Корреляция между частотой стула и ПОМТ — отрицательная сильная достоверная ($r = 0,72$; $p < 0,05$). При этом нормализация массы тела происходит не только в связи с восстановлением процессов всасывания (нормализация частоты стула как отражение этого

процесса), т. к. восстановление ПОМТ несколько опережает таковое показателей стула.

Положительная динамика наблюдается и для ключевых показателей белкового обмена: уровней общего белка, альбумина и трансферрина, что подтверждает положительную направленность трофологического статуса. Динамика трансферрина наиболее показательна, что указывает на реальный эффект от проводимой терапии. Различия в динамике общего белка у детей, получавших и не получавших ферментные препараты, также существенно различается (рис.). Эти показатели также связаны с частотой стула, хотя в данном случае можно говорить в большей степени о тенденции.

Полученные данные указывают на большое значение состояния экзокринной секреции поджелудочной железы для восстановления трофологического статуса при целиакии, а также на необходимость назначения высокоактивных препаратов панкреатических ферментов с целью сокращения сроков восстановительного процесса.

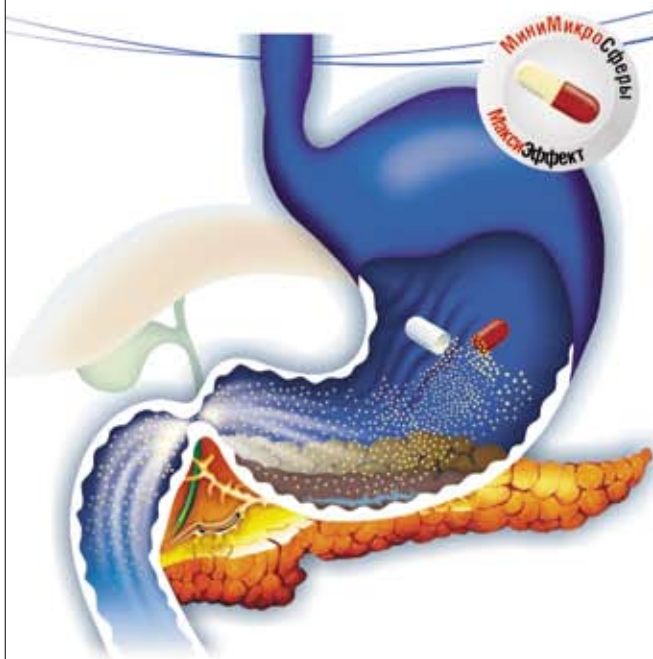
Таким образом, панкреатические ферменты — важные трофологические факторы, которые обеспечивают восстановление трофологического статуса пациента при самой разнообразной патологии, а препараты панкреатических ферментов должны использоваться в комплексных схемах их коррекции. ■

Литература

- Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Семенова Н. Н., Степанова Т. Н., Рославцева Е. А., Скворцова В. А., Ерпулева Ю. В. Энтеральное питание тяжело больных детей с хирургической патологией. Инструкция. Департамент здравоохранения г. Москвы. М., 2004. 28 с.
- Попова Т. С., Шестопалов А. Е., Тамазашвили Т. Ш., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: Вести, 2002. 319 с.
- Berger M. M., Berger-Gryllaki M., Wiesel P. H. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery // Crit. Care Med. 2000. Vol. 28. P. 2217–2223.
- Лейдерман И. Н., Хачатуров С. А., Левит А. Л. Особенности нутритивной поддержки в кардиологии и кардиохирургии: современные состоящие проблемы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 2. С. 28–33.
- Fedkiv O., Rengman S., Westrom B. R., Pierzynowski S. G. Growth is dependent on the exocrine pancreas function in young weaners but not in growing-finishing pigs // J Physiol Pharmacol. 2009. Vol. 60. Suppl 3. P. 55–59.
- Botermans J. A., Pierzynowski S. G. Relations between body weight, feed intake, daily weight gain, and exocrine pancreatic secretion in chronically catheterized growing pigs // J Anim Sci. 1999. Vol. 77. № 2. P. 450–456.
- Каширская Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 2001. 46 с.
- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Новое в решении проблемы муковисцидоза // Российский педиатрический журнал. № 4. 1998. С. 53–60.
- Burdge G. C., Goodale A. J., Hill C. M. et al. Plasma lipid concentrations in children with cystic fibrosis: the value of high fat diet and pancreatic supplementation // Brit. J. Nutr. 1994. V. 71. 959–964.
- Van de Vijver E., Desager K., Mulberg A. E., Staelens S., Verkade H. J., Bodewes F. A., Malfroot A., Hauser B., Sinaasappel M., Van Biervliet S., Behm M., Pelckmans P., Callens D., Veereman-Wauters G. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011. Vol. 53. № 1. P. 61–64.
- С. В. Бельмер, А. А. Коваленко, Т. В. Гасилина. Врожденные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Русский медицинский журнал. Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2004. Т. 12. № 16. С. 984–987.



Креон® –
эффективная терапия
нарушений пищеварения¹



Креон® – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²

Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³

Минимикросферы – технология защищенная патентом^{3, 4}

- Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
- IMS Health, September 2010.
- Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.
- Creon® (pancreatin), Master SmPC, March 16th, 2010.

Креон®
Регистрационный номер: Креон 10 000 – П №015581/01, Креон 25 000 – П №015582/01, Креон 40 000 – ЛСР – 000832/08
Международное непатентованное название: панкреатин
Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; рак поджелудочной железы; протоковая обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Швахмана-Даймонда.
Побочное действие: общая частота возникновения неблагоприятных реакций была схожей с таковой при применении плацебо.
Способ применения и дозы: внутрь во время приема пищи. Дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. С основным приемом пищи в среднем требуется от 25 000 до 80 000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.
См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

ООО «Эбботт Продактс»
119334, Москва, ул. Вавилова, 24
Телефон: +7 (495) 411 6911, факс: +7 (495) 411 6910
www.abott-products.ru
www.gastrosite.ru, www.mucoviscidos.ru



Abbott
A Promise for Life

Реклама

Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение

В. В. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Маказан

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития, Москва

Ключевые слова: пубертатный период, половая дифференцировка, гонадотропин-релизинг-гормон, андрогены, эстрогены, функциональная задержка пубертата, ювенильный остеопороз.

Пубертатный период — переходное состояние между детством и половой зрелостью, когда под контролем нейроэндокринных факторов наступают физические и психические изменения в организме ребенка. Происходит динамическое изменение наружных и внутренних половых органов, развитие вторичных половых признаков, дифференцировка полового поведения. Сроки наступления пубертата зависят от множества генетических факторов и внешних условий: расовая и этническая принадлежность, особенности экологии, географическое местоположение и даже характер питания — все эти факторы играют большую роль в становлении репродуктивного периода [1]. В настоящее время возраст наступления полового созревания значительно ниже, чем в прошлое столетие. Для детей европейской популяции и США в 95% случаев пубертат наступает в возрастном интервале от 8 до 13 лет у девочек и от 9 до 14 лет у мальчиков [2].

Эмбриогенез половой системы

Физиология полового развития связана с набором хромосом, обуславливающих развитие половых желез в эмбриогенезе либо по пути дифференцировки в яичник (при наборе 46XX), либо в тестикул (при наборе 46XY). Для развития женских наружных и внутренних гениталий наличие яичников необязательно. Напротив, мужской фенотип может сформироваться только при наличии активного эмбрионального тестикула. Таким образом, формирование женского фенотипа (развитие наружных и внутренних гениталий по женскому типу) — это пассивный процесс, развивающийся без активного участия со стороны половых гормонов. Первичная половая дифференцировка начинается на 6–7 неделе эмбрионального развития. При наличии двух нормальных X-хромосом гонады развиваются в яичник, в то время как Y-хромосомы ответственны за формирование яичка.

Наружные гениталии обоего пола развиваются из полового бугорка (зачаток кавернозных тел, головки клитора и пениса), лабиоскrotальных валиков (большие половые губы и мошонка) и уrogenитального синуса (наружная часть уретры при мужском типе, нижние 2/3 влагалища при женском). Внутренние гениталии мальчиков и девочек

развиваются из вольфовых и мюллеровых протоков соответственно. Оба вида протоков изначально имеются у плода любого пола, только у девочек отсутствие тестостерона приводит к регрессу вольфовых протоков, а у мальчиков наличие антимюллерова фактора, секретируемого клетками Сертоли, обуславливает регресс мюллеровых протоков, исчезающих на 10-й неделе эмбрионального развития. К этому времени яички уже способны синтезировать тестостерон, способствующий дифференциации вольфовых протоков в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придатки тестикула. Трансформация первичной гонады в яичник происходит на 17–20 неделе эмбрионального развития, когда примордиальные клетки образуют овоциты, окруженные слоем гранулезных клеток (аналог клеток Сертоли). К рождению их количество составляет около 2 млн. При наличии одной X-хромосомы овоциты яичника подвергаются дегенерации еще до рождения. Вторая X-хромосома необходима для поддержания массы яичника и его развития.

Нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы

Репродуктивная система человека работает по иерархическому принципу, демонстрируя четыре уровня организации: центральную нервную систему, гипофиз, гонады, органы и периферические ткани как мишени половых гормонов. Участие центральной нервной системы осуществляется через гипоталамус, где синтезируется и секретируется гонадотропин-релизинг-гормон, он же релизинг-гормон лютеинизирующего гормона (Гн-РГ, ЛГ-РГ). Своевременное начало пубертата зависит от импульсной секреции Гн-РГ, стимулирующей выброс из аденогипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), контролирующих функцию гонад. Пульсовой ритм секреции ЛГ-РГ осуществляется под влиянием многочисленных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Стимулирующее влияние на секрецию гонадолиберина способны оказывать норэпинефрин, нейропептид Y, стимулирующие аминокислоты (глутамат), окситоцин, эндотелин, галанин и гипофизарный аденилициклаза-активирующий пептид. Препубертатное нарастание ЛГ-РГ ингибируется низкой концентрацией половых стероидов, а также опиоидными пептидами и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) через механизмы ЦНС [3, 4]. ГАМК блокирует выброс гонадолиберина в половозрелом возрасте, но стимулирует перинатальный и препубертатный выброс Гн-РГ [2].

Таблица 1

Оценка стадии полового развития здоровых девочек (J. Tanner, 1969; S. Frasier, 1980) [5]

Стадия полового развития	Грудные железы (Ma)	Оволосение		Menarche (Me)	Возраст
		Лобковое (P)	Подмышечное (A)		
Ia	MaI допубертатные	PI отсутствует	AI отсутствует	Me нет	До 9 лет
Ib	MaII набухание железы, увеличение ареолы	PI отсутствует	AI отсутствует	Me нет	9–10 лет
II	MaIII увеличение железы и ареолы без разделения их контуров	PII единичные прямые волосы в области больших половых губ и лобка	AI отсутствует	Me нет	10–11 лет
III	MaIV выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	PIII–IV вьющиеся волосы на лобке и в области больших половых губ (III) лобковое оволосение, как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер (IV)	AII единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Menarche	12–13 лет
IV	MaIV выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	PIII–V лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер (V)	AIII вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Овуляция	14–15 лет
V	MaV — железа как у взрослых	PIV–V	AIII		15–17 лет

В ответ на эпизодическую секрецию ЛГ-РГ появляются импульсные выбросы гонадотропинов, что свидетельствует о начале пубертата. ЛГ стимулирует образование андрогенов в клетках Лейдига у мужчин и в тека-клетках фолликулов у женщин. ФСГ обеспечивает созревание гранулезы фолликулов в яичниках у женщин и ароматизирование в ней андрогенов в эстрогены; у мужчин — регулирует сперматогенез.

Андрогены воздействуют на различные ткани в организме человека. Основная их функция — дифференцировка и развитие мужских половых органов. Кроме того, андрогены влияют на дифференцированное половое поведение, активизируют анаболические процессы в скелетной и сердечной мускулатуре (при посредничестве соматотропного гормона), усиливают активность потовых и сальных желез, волосяных фолликулов тела; усиливают эритропоэз; снижают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Известно, что рецепторы к андрогенам есть как в мужском, так и в женском организме, а различие в фенотипе обусловлено разным их количеством и качеством. В женском организме, в третичных фолликулах андрогены, синтезирующиеся в тека-клетках, ароматизируются гранулезой в эстрогены. Эстрогены обуславливают развитие гениталий и вторичных половых признаков: рост влагалища, матки, фаллопиевых труб; стимулируют развитие протоков и стромы молочных желез, регулируют распределение жира в организме по женскому типу; повышают минерализацию костей.

Внешние проявления действия половых гормонов в виде увеличения молочных желез, вторичного оволосения у девочек и увеличения объема тестикул, размеров полового члена и вторичного оволосения у мальчиков оцениваются в динамике по шкале Дж. М. Таннера (табл. 1). У обоих полов имеет место тесная взаимосвязь между степенью (стадией) полового развития и началом «ростового скачка», или пика роста. У девочек достоверное ускорение роста начинается

одновременно с началом развития грудных желез (стадия II по Таннеру), у мальчиков период ускоренного роста начинается значительно позже, не ранее чем через 2 года от начала роста в объеме тестикул (стадия III–IV по Таннеру, объем тестикул более 10,0 мл) (табл. 2).

Критерии начала пубертатного периода

У девочек критериями начала пубертата является увеличение молочных желез, у мальчиков — увеличение объема тестикул более 4 мл. Лобковое оволосение девочек начинается через 3–6 месяцев после появления молочных желез. У мальчиков оно сопровождается нарастанием объема тестикул. Рост волос в подмышечных впадинах как у девочек, так и у мальчиков проявляется позже на 1–1,5 года от начала пубертата.

В случае наличия вторичного оволосения без увеличения тестикулярного объема у мальчиков и увеличения молочных желез девочек речь идет не о варианте нормального полового развития, а об андрогеновой активности надпочечников (адренархе) и синдроме неправильного пубертата.

Таким образом, отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам и увеличения объема тестикул более 4 мл у мальчиков к 14 годам независимо от выраженности вторичного оволосения рассматривается как задержка полового развития. В этом случае необходимо искать наиболее вероятную причину этой патологии для последующего правильного выбора метода лечения.

Причины задержки полового развития

В соответствии с иерархическим принципом регуляции полового созревания, задержка пубертата может быть связана с нарушением на одном из уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Причиной развития функциональной задержки пубертата являются нарушения на уровне центральной нервной

Таблица 2

Степени выраженности полового оволосения и развития наружных гениталий у мальчиков и подростков (J. Tapper, 1966) [5]

Степень	Лобковое оволосение (Р)	Подмышечное оволосение (А)	Состояние наружных гениталий (G)	Оволосение лица (F)
I	Отсутствует	Отсутствует	Половой член и мошонка детские	Отсутствует
II	Единичные прямые или слегка вьющиеся, слабо пигментированные волосы у корня полового члена	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Увеличение и гиперемия мошонки. Заметного роста полового члена нет	Начало роста стержневых волос на верхней губе
III	Волосы более толстые, вьющиеся, распространяются за лонное сочленение	Вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Рост полового члена в длину и увеличение его диаметра. Дальнейшее увеличение мошонки	Продолжается рост волос на верхней губе, появляются единичные волосы на подбородке
IV	Оволосение как у взрослого, не распространяется на медиальную поверхность бедер		Дальнейшее увеличение диаметра и длины полового члена, размеров мошонки, пигментация половых органов	Начало роста волос на щеках и шее
V	Распространение волос на живот и внутреннюю поверхность бедер	—	Размеры и форма гениталий как у взрослого	Волосистой покров на лице как у взрослого

системы, когда запускаются триггеры импульсной секреции Гн-РГ.

Врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур вызывают полное или частичное нарушение способности гипоталамуса секретировать ЛГ-РГ или гипофиза — вырабатывать ЛГ и ФСГ, что приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма.

Дефект гонад, врожденного или приобретенного характера, которые неспособны к выработке достаточного количества половых гормонов, лежит в основе гипергонадотропного гипогонадизма.

В клинике в подавляющем большинстве случаев встречается функциональная задержка пубертата, и лишь у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипофизарно-гонадной системы или патологией гонад [2].

Функциональная задержка пубертата

Можно выделить несколько вариантов функциональной задержки развития.

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) носит наследственный характер — в этом случае один или оба родителя такого ребенка имели позднее половое созревание. КЗРП составляет от 60% до 80% всех форм задержанного пубертата. Чаще он встречается у мальчиков — это обусловлено большей зависимостью синтеза андрогенов в мужском организме от наличия в крови ЛГ, в то время как у девочек инициация синтеза эстрогенов зависит в основном от ФСГ, который повышается даже при незначительной импульсной секреции ЛГ [2].

Соматогенная задержка пубертата сочетается с различными патологическими состояниями, вызванными нарушениями питания (при нервной анорексии, гипо- или авитаминозе, дефиците белка или минеральных веществ), ожирением, хроническими заболеваниями (пороки сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, легких и др.), негативными социальными факторами и др.

Ложная адипозо-генитальная дистрофия: развивается у мальчиков с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникше-

го в любом возрасте, но чаще в перинатальном периоде. В отличие от адипозо-генитальной дистрофии, нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы имеют переходящий характер и обычно сочетаются с хроническими инфекциями (тонзиллит) и ожирением [5].

Природа функциональной задержки пубертата многообразна: существует ряд факторов, влияющих на гипоталамическую функцию и способных в определенных случаях оказывать ингибирующее влияние на инициацию полового развития.

Нередко у детей с функциональной задержкой пубертата отмечается гиперпролактинемия. Это может быть связано с тем, что при многих заболеваниях, приеме ряда лекарственных средств снижается синтез или выброс дофамина, ингибирующего продукцию пролактина. Таким образом, возникает гиперпролактинемия, которая блокирует импульсное выделение гонадолиберина.

Важную роль в инициации полового созревания играет лептин. Лептин секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани (Friedman J. M., 1995). Лептин подавляет выброс нейропептида Y, мощного стимулятора пищевой активности, вызывающего чувство голода [6]. Действие лептина основано на активации специфического лептинового рецептора (ЛР), экспрессируемого в ЦНС в гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, таламусе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров. Связывание лептина с рецепторами иницирует деятельность гипоталамических гормонов [7]. Как недостаточный уровень лептина (например, при нервной анорексии), так и избыточный (при ожирении) вызывает снижение гонадотропной функции и задержку пубертата.

К задержке пубертата может привести нарушение в системе гормон роста (ГР) — инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1). У большинства детей с функциональной задержкой полового развития отставание в росте наблюдалось и до пубертата, что позволило предположить, что в основе КЗРП лежат первичные нарушения в синтезе и секреции ГР и ИРФ-1, приводящие к поздней активации импульсной секреции ЛГ-РГ [2].

Задержка роста и полового развития детей может быть связана с наличием мутантных форм ЛГ. Для гена бета-субъединицы ЛГ характерен полиморфизм: кроме нормального гена обнаружены еще два часто встречающихся его аллельных варианта. Накопление данных об особенностях фенотипов носителей аллельных вариантов бета-субъединицы ЛГ обнаружило, что часть этих лиц имела нарушения в системе репродукции [8]. У детей с полиморфизмом ЛГ отмечалось задержанное половое созревание при нормальных сроках инициации пубертата.

Клиника

Основными клиническими критериями функциональной задержки пубертата, как уже упоминалось выше, является отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам и увеличения объема тестикул более 4 мл у мальчиков к 14 годам независимо от выраженности вторичного оволосения. Правда, следует отметить, что при функциональной задержке полового развития вторичное оволосение также, как правило, задерживается, в отличие от детей с гипогонадной патологией.

Рост у детей с функциональной задержкой пубертата ниже нормы — для мальчиков этот факт является более ощутимым, чем для их сверстников, и служит основной причиной обращения к врачу. Отставая от возрастной нормы, рост и костный возраст соответствуют друг другу, что обуславливает наличие нормальных пропорций тела.

Помимо задержки развития гениталий, вторичных половых признаков, сниженных темпов роста при КЗРП у детей наблюдается снижение костной плотности, ювенильный остеопороз — в пубертатный период происходит пик набора костной массы, который неизбежно нарушается при патологии полового развития. С другой стороны, остеопения может быть не следствием позднего пубертата, а сопровождать его, отмечаясь у данного ребенка на протяжении всей его жизни и являясь генетически обусловленной.

При функциональной задержке пубертата базальная концентрация гонадотропных и половых гормонов соответствует допубертатным значениям, но в то же время отмечается повышение ночной секреции Гн-РГ и увеличение уровня гонадотропинов в ответ на введение аналогов Гн-РГ — эти маркеры начинающегося пубертата могут служить основанием для дифференциальной диагностики между функциональной задержкой пубертата и гипогонадизмом.

Диагностика

При сборе анамнеза необходимо установить, имелась ли задержка роста и развития у родственников, особенно у родителей. Следует обратить внимание на сопутствующую патологию — нарушения питания, ожирение, хронические заболевания, негативная социальная среда — словом, выявить возможные факторы соматогенной задержки пубертата. При осмотре следует оценить показатели костного и ростового возраста — при функциональной задержке они соответствуют друг другу.

Антропометрический метод диагностики, состоящий в измерении роста, окружности грудной клетки, длины ноги, ширины плеч и таза и составлении на основании полученных данных морфограмм, позволит выявить диспропорциональное развитие и определить его тип. Выделяют следующие патологические типы морфограмм:

- 1) инфантильный тип — уменьшение поперечных размеров (окружности грудной клетки, ширины плеч и таза) по отношению к росту;
- 2) евнухоидный тип — увеличение длины конечностей относительно роста, т. е. уменьшение трохантерного индекса;
- 3) гиноидный тип — увеличение ширины таза по отношению к росту;
- 4) смешанный тип — инфантильно-евнухоидный, евнухоидно-гиноидный [9].

При функциональной задержке полового развития телосложение правильное, исключение составляют дети с ожирением — у них часто отмечается евнухоидное телосложение.

Устанавливая задержку полового развития у мальчиков на основании отсутствия увеличения объема тестикул, следует обратить внимание, насколько их объем отличается от пубертатных значений — при функциональной задержке полового развития этот показатель соответствует периоду, близкому к началу пубертата (объем 3,5–3,8 мл).

Установив задержку полового развития, необходимо определиться с ее причиной — является ли она функциональной или связана с гипогонадизмом. Для этого исследуют гонадотропную регуляцию. При гипогонадотропном дефиците гонадотропинов (гипогонадотропный гипогонадизм) базальные уровни как половых гормонов, так и гонадотропных снижены, в то время как при первичном гипогонадизме уровни ЛГ и ФСГ повышены. Для дифференцирования гипогонадотропного гипогонадизма и функциональной задержки пубертата используют определение уровня ЛГ у подростков в ночные часы и функциональный тест с введением люлиберина. Первоначальным свидетельством наличия импульсной активности Гн-РГ является повышение



Лучший подарок к Новому году!

Подписка на журнал «Лечащий.Врач» *

Заказ карт:

- + Тел: (495) **957-3306** (вн.257)
- + E-mail: esergeeva@osp.ru
- + Подписной период 1 год с текущего месяца

* Сертификат на подписку предоставляется в виде пластиковой карты и дает право на 15 % скидку при дальнейшем продлении

Подписка действует на печатную версию. Возможна доставка по РФ.

ночной секреции ЛГ, появляющееся за два года до внешних проявлений пубертата. У подростков с функциональной задержкой пубертата ночной уровень ЛГ будет повышен. Введение аналогов ЛГ помимо выраженного подъема гонадотропинов вызовет увеличение уровня половых гормонов через 12–24 часа. Таким образом, при КЗРП наблюдаются признаки начала пубертата, при первичном гипогонадизме (гипергонадотропном) в ответ на введение аналогов ЛГ-РГ уровень ЛГ не превышает допубертатных значений, гипергонадотропный гипогонадизм, напротив, отличает высокий уровень ответа со стороны гипофиза при введении Гн-РГ [1].

Лечение

Вопрос о гормональной терапии при КЗРП вызывает много споров — кто-то находит КЗРП физиологическим вариантом пубертата, который просто манифестирует в более поздние сроки. Однако очевидны негативные психосоциальные и медицинские последствия задержки созревания и медленного роста: депрессия, конфронтационное поведение, низкая самооценка, плохая успеваемость в школе; не все пациенты достигают ожидаемого роста, могут отмечаться нарушения пропорции тела (взрослые, не получавшие лечения по поводу КЗРП, имеют относительно короткое туловище по сравнению с длиной конечностей) и снижение костной массы в периоде зрелости, что может способствовать в будущем частым переломам.

Таким образом, гормональная терапия КЗРП преследует следующие цели:

- стимуляция развития вторичных половых признаков;
- стимуляция скорости роста;
- активация собственной гипоталамо-гонадотропной системы;
- активация процессов минерализации кости [2].

Варианты гормональной терапии КЗРП

Половые стероиды. Мальчикам назначается небольшие дозы тестостерона пролонгированного действия на короткий промежуток времени (тестостерона энантат в дозе 50–100 мг в/м 1 раз в месяц или тестостерон (смесь полиэфиров) — Сустанон-250, Омнадрен® 250 — 100 мг в/м 1 раз в месяц).

Так как тестостерон вызывает закрытие зон роста, назначать его следует при достижении подростка костного возраста в 12 лет.

Результаты лечения: развитие вторичных половых признаков, ускорение роста, появление или заметный рост лобкового оволосения. Увеличение объема тестикул является хорошим индикатором отсутствия гипогонадотропизма. После прекращения лечения половое развитие продолжается спонтанно и поддерживается нормальной скоростью роста. Рекомендуются циклы по 3–6 месяцев, чередующиеся с аналогичными периодами наблюдения, во время которых следует проводить тщательный мониторинг прогрессии спонтанного пубертата (увеличение тестикулярного объема и тест с гонадолиберинем). Терапия может длиться до одного года, но чаще всего достаточно одного цикла для того, чтобы добиться роста тестикул и увеличения уровня тестостерона в сыворотке крови до нормы. Однако если эффект не наступает и после проведения трех циклов, следует заподозрить наличие гипогонадизма [3].

Для подростков с костным возрастом менее 12 лет используют анаболические стероиды новой генерации, не обла-

дающие андрогенизирующим эффектом, главным образом стимулирующие (Оксандролон и др.).

У девочек опыт лечения половыми стероидами значительно меньше и необходимость в нем остается предметом дискуссий. Назначают эстрогены в очень малых дозах, для избежания раннего закрытия зон роста. Кроме того, при назначении высоких доз эстрогенов в начальном периоде лечения происходит избыточное развитие грудных желез в субареолярном регионе, что становится впоследствии косметическим дефектом.

Используемые препараты:

- пероральный этинилэстрадиол, назначаемый в дозе 0,05–0,1 мкг/кг в день (2,5–5,0 мкг/сут) ежедневно;
- конъюгированные (комбинированные) эстрогены или 17-бета-эстрадиол, как альтернатива этинилэстрадиолу, назначаются в дозе 0,3 мг через день в течение 6 мес, затем при необходимости в дозе 0,3 мг ежедневно. Обычная дозировка 17-бета-эстрадиола — 5,0 мкг/кг в день, спустя 6 мес лечения (при необходимости) — 10,0 мкг/кг в день [2].
- трансдермальные аппликации 17-бета-эстрадиола, однако опыт их использования у девочек-подростков весьма ограничен. Аппликации обычно накладываются в области ягодиц или бедер, где нормальный период выделения эстрогенов составляет 3–4 дня, что требует использования двух аппликаций в неделю. Недостатки аппликаций: индивидуальная вариабельность всасывания эстрадиола, отклеивание аппликации, раздражение и зуд кожи, в связи с чем данный метод лечения может быть отвергнут подростком. Лечение должно продолжаться в течение 6–12 мес до достижения роста грудных желез III стадии по Таннеру. С этого момента терапия может быть остановлена, поскольку пубертат впоследствии обычно прогрессирует спонтанно [1]. ■

Литература

1. Чеботникова Т. В., Бутрова С. А., Андреева Е. Н., Кучма В. Р. Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения стадий пубертата у детей и подростков, проживающих в Москве // Трудный пациент. 2006, № 2. http://www.t-patient.ru/archive/n2-2006/p/n2-2006_p_77.html.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002, с. 52–55. 141–150.
3. Бойко Ю. Н. Задержка полового развития: современные подходы к лечению // Медицинские новости, 2004, № 11, <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=2082>.
4. Mitsushima D., Hei D. L., Terassawa E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 395–399.
5. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс, 2002.
6. Лептин и его функции с точки зрения современной эндокринологии. http://medbiol.ru/medbiol/biochem/001_d50_dff.htm.
7. Чагай Н. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Лептин и репродуктивные органы-мишени (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2008, № 3. <http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/469/7039/>.
8. Контева А. В., Дзенис И. Г., Бахарева В. А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // Проблемы репродукции, 2000, № 3. http://www.rusmedserv.com/probleprod/2000/3/article_196.html.
9. Кирьянов А. В. Особенности мужского бесплодия при задержке полового развития // Андрология и генитальная хирургия. 2005, № 2. http://www.andronet.ru/journal/2005/2005_2_07.

URIAGE

EAU THERMALE

Гамма CU-ZN+

Уход для раздраженной кожи

Инновационный
противовоспалительный
комплекс



Крем



Очищающий гель



Спрей со смектитом

URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

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

Тел.: (495) 721-36-65, www.afarm.ru

Стрептококковая инфекция группы В у новорожденных и грудных детей

И. В. Николаева, кандидат медицинских наук, доцент

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Ключевые слова: стрептококки группы В, беременные женщины, новорожденные дети, сепсис, менингит, клиника, лечение, профилактика.

Стрептококк группы В (*S. agalactiae*) является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности новорожденных детей от менингита, сепсиса и пневмонии в развитых странах [1]. В США ежегодно заболевают тяжелой стрептококковой инфекцией группы В 8000 новорожденных, около 800 этих детей умирает. В Великобритании частота ранних неонатальных инфекций, вызванных стрептококком группы В (СГБ), составляет 3,6 случая на 1000 новорожденных [2]. Регистрация и профилактика СГБ-инфекции у беременных и новорожденных проводится во многих странах (США, Канада, Австралия, Бельгия, Франция и др.), что позволило радикально снизить частоту заболеваемости и летальность от данной инфекции у новорожденных. С введением в развитых странах антибиотикопрофилактики СГБ-инфекции в родах, частота развития менингита у детей в период с 1993 по 2008 год сократилась на 80 процентов [1]. В России мероприятия по регистрации и профилактике инфекций, вызванных СГБ, не проводятся.

Клинический случай. Ребенок (девочка) от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза с 4-кратной угрозой прерывания. У матери во время беременности было обострение хронического пиелонефрита. Роды преждевременные на сроке 35–36 недель путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 2650 г. Заболела в возрасте 24 дня: вялость, субфебрилитет, отказ от еды, срыгивания, жидкий стул 3–5 раз в день. На 4-й день болезни состояние резко ухудшилось, и девочка госпитализирована в инфекционный стационар. При поступлении состояние крайне тяжелое: среднетяжелая кома, выбухание и пульсация большого родничка, частые приступы тонических судорог, дыхание аритмичное, ослабление дыхания в нижних отделах легких, мраморность кожи, акроцианоз, тахикардия до 190 уд./мин, «кофейная гуща» из желудка, олигурия. В общем анализе крови: Leu 21400, Tr 36000, п — 4%, с — 56%, э — 0%, б — 6%, л — 24%, м — 13%, t сверт. 9 мин, СОЭ 23 мм/ч. Результаты исследования ликвора: ликвор желтый, мутный, pH = 7,0, реакция Панди +++++, реакция Нонне-Апельта +++++,

цитоз 34 тыс. клеток в 1 мкл (нейтрофилы 89%, лимфоциты 11%), белок 2,98 г/л, глюкоза 3,8 ммоль/л. В биохимическом анализе крови выявлена умеренная гипербилирубинемия и гиперферментемия, снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 40%, декомпенсированный метаболический ацидоз (pH 6,8; BE — 27,3 ммоль/л). Результаты бактериологического исследования крови и ликвора отрицательные. Положительный латекс-тест на антиген *S. agalactiae* в ликворе. Исследования фекалий на ротавирус, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы отрицательные. Заключительный диагноз: поздний неонатальный сепсис, вызванный *S. agalactiae* (менингоэнцефалит, кардит, энтероколит, пневмония, гепатит). Осложнения: полиорганная недостаточность. Септический шок II–III стадии. Отек-набухание головного мозга. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) III стадии. Ребенок получил 4 курса антибактериальной терапии (ампициллин, цефтриаксон, меронем, амикацин, ванкомицин), посиндромную терапию. Выписана в удовлетворительном состоянии на 27-й день болезни.

Источник СГБ-инфекции и риск заболевания у ребенка

СГБ являются представителями нормальной микрофлоры урогенитального, кишечного тракта и верхних дыхательных путей человека. СГБ обнаруживаются в составе микрофлоры влагалища у 15–45% женщин [3]. Преобладает бессимптомная колонизация (носительство), но СГБ может стать причиной развития у женщины инфекции мочевых путей, сепсиса, хориоамнионита, эндометрита, тромбоза и тромбофлебита и эндокардита. На более высокий уровень колонизации у женщин моложе 20 лет, ведущих активную половую жизнь, использующих ВМС-контрацепцию [4]. Беременность не влияет на частоту носительства СГБ.

По нашим данным частота носительства *S. agalactiae* в урогенитальном тракте у женщин репродуктивного возраста г. Казани составляет 12,7%. Результаты получены при бактериологическом исследовании мазков из цервикального канала, слизистой влагалища, мочи 172 женщин с использованием полихромогенной среды с последующей идентификацией микроорганизмов на анализаторе VITEK. Не исключается, что частота носительства СГБ выше,

поскольку не проводилось бактериологическое исследование ректальных мазков.

Основным источником инфицирования новорожденных детей СГБ является мать [4]. Инфицирование ребенка может произойти внутриутробно, а также в родах. Родоразрешение путем кесарева сечения не снижает риск инфицирования ребенка СГБ. Вертикальный путь передачи СГБ в основном приводит к развитию ранней стрептококковой инфекции (срок развития до 7-го дня жизни). Основными факторами риска развития СГБ-инфекции у новорожденных являются: бактериурия *S. agalactiae* у матери во время беременности, неонатальные СГБ-инфекции у ранее рожденных детей, недоношенность (< 37 недель), лихорадка в родах, безводный период более 18 часов [6, 7]. Однако возможно развитие СГБ-инфекции у детей, рожденных матерями, не имеющими факторов риска. Риск инфицирования новорожденных при колонизации СГБ матери составляет 50%, при отсутствии стрептококков у матери — 8% [3]. Недоношенные дети со сроком гестации менее 35–37 недель имеют более высокий риск развития заболевания в связи с отсутствием у них специфических материнских антител. Риск заболевания у доношенных детей в общей популяции составляет около 0,2%, у недоношенных детей — 0,3% [8]. Частота клинической стрептококковой инфекции у новорожденных первых 7 дней жизни составляет 1,3–3:1000, родившихся живыми, после 7 дней жизни — 1–1,7:1000. На каждые 100 инфицированных новорожденных приходится 1 случай клинически явной инфекции. Возможно постнатальное инфицирование детей СГБ от матери, а также от медицинского персонала родильных отделений (частота носительства 16–47%) или от других новорожденных, что приводит к формированию поздней СГБ-инфекции (сроки развития 8 дней — 12 недель жизни [8]. Нозокомиальный риск инфицирования новорожденных СГБ при отсутствии инфекции у матери составляет 13–43% [8].

Исходя из когорты 16000 новорожденных детей в год в Казани, установленного нами уровня колонизации беременных в 12,7%, установленного (по данным литературы) риска колонизации детей в 0,2% и частоты развития сепсиса 0,5/1000 можно ожидать развития от 8 до 15 случаев сепсиса в Казани в год. В 2010–2011 гг. в детских стационарах г. Казани диагностировано 4 случая СГБ-сепсиса и менингита у новорожденных и детей первых трех месяцев жизни, на фоне значительно более высокого числа случаев неонатального сепсиса и гнойных менингитов невыясненной этиологии.

Клинические проявления и исходы стрептококковой инфекции у новорожденных

У большинства новорожденных (99%), колонизированных СГБ, инфекционный процесс не развивается. У заболевших детей СГБ-инфекция в основном протекает в инвазивных формах: бактериемия, пневмония, менингит, сепсис. Инвазивная инфекция развивается только у той части новорожденных, которая постнатально колонизируется СГБ [8]. Имеются особенности течения и исходов ранней и поздней СГБ-инфекции новорожденных. Сепсис с ранним началом в 90% случаев развивается в течение 24 часов после рождения и в основном проявляется сепсисом (69%), пневмонией (26%), респираторным дистресс-синдромом (13%), реже — менингитом (11%) [9]. Ранние симптомы сепсиса неспецифичны и проявля-

ются нарушением дыхания (апноэ, постанывание, тахипноэ) и нарушением перфузии кожи (сероватая бледность, мраморность), а также тахикардией и др. симптомами. Возможно развитие молниеносной формы инфекции с клиникой септического шока, респираторного дистресса и летальным исходом через несколько часов от начала заболевания. Сепсис с поздним началом (1–12 недель) в большинстве случаев проявляется менингитом (60%). В 20–30% случаев развитию менингита предшествуют симптомы поражения верхних дыхательных путей [9, 10]. Редкими проявлениями поздней СГБ-инфекции являются: отит, конъюнктивит, артрит, поражения кожи и остеомиелит [11]. Летальность от ранней СГБ инвазивной инфекции у доношенных составляет 2–10%, у недоношенных и маловесных при рождении детей — 30% [12]. У детей с поздней манифестацией СГБ-сепсиса летальность составляет 4–6% [9, 10, 13]. До 26% доношенных новорожденных с СГБ-менингитом умирают или имеют неврологические нарушения при выписке из стационара. В 50% случаев у выживших развивается глухота, гидроцефалия, судорожный синдром, моторные и сенсорные нарушения, задержка развития [14]. У недоношенных детей, переживших септический шок, может развиваться перивентрикулярная лейкомаляция [15]. Рецидивы стрептококковой инфекции регистрируются даже после заверенного лечения в 1% случаев [8]. Риск неблагоприятного исхода стрептококкового менингита выше у детей, имевших: судороги, нарушение сознания, септический шок, содержание белка в спинномозговой жидкости ≥ 300 мг, содержание глюкозы < 20 мг/дл [15]. Риск неблагоприятного исхода у детей с ранним развитием менингита выше, чем у детей с поздним началом менингита (50% и 17%). Ученые предполагают, что частота неблагоприятных исходов стрептококкового менингита значительно выше, чем по данным литературы, поскольку выжившие дети могут иметь задержку в развитии или трудности в обучении в более старшем возрасте [14]. Фульминантность раннего сепсиса, а также незаметное постепенное начало позднего сепсиса делают жизненно необходимым умение быстрой постановки диагноза и диагноза-подозрения, а также проведения адекватной терапии [8].

Методы диагностики СГБ-инфекции

«Золотым» стандартом диагностики СГБ-инфекции является культуральный метод с использованием селективных сред (Тодда–Хевитта: бульон с кровью овец с добавлением налидиксовой кислоты и гентамицина). Диагностика инвазивных форм СГБ (сепсиса, менингита, пневмонии) основывается на выделении возбудителя из крови или ликвора или из других первично стерильных жидкостей организма. Однако диагностика заболевания, основанная только на культурах крови, не отражает истинную частоту встречаемости СГБ-сепсиса. Низкая (70%) чувствительность бактериологического метода исследования в диагностике инвазивных форм СГБ-инфекции у новорожденных детей связана с забором материала на фоне антибактериальной терапии, непостоянством бактериемии, низкой концентрацией возбудителя, небольшим объемом крови для исследования [8]. Так, чувствительность культурального метода при заборе крови на фоне антибактериальной терапии составляет всего 20–30%. Чувствительность бактериологического метода в диагностике СГБ-инфекции можно повысить

на 20–30% при использовании селективных хромогенных сред.

Для диагностики СГБ-инфекции в настоящее время широко применяют экспресс-методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР), латекс-агглютинация). Метод латекс-агглютинации имеет невысокую чувствительность (70%), поскольку минимально определяемая данным методом концентрация бактерий в спинномозговой жидкости составляет от 10^5 до 5×10^6 бактерий/мл [16]. ПЦР является незаменимым методом верификации инфекционных заболеваний в неонатологической практике [17]. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность (положительная и отрицательная) ПЦР по отношению к культуральному методу в диагностике СГБ-инфекции составляют соответственно 71%, 90%, 61%, 94% [8]. Женщинам, необследованным на сроке 35–37 недель и поступающим в клинику непосредственно перед родами, рекомендуется экспресс-диагностика (ПЦР или Strep-B-test). Иммунохроматографические полоски Strep B позволяют выявить возбудитель за 5–10 минут [18].

Лечение. СГБ сохраняют высокую чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам. По результатам наших исследований, все штаммы *S. agalactiae*, выделенные из мочи и со слизистой влагалища женщин репродуктивного возраста, были чувствительны к пенициллину и другим бета-лактамам, ванкомицину. Устойчивость к тетрациклину выявлена в 20%, к эритромицину — в 18% случаев. Лечение СГБ-инфекции у новорожденных проводится пенициллином (300 000 МЕ/кг в сутки) или ампициллином (200 000 МЕ/кг в сутки), в комбинации с аминогликозидами (гентамицин, нетилмицин, амикацин). При менингите пенициллин следует назначать в дозе 500 000 МЕ/кг в сутки, ампициллин — 300 МЕ/кг в сутки. Цефалоспорины могут применяться, но они не обладают никакими преимуществами в сравнении с пенициллином или ампициллином. Рекомендуемая длительность терапии сепсиса 7–10 дней. При неинвазивных СГБ-инфекциях продолжительность монотерапии составляет не менее 10 суток, при СГБ-неосложненных менингитах — не менее 14 суток, при СГБ-артритах и остеомиелитах — 3–4 недели, при СГБ-эндокартите и СГБ-вентрикулите — не менее 4 недель. Лечение менингита должно продолжаться еще в течение 14 дней после санации ликвора в связи с возможностью рецидивов [19, 20].

Профилактика. Профилактика развития СГБ-инфекции у новорожденных основана на двух подходах — на учете факторов риска и скрининге беременных на инфекцию. При стратегии, «основанной на рисках», матери в родах получают антибиотики, когда присутствует один или несколько факторов: предыдущий ребенок с инвазивной инфекцией, вызванной СГБ, бактериурия при беременности, угроза преждевременных родов до 37 недель, высокая концентрация СГБ в урогенитальном тракте матери ко времени родоразрешения, промежуток времени между разрывом околоплодных оболочек и родоразрешением больше или равен 12 часам, лихорадка в родах более 38 °C [19, 21]. В основе стратегии профилактики, основанной на проведении скрининга, лежит положительная бактериальная культура ректовагинального мазка женщины, обследованной на сроке 35–37 недель беременности. Профилактика СГБ-инфекции, основанная на положительных результатах бактериологического обследования беременных женщин, более эффективна, чем профилак-

тика, базирующаяся на факторах риска [1, 8]. Независимо от результата скрининга антибиотики назначаются, если имеется один из следующих факторов риска: предыдущий ребенок с инвазивной СГБ-инфекцией; бактериурия *S. agalactiae*; угроза преждевременных родов до 37 недель беременности. Химиопрофилактика женщине во время родов проводится путем в/в введения пенициллина: первая доза — 5 млн МЕ, затем по 2,5 млн МЕ каждые 4 часа до рождения ребенка. Можно применять ампициллин — стартовая доза 2 млн МЕ, затем по 1 млн МЕ каждые 4 часа до рождения ребенка. При аллергии на пенициллин применяют клиндамицин по 900 мг каждые 8 ч в/в до рождения или эритромицин 500 мг в/в каждые 6 ч до рождения.

Детям, рожденным инфицированными матерями, проводят бактериологическое исследование смывов из наружного слухового канала, слизистой зева, пупочной культы, паховых складок, а также мекония. Антибиотикотерапию проводят только детям с положительными результатами бактериологического обследования [22, 23]. Однако, по мнению немецких ученых, антибиотикопрофилактика у колонизированных новорожденных без клинических симптомов с целью предупреждения развития инвазивной инфекции не целесообразна [8]. Профилактическое назначение антибиотиков асимптоматичным детям (в том числе недоношенным), относящимся к группе риска по развитию СГБ-инфекции, также не показано, поскольку это не снижает риск заболевания и смерти по сравнению с детьми, получающими селективную антибиотикотерапию при выделении возбудителя [24, 25]. Следует отметить, что превентивное назначение антибиотиков матери не влияет на риск развития СГБ-менингита с поздним дебютом [14].

В настоящее время идет разработка иммуногенных поливалентных вакцин против полисахарид-белка СГБ. Конъюгированные вакцины завершили первую и вторую фазу испытаний у здоровых небеременных женщин, и результаты являются весьма перспективными [8].

Таким образом, несмотря на эффективные профилактические мероприятия, СГБ-инфекция у новорожденных и детей первых месяцев жизни остается заболеванием с высокой морбидностью. Имеются проблемы клинической и лабораторной диагностики СГБ-инфекции, в связи с чем этиологическую расшифровку данного заболевания необходимо проводить комплексно с использованием всех существующих на сегодняшний день методов исследования (бактериология, ПЦР, латекс-тест). В связи с высокой частотой колонизации *S. agalactiae* женщин репродуктивного возраста, продолжающейся регистрацией тяжелых случаев заболевания у новорожденных и детей первых месяцев жизни необходима разработка и внедрение национальной и региональных программ по регистрации и профилактике СГБ-инфекции у беременных и новорожденных. ■

Литература

1. Apgar B. S., Greenberg G., Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. B // Am Fam Physician. 2005; 71 (5): 903–910.
2. Luck S., Torny M., d'Agapeyeff K., Pitt A., Heath P., Breathnach A., Russell A. B. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease // Lancet. 2003; 361: 1953–1954.

3. Nandyal R. R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods // J Perinat Neonatal Nurs. 2008; 22 (3): 230–237.
4. Schuchat A., Zywicki S. S., Dinsmoor M. J. et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study // Pediatrics. 2000; 105: 21–26.
5. Law M. R., Palomaki G., Alfrevic Z. et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society // J Med Screen. 2005; 12: 60–68.
6. Zaleznik D. F., Rench M. A., Hillier S. et al. Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups // Clin Infect Dis. 2000; 30: 276–281.
7. Benitz W. E., Gould J. B., Druzin M. L. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review // Pediatrics. 1999; 103: e77.
8. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken In der Neonatalperiode // Monatsschr Kinderheild. 2003; 151: 373–383.
9. Chung M. Y., Ko D. J., Chen C. C. et al. Neonatal group B streptococcal infection: a 7-year experience // Chang Gung Med J. 2004; 27: 501–508.
10. Ho M. Y., Wu C. T., Huang F. Y. et al. Group B streptococcal infections in neonates: an 11-year review // Acta Paediatr Taiwan. 1999; 40: 83–86.
11. Beal S., Dancer S. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection // Rev Gynaecol Perinatal Practice. 2006; 6: 218–225.
12. Carlough M. C., Crowell K. How should we manage infants at risk for group B streptococcal disease? // J Fam Pract. 2003; 52: 406–409.
13. Heath P. T., Balfour G., Weisner A. M. et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days // Lancet. 2004; 363: 292–294.
14. Levent F., Baker C. J., Rench M. A., Edwards M. S. Early Outcomes of Group B Streptococcal Meningitis in the 21 st Century // Pediatr Infect Dis J. 2010; 29 (11): 1009–1012.
15. Morven S. Edwards Prevention of Group B Streptococcal Disease: Answers to Questions Often Asked // Clinical Update in pediatric infectious diseases. 2000; Vol. 3, Issue 2.
16. Платонов А. Е., Шипулин Г. А., Тютюник Е. Н., Платонова О. В. Генотипирование бактериальных менингитов и генотипирование их возбудителей: пособие для врачей. М., 2001. 29 с.
17. Садова Н. В., Заплатников А. Л., Шипулина О. Ю. и др. Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В // РМЖ. 2010, № 1, с. 25–29.
18. Cezarino B. N., Yamamoto L., Barbaro Del Negro G. M., Rocha D., Okay T. S. Diagnosis of neonatal group B Streptococcus sepsis by nested-PCR of residual urine samples // Brazilian Journal of Microbiology. 2008; 39: 21–24.
19. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC // Morb. Mortal. Wkly Rep. 2002; Vol. 51: 10–22.
20. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27 h ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; 992.
21. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2002.
22. Wiswell T. E., Baumgart S., Gannon C. M., Spitzer A. R. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? // Pediatrics. 1995, 95, 803–806.
23. Шуляк Б. Ф. Инфекция стрептококка группы В, методы ее лабораторной диагностики и профилактики // Медицинский алфавит. 2010, № 2, с. 47–53.
24. Ungerer R. L. S., Lincetto O., McGuire W. et al. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010.
25. Gerard P., Vergote-D'Hulst M., Bachy A. et al. Group B streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Epidemiological study and controlled trial of prophylactic treatment of the newborn // Acta Paediatr Scand. 1979; 68: 819–823.



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

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

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

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

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

Адрес оргкомитета Конгресса:

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет 19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012», на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

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

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

РЕКЛАМА



Кишечные и внекишечные проявления при рецидивирующем течении иерсиниоза у детей

Ф. Н. Рябчук, кандидат медицинских наук, доцент

З. И. Пирогова, кандидат медицинских наук, доцент

Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: иерсиниоз, рецидивы инфекции, ассоциации с *Helicobacter pylori*, герпесвирусами, диагностика, лечение.

Иерсиниоз (псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз) широко распространен во многих регионах России. Клинические проявления заболевания, вызванного иерсиниями, разнообразны и зависят от массивности инфицирования пациента, возраста ребенка, состояния его реактивности, а также от отягощенности фоновыми заболеваниями детей к моменту инфицирования иерсиниями [10]. Вариабельность клинических проявлений иерсиниоза и недостаточные возможности лабораторной диагностики создают дополнительные трудности для распознавания заболевания [11].

Полиморфизм клинических черт иерсиниозной инфекции с вирусными и протозойными возбудителями приводит к большому числу диагностических ошибок, несвоевременному и неэффективному лечению, возникновению хронических гастро-

энтерологических заболеваний [6]. Значительные затруднения в диагностике иерсиниоза возникают у врача в связи с наложением инфекции на предшествующую гастроэнтерологическую патологию (хронический гастроэнтерит, синдром мальабсорбции и др.). Создается возможность принять ухудшение в состоянии пациента как очередное обострение хронического заболевания органов пищеварения. Это нередко уводит клинициста в сторону от правильного диагноза, что предрасполагает к формированию негладкого течения иерсиниоза с последующим развитием рецидивирующих форм болезни и длительной персистенцией иерсиний [9].

Нередко причинами рецидивов иерсиниозной инфекции у детей являются легкие или abortивные формы, перенесенные детьми в острый период инфекции, и, как следствие, воздержание от назначения этиотропной терапии или использование антибиотиков, к которым первично нечувствительны микробы. Достоверно чаще возникают рецидивы иерсиниозной инфекции

у детей дошкольного возраста, у пациентов с неблагоприятным преморбидным состоянием: протозойная инвазия, дисбактериоз кишечника, вторичный иммунодефицит и др. [2, 1]. Смена клинической доминанты, наблюдающаяся при рецидивирующем течении иерсиниоза, появление внекишечных признаков данной инфекции (узловой эритемы, лимфаденита, реактивного артрита, увеита и др.) отвлекают мысль педиатра от правильного диагноза. Все это в совокупности и определяет позднюю диагностику и неадекватность лечения иерсиниоза у детей [5].

Материал и методы обследования. В комплекс обследования включались оценка клико-анамнестических данных, анализы клинического минимума, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастроэнтероскопия с проведением желпил-теста и дыхательные пробы (хелик-тест), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с кишечными и иерсиниозными диагностическими, полимеразная цепная реакция (ПЦР) кала на ДНК иерсиний. По показаниям проводилось исследование крови,

иммуноферментный анализ (ИФА), на антитела к вирусам герпеса (HV 1-го, 2-го типов, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ)) и ПЦР на маркеры ДНК к вирусам семейства герпеса в двух биосубстратах (секрет из носоглотки и кровь). Исследование крови на инвазию лямблий проводилось методом формалин-эфирного обогащения. У больных с длительной персистенцией возбудителей оценивались показатели микробиотенноза кишечника.

Под наблюдением в условиях дневного стационара находилось 83 пациента в возрасте от 3 до 11 лет с рецидивирующим течением иерсиниозной инфекции. У 46 детей (из 83) возникновению иерсиниоза предшествовал хронический гастродуоденит (ХГД), у 17 — хронический гастрит (ХГ), у 15 — пищевая аллергия и у 14 — протозойная инвазия.

Результаты. При клинко-эндоскопическом обследовании у 34 (из 46) детей с ХГД был поверхностный тип изменений СОЖ (74%) и у 12 — нодулярный или эрозивный тип (26%). У детей с ХГ у 14 (из 17) были поверхностные изменения слизистой (82,4%) и у 3 детей — эрозивный тип (17,6%).

Особенностью клинических проявлений иерсиниозной инфекции у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения была стойкость абдоминальных болей с эпицентром в правой подвздошной области. Боль не стихала после приема пищи, не исчезала от приема антацидных препаратов (Маалокс, Фосфалюгель) или спазмолитиков (Но-шпа, Бускопан), не облегчалась и после дефекации. Абдоминальная боль затухала постепенно и полностью исчезала после курса антибактериальной терапии. У больных при рецидиве иерсиниозной инфекции в разных сочетаниях определялись симптомы, свойственные сапрозоонозной инфекции: десквамативный глоссит, симптом «штопора», полиадения, уплотнение и боль при пальпации по ходу пупочных сосудов, увеличение в размерах печени и селезенки, артралгии или явления реактивного артрита, шелушение кожи на теле или на ладонях и стопах. При пальпации брюшной полости, кроме болезненности в зоне эпигастрия, определялась выраженная боль в илеоцекальной области, выявлялись положительные симптомы Падальки, Образцова, Штернберга. У половины наблюдаемых больных отчетливо

пальпировались увеличенные в размерах мезентериальные лимфатические узлы в правой подвздошной области и резкая боль в проекции мезентерия.

Диспептические расстройства у больных при рецидиве иерсиниозной инфекции характеризовались упорной тошнотой, появлением повторных приступов рвоты, снижением аппетита, неустойчивым характером стула с примесью в нем слизи. В копрограмме определялись признаки илеоцекального синдрома, слизи, лейкоциты от 5 до 15 в поле зрения.

На основании анамнестических сведений, где в недалеком прошлом были указания на острое начало заболевания с повышением температуры, выраженного энтерального синдрома и характерной кишечной симптоматики, свойственной рецидиву болезни, — упорные абдоминальные боли, боль при пальпации илеоцекальной зоны, положительные симптомы Падальки, Образцова, увеличение мезентериальных узлов, устанавливался диагноз терминального илеита и мезаденита иерсиниозной этиологии. Однако, несмотря на выраженность вышеперечисленных симптомов, диагноз илеита и мезаденита у больных до поступления в стационар не был установлен ни у одного больного. Не было придано диагностического значения и внекишечным проявлениям болезни. У 32 детей в анамнезе отмечалось пластинчатое шелушение кожи на кистях и стопах, у 17 детей были проявления узловой эритемы, у 20 детей были лимфаденопатии, из них у 7 пациентов было оперативное пособие по поводу лимфаденита, упорные артралгии и артриты были у 23 детей, увеиты — у 5 больных.

У 59 (71%) детей при первичном обследовании серологические тесты при иерсиниозной инфекции были негативными, но в дальнейшем в различные сроки на фоне комплексного лечения наблюдалось появление титра антител в РНГА с иерсиниозными диагностикумами (серотипы иерсиний «03» и «09»). Высокий процент серонегативных форм заболевания, когда диагностика ограничивается только этим монометодом, и обуславливает гиподиагностику иерсиниоза у детей, неадекватность лечения и, как следствие, формирование персистирующих ее форм. Однако при использовании ПЦР на маркеры ДНК иерсиний в испражнениях удалось подтвердить у всех детей диагноз иерсиниоза.

Проведенная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* (НР) у больных с заболеваниями желудка показала НР(+) ассоциации у 35 из 46 больных ХГД и у 12 из 17 пациентов ХГ, что составило 76% и 70% соответственно. НР-негативных пациентов с ХГД было 11 и с ХГ — 5 больных. Лямблиозная инвазия при рецидивирующих формах иерсиниоза была обнаружена у 30 детей (из 83), что составило 36,1%.

У детей с заболеваниями желудка (ХГД и ХГ) при рецидиве иерсиниозной инфекции чаще всего обнаруживались ассоциации иерсиний с хеликобактерами и лямблиями — у 28 детей из 63 (44,4%).

В связи с указанием в анамнезе наблюдаемых детей на часто переносимые респираторные заболевания, сопровождающиеся высокой лихорадкой, ангинами, лимфаденопатиями или повторными герпетическими высыпаниями на слизистых оболочках, им назначалось вирусологическое тестирование с целью выявления возможного персистирования у них вирусных инфекций [3, 8]. Известно, что вирусы обладают иммунодепрессивным действием, могут вызывать иммунопатологические реакции, тем самым способствуя у ослабленных детей персистенции в их организме бактериальных возбудителей.

У детей с заболеваниями желудка при рецидиве иерсиниозной инфекции методом ИФА сыворотки крови и ПЦР-тестами с двумя биосубстратами (секрет из носоглотки и кровь) обнаруживались микст-формы персистенции иерсиний с вирусами семейства герпеса в различных сочетаниях у 24 детей из 63, что составило 38,1%. Ассоциации иерсиний с ВЭБ-инфекцией наблюдались у 12 детей, иерсиний с ВЭБ и HV 1-го, 2-го типов — у 9 детей и иерсиний с ВЭБ, HV 1-го типа и ЦМВ — у 3 детей. Значительно реже обнаруживались ассоциации иерсиний с моновирусами: иерсиний с HV 1-го типа были у 3 детей (4,7%).

Таким образом, выявление ассоциативных форм возбудителей при рецидивирующем течении иерсиниоза вносит смысл в понимание измененной иммунологической реактивности детей и диктует необходимость патогенетического лечения пациентов с учетом приоритета патогенетических нарушений в организме.

При двойном и тройном инфицировании пациентов (иерсинии, герпесвирусы, НР-инвазия) антибактериальная

и антивирусная терапия должна предшествовать назначению эрадикационных схем [8]. Выбор антибиотиков должен быть дифференцированным, с высокой чувствительностью к ним иерсиний (Гентамицин, Амикацин, Аугментин, Левомицетин), длительность курса не менее 2 недель. В связи с длительным пребыванием бактерий в макрофагах и незавершенностью в них фагоцитоза корригирующая пробиотическая поддержка и нормализация дисметаболических нарушений должна быть пролонгированной с учетом длительности жизненного цикла макрофагов.

В восстановительный период болезни при диспансерном наблюдении за больными необходимо уделять максимальное внимание режиму жизни детей, функциональному питанию, использованию метаболической и энерготропной терапии (Эссенциале форте Н, Элькар, Кудесан, Магне В₆, Лецитин) с обязательным продолжением биокоррекционной поддержки (Примадофилус Джуниор, Примадофилус Детский и др.). Показано также применение натуропатических препаратов.

Приведем клинические иллюстрации.

Пример 1. Денис М., 10 лет, направлен на обследование в связи с повышением уровня трансаминаз в течение 7 месяцев с диагнозом «стеатогепатит».

Анамнез болезни. Заболел в летние месяцы на выезде на отдых в Крым, появилась лихорадка до 40 °С, держалась 5 дней одновременно с дисфункцией кишечника, стул был жидкий, 4–5 раз в день. Был на госпитализации в г. Симферополь, получил в больнице капельное введение глюкозосолевых растворов и Амоксиклав в течение 5 дней. Состояние улучшилось, выписан на 6-й день болезни. Прием препаратов был прекращен. После возвращения домой стали возникать боли в животе, стул был неустойчивый. В сентябре в школе по контакту с гепатитом было выявлено увеличение АСТ и АЛТ до 300 ед. Маркеры гепатита оказались отрицательными. Повышенные уровни трансаминаз и увеличение печени в размерах по данным УЗИ объясняли стеатогепатитом, так как у пациента была избыточная масса тела (ИМТ — 25). Назначались гепатопротекторные препараты, но положительного эффекта не было.

Анамнез жизни. От первой беременности, первых родов. Беременность

и роды протекали нормально. Родился доношенным, масса тела 3750 г/52 см. Выписан из роддома на 5-й день жизни. Грудное вскармливание с рождения до 10 месяцев жизни. Прикормы вводились по возрасту, адаптация к ним была хорошая. Весовые прибавки были избыточные, в 1 год — масса 11 800 г, длина 77 см. В дошкольном возрасте респираторными заболеваниями болел редко, перенес ветряную оспу в 4 года и в 5 лет — острый бронхит. Избыточная масса тела с рождения, индекс массы тела (ИМТ) в 10 лет — 25.

Объективно: повышенное питание, тургор тканей пастозный. Кожа чистая, повышенной влажности. Дермографизм белый, разлитой, держится долго. Полиадения. Язык десквамативный, положительный симптом «шпатора». Миндалины гипертрофированы, лимфоидные гранулы по задней стенке глотки. Пульс 76 в минуту, ритмичный. Тоны сердца приглушены. АД — 110/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Живот вздут, выраженный метеоризм, болезненность при пальпации в эпигастрии, боль при надавливании на пупок, эпицентр боли при пальпации в правой илеоцекальной области, положительный симптом Образцова, определяются увеличенные мезентериальные узлы (2,0–2,5 см), боль при пальпации, по ходу проекции мезентерия флебит пупочных сосудов. Печень +3,0 см, край мягкий, закругленный, малоболезненный при пальпации селезенки у края реберной дуги.

В анализе крови — лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, СОЭ — 18 мм/час. Анализ мочи без патологии. В копрограмме — полуоформленный стул, синдром нарушенного желчеотделения, энтеральный синдром. В биохимическом анализе крови — диспротеинемия, синдром цитолиза и холестаза.

Обследование: УЗИ брюшной полости — увеличение размеров печени, выраженность сосудистого рисунка, желчный пузырь с перегибом в области шейки, признаки холестаза. Селезенка, поджелудочная железа и почки — без отклонений от нормы. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) — пищевод и кардия не изменены, слизистая оболочка желудка (СОЖ) диффузно гиперемирована, в теле желудка и в антруме — эрозии от 1 до 10 мм в диаметре. СОДПК умеренно гиперемирована, желпил-тест (++) . Гистология биоптата СОЖ —

в СОЖ имеет место картина капиллярита с вторичными сосудистого генеза изменениями. Вирусологическое обследование: ИФА крови на антитела к ВЭБ — анти-ВЭБ IgM — отрицательный, IgGЕА — положительный, IGGNA — положительный > 0,5 ед. ИФА на НВ — IgM и IgG — отрицательный. ПЦР крови и слизи из носоглотки выявляет маркеры ДНК ВЭБ, маркеры ДНК НВ 1-го, 2-го типов не обнаружены. ПЦР кала на ДНК иерсиний — положительная. РНГА с иерсиниозными диагностикумами положительная с *Y. enterocolica* «03» в титре 1:360.

Таким образом, анамнестически и клинико-лабораторно у пациента выявлен терминальный илеит и мезаденит, иерсиниозной этиологии. Реактивный гепатит. Хронический гастродуоденит, ассоциированный с НР-инфекцией и ВЭБ, эрозивный тип. Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей (на почве деформации желчного пузыря). Избыточная масса тела. Дисбактериоз кишечника.

Больному назначено лечебное питание (стол 1), комплекс витаминов (Алфавит), Галстена, Эссенциале форте Н и Хилак форте. Антибактериальная терапия терминального илеита, мезаденита проводилась гентамицином в течение 7 дней и Аугментином 8 дней. Антивирусное лечение проводилось препаратом Реаферон-ЕС-Липинт в течение 4 недель. В программу эрадикационной терапии включались омепразол, Флемоксин Солютаб и Макмирор в сочетании с Циклофероном внутрь по прерывистой схеме. Через 1 месяц от начала антибактериальной и гепатопротекторной терапии уровень АЛТ и АСТ нормализовался. ПЦР кала на маркеры ДНК иерсиний была негативной. Контрольная ФГДС, выполненная через 1,5 месяца после эрадикационной схемы лечения, выявила поверхностные изменения СОЖ в антруме, эрозии не обнаруживались, желпил-тест отрицательный. Вирусологическое тестирование через 3 месяца от начала антивирусной терапии не выявило маркеров ДНК ВЭБ в секрете из носоглотки, в ИФА крови — обнаружены IgGNA.

Последующее наблюдение за пациентом в течение полугода — стойкая ремиссия.

Пример 2. Настя Л., 4 лет, поступила на госпитализацию с диагнозом «острый гастроэнтерит»

в июне 2011 года с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту и однократно жидкий стул.

Анамнез болезни. Заболела остро, появились тошнота, боли в животе в околопупочной области, рвота и жидкий стул. Температура была нормальной. В первые сутки болезни госпитализирована с диагнозом «острой гастроэнтерит». Последняя дисфункция кишечника с болями в животе четвертая по счету. Первые две дисфункции были в октябре и декабре 2010 г., наблюдалась амбулаторно. В октябре 2010 года обследовалась у хирурга, так как было подозрение на аппендицит, в декабре 2010 г. — у инфекциониста, была кожная сыпь, подозрительная на краснуху. Посевы кала не проводились. Лечение было симптоматическим (Смекта, Энтерол). В марте 2011 г. была госпитализирована в кишечное отделение с болями в животе, повторными рвотами и жидким стулом. За 10 дней госпитализации был уточнен диагноз, по данным РНГА был положительный титр антител 1:600 с *Y. enterocolica*. Проведено лечение цефотаксимом в течение 7 дней, состояние улучшилось, больная выписана на амбулаторное наблюдение.

Анамнез жизни. Пренатальный анамнез благополучный, вес при рождении — 3560 г, рост 52 см. Грудное вскармливание до одного года, прикормы введены с 6 месяцев. Физическое развитие по возрасту, с 3 лет посещает детский сад. Простудные заболевания редкие.

Объективно: при поступлении состояние средней тяжести. Температура 37,8 градусов. Аппетит снижен. Кожа чистая. Язык густо обложен белым налетом. Пульс 106 в минуту, дыхание — 22 в минуту. Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, при пальпации болезненность в околопупочной и пилородуоденальной области, урчание в илеоцекальной зоне. Положительные симптомы Мерфи, Керра и Орнтера. Печень +1,5 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул жидкий со слизью. Предварительный диагноз: «острый гастроэнтерит».

Данные обследования: анализ крови от 07.06.11 — гемоглобин 123 г/л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $8,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 34%, лимфоциты — 61%, моноциты — 3%, СОЭ — 16 мм/час. Анализ мочи без особенностей. Копрограмма — признаки

нарушения полостного пищеварения, слизь (+), лейкоциты — 5–6 в поле зрения, единичные лямблии, яйца глистов не обнаружены. УЗИ брюшной полости: печень — обычной эхогенности, увеличение размеров правой доли печени, перегиб в области шейки желчного пузыря, поджелудочная железа и селезенка — без особенностей. Биохимия крови: общий белок — 69,8 г/л, альбумины — 59,7%, альбумины/глобулины — 1,4, альфа1-глобулины — 4%, альфа2-глобулины — 14,2%, бета-глобулины — 12,8%, гамма-глобулины — 13,8%, глюкоза — 4,1 ммоль/л, сывороточное железо — 14,2 мкмоль/л, билирубин — 10 мкмоль/л.

РНГА от 07.06 положительная в титре 1:1600 с *Y. enterocolica* «03», с дизентеритным и паратифозным дагностикумами отрицательная. В результате проведенного обследования установлен диагноз: рецидивирующий илеоколит, иерсиниозной этиологии. Лямблиоз.

Лечение проводилось диетой (стол 4), левомицетин внутримышечно, Эссенциале форте Н, сорбент — Энтеросгель, пробиотик — Бифидум БАГ 791.

Анализируя течение заболевания, видно, что дошкольник (4 лет) переносит несколько рецидивов иерсиниозной инфекции. При первичном заболевании была «маска» острого аппендицита, при повторении кишечной симптоматики в декабре 2010 г. — «маска» краснухи, третий приступ абдоминальных болей с дисфункцией кишечника в марте 2011 г. был оценен как иерсиниоз. Однако проводимый комплекс лечения был неадекватным (в восстановительном периоде болезни не проводилась иммуностропная и пробиотическая терапия), в связи с чем возникла четвертая атака иерсиниозной инфекции с топикой поражения кишечника (илеоколит). Антибактериальная терапия четвертого рецидива иерсиниозной инфекции, дополненная противоямблиозной терапией с пролонгированным курсом пробиотиков (Примадофилус Детский в течение 30 дней) в сочетании с Ликопидом, привела к стойкой ремиссии. ■

Литература

1. Аминова А. И., Акатова А. А., Яковлева А. С., Минченко Е. Ю., Толмачева О. Г. Новые подходы к лечению лямблиоза в детском возрасте // Росс. журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели. М., 2009. С. 117.

2. Бехтерева М. К., Иванова В. В., Пурич В. И., Петрова Н. В. Фаза инфекционного процесса — основа дифференциальной диагностики иерсиниозов и их осложнений / Материалы II научно-практической конференции «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия». СПб, 2008. С. 17.
3. Вольнец Г. В., Беляев Д. Л., Виноградова Т. В. и др. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 6, с. 73–81.
4. Гордеев А. В., Савина О. Г., Шарикова В. А. и др. Влияние иммуноориентированной терапии на тяжесть течения мононуклеоза у детей / Материалы II Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия». СПб, 2008. С. 34.
5. Долгих Т. И., Соколова Т. Ф., Турок Н. Е., Носкова Ф. В. Клинико-лабораторные параллели герпесвирусных инфекций, сопряженных с лимфаденопатиями у детей // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 4. С. 70–72.
6. Лазебник Л. Б., Сагынбаева В. Э. *Yersinia enterocolica* в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. Материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 2–3. С. 50.
7. Леонтьева Л. И., Грачева Н. И., Щербакова И. Т. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности метаболитических пробиотиков и пребиотиков и их влияние на биоценоз кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2009. № 4. С. 23.
8. Новикова В. П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 2009. С. 14–15, 34.
9. Сазонова Н. Е., Хохлова Н. М. и др. Особенности хронических заболеваний желудка и ДПК у детей, имеющих в сыворотке крови маркеры ВЭБ-инфекции Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. С. 126.
10. Ценева Г. Я. Иерсиниоз и псевдотуберкулез (Пособие для врачей). СПб, 1992. С. 28–29, 3.
11. Шестакова М. Д., Ревнова М. О., Воскресенская Е. А. Боли в животе при иерсиниозной инфекции у детей. Материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 2–3. С. М102.

Цинк в нейропедиатрии и нейродиетологии

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

С. Ш. Турсунхужаева

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН», Москва

Ключевые слова: соли цинка, микроэлемент, везикулярная фракция Zn, дефицит Zn, нейроповеденческие реакции, симптомы цинковой недостаточности, физиологический оптимум.

Препараты на основе солей цинка (Zn) используются в различных областях клинической медицины. В нейродиетологии Zn, оказывающий влияние на ЦНС и многие другие системы организма, относится к микронутриентам.

Основными пищевыми источниками Zn являются мясо и мясные субпродукты (печень, сердце, почки), нешлифованный рис, дрожжи, яйца, фисташки и другие орехи, грибы, устрицы и другие морепродукты, бобовые (фасоль, соя, горох), а также горчица, семена подсолнуха, семечки тыквы и т.д. В продуктах растительного происхождения цинк находится в форме, плохо всасывающейся в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Содержание Zn в продуктах питания существенно снижается при излишней тепловой или кулинарной обработке [1].

Общие сведения о цинке

Zn — микроэлемент из второй группы периодической системы; металл, имеющий порядковый номер 30 и атомную массу 65,38. По представленности в организме Zn уступает только железу (среди микроэлементов). В различных органах человеческого тела в норме содержится 2–3 г цинка. Электронная конфигурация этого микроэлемента позволяет ему участвовать в многочисленных биохимических процессах. Среди более чем 200 металлопротеинов, компонентом которых является Zn, фигурируют ДНК-связывающие белки [2].

Zn — преимущественно внутриклеточный ион; он связан более чем с 300 ферментами и является составной частью более 100 ферментов. Zn участвует в многочисленных реакциях синтеза или деградации важнейших метаболитов (углеводов, липидов, белков, а также нуклеиновых кислот). Этот микроэлемент необходим для образования эритроцитов и других форменных элементов крови; является компонентом ряда металлоферментов (карбоангидраза, щелочная фосфатаза и др.); играет важную роль в метаболизме РНК и ДНК, обмене белков и липидов, а также в функционировании Т-клеточного звена иммунитета [1, 2].

Zn является ингибитором апоптоза в различных клеточных системах (эпителий, эндотелий, лимфоидная и железистая ткани), хотя в печеночных и нейрональных клетках, он, наоборот, стимулирует апоптоз. Zn-содержащие нуклеопротеины участвуют в генетической экспрессии факторов роста и стероидных рецепторов. Zn стабилизирует структуру ДНК и РНК, он необходим для активации РНК-полимераз (в делении клеток), а также участвует (в составе белков хроматина) в процессах транскрипции и репликации [1, 2].

Zn — доказанный адаптоген (корректирует адаптационные механизмы при гипоксемии; увеличивает емкостные/транс-

портные способности гемоглобина по отношению к O₂). Zn обладает антиоксидантными свойствами и способен улучшать действие других антиоксидантов; он уменьшает неспецифическую проницаемость клеточных мембран и участвует в предотвращении образования фиброза [1, 2].

Жизненно важные гормоны (инсулин, кортикотропин, соматотропин, гонадотропины) являются Zn-зависимыми. Цинк необходим для нормального роста и поддержания иммунных защитных свойств организма.

Эссенциальность микроэлемента для человеческого организма была признана в 1960-х гг. после проведения исследований А. S. Prasad и соавт. (1963) и J. A. Halsted и соавт. (1963) [3, 4]. Во влиянии цинка на нервную систему можно выделить следующие важнейшие функции цинка: метаболическую, антиоксидантную, гемопоэтическую, гемостатическую, адаптогенную и иммуномодулирующую.

В «Нормах физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения» (2008) рекомендуемое потребление цинка в детском возрасте составляет 3–12 мг/сут (для совершеннолетних индивидов — 12 мг/сут, для беременных женщин и кормящих матерей — 15 мг/сут) [5].

Цинк и нервная система

Обмен Zn в мозге регулируется множеством транспортных белков, включая «цинковые транспортеры» ZnT1 и ZnT3. В человеческом мозге представлены три фракции цинка: везикулярная (ограниченная в синаптических пузырьках нервных окончаний), мембраносвязанная (металлопротеины, участвующие в процессах стабилизации клеточной мембраны), цитоплазматическая (свободные ионы) [2].

Везикулярная фракция Zn наиболее значительна. Zn пространственно связаны с протеогликанами периферических окончаний нейронов. Данная фракция высвобождается в синаптическую щель при электростимуляции и может модулировать активность рецепторов различных нейромедиаторов (возбуждающих и тормозных рецепторов, особенно NMDA- и GABA-рецепторов) [1].

По мнению J. Garcia-Colunga и соавт. (2001), Zn обладает модулирующими свойствами в отношении никотиновых ацетилхолиновых подтипов рецепторов альфа-2-бета-4 [6]. О. А. Громова и А. В. Кудрин (2001) указывают, что содержание Zn в ткани серого вещества мозга варьирует от 150 до 200 мкмоль, а в терминальных окончаниях отростков нейронов его концентрация в 2,5–3 раза выше [7]. Концентрация цинка в веществе мозга (10 мкг/1 г сырой ткани) превышает таковые других двухвалентных металлов. Максимальным содержанием цинка в ЦНС характеризуются гиппокамп, миндалевидное тело и передняя доля гипофиза [1, 2].

В гиппокампе около 8% цинка содержится в везикулярной фракции. D. A. Coulter (2001) указывает, что круговые волокна

гиппокампа способны высвобождать Zn в повышенных количествах и активировать GABA-рецепторы, что играет значительную роль в формировании эпилептогенных очагов в височной доле мозга [8]. Повышенное выделение Zn из нейронов гиппокампа во время эпилептических приступов сопряжено с сокращением численности нейрональной популяции у пациентов, страдающих этим видом хронической патологии церебральных функций. Поскольку Zn-индуцированный нейрональный апоптоз активируется глутаматными рецепторами и подавляется NMDA-антагонистами, именно NMDA-рецепторы особенно чувствительны к Zn и выполняют роль основного канала поступления микроэлементов в нейроны [1].

Роль Zn в нейротоксичности неоднозначна. Так, Zn-экзотоксическая нейротоксичность является следствием тормозного действия на NMDA-рецепторы. В физиологических условиях Zn может конкурировать с Cu за связывание с GABA-рецепторами, модулируя GABA-зависимые эффекты в изолированных мозжечковых клетках Пуркинье (в экспериментальных условиях). Zn способен проникать через NMDA- и AMPA-чувствительные Ca-каналы. AMPA/каинат-чувствительные рецепторы — важнейший канал для быстрого поступления Zn в корковые нейроны; они тесно связаны с повреждением митохондрий в процессе апоптоза [1, 2].

Длительная (> 6 часов) экспозиция мозжечка Zn в количестве 100 мкмоль и более вызывает нейротоксические последствия, хотя менее долговременная инкубация цереbellарных и глиальных клеток в присутствии более высоких концентраций этого микроэлемента (до 600 мкмоль) приводит к апоптозу. Zn в концентрации 20–500 мкмоль вызывает повреждение митохондрий — вследствие блока передачи электронов от убихинона к цитохрому-В (комплекс III), а в более высоких концентрациях Zn вызывает торможение митохондриальных комплексов I, II и IV [1, 2].

Несмотря на то, что Zn в определенных концентрациях способен вызывать апоптоз нейронов, он способствует стабилизации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при интоксикации тяжелыми металлами (Pb, Hg, Cd) и препятствует реализации последними апоптотического эффекта. Таким образом, Zn является антагонистом тяжелых металлов в развитии нейрональной гибели. Сосудистое сплетение головного мозга — основной локус, в котором происходит проникновение тяжелых металлов через ГЭБ и, соответственно, реализуется нейропротективное действие Zn [1, 2]. D. Y. Zhu и соавт. (2000) продемонстрировали, что Zn препятствует повреждению структур ГЭБ, индуцированному фактором некроза опухолей и оксидом азота (NO) [9].

Антенатальный дефицит Zn способствует нарушению формирования нейроповеденческих реакций в грудном и раннем возрасте (снижение памяти, нарушения моторики, повышенная агрессивность, депрессии, галлюциноз и т. д.). Недостаточность Zn в критические периоды развития мозга (8–12 недели гестации и III триместр беременности) сопровождается уменьшением объема головного мозга, общего числа нейрональных клеток, а также изменением ядерно-цитоплазматического соотношения цинка (угнетение клеточного деления в период формирования крупных нейронов) [2].

Zn в норме и при патологии

В норме содержание Zn в плазме крови соответствует 100 мкг/100 мл ($\pm$ 18 мкг/100 мл). Нормальное содержание Zn в спинномозговой жидкости составляет от 10–46 мкг/л. Уровни Zn в крови несколько выше в утренние часы (после ночного голодания), что, по-видимому, имеет отношение к концентрациям альбумина в плазме [1].

И. В. Портнова (2002) предлагает считать содержание Zn в сыворотке крови на уровне < 13 мкмоль/л показателем недостаточности обеспеченности Zn, требующим соответствующей коррекции [10].

Существует реакция турбидности сульфата цинка (РТЦС), используемая в ряде клинических ситуаций (N = 2–8 Ед). При этом 1 Ед эквивалентна турбидности, вызванной 1 мл жидкости, содержащей 10 мг белка в 100 мл, к которой добавлены 3 мл 3% водной салицилсульфоновой кислоты. Патологическое повышение РТЦС может иметь место при болезнях печени (острый гепатит, цирроз печени, обструкция желчных путей с поражением печени), являться следствием выработки антител (острые инфекции — после острой фазы и в период выздоровления, ревматическая лихорадка — по мере нарастания титра антистрептолизина «0», хронический туберкулез), а также при других болезнях, сопровождаемых нарастанием содержания гамма-глобулина (ревматоидный артрит, другие коллагеновые заболевания, множественный миеломатоз, саркоидоз в активной стадии и пр.). Снижение РТЦС может отмечаться у пациентов с врожденной и приобретенной агаммаглобулинемией, а также приобретенной гипогаммаглобулинемией [1].

Уровень цинка в сыворотке крови $8,2 \pm 0,9$ мкмоль/л является прогностически неблагоприятным. Нарастание содержания Zn в крови является следствием повреждения тканей организма (любого генеза), а также синдрома низкого сердечного выброса. Основной причиной снижения содержания Zn в крови, помимо низкого поступления в организм этого микроэлемента с диетой, является терапия глюкокортикостероидными гормонами. Приобретенная цинковая недостаточность может иметь место при голодании, мальабсорбции (целиакия, лактазная недостаточность) или повышенной потере Zn с мочой, секретом поджелудочной железы или другими видами экзокринной секреции [1].

Содержание Zn определяют в различных физиологических жидкостях: кровь (плазма и сыворотка), моча, слюна, дуоденальное содержимое и т. д. В плазме крови у здоровых индивидов он соответствует 9–24 мкмоль/л. При определении содержания Zn в сыворотке крови указанные выше значения следует увеличить на 16% [1, 2].

Абсорбция, транспорт и экскреция Zn

Точные пути гомеостаза, контролирующие абсорбцию и экскрецию цинка, в настоящее время мало изучены. Абсорбция Zn обеспечивается двумя основными механизмами: активным — с использованием «насыщаемого переносчика» (saturable carrier); когда уровни потребления и концентрации Zn в просвете кишечника невелики, а также пассивным — за счет парацеллюлярного движения (при высоких уровнях потребления и концентрации Zn в просвете кишечника) [1, 2].

Растворимость цинка в кишечнике невысока, но его ионы связаны с аминокислотами или короткими пептидами в просвете кишечника и высвобождаются на границе щеточной каймы для абсорбции посредством задействования соответствующего переносчика (семейство hZIP). Начальный этап абсорбции происходит через щеточную кайму, затем ионы Zn связываются с металлотионеином (MT) и другими белками в пределах цитозоля абсорбирующей клетки. MT переносит Zn (посредством трансцеллюлярного движения) к базолатеральной границе на фазе выхода Zn в кровь из абсорбирующей клетки. Этот этап осуществляется посредством активного транспорта, поскольку концентрация Zn в крови значительно больше, чем концентрация указанного иона в цитозоле [1, 2].

На абсорбцию Zn влияет присутствие в диете других веществ, особенно фитатов (снижают всасывание цинка). Другие ком-

плексирующие агенты (например, танины) не препятствуют его абсорбции. Cu и Cd конкурируют с Zn за белок-переносчик, снижая абсорбцию Zn. Предполагается, что высокое потребление Fe может снижать количество абсорбируемого Zn. Поступление в организм больших доз Ca снижает баланс и абсорбцию Zn. Фолиевая кислота может снижать абсорбцию Zn, если потребление последнего невысоко. Пищевые волокна также могут препятствовать абсорбции Zn в просвете кишечника [1].

После поступления Zn в организм с пищей его содержание в сыворотке крови сперва нарастает, а затем снижается (дозозависимый паттерн). Диета с высоким содержанием белков способствует абсорбции микроэлемента, формируя Zn-аминокислотные хелаты, представляющие Zn в более абсорбируемой форме.

Нарушения абсорбции Zn связаны с различными болезнями ЖКТ, например, целиакией, болезнью Крона или недостаточностью поджелудочной железы (панкреатопатией).

Высокое потребление Zn препятствует абсорбции Fe. Абсорбция Zn может усиливаться под воздействием глюкозы, лактозы и соевого белка. Как и железо, Zn лучше всасывается у детей из грудного молока, чем из коровьего.

Альбумин — главный переносчик Zn в плазме, хотя некоторое количество этого микроэлемента транспортируется трансферрином и альфа2-макроглобулином. Основная часть Zn в крови находится в эритроцитах и лейкоцитах. Zn плазмы крови метаболически активен и реагирует на такие факторы, как повреждение тканей и воспаление. В острой фазе реакции на повреждение уровни Zn плазмы снижаются до 50%.

В норме Zn экскретируется почти исключительно с калом, но при болезнях почек, сахарном диабете, циррозе печени или порфирии отмечается повышенная экскреция микроэлемента с мочой.

Дефицит и избыток Zn

Симптомы цинковой недостаточности впервые описали A. S. Prasad и соавт. (1963); среди них малорослость, гипогонадизм, умеренная анемия — в сочетании со снижением содержания Zn в плазме крови (у мальчиков) [3].

В рутинных условиях проявления дефицита Zn многочисленны и многообразны, но на первый план обычно выступают признаки снижения иммунитета, нарушения заживления ран, иногда специфическая дефицитарная энцефалопатия; в ряде случаев недостаточность Zn может сопровождаться дефицитом Se [1, 11].

J. J. B. Anderson (2004) предлагает рассматривать следующие симптомы недостаточности цинка: задержка роста, замедленное половое созревание, гипогонадизм и гипоспермия, алопеция, медленное заживление ран, поражение кожных покровов, снижение аппетита, иммунодефицитные состояния, нарушения поведения, поражение органа зрения (глаз), включая фотофобию (светобоязнь) и ночную слепоту, нарушения вкуса — то есть притупление вкусовых ощущений (гипогевзия) [11]. M. H. Brophy (1986) к психоневрологическим признакам дефицита Zn относит интенционный тремор, нистагм, дизартрию, депрессию, эмоциональную лабильность, нарушение способности к концентрации внимания [12]. Нарушения накопления Zn в везикулярной фракции вызывают патологические изменения пространственной ориентации, оперативной памяти и болевой чувствительности.

Потребление Zn в токсичных количествах (100–300 мг/сут) встречается редко. Максимальная безопасная доза данного микроэлемента составляет 40 мг/сут. Избыточная дотация Zn вызывает нарушения абсорбции меди. Прием сульфата цинка в количестве 2 г/сут и более может вызвать раздражение ЖКТ и рвоту. При превышении физиологического оптимума

потребления Zn может выступать в качестве ко-мутагена и/или ко-канцерогена (поступление микроэлемента в клетки организма на уровне > 200 мг/л способствует усилению роста опухолей и канцерогенеза) [1, 2].

Показания к дотации Zn (в клинических ситуациях и вне болезни)

Цинк — стабилизатор D₁-дофаминового рецептора, в связи с чем может использоваться в неврологии [2]. E. Huskisson и соавт. (2007) отмечают максимальную значимость Zn в когнитивной деятельности (наряду с такими минеральными веществами, как Ca и Mg, а также водорастворимыми витаминами группы B и C), а E. A. Maylog и соавт. (2007) подчеркивают роль цинка в обеспечении когнитивных функций [13, 14]. Антистрессорный эффект Zn является дополнительной положительной характеристикой микроэлемента.

Препараты Zn используются не только неврологами, но и врачами многих других специальностей, так как гипоцинемия и необходимость в ее коррекции не являются редкостью в клинической медицине [1].

Наличие ряда клинических параллелей между серповидноклеточной анемией и дефицитом Zn предполагает возможную роль вторичной цинковой недостаточности в патогенезе этого вида гематологической патологии, нередко ассоциированной у детей с инсультами.

Одной из нозологических форм патологии, связанной с нарушениями метаболизма/утилизации Zn, является энтеропатический акродерматит. Это аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется мальабсорбцией Zn, приводящей к экзематозным повреждениям кожных покровов, алопеции, диарее, интеркуррентным бактериальным и грибковым инфекциям (при отсутствии лечения возможен летальный исход) [15].

Поскольку Zn играет ключевую роль в синтезе и активности инсулина, предполагается, что обеспеченность этим микроэлементом существенна в профилактике сахарного диабета 2-го типа. Экспериментальные данные G. J. Martin и J. S. Rand. (2007) свидетельствуют, что применение суспензии Zn позволяет в значительной части наблюдений достичь длительной ремиссии или добиться хороших результатов (уменьшение клинических проявлений диабета) [16]. X. Li и соавт. (2007) подчеркивают, что синтез металлоионеина под воздействием Zn препятствует развитию спонтанного или химически опосредованного сахарного диабета и его осложнений [17]. Систематический обзор, посвященный применению препаратов цинка для профилактики сахарного диабета 2-го типа, представили V. Beletate и соавт. (2007) [18].

Поступление Zn в клетки в концентрациях ниже 7 мг/л подавляет канцерогенез и опухолевый рост, что объясняет целесообразность его применения в онкологии.

Существует и другие показания к применению препаратов Zn, например, синдромы мальабсорбции (лактазная недостаточность, целиакия и др.), хронический гастродуоденит, рахит, иммунодефицитные состояния, снижение аппетита, задержка роста, отставание в половом созревании, ухудшение зрения, снижение памяти, поведенческие расстройства, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др. [1]. Они определяются врачом индивидуально.

Интенсивный физический труд и занятия спортом являются факторами риска по развитию недостаточности Zn. При высокой физической активности может происходить мобилизация данного микроэлемента из скелетных депо для клеточного роста (то есть для синтеза Zn-металлоферментов). Поэтому при занятиях спортом и тренировках успешно могут применяться адаптогенный, антиоксидантный, метаболический и гемо-

поэтический эффекты препаратов Zn, среди которых адаптационный наиболее важен [1]. S. Savas и соавт. (2006), S. Khaled и соавт. (1997, 1999) указывают на частое развитие недостаточности Zn при интенсивных занятиях спортом и отмечают положительное влияние дотации микроэлемента на гематологические параметры и реологические свойства крови спортсменов, что подтверждают M. Kilic и соавт. (2004) [19–22].

N. Meunier и соавт. (2005) подчеркивают роль Zn не только при повышенной физической активности, но и в аспекте интеллектуальных и поведенческих функций, нутритивного статуса, поддержания иммунной/антиоксидантной систем организма, а также костного метаболизма [23].

Цинк и иммунитет

В настоящее время доказано, что прием препаратов цинка способствует течению репарации тканей, а также нормализации нутритивного статуса по этому микроэлементу, что было продемонстрировано J. W. Swinkels и соавт. (1996) в условиях эксперимента [24].

Хотя точные функции и молекулярные механизмы участия Zn в иммунном ответе пока не изучены, ряд исследований указывают на наличие у этого микроэлемента иммуномодулирующей функции. K. Kabu и соавт. (2006) подтверждают роль Zn в активации тучных клеток и его необходимость в процессах дегрануляции и выработке цитокинов; T. B. Aydemir и соавт. (2006) указывают на роль Zn в программировании специфических субпопуляций лейкоцитов на усиленную экспрессию цитокинов; C. F. Hodgkinson и соавт. (2007) обнаружили у людей среднего и пожилого возраста снижение в крови числа В-лимфоцитов и повышение соотношения CD4/CD8 на фоне дотации Zn [25–27].

В дополнение к этому F. Intorre и соавт. (2007) на фоне приема препаратов Zn отмечают улучшение содержания в плазме крови витамина А, а I. Hinerger-Favieг и соавт. (2007) — оптимизацию эссенциального микроэlementного статуса и липидного метаболизма, что также оказывает положительное влияние на состояние иммунного гомеостаза [28, 29]. Антиоксидантные свойства Zn обуславливают его дополнительную роль в осуществлении реакций иммунного ответа.

Тяжелый дефицит Zn сопровождается атрофией тимуса, лимфопенией, снижением пролиферативного ответа лимфоидных клеток на стимуляцию митогенами, селективной супрессией CD4-хелперной популяции Т-клеток, снижением активности NK-клеток, анергией (отсутствием реакции на антигены), а также дефицитной активностью гормона вилочковой железы. Даже умеренная цинковая недостаточность снижает иммунную функцию, нарушая продукцию интерлейкина-2. Легкий дефицит Zn не вызывает атрофии вилочковой железы и лимфопении, но характеризуется анергией и снижением активности NK [30].

Эссенциальность цинка для человеческого организма предполагает необходимость в регулярной дотации этого микроэлемента. Применение этого эссенциального микроэлемента показано при широком спектре психоневрологической и соматической патологии у детей различного возраста. ■

Литература

1. Физиологическая роль цинка и коррекция его содержания в организме: справочно-информационное издание для врачей (малая энциклопедия цинка). М., 2008. 26 с.
2. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
3. Prasad A. S., Miale A. Jr., Farid Z. et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism // J. Lab. Clin. Med. 1963, v. 61, p. 537–549.

4. Halsted J. A., Prasad A. S. Zinc deficiency in man // Isr. Med. J. 1963, v. 22, p. 307–315.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. реком. МР 2.3.1.2432–08. 3.2.1. Рациональное питание. М., 2008. 40 с.
6. Garcia-Colunga J., Gonzalez-Herrera M., Miledi R. Modulation of alpha2 beta4 neuronal nicotinic acetylcholine receptors by zinc // Neuroreport. 2001, vol. 12, p. 147–150.
7. Громова О. А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. М.: Алев-В, 2001. 272 с.
8. Coulter D. A. Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties // Int. Rev. Neurobiol. 2001, v. 45, p. 237–252.
9. Zhu D. Y., Li R., Liu G. Q. et al. Tumor necrosis factor alpha enhances the cytotoxicity induced by nitric oxide in cultured cerebral endothelial cells // Life Sci. 2000, v. 66, p. 1325–1335.
10. Портниова И. В. Клиническое значение дефицита цинка при atopическом дерматите у детей (диагностика и лечение). Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2002. 24 с.
11. Anderson J. J. B. Minerals. Ch. 5. In: Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy (Mahan L. K., Escott-Stump S., eds.). 11 th ed. Philadelphia. Saunders. 2004. P. 120–163.
12. Brophy M. H. Zinc and childhood hyperactivity // Biol. Psychiatry. 1986, v. 21, p. 704–705.
13. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance // J. Int. Med. Res. 2007, v. 35, p. 1–19.
14. Maylor E. A., Simpson E. E., Secker D. L. et al. Effects of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study // Br. J. Nutr. 2006, p. 752–760.
15. Цинк в педиатрической практике / Под ред. Щеплягиной Л. А. М.: Медпрактика-М, 2001. 84 с.
16. Martin G. J., Rand J. S. Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension // Vet. Rec. 2007, v. 161, p. 88–93.
17. Li X., Cai L., Feng W. Diabetes and metallothionein // Mini Rev. Med. Chem. 2007, v. 7, p. 761–768.
18. Beletate V., El Dib R. P., Atallah A. N. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2007, v. 24 (1): CD005525.
19. Savas S. Effect of six weeks aerobic training upon blood trace metals levels // Neuro Endocrinol. Lett. 2006, v. 27, p. 822–7.
20. Khaled S., Brun J. F., Cassanas G. et al. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise // Clin. Hemorheol. Microcirc. 1999, v. 20, p. 1–10.
21. Khaled S., Brun J. F., Micallet J. P. et al. Serum zinc and blood rheology in sportsmen (football players) // Clin. Hemorheol. Microcirc. 1997, v. 17, p. 47–58.
22. Kilic M., Baltaci A. K., Gunay M. Effect of zinc supplementation on hematological parameters in athletes // Biol. Trace Elem. Res. 2004, v. 100, p. 31–8.
23. Meunier N., O'Connor J. M., Maiani G. et al. Importance of zinc in the elderly: the ZENITH study // Eur. J. Clin. Nutr. 2005, v. 59, s. 1–4.
24. Swinkels J. W., Kornegay E. T., Zhou W. et al. Effectiveness of a zinc amino acid chelate and zinc sulfate in restoring serum and soft tissue zinc concentrations when fed to zinc-depleted pigs // J. Anim. Sci. 1996, v. 74, p. 2420–2430.
25. Kabu K., Yamasaki S., Kamimura S. et al. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation // J. Immunol. 2006, v. 177, p. 1296–1305.
26. Aydemir T. B., Blanchard R. K., Cousins R. J. Zinc supplementation of young men alters metallothionein, zinc transporter, and cytokine gene expression in leukocyte populations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006, v. 103, p. 1699–1704.
27. Hodgkinson C. F., Kelly M., Alexander H. D. et al. Effect of zinc supplementation on the immune status of healthy older individuals aged 55–70 years: the ZENITH study // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2007, v. 62, p. 598–608.
28. Intorre F., Polito A., Andriollo-Sanchez M. et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study // Eur. J. Clin. Nutr. 2008, v. 62, p. 1215–1223.
29. Hinerger-Favieг I., Andriollo-Sanchez M., Arnaud J. et al. Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the ZENITH study // Br. J. Nutr. 2007, v. 97, p. 569–578.
30. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК, 2000. 537 с.

Таблица

Выявление симптомов при осмотре пораженных структур области плечевого сустава*

Боль, ограничение движения при:	Поражение структур
Отведении руки	Сухожилие надостной мышцы, субакромиальная сумка
Максимальном подъеме руки вверх	Ключично-акромиальный сустав
Наружной ротации (попытка причесаться)	Сухожилие подостной и малой круглой мышц
Внутренней ротации (попытка завести руку за спину)	Сухожилие подлопаточной мышцы
Сгибании в локтевом суставе и супинации предплечья (подъем тяжести, поворот ключа в двери кнаружи)	Сухожилие двуглавой мышцы плеча
Нарушены (болезненны и/или ограничены) все движения	Поражение капсулы (или собственно плечевого сустава)
Боль в области плеча, не связанная с движениями	Плексит, синдром грудного выхода

* Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко. Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2012. № 1.

Таблица

Периартикулярная патология области тазобедренного сустава*

Вид патологии	Характеристика
Воспаление глубокой сумки большого вертела	Чаще у женщин 40–60 лет, страдающих ОА. Боль в области большого вертела. Боль иррадирует по наружной поверхности бедра
Подвздошно-гребешковый бурсит	Припухлость и болезненность определяются по передневнутренней поверхности бедра ниже паховой связки, внизу живота. Усиление боли отмечается при разгибании бедра, ходьбе
Энтезопатия вертела (трохантерит)	Невозможность лежать на боку. Локальная болезненность вертела. Сохранность объема ротации бедра. Боль при сопротивлении активному отведению бедра
Седалищно-ягодичный бурсит	Боль в области седалищного бугра (но сумка расположена более поверхностно по отношению к седалищному бугру). Развивается вторично при сидении на твердой поверхности, особенно у худых людей, а также у бегунов. Боли могут усиливаться при сгибании бедра
Тендинит приводящей мышцы бедра	Часто развивается в результате спортивных травм. Боли, как правило, локализуются в наиболее проксимальной части паховой области, вблизи от места прикрепления мышц к костям таза. Боли усиливаются при отведении ноги в тазобедренном суставе, могут возникнуть хромота и определенные ограничения функциональной активности пациента
Энтезопатия в области седалищного бугра	Боль при сидении на жестком основании в области седалищного бугра. Боль при ходьбе в момент отрыва ноги от пола
Синдром грушевидной мышцы	Боли в пояснице, ягодице, крестцово-подвздошном суставе, тазобедренном суставе и по задней поверхности бедра. Боль и слабость мышцы при отведении согнутого до 90° бедра в тазобедренном суставе. Боль и обнаружение уплотненных пучков мышцы при наружной или внутритазовой пальпации. В случае грубой компрессии ствола седалищного нерва появляются глубокие, тупые, тянущие, простреливающие, иногда со жгучим оттенком боли, которые чаще усиливаются ночью, в тепле и при перемене погоды. Симптомы и боли могут уменьшаться в постели, но появляются или усиливаются в положении сидя или стоя, при вставании из положения сидя или приседании из положения стоя

* Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко. Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2012. № 1.

Творческое развитие — важная сторона в воспитании ребенка

Занятия творчеством играют одну из основополагающих ролей в общем процессе развития личности малыша в раннем возрасте. Это связано с тем, что ребенок активно познает окружающие предметы и мир в целом, а значит, информация является для него необходимостью. Занимаясь с ребенком творчеством, родители помогают ему в этом сложном процессе, расширяется информационное и жизненное пространство малыша, что дает возможность удовлетворить его потребности в знаниях об окружающем мире.

Творчество — это не цель, а средство, позволяющее воспитать человека, способного добиваться успеха в самых разных областях. Каждый родитель мечтает, чтобы его ребенок достиг в жизни успехов и стал полноценной, самореализовавшейся личностью.

После полутора лет у ребенка происходят важнейшие изменения в организации мелких и точных движений руками. В возрасте 2–3 лет, благодаря морфологическому и функциональному созреванию мышечных структур, ребенок активно начинает рисовать. Именно на втором году жизни закрепляется и углубляется потребность общения с взрослыми. Это также удачное время для знакомства ребенка с возможностями для творческой активности, рисованием, лепкой, звуками и ощущениями — в виде увлекательной игры. Познание окружающего мира невозможно без игры, она помогает малышу развить и укрепить нервную систему, пробудить чувства и эмоции, дать ощущение счастья и гармонии.

Одни из самых полезных и одновременно интересных ребенку занятий — это рисование и лепка, поскольку они дают наглядное представление о цветах, формах, предметах, учат ребенка комплексному восприятию мира и развивают пространственное мышление. В этот период очень важно внимательно относиться к потребностям ребенка и помочь ему приобрести необходимые навыки, используя различные товары для раннего развития и творчества.

Сегодня существуют специальные товары для творчества детей, безопасные и разработанные с учетом особенностей потребления в раннем возрасте. Широкий ассортимент таких товаров предлагает специализированная испанская компания **JOVI**, которая на протяжении более 75 лет занимается производством товаров для раннего развития детей, школьной канцелярии, творчества и хобби.

Знакомиться с миром, узнавать его малыши начинают руками, поэтому начинать рекомендуется с **пальчиковых красок JOVI**.

Это специальные краски, предназначенные для первого знакомства ребенка с миром цвета. **Пальчиковые краски JOVI** абсолютно безвредны, изготовлены на водной основе и содержат пищевые красители. Так, если малыш, создавая свои первые картины, увлечется и оближет краску с руки, это не повлечет за собой никаких неприятных последствий. Краски легко отмываются от рук и отстирываются от одежды.

Для развития мелкой моторики очень полезна работа с **мягким пластилином JOVI**, а для маленьких детей 2–3 лет — со специальной разноцветной игровой пастой для моделирования **Blandiver** от **JOVI**. Паста очень мягкая, ребенку по силам разминать её и таким образом укреплять и развивать мелкие мышцы рук. Она абсолютно безвредна, состоит из крахмала, соли и воды. Из такой пасты лепить можно уже в год! А уже с 2–3 лет начинать лепить из **мягкого пластилина JOVI** или рисовать с его помощью картинки. Это самый популярный продукт **JOVI**.

Важно понимать, что занятия изобразительным творчеством не только развивают фантазию и творческие способности ребенка, но и служат важной частью подготовки к детскому саду и начальной школе, вырабатывают усидчивость, концентрацию внимания.

Простой и эффективный способ подготовки рук к письму — раскрашивать рисунки цветными **восковыми карандашами JOVI**. Они не пачкают руки и позволяют проводить мягкие яркие линии. Хорошие результаты для того, чтобы приучить малыша правильно держать карандаш, а впоследствии ручку, дают **карандаши треугольной формы JOVI**, так как они более эргономичны.

Вся продукция **JOVI** для маленьких детей безопасна, отвечает требованиям международной системы качества ISO 9001:2000. Это комплексная система, контролирующая качество не только конечного продукта, но и всех материалов, компонентов, процесса производства, что позволяет с уверенностью говорить о безопасности продукции для детей. Качество продукции **JOVI** подтверждено также российскими органами сертификации и санитарной эпидемиологии.

Ассортимент продукции **JOVI** постоянно увеличивается и модернизируется за счет введения совершенно новых на данном рынке видов товаров, отвечающих тенденциям развития рынка и требованиям покупателей.

Занятия творчеством — прекрасный способ провести время всей семьей. Кроме того, это поможет сформировать эмоциональные связи, которые останутся между вами и вашим ребенком на всю жизнь.



Возрастной андрогенный дефицит в практике врача-уролога

И. А. Корнеев, доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, тестостерон, симптомы нижних мочевых путей, заместительная гормональная терапия, аденома простаты, Небидо.

В настоящее время представители различных медицинских специальностей проявляют большой интерес к изучению возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Согласно определению, синдром дефицита тестостерона (СДТ) — это связанный с увеличением возраста мужчин синдром, проявляющийся клиническими симптомами и биохимическими признаками снижения уровней тестостерона (ниже референтных значений, характерных для молодых здоровых взрослых мужчин) [1]. Известно, что после 30-летнего рубежа у мужчин наблюдается постепенное (примерно на 1–3% в год [2]) снижение уровней общего и свободного тестостерона крови (То, Тсв), способствующее повышению вероятности появления клинических признаков андрогенодефицита. Сроки развития и выраженность симптомов зависят от индивидуальных особенностей секреции и метаболизма тестостерона, а также от строения андрогеновых рецепторов [3]. Распространенность СДТ у 40–70-летних мужчин составляет 30–70%. В связи с тенденцией к увеличению числа пожилых людей в развитых странах, вопросы профилактики, своевременной диагностики и коррекции СДТ становятся все более актуальными. Учитывая многообразие андрогензависимых механизмов регуляции различных органов и систем, разработка подходов к диагностике и лечению больных, страдающих андрогенным дефицитом, проводится на междисциплинарной основе.

Мужчины старшего возраста часто обращаются к урологу в связи с расстройствами мочеиспускания, обусловленными возрастными изменениями мочевого пузыря и инфравезикальной обструкцией на фоне доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, склероза шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры и др. Более того, вне зависимости от выраженности симптомов и степени обеспокоенности пациентов, высокая частота встречаемости патологических изменений простаты, а также риски прогрессирования новообразований и развития обструктивной уратопии послужили основанием для рекомендации проведения ежегодных профилактических обследований у уролога всем мужчинам в возрасте старше 50 лет. Обнаружение рецепторов андрогенов в нижних мочевых путях и предстательной железе, описание тестостеронзависимых механизмов регуляции работы детрузора и способность андрогеновых рецепторов выполнять роль генов-супрессоров пролиферации в нормальных и онкогенов — в злокачественно трансформированных клетках простаты [4, 5], с одной сторо-

ны, открывают перспективы для профилактического использования заместительной гормональной терапии тестостероном (ЗГТТ) у большого числа мужчин, а с другой стороны, требуют взвешенного подхода при определении показаний и противопоказаний. В связи с этим пациентам перед началом и во время проведения ЗГТТ требуется обследование и интерпретация полученных показателей специалистом-урологом.

Невысокая специфичность симптомов СДТ, появление смущающих мужчин признаков копулятивных расстройств, наличие свободной и связанных форм тестостерона в крови, естественная вариабельность его показателей в течение суток, погрешность лабораторной диагностики представляют собой далеко не полный перечень вопросов, приводящих к низкой обращаемости больных, трудностям диагностики и стандартизации лечебных подходов к этой проблеме. Несмотря на то, что рядом научных сообществ были сформулированы клинические рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу больных с СДТ, степень доказательности многих содержащихся в них положений остается низкой и требует продолжения исследований.

Диагностика

Диагностика СДТ состоит из оценки клинических симптомов гипогонадизма и подтверждения андрогенной недостаточности биохимическими методами [6].

На фоне возрастного снижения продукции андрогенов и роста концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в зависимости от индивидуальных особенностей строения андрогеновых рецепторов [7], секреции и метаболизма тестостерона, у мужчин постепенно появляются клинические признаки его недостаточности: снижение полового влечения, мышечной массы и силы, минеральной плотности костей, энергичности, а также эректильная дисфункция, ожирение и депрессивное настроение. Снижение либидо наиболее тесно связано с развитием гипогонадизма [8] и, возможно, является его наиболее распространенным первичным признаком, после которого при последующем уменьшении уровня тестостерона последовательно могут развиваться потеря энергичности, ожирение, депрессивное настроение, нарушение сна, утрата способности концентрировать внимание, приливы и эректильная дисфункция [9]. Однако до настоящего времени не удалось получить воспроизводимые данные о пороговых значениях уровней андрогенов [10] для каждого признака, поэтому диагностическая ценность каждого из них, взятого по отдельности, низка [11].

Несмотря на широкое распространение среди практикующих специалистов метода анкетирования мужчин по вопросникам AMS [12] и ADAM [13] их не рекомендовано использовать при

диагностике СДТ в связи с низкой специфичностью [13, 14], которая у мужчин с расстройствами мочеиспускания может составлять лишь 19%. Более точно судить о наличии гипогонадизма можно при выявлении совокупности характерных симптомов, например, эректильной дисфункции, уменьшения либидо и частоты утренних ригидных эрекций или снижения либидо, чувства полноты жизненных сил и появления депрессивного настроения. У мужчин с расстройствами мочеиспускания для СДТ наиболее типичными оказались жалобы на снижение частоты и способности сексуальных отношений, снижение количества утренних эрекций и повышенную потливость [15].

Лабораторную диагностику при подозрении на СДТ планируют с учетом полученной при анализе жалоб, анамнеза и объективного обследования больного информации. При этом вне зависимости от возраста рекомендовано учитывать возможные причины развития первичного и вторичного гипогонадизма, преходящих гипогонадных состояний, влияния на концентрацию тестостерона крови сопутствующих хронических заболеваний — сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, воспалительных заболеваний, ожирения, метаболического синдрома [16] и получить консультацию соответствующего специалиста для рассмотрения возможных способов коррекции.

Биохимическое подтверждение гипогонадизма основано на интерпретации концентрации T_o при исследовании образца крови больного, взятого в интервале между 07.00 и 11.00 часами утра [17]. Несмотря на то, что не существует единого мнения о границах нормальных значений T_o , не рекомендуют проведение ЗГТТ при превышении уровня T_o в 12 нмоль/л (350 нг/дл). Также был достигнут консенсус в том, что такое лечение может помочь мужчинам, у которых концентрация T_o не превышает 8 нмоль/л (230 нг/дл). Если уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, можно повторить измерение общего тестостерона и также определить концентрацию ГСПС для расчета концентрации $T_{св}$ или определить эту концентрацию методом равновесного диализа. При значениях $T_{св} < 225$ пмоль/л (< 65 пг/мл) рекомендовано проведение ЗГТТ [18].

Лечение

Эректильная дисфункция и/или снижение полового влечения являются основными показаниями для назначения ЗГТТ мужчинам с СДТ в урологической практике. Высокая распространенность гипогонадизма среди мужчин, обратившихся за помощью в связи с наличием ЭД, и отсутствие у многих из таких пациентов эффекта от медикаментозного лечения ЭД на фоне СДТ послужили причиной включения в рекомендацию по их обследованию определения уровня тестостерона крови. В большинстве случаев нормализация силы либидо и появление утренних эрекций происходит через 3–6 мес, впоследствии обычно увеличивается сексуальная активность и повышается качество половой жизни.

В то же время известно, что вне зависимости наличия СДТ копулятивные расстройства могут быть следствиями развития других патологических состояний (сахарного диабета, гиперпролактинемии, метаболического синдрома, инфравезикальной обструкции, периферической нейропатии) или приема лекарственных средств [19]. В связи с этим отсутствие эффекта от поведения ЗГТТ предполагает проведение повторного анализа причин развития сексуальной дисфункции. Кроме того, при наличии клинической картины гипогонадизма и пограничных значений уровня тестостерона крови возможно пробное проведение ЗГТТ в течение 3 месяцев, на основании результатов которого можно сделать вывод о роли гипогона-

дизма в развитии симптоматики и рекомендовать продолжение или прекращение восполнения дефицита тестостерона.

Также следует учитывать синергизм лечебных эффектов тестостерона и препаратов-ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у мужчин с гипогонадизмом или низким нормальным уровнем тестостерона, предъявляющих жалобы на эректильную дисфункцию, и рекомендовать такую комбинацию пациентам, у которых монотерапия не привела к излечению [20].

ЗГТТ оказывает положительное влияние на метаболизм костной ткани, мускулатуру, эритропоэз, когнитивную функцию, память, пространственную ориентацию и общее самочувствие у мужчин с возрастным андрогенодефицитом. Экспериментально установлено, что тестостерон обладает сосудорасширяющим эффектом и способствует усилению кровотока, в клинических исследованиях доказана его способность нормализовать показатели у больных с метаболическим синдромом [21]. Вне зависимости от способа введения препаратов появление экзогенного тестостерона неизбежно приводит к снижению активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и угнетению сперматогенеза за счет механизма отрицательной обратной связи. Это следует учитывать при выборе метода лечения гипогонадизма у мужчин, заинтересованных в сохранении фертильности. Пациенты, которым планируется введение препаратов тестостерона, должны быть информированы о преимуществах и рисках терапии, а в ходе лечения — находиться под регулярным наблюдением и проходить контрольные обследования.

Для исключения рака предстательной железы, при котором ЗГТТ абсолютно противопоказана, перед началом ЗГТТ мужчинам следует выполнить пальцевое ректальное исследование и анализ уровня простатического специфического антигена. Показания к проведению биопсии простаты определяют на основании совокупной оценки факторов риска. Несмотря на то, что в настоящее время нет доказательств того, что ЗГТТ может увеличить риск развития рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы или будет способствовать прогрессированию субклинического рака простаты в клинически значимый рак [22, 23], известно, что терапия тестостероном может стимулировать рост и усиливать выраженность симптоматики у мужчин с местно распространенными и метастатическими карциномами предстательной железы. До тех пор пока не накоплены сведения об отдаленных результатах применения ЗГТТ у мужчин старше 45 лет с СДТ, следует информировать пациентов о потенциальных рисках и преимуществах ЗГТТ до ее начала и проводить тщательный мониторинг состояния простаты во время лечения.

Вопрос о применении препаратов тестостерона при наличии у пациента симптомов нижних мочевых путей (СНМП) беспокоит многих практических врачей. К настоящему времени накоплено недостаточно научных данных, которые с позиций доказательной медицины подтверждали бы однозначную пользу или вред ЗГТТ при СНМП.

Согласно мнению отдельных экспертов [1] тяжелые СНМП (> 21 балла по шкале IPSS) на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы является относительным противопоказанием к назначению ЗГТТ, несмотря на то, что в настоящее время не существует данных, что терапия тестостероном приводит к обострению СНМП или вызывает острую задержку мочеиспускания. В то же время в Рекомендациях по изучению, лечению и ведению пациентов с возрастным андрогенодефицитом указано, что после купирования симптомов обструкции данное состояние не является противопоказанием к назначению ЗГТТ [1].

Согласно действующим инструкциям к препаратам тестостерона, доброкачественная гиперплазия предстательной

железы, а также СНМП не являются противопоказанием к их назначению.

В связи с тем, что расстройства мочеиспускания могут развиваться при гипогонадизме за счет тестостеронзависимых механизмов регуляции, ЗГТТ может способствовать снижению дизурии [24, 25]. До настоящего времени отдаленные результаты применения ЗГТТ у мужчин с расстройствами мочеиспускания неизвестны, равно как и не получены данные об эффективности и безопасности сочетанного применения андрогензаместительной терапии и препаратов групп альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. В связи с этим при определении тактики ведения больных с умеренно выраженными расстройствами мочеиспускания целесообразно руководствоваться современными рекомендациями и на фоне лечения проводить динамическое наблюдение.

Наличие симптомов андрогенного дефицита у мужчины, получивших успешное радикальное лечение по поводу рака предстательной железы, можно рассматривать как показание для ЗГТТ. Отсутствие сведений об отдаленных результатах использования андрогенов у этой категории пациентов подразумевает тщательное продумывание преимуществ и рисков их использования. Условием безопасности проведения лечения является отсутствие при динамическом наблюдении за больными клинических и лабораторных признаков рака предстательной железы, а также регулярный и тщательный мониторинг их состояния.

Препараты для заместительной гормональной терапии тестостероном

Для проведения ЗГТТ применяют препараты тестостерона для инъекций, накожного и перорального применения.

Пероральный путь доставки тестостерона характеризуется высокими показателями всасываемости, однако он быстро разрушается при прохождении через печень, что делает невозможным поддержание его высокой концентрации в крови. 17-альфа-алкилированные дериваты тестостерона (метилтестостерон) более устойчивы, однако вследствие своей высокой гепатотоксичности более не рекомендованы для использования в клинической практике.

Широкое распространение в России получили лекарственные формы, представляющие собой смесь эфиров тестостерона (Сустанон-250, Омнадрен 250) для внутримышечных инъекций каждые 2–3 недели. Их недостатками являются изменение самочувствия пациентов, обусловленное резкими колебаниями уровня тестостерона — быстрым достижением концентрации, превышающей границы нормальных значений с последующим снижением к исходному уровню. Кроме того, согласно инструкции по применению, Омнадрен противопоказан пожилым мужчинам. В связи с тем, что в настоящее время накоплено недостаточно данных, которые позволили бы определить оптимальный уровень андрогенной насыщенности, при лечении стремятся использовать лекарственные формы, позволяющие достигнуть концентрации тестостерона, характерной для молодых мужчин, и не допускать концентраций, превышающих максимумы ее суточных колебаний.

Новый препарат — депо с замедленным высвобождением действующего вещества — тестостерона ундеcanoата (Небидо) вводят внутримышечно один раз в три месяца. При этом в отличие от других инъекционных форм он обладает способностью поддерживать уровень тестостерона крови в пределах границ физиологических значений. Это позволяет рассматривать Небидо как препарат выбора среди инъекционных форм.

Наиболее широкомасштабное (1438 пациентов) международное клиническое исследование IPASS [26] показало, что ЗГТТ является

эффективным и хорошо переносимым методом лечения мужчин с СДТ в ежедневной клинической практике. Согласно его результатам, клинически значимый благоприятный эффект андрогензаместительной терапии пятью последовательными инъекциями препарата Небидо был особенно заметен при анализе динамики состояния сексуальной функции. Так, доля мужчин, описавших свое половое влечение как «сильное» или «очень сильное», возросла на фоне лечения с 10% до 61% ($p < 0,0001$), а доля пациентов с умеренной и тяжелой степенями эректильной дисфункции снизилась с 65% до 19% ($p < 0,0001$). Пациенты, получавшие для нормализации эрекции ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в ходе ЗГТТ, отметили лучшее качество эрекции ($p < 0,0001$).

При этом значительно ($p < 0,0001$) — с 10% до 63% увеличилось число мужчин, чувствовавших в себе высокий уровень жизненных сил, с 19% до 75% ($p < 0,0001$) — имевших позитивное настроение, с 25% до 74% ($p < 0,0001$) — хорошо оценивающих свою способность концентрировать внимание, с 56% до 88% ($p < 0,0001$) — не имевших расстройства сна. Инъекции Небидо способствовали снижению массы тела ($p = 0,08$), что сопровождалось достоверным ($p < 0,0001$) уменьшением окружности талии, а из 36% пациентов с депрессивным настроением после пятой инъекции препарата осталось всего 5%. Лишь 31 (2,2%) пациент отказался от лечения в связи с побочными эффектами, среди которых наиболее распространенным оказалось повышение уровня гематокрита. У 1 (0,1%) пациента была диагностирована острая задержка мочеиспускания за счет увеличения объема предстательной железы. В целом 89% пациентов были удовлетворены полученным лечением.

Заключение

Практикующим урологам следует учитывать, что среди мужчин, обращающихся для плановых профилактических осмотров и по поводу расстройств мочеиспускания, наблюдается высокая распространенность СДТ. Диагностика и лечение мужчин с возрастным андрогенодефицитом должны быть основаны на принятых в настоящее время международных рекомендациях экспертов. Преимущества и риски ЗГТТ, а также необходимость динамического наблюдения следует обсуждать с пациентами до начала лечения, принимая во внимание выраженность симптоматики, данные лабораторной диагностики, других методов обследования. Все более широкое распространение получают лекарственные формы тестостерона с пролонгированным действием, обладающие способностью поддерживать уровень тестостерона крови в пределах границ физиологических значений. ■

Литература

1. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H. M. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations // Eur Urol. 2005. № 48. С. 1–4.
2. Araujo A. B., Travison T. G., Bhasin S. et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men // J Am Geriatr Soc. 2008. № 56 (11). С. 2000–2008.
3. Корнеев И. А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 2. С. 6–9.
4. Amir A. L., Barua M., McKnight N. C. et al. A direct beta-catenin-independent interaction between androgen receptor and T cell factor 4 // J Biol Chem. 2003. № 278 (33). P. 30828–30834.
5. Litvinov I. V., Vander Griend D. J., Antony L. et al. Androgen receptor as a licensing factor for DNA replication in androgen-sensitive prostate cancer cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2006. № 103 (41). P. 15085–15090.
6. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al. Investigation, treatment and monitoring

of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations // Eur Urol. 2009. № 55. P. 121–130.

7. Корнеев И. А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 2. С. 6–9.
8. Schiavi R. C., Schreiner-Engel P., White D., Mandeli J. The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men // Psychosom Med. 1991. № 53. P. 363–374.
9. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of Specific Symptoms and Metabolic Risks with Serum Testosterone in Older Men // J Clin Endocrinol Metabol. 2006. № 91 (11). P. 4335–4343.
10. Wu F. C., Tajar A., Beynon J. M. et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men // N Engl J Med. 2010. № 363. P. 123–135.
11. Kelleher S., Conway A. J., Handelsman D. J. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms // J Clin Endocrinol Metab. 2004. № 89. P. 3813–3817.
12. Moore C., Huebler D., Zimmermann T. et al. Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency // Eur Urol. 2004. № 46. P. 80–87.
13. Tancredi A., Reginster J. Y., Schleich F. et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers // Eur J Endocrinol. 2004. № 151. P. 355–360.
14. Корнеев И. А., Глазнева С. Ю. Дефицит тестостерона у мужчин с расстройствами мочеиспускания // Андрология и генитальная хирургия. 2007. № 4. С. 36–38.
15. Корнеев И. А., Глазнева С. Ю., Засеев Р. Д., Люблинская А. А. Алгоритм диагностики возрастного андрогенного дефицита у мужчин с расстройствами мочеиспускания // Нефрология. 2011. № 2 (т. 15). С. 65–69.
16. Bhasin S., Cunningham G. R., Hayes F. J. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2006. № 91. P. 1995–2010
17. Diver M. J., Imtiaz K. E., Ahmad A. M. et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men // Clin Endocrinol (Oxf). 2003. № 58. P. 710–717.
18. Rosner W., Auchus R. J., Azziz R. et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // J Clin Endocrinol Metab. 2007. № 92. P. 405–413.
19. Morales A., Buvat J., Gooren L. J. et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men // J Sex Med. 2004. № 1. P. 69–81.
20. Kalinchenko S. Y., Kozlov G. I., Gontcharov N. P., Katsiya G. V. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone // Aging Male. 2003. № 6 (2). P. 94–99.
21. Kalinchenko S. Y., Tishova Y. A., Mskhalaya G. J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // Clin Endocrinol (Oxf). 2010. № 73 (5). P. 602–612.
22. Roddam A. W., Allen N. E., Appleby P., Key T. J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies // J Natl Cancer Inst. 2008. № 100. P. 170–183.
23. Carpenter W. R., Robinson W. R., Godley P. A. Getting over testosterone: postulating a fresh start for etiologic studies of prostate cancer // J Natl Cancer Inst. 2008. № 100. P. 158–159.
24. Haider A., Gooren L. J., Padungtod P., Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men // Andrologia. 2009. № 41. P. 7–13.
25. Kalinchenko S., Vishnevsky E. L., Koval A. N. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study // Aging Male. 2008. № 11. P. 57–61.
26. Zitzmann M., Hanisch J. U., Matern A., Maggi M. IPASS Nebido: Final results from the largest international trial in testosterone substitution / A presentation to the Men's Health World Congress. 2010.

НЕБИДО®
тестостерон ундеканат

**Живи
в полную силу**



**Для восстановления
физиологического
уровня тестостерона**

4 инъекции в год*
*раз в 10–14 нед.

Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

- ✓ **Улучшает эректильную функцию и повышает либидо***
- ✓ **Увеличивает мышечную массу и снижает количество жировой ткани****
- ✓ **Повышает работоспособность и уменьшает усталость*****
- ✓ **Безопасен в отношении предстательной железы******

Показания: недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома простаты или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Небидо® противопоказан женщинам. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью. **Способ применения и дозы:** интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель. Нельзя смешивать Небидо® с другими лекарственными средствами. Небидо® предназначен только для внутримышечных инъекций. **Побочные эффекты:** при использовании Небидо® наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как: диарея, болевой синдром, головокружение, повышенное потоотделение, нарушения дыхания, акне, гинекомастия, зуд, кожные нарушения, боль в яичках, заболевания простаты, местные реакции на введение препарата. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Актуальная версия инструкции от 29.10.2008. Регистрационный номер ЛС 001028

Телефон доверия по вопросам
мужского здоровья:

8-800-200-20-15

www.prodlisex.ru

Литература:

* Huebner D, Jockenhövel F et al. Int J Impot Res. 2002; 14 (Suppl. 4), Abstract P52 (2002)
** Zitzmann M et al. Endo 2003, Abstract Book: 369
*** Brenschi J et al. 2003; Boukova D et al. 2002, Abstract # 91569, AJA 2007
**** Brenschi J, Brenschi J. Expert Report on the Clinical Documentation of Nebido.
Clinical expert report No. A18149, 22 October 2003; data on file.



Bayer HealthCare

Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования)

О. Н. Ветчинникова, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Ватазин, доктор медицинских наук, профессор

Е. Ю. Полякова, кандидат медицинских наук

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: цинакалцет, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ.

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) — один из вариантов минерально-костных нарушений, осложняющих течение хронической почечной недостаточности (ХПН) вследствие возникающих уже при небольшом снижении функции почек сдвигов в гомеостазе кальция, фосфора и активной формы витамина D — кальцитриола [1, 25(OH)₂D]. Механизмы развития вторичного ГПТ достаточно хорошо известны. Тем не менее, появившаяся за последние годы новая информация о факторе роста фибробластов-23 (ФРФ-23), синтезируемых в остеоцитах, кальцийчувствительных рецепторах и рецепторах витамина D, расположенных на поверхности клеток околотканевых желез (ОЩЖ), позволили создать современную модель патогенеза вторичного ГПТ [1, 3]. Оказалось, что характерное для ХПН снижение уровня ФРФ-23, обладающего фосфатурическим и регулирующим обмен D-гормона действием, оказывает влияние на кальций-фосфорный гомеостаз. Активация же кальцийчувствительных рецепторов в ответ на гипокальциемию приводит к гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТГ), а активация рецепторов витамина D в ответ на дефицит кальцитриола — к пролиферации ОЩЖ.

По данным различных зарубежных источников вторичный ГПТ встречается у половины-трети всех больных ХПН, получающих диализную терапию. Такая же распространенность вторичного ГПТ имеет место и в отечественных центрах диализа [1, 2, 5, 8].

Традиционная терапия вторичного ГПТ вытекает из его патогенеза и включает следующие мероприятия: а) снижение сыровоточной концентрации фосфора путем ограничения поступления фосфора с продуктами питания, выбора адекватной диализной программы и использования фосфатсвязывающих препаратов; б) коррекция гипокальциемии; в) назначение синтетических аналогов D-гормона. Однако у 60% диализных больных перечисленные мероприятия не позволяют полностью нормализовать кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм, а у 30% больных и вовсе в результате узловых трансформации и моноклонального роста ОЩЖ наблюдается резистентность к активным метаболитам D-гормона. Такие больные нуждаются в хирургическом лечении — выполнении субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии (ПТЭ), но у части больных вторичный ГПТ рецидивирует [10, 11].

Несколько лет назад был разработан и внедрен в клиническую практику новый препарат для лечения вторичного ГПТ, в том числе и пациентов, которым невозможно выполнение ПТЭ, — цинакалцета гидрохлорид, зарегистрированный в Северной Америке под торговым названием Сенсипар, а в Европе — Мимпара. Цинакалцет — препарат из класса кальцимиметиков, являющийся аллостерическим модулятором кальцийчувствительных рецепторов. Снижая порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций, препарат непосредственно подавляет секрецию и синтез ПТГ, а также гиперплазию ОЩЖ [9, 12, 14].

Первые клинические испытания и затем длительное наблюдение убедительно продемонстрировали способность цинакалцета снижать уровень ПТГ

в крови и параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена [9, 13, 15]. Отечественный опыт применения цинакалцета, в силу доступности препарата только в ряде диализных центров, невелик [3, 4, 6, 7].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата цинакалцета гидрохлорид (Мимпара®) для лечения вторичного ГПТ у больных с ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД) и перитонеальным диализом (ПД).

Материал и методы

Открытое несравнительное исследование проведено с участием 33 диализных больных, страдающих вторичным ГПТ. Подавляющее большинство больных (88%) имели недиабетическую нефропатию; из них 24% — врожденного или наследственного характера (поликистоз почек, аномалии развития мочевой системы). На момент включения в исследование 24 больных получали лечение ГД по стандартной программе (12–15 час/нед, скорость кровотока 250–300 мл/мин) на аппаратах фирмы Fresenius (индекс КТ/V urea $1,4 \pm 0,2$ /сеанс) и 9 — ПД с использованием растворов и комплектов фирмы Baxter (суммарный КТ/V urea $2,0 \pm 0,3$ /нед). Длительность заместительной почечной терапии колебалась от 0,5 до 24 лет; у 5 больных проведению ГД предшествовал ПД от 2 до 5,5 лет, у 3 — выполнялась трансплантация трупной почки с удовлетворительной функцией трансплантата в течение 2–3 лет; у ПД-больных данный метод был первым и единственным. Содержание кальция в диализирующем растворе у больных, получающих лечение ГД, составляло 1,5 ммоль/л, у больных, получа-

ющих лечение ПД, — 1,25 ммоль/л. Продолжительность вторичного ГПТ была несколько лет, 3 больных ранее подверглись ПТЭ. Демографическая и клиническая характеристика наблюдаемых больных представлена в табл. 1.

Стартовая доза цинакальцета равнялась 30 мг/сут (однократный прием). Через 5–7 недель проведено титрование дозы препарата у 21 больного, которая затем устанавливалась в зависимости от плазменной концентрации ПТГ. Минимальную дозу цинакальцета (30 мг/сут) принимали 14 больных, максимальную (90 мг/сут) — 4; длительность приема колебалась от 6 мес до 2 лет. На момент окончания исследования прием цинакальцета продолжают 18 больных, из них 14 — в дозе 30 мг/сут и 4 — в дозе 60 мг/сут. Через различные промежутки времени (0,5–1,5 года) из исследования исключены 15 больных по следующим причинам: успешная трансплантация почки — 5, категорический отказ от приема препарата из-за выраженности побочных эффектов (тошнота с повторными эпизодами рвоты) — 2, перевод в другие центры ГД — 3 и ПТЭ (выполнена или планируется) — 5 больных. Большинство больных в связи с гипокальциемией получали терапию синтетическими аналогами D-гормона (альфакальцитрол, кальцитриол 0,5–0,75 мкг/сут) и кальцийсодержащими фосфат-биндерами (карбонат кальция 4–7 г/сут).

У больных, находящихся на лечении ГД, взятие крови осуществляли перед началом сеанса; у больных, находящихся на лечении ПД, — в утренние часы: в сыворотке крови определяли ионизированный кальций на приборе «Ионометр-2» (Германия), альбумин, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (общей), общий кальций, фосфор и магний на многоканальном анализаторе Bayer (США), в плазме — интактный ПТГ радиоиммунологическим методом с использовани-

Таблица 1
Демографическая и клиническая характеристика больных (медиана, мин./макс.)

Параметр	Больные		
	Все	На ГД	На ПД
Возраст, лет	42 (21/69)	42 (23/69)	39 (21/52)
Пол, М/Ж	17/16	13/11	4/5
Длительность заместительной почечной терапии, лет	3,5 (0,5/24)	5,9 (0,5/24)	1,3 (0,5/3,5)
Длительность ГПТ, лет	2 (0,5/6)	2 (0,5/6)	2 (1/4)
Тяжесть ГПТ, число больных			
– легкий	6	4	2
– среднетяжелый	7	7	0
– тяжелый	20	13	7
Доза цинакальцета, мг/сут	60 (30/90)	45 (30/90)	60 (30/90)
Длительность приема цинакальцета, мес	18 (6/24)	18 (6/24)	12 (6/24)
– 6 мес	6	3	3
– 12 мес	4	2	2
– 18 мес	11	9	2
– 24 мес	12	10	2

Таблица 2
Состояние кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных ХПН на диализной терапии (медиана, мин./макс.)

Параметр	Больные		
	Все	На ГД	На ПД
ПТГ, пг/мл	1266 (362/2500)	1208 (362/2500)	1375 (632/2430)
ЩФ (общая), ед/л	171 (64/1020)	171 (64/1020)	176 (97/528)
Кальций (ионизированный), ммоль/л	1,05 (0,9/1,3)	1,0 (0,9/1,3)	1,05 (0,9/1,3)
Кальций (корригированный на альбумин), ммоль/л	2,2 (1,8/2,5)	2,1 (1,8/2,5)	2,3 (1,9/2,5)
Фосфор, ммоль/л	2,1 (1,1/3,6)	1,9 (1,1/3,2)	2,3 (1,4/3,6)
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,2 (2,0/8,6)	4,0 (2,0/7,4)	5,1 (2,7/8,6)
Магний, ммоль/л	1,02 (0,78/1,4)	1,04 (0,78/1,4)	0,98 (0,9/1,02)

ем наборов ELSA-HGH (Франция). Корригированный на сывороточный альбумин кальций рассчитывали по формуле [NKF K/DOQI]: $Ca_{корр.} (ммоль/л) = Ca_{общий} + [(40 - альбумин, г/л) \times 0,02]$. Исследования проводили каждые 4–6 недель.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 7). Использованы критерий Манна–Уитни (для независимых величин), парный критерий Стьюдента (две зависимые величины) и метод ранговой корре-

ляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы считался равным 0,05. Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений.

Результаты и обсуждения

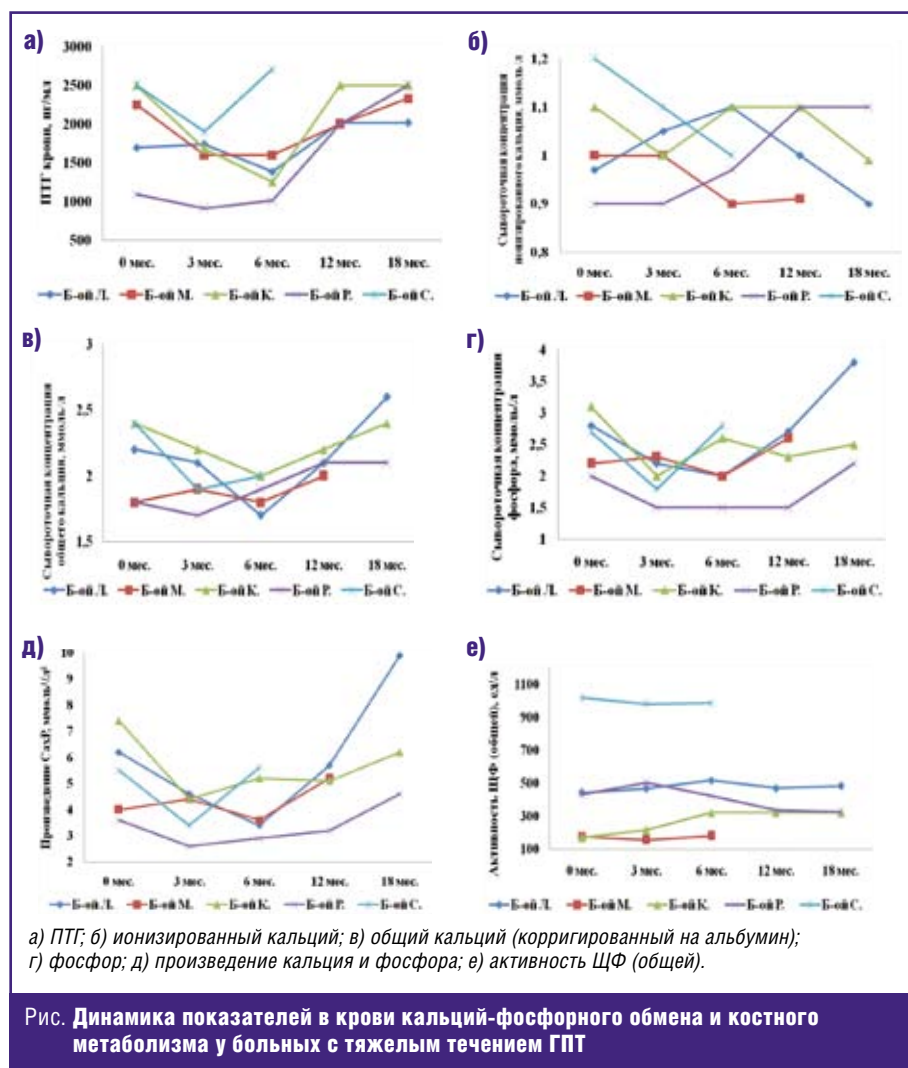
Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма на момент включения больных в исследование представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, большинство больных имели тяжелый ГПТ, уже приведший к нарушению костного метабо-

Таблица 3
Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма на фоне лечения цинакальцетом у диализных больных

Параметр	До лечения (n = 33)	Через 5–7 недель (n = 33)	Через 6 мес (n = 33)	Через 12 мес (n = 28)	Через 24 мес (n = 12)
ПТГ, пг/мл	1266 (362/2500)	571 (160/2134)*	642 (221/2712)*	586 (153/2500)*	417 (98/579)*
ЩФ (общая), ед/л	171 (64/1020)	147 (44/981)	139 (56/987)	114 (53/470) *	79 (58/154)*
Кальций (ионизированный), ммоль/л	1,1 (0,9/1,3)	1,0 (0,8/1,8) *	1,0 (0,8/1,2)*	1,0 (0,8/1,1)*	1,0 (0,9/1,2)
Кальций (общий, корригированный на альбумин), ммоль/л	2,2 (1,8/2,5)	2,0 (1,5/2,6)*	2,0 (1,7/2,6) *	2,0 (1,6/2,2) *	2,1 (1,9/2,3)
Фосфор, ммоль/л	2,1 (1,1/3,6)	1,8 (0,9/3,8)*	1,9 (1,2/3,9) *	1,9 (1,3/1,7)*	1,8 (1,4/2,0)*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,2 (2,0/8,6)	3,6 (1,8/9,1)*	3,8 (2,3/7,8)*	3,6 (2,3/5,7)*	4,4 (2,8/5,0)
Магний, ммоль/л	1,02 (0,78/1,4)	1,04 (0,73/1,32)	1,01 (0,73/1,38)	0,99 (0,75/1,32)	1,04 (0,93/1,15)

Примечание: * различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).



лизма, о чем свидетельствовало повышенные активности ЩФ на 48,7% к верхней границе нормы; только у трети больных активность ЩФ находилась в пределах физиологических значений (31–115 ед/л). Сывороточная концентрация общего кальция соответствовала целевому уровню, рекомендуемому как KDOQI, так и KDIGO [10, 11], но при индивидуальном анализе гипокальциемия (1,8–2,0 ммоль/л) регистрировалась у 42% ГД-больных и 33% ПД-больных и двое больных (по одному на каждой модальности диализа) имели сывороточную концентрацию общего кальция в 2,5 ммоль/л. Иная ситуация определялась для сывороточной концентрации фосфора — большинство больных имели гиперфосфатемию, получавшие лечение ПД — тенденцию к более выраженной (без статистической значимости). Повышенное произведение кальция на фосфор установлено у трети ГД-больных и половины ПД-больных (различия статистически недостоверны). Содержание магния в крови колебалось в очень широких пределах и более чем у половины больных (61%)

превышало нормальные границы методики определения (0,7–0,98 ммоль/л).

Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма в процессе лечения цинакалцетом представлена в табл. 3; она была однотипной как у больных, леченных ГД, так и у больных, леченных ПД.

Через 1–2 мес от начала приема цинакалцета содержание ПТГ в плазме крови снизилось более чем на 10% у 31 больного, у 13 из них — в 2 и более раз. Степень снижения плазменной концентрации ПТГ не зависела от исходной. Динамика активности ЩФ была разнонаправленной: у трети больных регистрировалось увеличение активности на 12–33%, у трети — снижение — на 11–42% и у трети — отсутствие динамики (колебания в пределах 10%). Тем не менее прямая корреляционная зависимость между активностью общей ЩФ и уровнем ПТГ сохранилась, но она оказалась менее тесной, чем в начале исследования до приема цинакалцета ($r = 0,493$, $p = 0,005$ против $r = 0,631$, $p < 0,001$). Снижение сывороточной концентрации кальция и фос-

фора на 0,2 и более ммоль/л регистрировалось в среднем у половины больных; степень снижения каждого находилась в прямой корреляционной зависимости от исходного уровня (соответственно $r = 0,459$, $p = 0,009$ и $r = 0,427$, $p = 0,02$), но оказалась независимой между собой. Не установлено также корреляционной зависимости между степенью снижения ПТГ, с одной стороны, и степенью снижения кальция и фосфора и динамикой активности ЩФ, с другой.

В последующие месяцы титрование дозы цинакалцета с использованием мониторинга плазменной концентрации ПТГ позволило поддерживать последнюю в пределах целевых значений у 24 больных. Появилась тенденция к уменьшению активности ЩФ, однако через 6 месяцев лечения у большинства больных она оставалась повышенной и статистической разницы с исходной активностью по-прежнему не обнаруживала. Лишь к концу первого года лечения у больных со стабильно целевым уровнем в крови ПТГ активность ЩФ достигла границ физиологической нормы. Последнее свидетельствует о нормализации костного метаболизма, поскольку активность ЩФ (в том числе и общей) относят к циркулирующим маркерам оборота костной ткани [19]. Сывороточная концентрация кальция у половины больных не достигала нижней границы целевых показателей, несмотря на то, что коррекция суточных доз карбоната кальция и аналогов D-гормона позволила у некоторых больных нормализовать данный показатель. Содержание фосфора в крови оставалось стабильным за исключением нескольких пациентов с тяжелым ГПТ, у которых регистрировалась гиперфосфатемия. Каких-либо закономерностей в динамике сывороточной концентрации магния установить не удалось.

Достижение целевого уровня биомаркеров ГПТ сопровождалось положительной клинической симптоматикой, выражавшейся в уменьшении интенсивности болевого костно-суставного и мышечного синдромов и повышении двигательной активности, а также в отсутствии отрицательной рентгенологической и денситометрической динамики.

В сроки 6–18 мес из исследования были исключены 5 больных с тяжелым течением ГПТ. Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма этих больных представлено на рис.

В первые месяцы от начала лечения цинакалцетом регистрировалась удовлетворительная динамика содержания

в крови ПТГ и фосфора. Гипокальциемия развилась у 3 больных. В последующие месяцы сывороточная концентрация кальция нормализовалась, а уровень в крови ПТГ и фосфора вернулся к исходным значениям. Троим из них была выполнена ПТЭ (при гистологическом исследовании — диффузно-нодулярная гиперплазия из главных и онкоцитарных клеток), двоим — планируется. Недостаточная терапевтическая эффективность цинакалцета у наблюдаемых в нашем исследовании пациентов с тяжелым ГПТ может быть связана с несколькими факторами. Среди них — использование относительно невысокой суточной дозы препарата (не более 90 мг/сут, частично из-за плохой переносимости, частично из-за ограниченного обеспечения) и недостаточно длительного срока наблюдения. Влияние гипокальциемии в ходе терапии цинакалцетом на полученные результаты спорно, поскольку она носила кратковременный характер. Тем не менее, коррекция дозы синтетических аналогов D-гормона, а возможно, и изменение концентрации кальция в диализирующем растворе у таких больных, а также более тщательный лабораторный мониторинг позволит избежать гипокальциемии. И, наконец, еще один немаловажный фактор, лимитирующий получение удовлетворительного результата, — это позднее начало лечения при наличии выраженного нарушения костного метаболизма, хотя ряд авторов убедительно показали высокую эффективность цинакалцета и у таких больных [3, 4, 14].

Отдельного внимания заслуживает эффективность цинакалцета в лечении рецидивного после ПТЭ вторичного ГПТ, развитие которого связано с гиперплазией не удаленных ОЩЖ. Это могут быть либо неизмененные (и, следовательно, оставленные), либо отсутствующие (и, следовательно, не найденные) в типичном месте так называемые дополнительные или эктопированные (чаще в вилочковую железу) ОЩЖ [17]. Мы наблюдали двоих таких больных, у которых в послеоперационном периоде вновь развился ГПТ, вслед-

Динамика показателей денситометрии больной Ш.			
Область обследования	2009 г. (после ПТЭ)	2010 г. (перед началом терапии цинакалцетом)	2011 г. (через 1,5 лет лечения цинакалцетом)
Позвоночник (L1-L4) Т-критерий BMD, г/см ²	-2,7 0,746	-3,2 0,699	-2,8 0,719
Радиальная кость (total) Т-критерий BMD, г/см ²	-3,6 0,381	-3,8 0,373	-3,7 0,377
Шейка бедренной кости (total) Т-критерий BMD, г/см ²	-2,5 0,632	-3,3 0,541	-2,8 0,580

ствие неполного объема оперативного вмешательства. Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ш., 1972 г. р., инвалид I-й группы (в прошлом музыкальный работник) страдает сахарным диабетом I-го типа с 11 лет. Через несколько лет после начала заболевания повторные эпизоды моче-вой инфекции; с 1997 г. — протеинурия, с 2002 г. — ХПН. С 29.10.2004 г. заместительная терапия ПД в режиме постоянного амбулаторного перитонеального диализа; объем замещения диализирующего раствора 8–10 л/сут; КТ/V 2,3–2,0/нед; Hb 110–117 г/л (заместительная терапия аналогами эндогенного эритропоэтина); кальций (ионизированный) 1,0–1,1 ммоль/л, кальций (общий) 2,1–2,2 ммоль/л, фосфор 1,8–2,1 ммоль/л, ПТГ 272–546 пг/мл, ЩФ 124–156 ед/л (норма 30–240), гликированный гемоглобин 9,2–9,5%. Прием карбоната кальция и лечение альфакальцидолом в интермиттирующем режиме (из-за гиперфосфатемии).

Признаки прогрессирования вторичного ГПТ с конца 2006 г.: кальций (ионизированный) 1,2 ммоль/л, кальций (общий) 2,4 ммоль/л, фосфор 2,7 ммоль/л, ПТГ 2056 пг/мл, ЩФ 290 ед/л (норма 31–115). При сцинтиграфии (^{99m}Tc-технетрил) ОЩЖ — очаг аномального накопления в правой инфратиреоидной области; при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии шеи и средостения — очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата определяется ниже нижнего полюса правой доли щитовидной железы.

16.10.2007 г. в связи с неконтролируемым ГПТ выполнена ПТЭ. При ревизии ОЩЖ обнаружена и удалена увеличенная (диаметром более 1 см) правая нижняя ОЩЖ; при дальнейшей ревизии обнаружены гипоплазированные правая верхняя и левая нижняя, которые также удалены. При гистологическом исследовании верифицирована только одна ОЩЖ — правая нижняя ОЩЖ: диффузная главноклеточная гиперплазия с очагами аденоматозной гиперплазии с фолликулоподобными структурами.

Через 2 недели после операции ПТГ 70 пг/мл, ЩФ 145 ед/л (норма 31–115), кальций (ионизированный) 0,8 ммоль/л, кальций (общий) 1,5 ммоль/л, фосфор 1,3 ммоль/л. С середины декабря 2007 г. в связи с неадекватностью ПД по ультрафильтрации переведена на лечение ГД. Через 3 мес после операции ПТГ 120 пг/мл, ЩФ 68 ед/л (норма 31–115), кальций (ионизированный) 0,97 ммоль/л, кальций (общий) 1,9 ммоль/л, фосфор 1,5 ммоль/л. Проводилось лечение карбонатом кальция (7–10 г/сут), альфакальцидолом (2,0–0,5 мкг/сут).

Признаки рецидива вторичного ГПТ с середины 2008 г.: ПТГ 1143 пг/мл, ЩФ 117 ед/л (норма 31–115), кальций (ионизированный) 1,1 ммоль/л, кальций (общий) 2,3 ммоль/л, фосфор 1,5 ммоль/л. При попытке увеличить дозу альфакальцидола до 1,0 мкг/сут развились гиперкальциемия (ионизированный кальций 1,2 ммоль/л, общий кальций 2,4 ммоль/л) и гиперфосфатемия (2,3 ммоль/л),

Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма больной Ш.						
Параметр	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 18 мес
ПТГ, пг/мл	1477	973	402	300	153	200
ЩФ (общая), ед/л	271	283	158	130	108	69
Кальций (ионизированный), ммоль/л	0,96	0,97	0,99	0,99	0,98	1,1
Кальций (общий, скорректированный на альбумин), ммоль/л	2,2	2,0	2,0	1,7	2,0	2,2
Фосфор, ммоль/л	1,8	2,0	2,3	1,8	1,9	2,0
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,0	4,0	4,6	3,1	3,8	4,4

ПТГ увеличился до 1436 пг/мл, ЩФ — до 184 ед/л. Выполнены УЗИ и сцинтиграфия (^{99m}Tc -технетрил) щитовидной железы и ОЩЖ: в месте типичной проекции ОЩЖ образований не выявлено. Рентгенография кистей: признаки ГПТ — изменение костной структуры, субпериостальная резорбция в средних фалангах с радиальной стороны. Обызвествление стенок сосудов в мягких тканях кистей. По сравнению с аналогичным исследованием в 2007 г. — без динамики. При динамической денситометрии отрицательная динамика — увеличение степени остеопороза во всех исследуемых отделах скелета (табл. 4).

С апреля 2010 г. начата терапия цинакалцетом в начальной дозе 30 мг/сут, через месяц доза препарата увеличена до 60 мг/сут; начиная с 6 мес и до настоящего времени доза цинакалцета составляет 30 мг/сут. Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма представлена в табл. 5.

Через 1 год при рентгенографии кистей: сохраняется субпериостальная резорбция средних фаланг 2–5 пальцев обеих кистей по медиальной поверхности, несколько менее выраженная по сравнению с исследованием от 2010 г.; при денситометрии: стабилизация и тенденция к увеличению минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета (табл. 4).

Таким образом, у нашей пациентки рецидив вторичного ГПТ развивался в результате гиперплазии ОЩЖ, расположенной в атипичном месте и не обнаруженной при ультразвуковом исследовании и радиоизотопной сцинтиграфии области шеи. Повторное оперативное вмешательство, иногда выполняемое при рецидивах ГПТ, у данной пациентки представляется затруднительным. Назначение ей цинакалцета позволило адекватно контролировать секрецию ПТГ и состояние кальций-фосфорного обмена.

Большинство больных оценили переносимость цинакалцета как хорошую, что полностью совпадает с результатами исследований других авторов [4, 6, 9, 15]. Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, гастралгии, единичные эпизоды рвоты) регистрировались у 8 (24%) больных: у 4 — преходящего характера и не требовавшие отмены препарата и у 3 — дозозависимого характера и не позволившие увеличить дозу препарата более 90 мг/сут; у двух пациентов причиной прекращения приема препарата через 3 и 6 мес явилась стойкая тошнота с присоединением рвоты при увеличении дозы цинакалцета более 30 мг/сут.

Гипокальциемия (в течение нескольких месяцев) без клинических проявлений наблюдалась у 7 (21%) больных.

Ограничения настоящего исследования связаны с небольшой и неоднородной по тяжести и системным проявлениям ГПТ группой пациентов, использованием относительно невысокой суточной дозы цинакалцета, относительно коротким сроком наблюдения за больными с тяжелым ГПТ и ограниченным лекарственным обеспечением.

Заключение

Применение цинакалцета перспективно и безопасно для лечения вторичного ГПТ у больных ХПН, получающих заместительную диализную терапию. Препарат обеспечивает хороший контроль за целевым уровнем ПТГ в крови и нормализацию кальций-фосфорного обмена. Применение цинакалцета оптимально при легком и среднетяжелом течении вторичного ГПТ, поскольку в этом случае гарантированы достижение хорошего результата, минимизация побочных эффектов и меньшая стоимость лечения. Цинакалцет эффективен и у отдельных больных может быть препаратом выбора для лечения рецидивного ГПТ. Включение цинакалцета в комплексную терапию больных с ХПН, получающих заместительную терапию ГД и ПД, будет способствовать улучшению медико-социальной реабилитации и успешной подготовке к трансплантации почки. ■

Литература

1. Борисов А. В., Мордик А. И., Борисова Е. В. и др. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом // Остеопороз и остеопатия. 2004; 1: 6–10.
2. Ветчинникова О. Н., Губкина В. А., Ватазин А. В. и др. Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. 2007; 4: 427–432.
3. Волгина Г. В., Балкарова О. В., Штандель В. С., Ловчинский Е. В. Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза // Лечащий Врач. 2011; 3: 1–4.
4. Егштян Л., Рожинская Л. Я., Кузнецов И. и др. Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе // Врач. 2011; 6: 66–70.
5. Ермоленко В. М., Родионова С. С., Павлов Е. А. и др. Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2004; 2: 164–169.

6. Молчанова М. С., Петросян Э. К., Панкратенко Т. Е. и др. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек V стадии // Клиническая нефрология. 2011; 4: 45–49.
7. Хорошилов С. Е., Никитин А. В., Очеченко Т. Ю. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета // Лечащий Врач. 2010; 1: 2–7.
8. Billa V., Zhong A., Bargman J. et al. High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients a review of 176 patients // Perit Dial Int. 2000; 20: 315–321.
9. Block G. A., Marin K. J., de Francisco A. L. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // N Engl J Med. 2004; 350: 1516–1525.
10. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // Am J Kidney Dis. 2003; 42 (Suppl. 3): S1–S202.
11. Clinical Practice for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) // Kidney Int. 2009; 76 (Suppl): 113–120.
12. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in Parathyroid Gland Volume after Cinacalcet Treatment in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism // Nephron Clin Pract. 2010; 115: 195–202.
13. Lindberg J. S., Culleton B. Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 800–807.
14. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 982–989.
15. Moe S. M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // Nephrol Dial Transplant. 2005; 20: 2186–2193.
16. Nabeshima Y. Clinical discovery of alpha-Klotho and FGF-23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis // Calcium. 2008; 18: 923–934.
17. Schneider R., Waldmann J., Ramaswamy A. et al. Frequency of Ectopic and Supernumerary Intrathyroidal Parathyroid Glands in Patients with Renal Hyperparathyroidism: Analysis of 461 Patients Undergoing Initial Parathyroidectomy with Bilateral Cervical Thymectomy // World J Surg. 2011; 35: 1260–1265.
18. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // Kidney Int. 2005; 56 (Suppl. 73): S14–S19.
19. Urena P., Bernard-Poenaru O., Ostertag A. et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients // Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 2325–2331.

Мимпара® – оцените отличия в терапии



реклама

Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Mimpara® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

ООО "Амджен"
123317, Москва, Пресненская наб., 10,
тел.: +7 (495) 641 18 68, факс: +7 (495) 641 18 72

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

RUS-MP-AMG-008-2010

Лейкоцитурия в структуре инфекции мочевыводящих путей

А. М. Ривкин, кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, бактериурия, лейкоцитурия, эозинофилия, 2-стаканная проба, уроцитогамма, вальвоцитогамма.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) является одним из самых распространенных заболеваний детского возраста вообще и прежде всего в структуре заболеваний органов мочевой системы в частности.

Следует отличать инфекцию мочевыводящих путей и пиелонефрит. Термин ИМВП подразумевает наличие инфекции в мочевых путях (канальцы, лоханка, мочеточник, мочевого пузыря, уретра) [1–5], тогда как термин «пиелонефрит» означает бактериальное поражение, прежде всего интерстициальной ткани, что должно всегда сопровождаться нарушением ее функции [1, 6–8]. При этом инфекция может одновременно поражать и мочевыводящие пути, в частности лоханку и мочевого пузыря [2]. Наличие воспалительного процесса в лоханке практически всегда сопровождается и поражением интерстиция почки, поэтому в настоящее время пиелит как самостоятельное заболевание не рассматривается. Основным критерием диагноза ИМВП является наличие бактериурии, однако не всегда выявление бактериурии свидетельствует о воспалении, что характерно для асимптоматической бактериурии [1–6]. Бактериурия может быть транзиторной, когда не наступает колонизация микроба, а значит, и не возникает воспалительного процесса. Наличие воспалительного процесса определяется клиническими признаками (интоксикация, болевой синдром), параклиническими показателями — ускоренная СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышение концентрации острофазо-

вых белков (СРБ). Эти перечисленные признаки характерны для любого остро протекающего воспалительного процесса. Показателем наличия воспалительного процесса в почках и мочевых путях является лейкоцитурия.

Лейкоцитурия является наиболее часто встречаемым симптомом, обнаруживаемым в анализе мочи. Когда же следует трактовать присутствие лейкоцитов в осадке центрифугированной мочи как патологическую лейкоцитрию? Ответ прост: когда их количество превышает норму. Однако относительно этой нормы нет единого мнения [9, 10]. Целесообразно за норму принять у мальчиков 0–1–2 лейкоцита в поле зрения (п/зр), у девочек — 1–2–3 в п/зр, а при наличии признаков экссудативно-катарального диатеза — до 5–7 в п/зр. Обычно это сочетается с увеличением количества эпителиальных клеток. Несомненно, и большее количество лейкоцитов в осадке мочи может быть не признаком патологии, но это необходимо доказать путем осуществления определенного алгоритма действий (рис.). Повышение количества лейкоцитов в моче должно рассматриваться как патологическое явление. Наличие очень большого количества лейкоцитов, когда они покрывают все поля зрения, характеризуется как пиурия. Если своевременно не обратить внимания на несколько повышенные цифры лейкоцитов, то это может способствовать возникновению ряда осложнений. Стоит задуматься, почему циститы в основном встречаются у девочек и при этом нередко принимают хроническое течение? Да, конечно, этому способствуют анатомические особенности наружных гениталий. Но короткая и широкая уретра у девочек будет способствовать проникновению инфекции в мочевой пузырь, если своевременно

не будет выявлена наружная патология, которая некоторое время ярко себя может не проявлять. У мальчиков наличие фимоза и синехий при отсутствии болевого синдрома также может проявляться лишь незначительной лейкоцитрией, которая может ошибочно быть принята за норму, особенно если при повторной сдаче мочи на анализ она нормализуется. Надо иметь в виду, что дети могут какое-то время не обращать внимания на кратковременно возникающие неприятные ощущения во время или после мочеиспускания, на учащенные позывы, и только появление болезненности при мочеиспускании вызовет реакцию у ребенка и привлечет внимание родителей. Однако в то время, когда при небольшом раздражении слизистой наружных гениталий еще нет яркой клиники, количество лейкоцитов в осадке мочи уже повышается. Вот почему обнаружение даже 3–5 лейкоцитов в п/зр требует сначала рассматривать это не как норму.

Лейкоцитрию не всегда удастся выявить обычным методом исследования мочевого осадка разовой порции мочи, если она незначительна и возникает в течение суток периодически. Более надежно оценивать лейкоцитрию в моче, собранной за определенное время и с учетом ее количества. Для выявления непостоянной латентно протекающей лейкоцитрии, существуют количественные методы ее определения. К ним относятся проба Аддиса–Каковского и проба Амбурже. Что касается пробы Нечипоренко (точнее, анализа осадка мочи по Нечипоренко), которая часто используется в повседневной практике для выявления скрытой лейкоцитрии, то она для этого непригодна. Поскольку для этого анализа используется разовая порция мочи, как и для обычного анализа, то судить

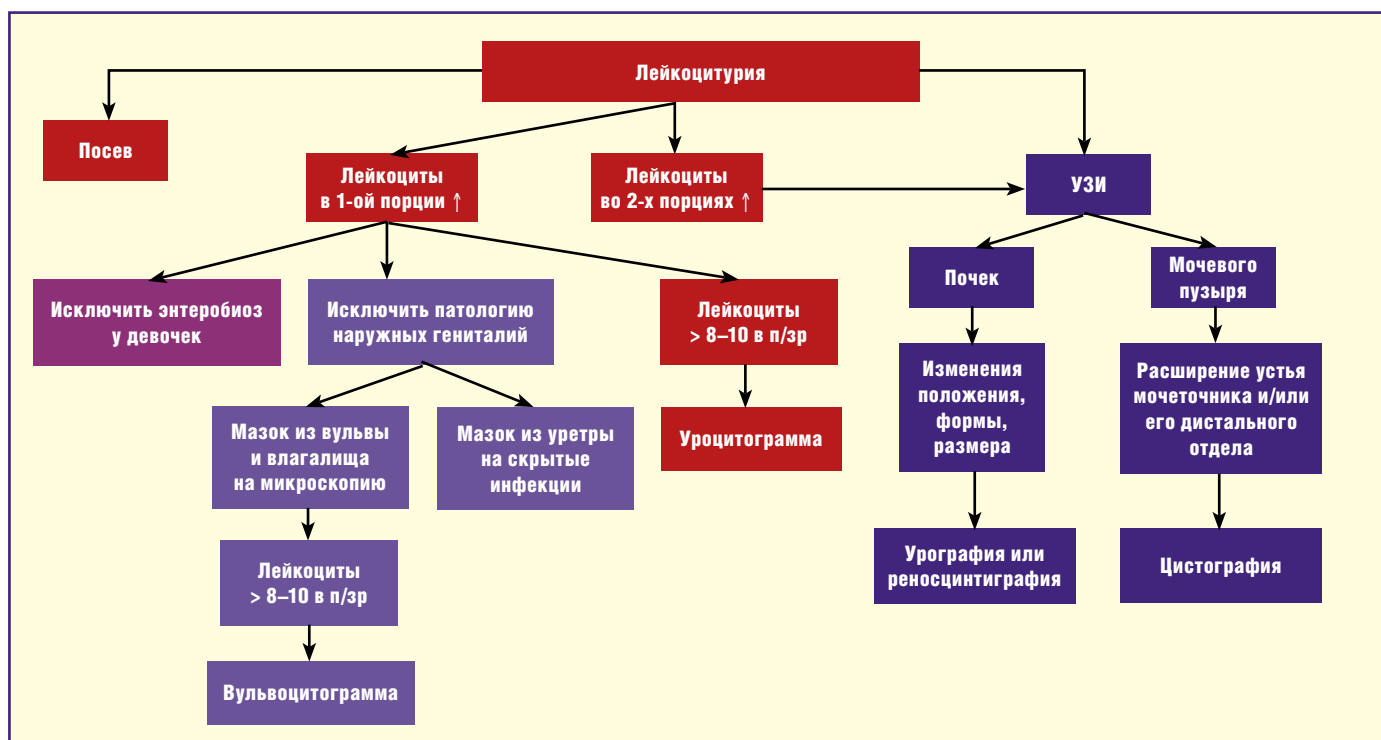


Рис. Алгоритм действий врача при выявлении лейкоцитурии

о наличии или отсутствии скрытой лейкоцитурии (как и эритроцитурии) нельзя. Однако осадок мочи, рассмотренный по методу Нечипоренко, позволяет более надежно дать количественную оценку содержания форменных элементов, ибо камерный метод их подсчета дает возможность оценить осадок мочи одной цифрой. Это особенно важно при лечении инфекции мочевых путей, так как позволяет более надежно судить об эффективности проводимой терапии.

Одно время большое значение придавалось выявлению особого вида лейкоцитов, названных по имени первых их описавших авторов клетками Штернгеймера–Мальбина. Их еще называют активными лейкоцитами. При соответствующей окраске обычные неактивные лейкоциты имеют бледно-розовую протоплазму, заполненную темными гранулами, и пурпурно-красное ядро. Другие, так называемые активные лейкоциты имеют почти бесцветную протоплазму, заполненную сероватыми гранулами, совершающими броуновское движение, ядра их бледно-фиолетовые. Размеры этих клеток обычно увеличены. Считалось, что их появление характерно для острого воспалительного процесса в мочевой системе, в частности, для пиелонефрита. В настоящее время появление таких клеток связывают с гипоосмоляльностью мочи, а потому

им не придают специфического клинического значения. Однако обнаружение клеток Штернгеймера–Мальбина в значительном количестве (более 10–15%) при отсутствии гипоосмии мочи дает основание рассматривать их как признак воспалительного процесса в мочевой системе.

Причины лейкоцитурии. Лейкоцитурия встречается при различной патологии и не всегда является признаком бактериальной инфекции, особенно когда отсутствуют экстраренальные проявления при изолированном мочевом синдроме, проявляющемся лейкоцитурией (табл.).

При остром течении пиелонефрита и при обострении хронического лейкоцитурия бывает, как правило, значительная и обычно сопровождается умеренной протеинурией, нередко протекающей на фоне интоксикации и часто болевого синдрома. При цистите, уретрите,

вульвите и баланопостите лейкоцитурия сопровождается нередко дизурией. Стойкая лейкоцитурия наблюдается при поражении мочевых путей микоплазменной, хламидийной, грибковой инфекциями, а также при туберкулезе почек и мочевых путей. При абактериальном интерстициальном нефрите лейкоцитурия обычно сочетается с микро- или макрогематурией и умеренной протеинурией. Лейкоцитурия наблюдается в первые дни при остром гломерулонефрите, а также при обострении хронического гломерулонефрита. Она представлена в значительной мере лимфоцитами, отражая реакцию организма на отложение иммунных комплексов в структурах клубочков. При благоприятном течении заболевания спустя 5–7 дней лейкоцитурия исчезает. Сохранение ее в последующие дни, а тем более нарастание следует расценивать как неблагоприятный фактор в течении заболевания.

Причины лейкоцитурии у детей

Таблица

Почечная лейкоцитурия

Острый пиелонефрит
Вторичный хронический пиелонефрит:
• обструктивный;
• неструктивный
Острый и хронический интерстициальный нефрит
Острый нефритический синдром

Внепочечная лейкоцитурия

Энтеробиоз у девочек
Вульвит, баланопостит
Уретрит
Острый и хронический цистит
Кристаллурия
Уринарный аллергоз
Опрелость

В повседневной практике педиатра появление лейкоцитурии чаще всего связывают с ИМВП. Это приводит часто к неоправданному назначению уросептиков. Критерием инфекции в мочевой системе является только обнаружение возбудителя путем посева мочи или взятия мазка из уретры на скрытую инфекцию. Для подтверждения или исключения инфекционной природы лейкоцитурии необходима оценка уроцитогаммы. При бактериальной природе лейкоцитурии лейкоциты представлены в основном нейтрофильными клетками (более 70–80%). Неинфекционная лейкоцитурия характеризуется наличием значительного количества клеток лимфо-моноцитарного ряда вплоть до их преобладания над нейтрофилами. Присутствие эозинофилов в мочевом осадке свидетельствует об аллергической природе патологии. Эозинофиурия характерна для острого интерстициального нефрита, установление которой может своевременно помочь в дифференциальной диагностике с острым гломерулонефритом, т. к. клиничко-лабораторные данные этих заболеваний могут быть похожи.

В настоящее время диагноз ИМВП ставится довольно широко и, как показывает практика, не всегда обоснованно. Изолированный мочевой синдром, проявляющийся лейкоцитурией, не является достаточным основанием для постановки данного диагноза. Основным критерием, позволяющим поставить данный диагноз, может быть только выявление бактериурии в диагностическом титре. Однако практика показывает, что на сегодняшний день в поликлиниках это исследование либо не проводится, либо моча на посев посылается при начатой антибактериальной терапии. Сама по себе лейкоцитурия не является основанием для применения в лечении уросептика или антибиотика, если отсутствуют симптомы интоксикации или болевой синдром. Необходимо сначала установить причину ее возникновения и только после этого решать вопрос о целесообразности проведения той или иной терапии.

Тактика ведения детей с лейкоцитурией. Прежде всего, необходимо знать в связи с чем сдавался анализ мочи, и если это не дебют лейкоцитурии, то когда и при каких обстоятельствах было отмечено раньше повышенное количество лейкоцитов в моче. Следует также исключить наличие в настоящее время опрелости в области промежности или воспалительных явлений со стороны гениталий, а также выяснить, не было ли

ее в прошлом. Важно знать, были или есть сейчас явления дизурии, которые могут быть безболезненными и проявляться лишь учащенными мочеиспусканиями, на которые дети часто не обращают внимание. Необходимо также выяснить, не было ли когда-нибудь подъемов температуры без катаральных явлений, которые могли расцениваться как признак прорезывания зубов или перегрева. Приступая к обследованию ребенка, особенно девочки, врач должен сначала установить, является ли лейкоцитурия наружной или же она обусловлена поражением мочевых путей или пиелонефритом. Для этого необходимо провести 2-стаканную пробу (рис.), которая требует определенного навыка и проводится матерью после соответствующего инструктажа*. При обнаружении повышенного количества лейкоцитов только в первой порции следует взять мазки из вульвы и вагины на микроскопию, а также мазок из уретры на скрытые инфекции. При отягощенном аллергическом анамнезе необходимо сдать мочу на уроцитогамму, а если имеются явления вульвиты — вульвоцитогамму. Это позволит исключить уринарный аллергоз. Помимо этого всем детям с лейкоцитурией показано проведение УЗИ почек и мочевого пузыря, а также исследование мочи на бактериурию. Для этого целесообразно сначала провести скрининг-тест на бактериурию (нитритный тест), который позволит получить ответ через 3 часа и при положительном результате сдать мочу на посев с определением микробного числа и чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Итак, обнаружение лейкоцитурии при изолированном мочевом синдроме позволяет обоснованно диагностировать ИМВП только при наличии бактериурии, установленной скрининг-тестом или при посеве мочи. Своевременное выявление патологии со стороны наружных гениталий и рациональное ее лече-

ние будет способствовать предупреждению возникновения циститов у девочек и связанных с ними нейрогенных дисфункций мочевого пузыря. ■

Литература

1. Папаян А. В., Эрман М. В., Аничкова И. В. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей (этиопатогенез, диагностика и лечение). Пособие для врачей и студентов старших курсов. СПб, 2001. 56 с.
2. Шулуто Б. И. Инфекция мочевых путей // Нефрология. Современное состояние проблемы. СПб, 2002, с. 447–458.
3. Летифов Г. М. Лечение и диспансеризация детей, больных неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. Ростов-на-Дону, 2004. 64 с.
4. Валькова А. А. Инфекции мочевой системы у детей: современные принципы лечения / Международная нефрологическая школа Европейской ассоциации педиатров-нефрологов. СПб, 2004, с. 149–161.
5. Малоч А. В. Инфекция мочевых путей. В кн.: Практическое руководство по детским болезням. Т. 6: Нефрология детского возраста. Под ред. Таболина В. А., Бельмера С. В., Османова И. М. М., 2005, с. 248–250.
6. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Мумладзе Э. Б., Гаверюшова Л. П. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей. М., 2003. 72 с.
7. Магомедова М. Н., Руснак Ф. И., Ключников С. О. Пиелонефрит у детей. В кн.: Лекции по педиатрии. Т. 6. Нефрология. Под ред. Демина В. Ф., Ключникова С. О., Руснака Ф. И. и Османова И. М. М., 2006, с. 87–107.
8. Малоч А. В., Коваленко А. А. Пиелонефрит. В кн.: Практическое руководство по детским болезням. Т. 6: Нефрология детского возраста. Под ред. Таболина В. А., Бельмера С. В., Османова И. М. М., 2005, с. 250–282.
9. Ривкин А. М., Папаян А. В. Мочевой синдром. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. Папаяна А. В. и Савенковой Н. Д. СПб, 2008, с. 66–76.
10. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей (ИМП) // Нефрология и диализ. 2000, т. 2, № 4.

* У девочек проба проводится следующим образом: утром девочка не подмывается, ребенок становится над заранее приготовленным тазиком, широко расставив ноги, мама присаживается перед ребенком, держа в руках 2 баночки. Девочка начинает мочиться в 1-ю банку, в которую начнет поступать моча, омывающая наружные пути. Спустя 1–2 секунды выравнивается струя, и мать подставляет вторую банку. Эта банка убирается до того, как начнет ослабевать напряжение струи и начнется обмывание наружных гениталий. Заканчивает мочиться ребенок в тазик. Процесс мочеиспускания должен быть непрерывным, а потому мать и ребенок накануне дня сбора мочи должны 2–3 раза потренироваться, чтобы приспособиться друг к другу. Первая порция мочи направляется на определение только осадка. При этом лаборант должен указать количество доставленной мочи, число лейкоцитов и эритроцитов в п/зр. Вторая порция направляется на общий анализ мочи. При этом важно, чтобы в 1-й порции было не больше 5–7 мл мочи, ибо содержащиеся форменные элементы осадка мочи могут быть разведены мочой.

Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению

И. Б. Колина, кандидат медицинских наук

*НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека,
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, Москва*

Ключевые слова: гиперлипидемия, статины, фибраты, полиненасыщенные жирные кислоты, хроническая болезнь почек.

Гиперлипидемия является частым спутником заболевания почек, в некоторых случаях даже отражающим степень активности почечного процесса. К сожалению, практически всегда наличие нарушений липидного обмена у почечного больного ухудшает прогноз как за счет ускорения нефросклероза, так и за счет ускорения атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений. «Нефротоксическое» действие липидов широко исследуется с 1982 г., когда J. Moorhead была предложена теория о повреждающем действии гиперлипидемии на эндотелий капилляров клубочков. С тех пор стало ясно, что мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), связывают и окисляют их, это запускает каскад выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий «перегружается» макромолекулами. Липопротеиды, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая проницаемость мембраны для белков. Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаясь в канальцах почек, индуцируют и тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности. При избыточном накоплении крупных

липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев в интерстиции клетки приобретают вид «пенистых».

При диабетической нефропатии, в дополнение к вышесказанному, происходит связывание мезангиальными клетками гликозилированных ЛПНП, которые особенно подвержены перекисному окислению, и без того активированному при гипергликемии.

Предполагается, что окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию. Это в свою очередь приводит к повышению системного артериального давления и повышает внутриклубочковое давление в интактных нефронах и таким образом способствует гломерулосклерозу.

Считается, что наибольшее повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень общего холестерина сыворотки (ОХС). Гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных вызывает появление в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, увеличение мезангиального матрикса. Параллельно росту уровня ОХС нарастает протеинурия и количество склерозированных клубочков.

Даже просто гиперхолестеринемия приводит не только к развитию протеинурии, уремии и гломерулосклероза, увеличению внутриклубочкового давления не только в эксперименте. Клиническими исследованиями показано, что гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, причем скорость прогрессирования зависит от уровня ОХС, триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), апоВ и липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) сыворотки.

А. В. Смирновым (1997) [1], показано, что гиперлипидемия, преимущественно IIb и IV типов, свойственна всем больным хроническим гломерулонефритом (ХГН), включая нетяжелые варианты, а ее выраженность зависит от клинического варианта заболевания, наличия нефротического синдрома (НС), хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии. Для нефротической гиперлипидемии характерно, прежде всего, значительное повышение уровня ОХС. При выраженном НС и длительном его персистировании повышается и уровень ТГ, ЛПНП, ЛПОНП при нормальном или несколько сниженном содержании липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Наблюдаются изменения субфракций ЛПВП, увеличивается уровень апоА1, снижается соотношение ОХС/апоА1 во всех субфракциях ЛПВП. По мере прогрессирования НС повышаются уровни фосфолипидов (ФЛ).

В нашем исследовании риск развития ХПН при нефротических вариантах ХГН, протекающих с наиболее выраженной гиперлипидемией, четко зависел от уровня ОХС: повышение ОХС в дебюте болезни более 300 мг/дл было достоверно связано со стойким повышением уровня креатинина ≥ 3 мг%. При анализе течения болезни у 165 больных ХГН с нефротическим синдромом мы выяснили, что выраженная гиперлипидемия, уже в дебюте нефротического синдрома отмечавшаяся у 95,3% больных, была тесно связана с его тяжестью. А при персистировании нефротического синдрома в течение 12 мес, высокая гиперхолестеринемия сопровождалась снижением 5-летней «почечной» выживаемости с 90% до 62% (рис.) [2, 3].

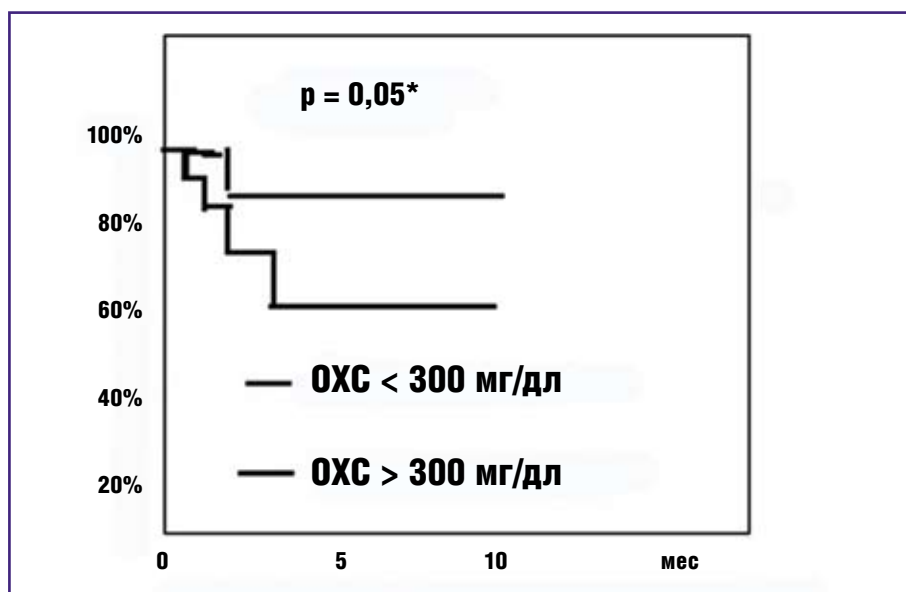


Рис. «Почечная» выживаемость больных с ХГН при различной степени гиперхолестеринемии к 12 мес персистирования ХС

Таблица 1

Характеристики и механизмы дислипидемии при ХБП

Белок	Изменение	Влияние на липиды плазмы или LP
АпоА1	↓	↓ ЛПВП
ЛХАТ	↓	↓ ХС-ЛПВП, ЛПВП-2/ЛПВП-3
СЕТР = эфиров холестерина трансферазы белка	↑	↓ ХС-ЛПВП
Ацил-КоА-трансфераза	↑	↑ ХС-ЛПОНП, ↓ ХС-ЛПВП
Липопротеидлипаза	↓	↑ ТГ (↑ делипидации ЛПОНП и ХМ)
ЛПОНП	↓	↑ ЛПОНП, ТГ
Печеночная липаза	↓	↑ ЛППП, ХМ остатки, ТГ, ТГ-ЛПНП
Рецепторы ЛПНП	↓	↑ ЛППП, ХМ остатки
Соотношение ApoC2/C3	↓	↑ ТГ (↑ активности липопротеидлипазы)
Пре-бетаЛПВП	↑	↑ ТГ (↑ активности липопротеидлипазы)

По материалам Вазири (Vaziri N. D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // Am J Physiol Ren Physiol. 2005; 290: F262–F272).

При развитии 3-й и выше стадий хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии для липидных нарушений характерными становятся высокий уровень ТГ и низкий — ЛПВП за счет глубоких нарушений регуляции метаболизма (табл. 1).

Факторами, способствующими снижению уровня ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов апопротеина АпоА2 и хроническое воспаление, независимо от наличия нефротического синдрома приводящее к снижению уровня альбумина, транспортирующего свободный холестерин из периферических тканей к ЛПВП [4]. Повышение уровня ТГ может быть

частично объяснено значительным увеличением в плазме ApoC3, который является мощным ингибитором фермента липазы липопротеинов, отвечающей за деградацию частиц, богатых ТГ.

Ввиду выраженности липидных нарушений закономерным оказывается тот факт, что большинство пациентов с ХБП погибают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) еще до развития терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии. Четкая самостоятельная связь между дислипидемией и повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов

с ХБП установлена многими исследованиями, несмотря на наличие у этих больных множества других факторов сердечно-сосудистого риска, включая увеличение окислительного стресса, воспаления, отсутствие физической активности, анемию, кальцификацию сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также снижение выработки оксида азота (табл. 2).

Развитие 5-й стадии ХБП и заместительная почечная терапия еще больше увеличивают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов на гемодиализе составляет 40%, а смертность от ССЗ до 30 раз выше, чем среди населения в целом, несмотря на стратификацию по полу, возрасту, расе и наличию сахарного диабета [5].

Способы коррекции липидных нарушений при ХБП

Необходимость коррекции липидных нарушений у больных с ХБП очевидна уже на ранних стадиях болезни. Гиполипидемическая терапия на сегодняшний день — важнейший элемент нефропротективной стратегии, призванной тормозить прогрессирование ХБП, предупреждая или надолго отодвигая развитие почечной недостаточности. Принципы диетической и лекарственной терапии являются общими для гиперлипидемий любой этиологии. В разных ситуациях используются и препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, — секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы — холестирамин, коlestипол; неспецифические энтеросорбенты, специфические энтеросорбенты холестерина), и препараты, усиливающие катаболизм ТГ, — фибраты (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат), и препараты, снижающие выработку ЛПНП и ЛПОНП, — производные никотиновой кислоты (никофураноза, ацилимокс, Эндурацин), и препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Омегапол, рыбий жир, Максеп, Эйконол, Полиен и т. п.). Актуальна и комбинированная терапия с использованием препаратов разных групп. Однако при комбинированной терапии, при всей ее актуальности, приходится учитывать почечный метаболизм фибратов и необходимость корректировки дозы и очень тщательного мониторинга

в связи с повышенным риском развития рабдомиолиза, о чем подробно будет рассказано ниже. Помимо лекарственной терапии, для коррекции гиперлипидемии в труднокурабельных случаях применяют экстракорпоральное удаление липопротеинов, но описание этих методов не входит в задачи данного обзора.

Краеугольным же камнем терапии дислипидемии при ХБП являются конкурентные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, катализирующего трансформацию ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту на начальных этапах синтеза холестерина в клетках печени, — статины. Эти препараты не только способствуют нормализации липидного спектра и тем самым препятствуют развитию атеросклероза, но и, уменьшая накопление липидов в почках, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза.

Сопоставление течения нефрита в группах больных нашей клиники, получавших терапию ренопротективными препаратами, включая статины, с естественным течением заболевания, прослеженным катамнестически, выявило более быстрое прогрессирование почечного процесса в контрольной группе (нарастание протеинурии,

ХБП и риск сердечно-сосудистых событий (по данным за 2000 и 2001 гг.)					
Группа	ОИМ	ОНМК/ТИА	ЗПС	РАС	Летальность
Диабет -/ХБП -	1,6	7,6	6,9	14,1	5,5
Диабет +/ХБП -	3,2	13,1	12,8	25,3	8,1
Диабет -/ХБП +	3,9	16,6	19,9	35,7	17,7
Диабет +/ХБП +	6,9	22,0	26,6	49,1	19,9

** Значения приведены для 100 пациенто-лет.
Адаптировано из Foley и соавт. (Foley R. N., Murray A. M., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999 // J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 489–495).
ОИМ — острый инфаркт миокарда; РАС — распространенный атеросклероз сосудов; ХБП — хронические заболевания почек; ОНМК/ТИА — инсульт/транзиторная ишемическая атака; ЗПС — заболевания периферических сосудов.*

уровня креатинина сыворотки крови) по сравнению с группой, получавшей статины [3].

Нефропротективное действие статинов связано помимо основного, гиполипидемического, действия с рядом плейотропных свойств, спектр которых расширяется по мере их изучения. Описано их положительное влияние на функцию эндотелия, сосудорасширяющее, антиишемическое и антитромбогенное действие, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства. Статины предотвращают развитие гипертрофии левого желудочка сердца, обладают антиаритмическими свойствами. Высокая кардио-

протективная эффективность статинов доказана при проведении первичной (исследования WOSCOPS, APCAPS) и вторичной (4S, CARE и пр.) профилактики ишемической болезни сердца в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности.

Данные исследований, проведенных на популяциях больных ХБП, не столь однозначны. В частности, исследование 4D, являющееся на сегодняшний день единственным проспективным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ) использования статинов (аторвастатин) у больных диабетической нефропатией, получающих

Рандомизированные контролируемые исследования применения омега-3-ПНЖК при гиполипидемической терапии у больных 5-й стадией ХБП					
Исследование (год)	Число больных	Доза (г/сут)	Контроль	Продолжительность	Результаты
Khajedehi et al. (2000)	60	1,5–3	Кукурузное масло/ кунжутное масло/placebo	2 месяца	ОХС ↔ ХС-ЛПНП ↓ ХС-ЛПВП ↑ ТГ ↓
Ando et al. (1999)	38	1,8 г EPA	Placebo	3 месяца	ОХС ↓ ХС-ЛПВП ↔ ТГ ↓ Рематные липопротеины ↓ окисленные ЛПНП ↓
Schmitz et al. (2002)	24	3,2 г	Кукурузное масло	3 месяца	ТГ ↓ Lp(a) ↔
Donnelly et al. (1992)	13	3,6 г	Оливковое масло	4 недели	ОХС ↔ ХС-ЛПВП ↔ ТГ ↓
Svensson et al. (2008)	152	1,7 г EPA + DHA	Оливковое масло	3 месяца	ОХС ↔ ХС-ЛПНП ↔ ХС-ЛПВП ↔ ТГ ↓ ApoB ↔ Lp(a) ↔
Bowden et al. (2009)	87	9 г EPA + DHA	Кукурузное масло	6 месяцев	ХС-ЛПНП ↑ размер частиц ЛПНП ↔ ХС-ЛПНП ↓ ХС-ЛПВП ↑ ТГ ↔

DHA — докозгексаеновая кислота; EPA — эйкозопентаеновая кислота.

Таблица 4

Влияние гиполипидемической терапии на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Исследование	Исследуемая группа	Дизайн	Первичная конечная точка	Срок (месяцы)	Лечение	RRR 95% ДИ	ARR
С использованием статинов							
4D (19)	n = 1255, больные с сахарным диабетом, находящиеся на гемодиализе	РКИ	Сердечная смерть, смертельный инсульт, NfMI или инсульт	48	Аторвастатин 20 мг/сут	8% 0,77–1,10 (p = 0,37)	–
PREVEND IT (25)	n = 1439, микроальбуминурия, СКФ ≥ 60	РКИ	Частота смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин	46	Правастатин 40 мг/сут	13% 0,49–1,57 (p = 0,649)	–
HPS (23)	n = 1329, Cr 1,3–2,3, ИБС, сахарный диабет или другие окклюзионные артериальные заболевания	РКИ	Общая смертность, основных сосудистых событий	60	Симвастатин 40 мг/сут	28% (p < 0,05)	11%
CARE (24)	n = 1711, CHD, GFR ≤ 75 мл/мин	Post-hoc РКИ	ИБС или симптоматическая NfMI	58,9	Правастатин 40 мг/сут	28% 0,55–0,95 (p = 0,02)	4%
ALERT (26)	n = 2102, почечный трансплантат	РКИ	Сердечная смерть, NfMI, сердечно-сосудистые вмешательства	60	Флувастатин 40–80 мг/сут	17% 0,64–1,06 (p = 0,139)	NA
С использованием других гиполипидемических средств							
VA-HIT (28)	n = 1046 мужчин с ИБС, КК < 75 мл/мин	Post-hoc РКИ	Коронарная смерть, NfMI	60	Гемифиброзил 1,200 мг/сут	27% 0,56–0,96 (p = 0,02)	6,3%
OPACH (20)	n = 206, гемодиализные пациенты с CHD	РКИ	Сердечно-сосудистые события	24	ПНЖК 1,7 г/сут	–3% 0,72–1,48 (p = 0,85)	–
ARR — абсолютное снижение риска; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Cr — креатинин сыворотки крови; КК — клиренс креатинина; CV — сердечно-сосудистый; СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ПНЖК — омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, NfMI — нефатальный инфаркт миокарда; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; RRR — снижение относительного риска.							

гемодиализ в течение 4 лет, сообщало о плохом прогностическом значении низкого уровня ОХС (табл. 3). Было продемонстрировано незначительное снижение относительного риска на комбинированной первичной конечной точке сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта, повышение риска смертельного инсульта, преобладание среди причин летальности внезапной сердечной смерти. Эксперты считают, что эти данные требуют дополнительных исследований с поправкой на воспалительный и питательный статус, а также свидетельствуют о том, что важным и немодифицируемым статинами фактором смертности диализных больных могут быть нарушения сердечного ритма [7, 8].

Попытки альтернативных методов коррекции дислипидемии и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у почечных больных предпринимались неоднократно, в частности с применением ПНЖК [9]. При хорошо изученной эффективности омега-3-ПНЖК в отношении предупреждения осложнений у кардиологических больных, в отношении предупреждения сердечно-сосудистых

осложнений у больных с ХБП РКИ проведено относительно немного [10, 11]. Показано, что при всей выраженности как традиционных, так и специфических для диализных пациентов факторов сердечно-сосудистого риска, применение омега-3-ПНЖК приводит к достоверному улучшению липидного спектра у больных с 5-й стадией ХБП в основном за счет снижения гипертриглицеридемии и снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3).

Исследование OPACH, проведенное у пациентов, получающих хронический гемодиализ, продемонстрировало уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий, особенно внезапной смерти, даже без явного влияния на липидный спектр (табл. 4).

Помимо гиполипидемического действия изучены также и другие воздействия ПНЖК. В частности, они значительно снижают частоту тромбозов сосудистого доступа у диализных больных [12, 13]. Кроме того, большой интерес представляет влияние ПНЖК на состояние воспалительного статуса, в частности, за счет уменьшения образования лейкотриенов, играющих не последнюю роль в прогрессировании атероскле-

роза у этой категории больных. Также сообщается об улучшении состояния проводящей системы сердца и снижении частоты инфарктов на фоне 2-летнего применения ПНЖК [14]. В исследовании CARE прием правастатина 40 мг/с в течение примерно 5 лет приводил к снижению относительного риска и 4% ARR в первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни или нефатального инфаркта миокарда) у пациентов с ХБП.

PREVEND IT, в течение 4 лет исследовавшее (табл. 4) частоту сердечно-сосудистых событий в группах фозиноприла 20 мг/с или плацебо и правастатина 40 мг/с или плацебо, продемонстрировало 13% снижение в первичной конечной точке сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой заболеваемости в группе правастатина. Это исследование было ограничено необычайно малым количеством сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах.

ALERT — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения флувастатина 40–80 мг/сут у 2102 реципиентов почечного трансплантата (табл. 4).

Таблица 5

Относительная эффективность статинов в отношении снижения ЛПНП

Atorva	Fluva	Pitava	Lova	Prava	Rosuva	Vytorin®	Simva	% ↓ ЛПНП
–	40 мг	1 мг	20 мг	20 мг	–	–	10 мг	30%
10 мг	80 мг	2 мг	40/80 мг	40 мг	–	–	20 мг	38%
20 мг	–	4 мг	80 мг	80 мг	5 мг	10/10 мг	40 мг	41%
40 мг	–	–	–	–	10 мг	10/20 мг	80 мг	47%
80 мг	–	–	–	–	20 мг	10/40 мг	–	55%
–	–	–	–	–	40 мг	10/80 мг	–	63%

Atorva — аторвастатин, Fluva — флувастатин; Pitava — питаваастатин; Lova — ловаастатин; Prava — правастатин; Rosuva — розувастатин; Simva — симвастатин.

Продemonстрировано 17% снижение риска ($p = 0,139$) в комбинированной первичной конечной точке сердечно-сосудистых осложнений без увеличения потери трансплантата или почечной дисфункции. Последующий анализ с использованием сердечной смерти и нефатального ИМ в качестве первичной конечной точки продемонстрировал статистически значимое 35% снижение риска ($p = 0,005$).

В VA-HIT более 2500 мужчин с ИБС были включены и рандомизированы на гемфиброзил 1200 мг/сут или плацебо. Оно показало 27% снижение относительного риска и 6,3% ARR в отношении смертельных и несмертельных ИМ при приеме этого препарата (табл. 4).

Плейотропные эффекты, с которыми связывают большинство как нефро-, так и кардиопротективных эффектов статинов, предотвращают образование промежуточных продуктов биосинтеза ХС, т. н. изопренов — фарнезилпирофосфата и геранилгеранил пирофосфата, которые участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламинны, небольшие ГТФ-связывающие белки — Ras, Rho, Rab, Rac, Rap) — регуляторов пролиферации, дифференцировки, митогенеза, апоптоза различных клеток. Статины также ингибируют экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости на макрофагах и клетках сосудистой стенки [15, 16]. Кроме того, статины подавляют синтез важных «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли ФНО-альфа, интерлейкин ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-8 [17]. Имеются сообщения и о выраженном снижении уровней С-реактивного белка (СРБ) у больных с первичной гиперлипидемией при назначении аторвастатина [18], комбинации симвастатина и эзетимиба — препарата нового класса селективных

Таблица 6

Статины, зарегистрированные в Российской Федерации

МНН	Коммерческое название	Средняя доза, мг	Максимальная доза, мг
Симвастатин	Зокор Вазилип Симгал Симвакард и др.	20–40 до 80	80
Правастатин	Липостат	20–40	80
Аторвастатин	Липримар Аторис Тулип Торвакард Липтонорм	10–20	80
Флувастатин	Лескол Лескол XL	20–40 80	80
Ловаастатин	Мевакор Холетар Медостат	40	80
Розувастатин	Крестор	5–10	40

ингибиторов абсорбции холестерина, одобренного в США Food and Drug Administration (FDA) [19, 20].

Безопасность гиполипидемической терапии при ХБП

Таким образом, статины обладают способностью оказывать влияние на широкий спектр потенциальных патогенетических механизмов не только при атеросклерозе, но и при ХБП и считаются препаратами выбора при гиперлипидемии у больных ХБП. Рекомендуются K/DOQI guidelines уровнем ЛПОНП у этих пациентов является уровень менее 100 мг/дл ($< 2,6$ ммоль/л) [21]. Однако некоторые авторы с целью снижения риска ССО рекомендуют и более низкое — менее 70 мг/дл [22].

В клинической практике для этого используют несколько классов статинов (табл. 5 и 6). Статины первой генерации получены в процессе ферментации грибковых производных (ловаастатин, симвастатин, правастатин), препараты второй (флувастатин), третьей (церивастатин, атор-

вастатин) и четвертой (розувастатин, питаваастатин) генерации полностью синтетические. Все препараты катаболизируются в печени, хорошая переносимость больше свойственна природным производным (симвастатин, правастатин). Для большинства пациентов с заболеваниями почек 1–2 ХБП применение статинов достаточно безопасно, однако различия в фармакокинетических свойствах делают прием некоторых препаратов, особенно в высоких дозах, довольно рискованным. В частности, из-за опасности развития статининдуцированной миопатии и рабдомиолиза. Наиболее безопасны в этом отношении гидрофильные статины (правастатин и розувастатин), а также статины, не имеющие активных метаболитов (флувастатин, правастатин и питаваастатин).

Побочные эффекты статинов:

- боли в животе, запоры, диарея (не требуют прекращения терапии);
- повышение уровня АСТ и АЛТ (если в 3 раза и более в двух последовательных анализах — лечение прекратить);

Модификация режимов приема статинов при ХБП (руководство K/DOQI)

Препарат	СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м ²	СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²	Примечания
Статины				
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	
Флувастатин	Нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
Ловастатин	Нет	↓ на 50%	↓ на 50%	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
Правастатин	Нет	Нет	Нет	Начало 10 мг/с для СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²
Розувастатин	Нет	5–10 мг	5–10 мг	Начало 5 mg/day для СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² , макс доза 10 мг/сут
Симвастатин	Нет	Нет	5 мг	Начать с 5 мг, если СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ²
Другие гиполипидемические средства				
Никотиновая кислота	Нет	Нет	↓ на 50%	Почечная экскреция 34%
Холестирамин	Нет	Нет	Нет	Не всасывается
Эзетимиб	Нет	Нет	Нет	
Фенофибрат	↓ на 50%	↓ на 25%	Избегать	↑ креатинина сыворотки
Гемифиброзил	Нет	Нет	Нет	600 мг для СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м ² , избегать использовать для СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²
Омега-3-ПНЖК	Нет	Нет	Нет	

- миопатия (креатинфосфокиназа (КФК) > 5N — лечение прекратить);
- рабдомиолиз (КФК > 10N, лечение прекратить немедленно!).

Учитывая необходимость приема пациентами с ХБП большого количества препаратов, важную роль играют возможные лекарственные взаимодействия. Важное значение поэтому имеет фармакокинетика препарата. Так, для статинов, метаболизирующихся через систему цитохрома печени P450 3A4 (CYP3A4) (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), может быть опасен одновременный прием препаратов, которые подавляют CYP3A4 (ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты). В результате повышается концентрация статина в крови и риск миопатии увеличивается. Флувастатин и розувастатин (метаболизируются CYP2C9) и правастатин (метаболизируется в почках) считаются более безопасными для пациентов, особенно принимающих несколько препаратов. Кроме того, фармакокинетика флувастатина не изменяется у пациентов на гемодиализе или на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе.

Не так давно FDA США опубликовал дополнительное предупреждение о том, что симвастатин, ранее считавшийся одним из оптимальных

препаратов для ведения больных с ХБП, противопоказан пациентам, получающим гемфиброзил, противогрибковые лекарства, включая итраконазол, кетоконазол, позаконазол; антибиотики, такие как эритромицин, кларитромицин, телитромицин; ингибиторы протеазы ВИЧ, нефазодон, циклоспорин, даназол. В 2010 г. тем же FDA опубликованы данные о большем риске развития симвастатининдуцированных миопатий у пациентов китайского происхождения и носителей полиморфизма гена *SLCO1B1* эффектов. Кроме того, сообщалось, что при общей дозозависимости побочных эффектов статинов у женщин, пожилых пациентов, пациентов с осложненным семейным анамнезом и принимающих несколько лекарственных средств и испытывающих экстремальные физические нагрузки риск миопатии увеличен.

Существуют и новые дополнительные ограничения в дозах для симвастатина:

- не более 20 мг для пациентов, принимающих амлодипин и ранолазин;
- не более 10 мг для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил и дилтиазем.

Побочные эффекты со стороны мышц разной выраженности отмечают около 10% пациентов, принимавших статины.

В числе предполагаемых механизмов статининдуцированных миопатий:

- снижение содержания холестерина в мембранах миоцитов, делающее их более чувствительными к травмам;
- истощение коэнзима Q₁₀ с последующим негативным влиянием на функции митохондрий;
- уменьшение биодоступности изопреноидов, приводящее к гибели клетки in vitro.

Наиболее частыми локализациями миалгии на фоне приема статинов, не исчезающей даже через 3–4 дня после физической нагрузки, являются мышцы бедер и икр. Кроме более могут также отмечаться тяжесть, жесткость или мышечные спазмы. Наиболее эффективным алгоритмом, рекомендуемым специалистами, является исследование КФК в группах риска до начала приема с повторными исследованиями уровня фермента через 10 дней, месяц от начала приема и при возникновении мышечного дискомфорта. К счастью, острый некроз скелетных мышц встречается редко, признаком рабдомиолиза и поводом к срочной отмене препарата во избежание повреждения почек служит уровень КФК, в 10 раз выше верхней границы нормы. При этом не следует забывать, что причинами повышения КФК, не связанными с приемом ста-

Таблица 8

Алгоритм ведения гиперлипидемии при ХБП (3–5 стадии)	
Нарушение	Алгоритм ведения (с коррекцией дозы в соответствии с СКФ)
ХПН, ст. 3–4 (СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²)	
↑ ХС ЛПНП	Аторвастатин ± эзетимиб Флувастатин ± эзетимиб
Смешанная дислипидемия	Аторвастатин или флувастатин + эзетимиб Флувастатин + гемфиброзил, 600 мг ± эзетимиб Статины + омега-3-ПНЖК, ± эзетимиб Статины + фенофибрат 48 мг/с, ± эзетимиб
Очень высокий уровень ТГ (ТГ ≥ 500 мг/дл)	Гемифиброзил, 600 мг Омега-3-ПНЖК 3–4 г/сут Фенофибрат 48 мг/с
ХБП 5-й стадии (гемодиализ или СКФ < 15 мл/мин 1,73 м²)	
↑ ХС ЛПНП	Аторвастатин (10–80 мг/сут) или флувастатин 40 мг/сут, ± эзетимиб
Смешанная дислипидемия	Аторвастатин или флувастатин 40 мг/сут, ± эзетимиб 10 мг/с или омега-3-ПНЖК 3–4 г/день
Очень высокий уровень триглицеридов	Омега-3-ПНЖК 3–4 г/сут или гемфиброзил 600 мг

тинов, могут быть интенсивные физические нагрузки, гипотиреоз, алкоголизм, травмы, судороги, употребление кокаина и амфетаминов, дефицит витамина D.

Состояния, которые увеличивают риск развития миозитов и рабдомиолиза при применении статинов:

- пожилые больные с сочетанной патологией (сахарный диабет и ХПН);
- хирургические вмешательства (необходима отмена статинов!);
- недостаточное питание;
- печеночная недостаточность;
- избыточное употребление алкоголя;
- употребление грейпфрутового сока;
- полипрагмазия.

При необходимости гиполипидемической терапии статинами в этих случаях больные должны находиться под возможно более тщательным наблюдением с контролем ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, КФК) не реже одного раза в месяц.

Для снижения риска побочных эффектов у пациентов из перечисленных групп предлагаются альтернирующие режимы приема препаратов (табл. 7), коррекция дефицита витамина D, сочетанное применение с коэнзимом Q₁₀ в дозе 100–200 мг/сут [22].

Что касается наблюдений, показавших появление альбинурии на фоне приема аторвастатина, установлено, что это происходит из-за дефицита мевалоната, необходимого для нормальной реабсорбции альбумина в проксимальных канальцах и в отношении протеинурических нефропатий этот эффект может оказывать даже нефропротективное действие,

уменьшая тубулотоксическое действие протеинурии.

Безопасность производных фибровой кислоты

Назначение фибратов при ХБП затруднено почечным метаболизмом этой группы препаратов, и достаточно частым для этого класса препаратов является умеренное обратимое повышение уровня креатинина сыворотки крови. Случаи рабдомиолиза чаще связаны с сочетанным приемом статинов и резким повышением концентрации последних за счет нарушения их глюкуронизации (кроме флувастатина). Другой причиной считается снижение выработки простагландинов, оказывающих сосудорасширяющее действие. По разрозненным данным нескольких небольших исследований скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при этом сильно не снижается. Фенофибрат не удаляется при диализе, и при постоянном использовании у пациентов с умеренной ХБП (СКФ < 50 мл/мин/1,73 м²) отмечается снижение темпов его выделения [23]. Этим объясняется осторожное использование фибратов как в начальных, так и в продвинутых стадиях ХБП, с рекомендациями обязательного контроля уровня креатинина и снижения дозы на 75% при снижении СКФ от 15 до 59 мл/мин/1,73 м² и полной отмены по достижении СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и лечении гемодиализом. Для гемфиброзила у больных ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемой является доза 600 мг (50% снижения) и полная отмена по дости-

жении СКФ < 15 мл/мин/1,73 м². Кроме того, существуют данные о возможном действии клофибрата и фенофибрата на уровень гомоцистеинемии и увеличение частоты тромбэмболических осложнений [24].

Так как статины и фенофибрат независимо связаны с повышенным риском развития миопатии, существует повышенный риск развития миопатии и рабдомиолиза при их сочетании, поэтому в случае тяжелой смешанной гиперлипидемии для оптимальной безопасности фибратов в сочетании со статинами рекомендуется использовать низкие дозы обоих препаратов [25].

Безопасности других гиполипидемических препаратов

Нельзя не сказать о том, что дислипидемия у больных с ХБП часто имеет многофакторное происхождение, при ней могут встречаться и предсуществующие моно- и полигенные первичные семейные расстройства метаболизма ХС и ТГ, что не может не сказываться на ее курабельности. Необходимо также учитывать, что ХБП может осложнять латентный сахарный диабет, алкоголизм, заболевания, связанные с холестазаом, гипотиреозом и терапию гипотензивными и иммуносупрессивными препаратами. Гиперлипидемия такого сложного генеза, как правило, требует сочетания гиполипидемических препаратов с различными механизмами действия.

Секвестранты желчных кислот, как правило, безопасны для использования при ХБП из-за низкой системной

адсорбции, однако они могут увеличивать уровень ТГ и поэтому противопоказаны при соответствующей категории больных.

Ограниченные данные по эффективности и безопасности применения никотиновой кислоты в ХБП показывают, что 34% препарата выводится почками. В соответствии с К/DOQI [26] снижение СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², должно сопровождаться снижением дозы на 50%.

Относительно новый препарат эзетимиб безопасен и хорошо переносится в умеренной и тяжелой ХПН и не требует изменения дозировки при снижении СКФ [27].

Кроме того, хорошо зарекомендовали себя комбинации препаратов: эзетимиб/симвастатин и пролонгированного ниацина с симвастатином. Сочетание статинов с секвестрантами жирных кислот ограничено вызываемой последними гипертриглицеридемией, и без того выраженной в продвинутых стадиях ХБП, а также сложностями дозирования препаратов из-за склонности секвестрантов к связыванию лекарств в просвете кишечника.

Омега-3-жирные кислоты безопасно могут быть использованы в комбинации со статинами, т. к. не имеют значимого взаимодействия со статинами и не требуют снижения дозы для нарушения функции почек.

Для лечения смешанной дислипидемии было показано достаточно успешное сочетание статинов с препаратами никотиновой кислоты, сопровождавшееся помимо всего прочего повышением уровня ХС ЛПВП и снижением липопротеина — (а) и ТГ, но применение этих препаратов ограничено из-за плохой переносимости. Рекомендуется уменьшать дозировку никотиновой кислоты на 50% при СКФ < 15 мл/мин на 1,73 м² [26].

Очень высокий уровень ТГ (> 500 мг/дл) опасен прежде всего возникновением острого панкреатита, для его коррекции оптимальными средствами считаются фибраты самостоятельно или в сочетании с препаратами ПНЖК (табл. 8).

Постоянно растущая заболеваемость ХБП, с присущим этим пациентам повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и смерти, требуют контроля тяжелых расстройств обмена липопротеинов, свойственных почечной патологии. Статины являются краеугольным камнем терапии для большинства паци-

ентов с ХБП. Применение статинов у этих больных относительно безопасно и перспективно в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений практически для всех категорий больных, за исключением диализных больных. В случае тяжелой гипертриглицеридемии предпочтительнее использование гемфиброзила или омега-3-ПНЖК. При наличии смешанной дислипидемии пациенты ХБП нуждаются в лечении несколькими гиполипидемическими препаратами с учетом безопасности их применения при снижении фильтрационной функции почек (табл. 8). ■

Литература

1. Смирнов А. В. Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН. Дис. ... д.м.н. СПб, 1997. 244 с.
2. Колина И. Б. Влияние нарушений липидного обмена на течение и прогноз хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом. дисс... к.м.н. М., 2002.
3. Колина И. Б., Ставровская Е. В., Шилов Е. М. // *Materia Medica*. 2003, 37 (1): 31.
4. Vaziri N. D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // *Am J Physiol Ren Physiol*. 2005; 290: F262–F272.
5. Parfrey P. S., Foley R. N., Harnett J. D., Kent G. M., Murray D., Barre P. E. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia // *Kidney Int*. 1996; 49: 1428–1434.
6. Muntner P., He J., Astor B. C., Folsom A. R., Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 529–538.
7. Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with Type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med*. 2005, 353 (3), 238–248.
8. Fellstrom B. C., Jardine A. G., Schmieder R. E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med*. 2009, 360 (14), 1395–1407.
9. Jeppe Hagstrup Christensen, Erik Berg Schmidt. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Lipids and Lipoproteins in End-stage Renal Disease // *Clin Lipidology*. 2011; 6 (5): 563–576.
10. Saravanan P., Davidson N. C., Schmidt E. B., Calder P. C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // *Lancet*. 2011, 376 (9740), 540–550.
11. De Caterina R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2011, 364 (25), 2439–2450.
12. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr*. 2000, 10 (4), 191–195.
13. Bowden R. G., Wilson R. L., Gentile M., Ounpraseuth S., Moore P., Leutholtz B. C. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on vascular access thrombosis in polytetrafluorethylene grafts // *J. Ren. Nutr*. 2007, 17 (2), 126–131.
14. Svensson M., Schmidt E. B., Jorgensen K. A., Christensen J. H. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006, 1 (4), 780–786.
15. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat Med*. 2000, Dec; 6: 1399–1402.
16. Palinski W. Immunomodulation: a new role for statins? // *Nature Med*. 2000; 12: 1311–1312.
17. Rosenson R. S., Tangney C. C., Casey L. C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet*. 1999; 353: 983–984.
18. Krane V., Winkler K., Drechsler C., Lilienthal J., Marz W., Wanner C. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis // *Kidney Int*. 2008, 74: 1461–1467, 387.
19. Nutescu E. A., Shapiro N. L. Ezetimibe: A Selective Cholesterol Absorption Inhibitor // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, № 11. P. 1463–1474.
20. Sager P. T., Melani L., Lipka L. et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein // *Amer. J. Cardiology*. 2003. Vol. 92, № 12. P. 1414–1418.
21. Herzog C. A. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine // *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2556. Simvastatin for Secondary Prevention of All-Cause Mortality and Major Coronary Events in Patients With Mild Chronic Renal Insufficiency // *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 4, Issue 3, P. 373–382.
22. Charles R. Harper, Terry A. Jacobson // *Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease* // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (25): 2375–2384.
23. Chapman M. J. Pharmacology of fenofibrate // *Am J Med*. 1987; 83: 21–25.
24. Westphal S., Dierkes J., Luley C. Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine // *Lancet*. 2001; 358: 39–40.
25. Davidson M. H., Armani A., McKenney J. M., Jacobson T. A. Safety considerations with fibrate therapy // *Am J Cardiol*. 2007; 99: 3–18 C.
26. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (S. 3): S1–S237.
27. Landray M., Baigent C., Leaper C. et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UKHARP-II) study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD // *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 385–395.

Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома

Т. Е. Руденко, кандидат медицинских наук

И. М. Кутырина, доктор медицинских наук, профессор

М. Ю. Швецов, кандидат медицинских наук

Е. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор

М. С. Новикова, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ,
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, Москва*

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, лечение, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, иАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы.

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость. Более того, на сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования хронической болезни почек и хронической болезни сердца, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению. Двусторонне направленные взаимоотношения сердце — почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определено понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [1, 2]. По классификации, предложенной С. Ronco, существует пять типов КРС; выделение каждого подтипа поможет стратифицировать риски, идентифицировать диагностические маркеры и определить подходы к превентивной и лечебной тактике [1].

Развитие **КРС первого типа (КРС-1)** характеризуется резким нарушением сердечной функции, что вызывает острое почечное повреждение (ОПП). Наиболее частыми причинами острой сердечной недостаточности (ОСН) являются острая декомпенсация сердечной недостаточности

(ОДСН) и/или острый коронарный синдром (ОКС). Почти 1/3 случаев ОДСН, развившейся de novo, происходит вследствие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемии миокарда, пневмонии [3, 4]. В остальных 2/3 случаев причинами декомпенсации являются некомплаентность к лечению [3, 4]. Таким образом, превентивный подход у больных с СН de novo заключается в базисной профилактике, включающей контроль артериального давления (АД), использование препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), бета-адреноблокаторов, модификацию факторов коронарного риска. Важно избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других лекарств, которые приводят к задержке жидкости. Достижение комплаентности через активное обучение больного, контроль веса, соблюдение диеты, прием лекарственных препаратов повышают эффективность лечения СН [3, 5, 6]. Так, при метанализе 29 трайлов (5039 больных) активное вмешательство в группе больных с СН снижало частоту госпитализаций на 26% по сравнению с контролем [7]. При дистанционном мониторинге по телефону по данным 14 трайлов (4264 больных) отмечено, что частота госпитализаций и общей смертности уменьшалась на 21% и на 20% соответственно [8].

Развитие ОКС и кардиогенного шока сопряжено с высоким риском наступления КРС 1-го типа, что может быть частично предотвращено проведением реваскуляризации, гемодинамической поддержкой с инотропными агентами, вазопрессорами и внутриаортальной баллонной контрпульсацией [3, 6, 9–20]. Нарушение почечной функции — независимый фактор риска смертности в течение 1 года у больных с ОСН, включая пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [9].

Всегда следует идентифицировать причину ОСН (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), что будет определять тактику ее лечения [6]. Ухудшение функции почек при ОСН и нарушение их, возникшее рано в процессе лечения, — предикторы неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости и смертности больных. Все это диктует необходимость осуществления нефропротекции, в связи с чем лечение ОСН должно, по крайней мере, нейтрально влиять на функцию почек или, что предпочтительнее, улучшать ее [6].

Развитие ОПП при КРС-1 оказывает влияние на эффективность лечения ОСН. Во-первых, имеет место неадекватная почечная перфузия, вследствие низкого сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, что приводит к возникно-

вению «застойной почки». Во-вторых, отмечается феномен рефрактерности к диуретической терапии (снижение эффективности диуретика, вторичная постдиуретическая задержка натрия) [1]. Увеличение дозы диуретиков или использование их комбинаций может стать дополнительным ятрогенным механизмом ОПП. Петлевые диуретики можно титровать в зависимости от состояния функции почек, уровня систолического АД, анамнеза постоянного их использования. При терапии необходимо контролировать уровень креатинина и электролитов, диурез, поскольку гиповолемия через усиление нейрогуморальной активности способствует нарушению функции почек. При рефрактерной к терапии задержке жидкости возникает необходимость применения методов изолированной ультрафильтрации [5].

Развившееся ОПП с или без гиперкалиемии может лимитировать назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), антагонистов альдостерона, препаратов, которые по данным крупных контролируемых рандомизированных исследований улучшают выживаемость при СН и инфаркте миокарда [1, 6]. Назначение бета-блокаторов показано только после ликвидации симптомов ОСН у пациентов со стабильной гемодинамикой, при этом дозу препаратов надо титровать медленно и постепенно. Следует учитывать путь выведения препарата (атенолол и соталол экскретируются почками) [1]. Гипотония, возникающая при использовании вазодилататоров, может усиливать почечное повреждение [10]. Несмотря на первоначальные многообещающие публикации о возможностях применения незиритида (рекомбинантного натрийуретического пептида человека) при КРС, отдельные результаты противоречивы, имеются данные о неблагоприятном его воздействии на почки [11].

Т. е. наличие КРС-1 определяет группу больных с высоким риском смертности. Гиперкреатинемия при КРС-1 не только маркер тяжести болезни, но в большей степени ОПП, которое через активацию нейрогормональных, иммунологических и воспалительных механизмов может усиливать сердечно-сосудистое повреждение [1]. Таким образом, при КРС-1 приоритеты

по спасению и сохранению сердечной мышцы неотделимы от задач нефропротекции, требующих дополнительных усилий.

Острый КРС (КРС-3) характеризуется острым нарушением почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (ОСН, аритмия). Гетерогенность причин его развития (лекарственная нефропатия, хирургическое вмешательство, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, рабдомиолиз и др.), различные методы определения ОПП, сложности с доказательством причинно-следственных связей затрудняют изучение этого феномена [4]. КРС-3 регистрируется в 9–35% случаев [12]. Самая частая клиническая проблема в большинстве случаев — задержка натрия и воды, и предотвращение данной ситуации сможет предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия [5]. ОПП, индуцированное рентгеноконтрастными препаратами, остается ведущей причиной ятрогенного повреждения почек, ассоциируясь с неблагоприятным влиянием на прогноз и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [13]. Частота случаев рентгеноконтрастного ОПП в зависимости от групп риска (возраст, наличие почечной и/или сердечной недостаточности, сахарного диабета) и характера процедуры (тип, объем, способ введения контраста) составляет 1–40% случаев [13, 14]. У 0,2–1% больных прогрессирование ОПП требует начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13, 15]. Для предотвращения рентгеноконтрастной нефропатии рекомендуется оценить степень риска ее развития и проводить адекватную гидратацию.

Развитие умеренной гиперкреатинемии (от 1,2 до 2 мг/дл) при ОПП иногда служит поводом для отмены иАПФ и/или диуретиков, обычно назначаемых пациентам с СН, что может спровоцировать ее декомпенсацию [1]. Больные с билатеральным стенозом почечных артерий, угрожаемые по возникновению ОСН, — кандидаты для проведения почечной реваскуляризации [1, 5]. Для предупреждения гипотонии, аритмии, ишемии миокарда у больных ОПП, требующих лечение методами ЗПТ, необходимо соблюдение водно-электролитного

баланса [1, 6]. Таким образом, следует определить механизмы, биомаркеры, факторы риска почечного и сердечного взаимодействия при КРС-3 для оптимизации превентивных и терапевтических мер.

Хронический кардиоренальный синдром (КРС-2) — хроническое нарушение сердечной функции, приводящее к повреждению почек или их дисфункции. Почечная недостаточность широко распространена у больных СН и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности СН [1, 4, 22].

Терапевтические подходы направлены на устранение и лечение причин и/или заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию ХСН [23]. Важную роль в профилактике хронического КРС-2 играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании диуретических препаратов [3, 6]. Препаратами, доказанно снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются иАПФ, бета-блокаторы, БРА, антагонисты альдостерона [6, 35]. Также используются комбинации нитратов и гидралазина, проводится сердечная ресинхронизация [6]. В настоящее время нет доказательной базы по лечению ХСН у больных с сопутствующим поражением почек, т. к. эти больные обычно исключены из трайлов по лечению ХСН [5]. Для этих пациентов типично наличие гипervолемии, что требует усиления диуретической терапии [5]. В таких случаях предпочтение отдается комбинациям умеренных доз петлевого диуретика с другими диуретическими препаратами, поскольку повышение доз петлевых диуретиков было ассоциировано с неблагоприятными исходами, возможно, вследствие добавочной активации нейрогуморальных путей [3, 5, 16].

Фармакотерапия, проводимая для лечения ХСН, может ухудшить функцию почек за счет гиповолемии и гипотонии, индуцированных диуретиками, блокадой РААС [1]. Назначение иАПФ и БРА может вызывать транзиторное нарушение функции почек, особенно

у больных из групп риска (ХБП, стеноз почечных артерий). При снижении почечной функции необходимо исключить другие причины, такие как гипотония, прием диуретиков, нефротоксических препаратов (НПВП, рентген-контраст) [5, 6]. При назначении препаратов, блокирующих РААС, показан строгий контроль уровня калия и при необходимости — ограничение его поступления с пищей.

Коррекция анемии, часто встречающейся при КРС-2, приводила к повышению толерантности к физической нагрузке и снижала степень сердечной недостаточности, но не влияла на выживаемость больных [17].

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием Аспирина и клопидогрела в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных терминальной почечной недостаточностью [18], применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости от 2% до 10%/год [19].

Таким образом, при лечении КРС-2 клиницистам иногда приходится выбирать между конкурирующими терапевтическими подходами, быть лимитированными в выборе препаратов. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению факторов риска и улучшению выживаемости у больных КРС-2.

Хронический КРС (КРС-4) — состояние, при котором поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование ГЛЖ, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [1]. Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [20]. Наряду с модификацией обычных

факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для снижения частоты КРС-4 становится торможение скорости прогрессирования ХБП [5].

Основу нефропротективной стратегии составляют препараты, блокирующие РААС: иАПФ и БРА, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным, антипролиферативными эффектами [1, 3, 6]. В ряде работ продемонстрировано снижение частоты КРС при улучшении состояния почечной функции/уменьшении степени повреждения почек. Так, в крупном рандомизированном исследовании, включавшем 1513 больных с сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией, у больных, получающих БРА, снижение альбуминурии > 50% коррелировало с уменьшением риска СН на 27% [24]. При этой форме КРС требуется коррекция дозы препаратов, воздействующих на РААС, мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови, учет клинических ситуаций, усугубляющих нарушения функции почек (старший возраст, атеросклероз, гипотония, прием НПВП, диуретиков и т.д.). По данным 12 рандомизированных контролируемых исследований повышение уровня креатинина в пределах 30%, стабилизирующееся в течение двух месяцев, было ассоциировано с долгосрочной нефропротекцией [25].

Несмотря на то, что в рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения иАПФ, БРА, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены [6, 26]. Только небольшой части больных ХБП назначаются кардиопротективные иАПФ и бета-блокаторы для лечения ХСН [6, 26]. У отдельных больных могла развиваться интрадиализная гипотония из-за образования брадикинина, усиливающегося при действии иАПФ [27].

Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы ГМКоА-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, у больных с 3-й стади-

ей ХБП. В то же время у больных, получающих диализную терапию, вопрос об эффективности статинов остается открытым [28].

Дополнительная стратегия лечения КРС-4 включает коррекцию анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечения адекватного диализа. Достижение уровня $Hb > 10$ г/дл при назначении эритропоэтина предупреждало развитие ГЛЖ и даже приводило к обратному ее развитию при ХБП [29]. При сочетанном назначении препаратов железа и эритропоэтина у больных с ХБП и ХСН отмечалось улучшение систолической функции левого желудочка и торможение прогрессирования ХБП [17, 30]. Более низкие при домашнем измерении показатели АД по сравнению с пре- и постдиализной оценкой АД были ассоциированы с лучшей выживаемостью больных терминальной почечной недостаточностью [31]. Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междиализную прибавку веса. Адекватный контроль натрия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга [32–34].

Больные ХБП, как правило, исключены из трайлов по лечению, что ограничивает назначение оптимальной риск-модифицирующей или кардиопротективной терапии [4]. С другой стороны, такая терапия не всегда проводится из-за ухудшения соотношения риск/польза. Это может быть одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП [4]. Таким образом, необходимы исследования факторов риска ССЗ при ХБП и определение терапевтических вмешательств, минимизирующих их влияние при КРС-4.

Вторичный КРС (КРС 5-го типа) — состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце—почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоид-

доз, сахарный диабет и т. д.). Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания [6].

Наличие КРС в настоящее время является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Наличие почечного повреждения служит предиктором неблагоприятного прогноза, нередко лимитирует проведение необходимой терапии (вследствие изменения фармакодинамики, возникновения побочных эффектов). Изучение причин и механизмов формирования подтипов КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска поможет определить оптимальные методы коррекции КРС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. ■

Литература

1. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // JACC. 2008; 52 (19): 1527–1539.
2. Мухин Н.А., Мусеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. 2003; 11: 50–55.
3. McCullough P. A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 1777–1784.
4. Bagshaw S. M., Cruz D. N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference // Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 1777–1784; 1406–1416.
5. Ronco C., McCullough P. A., Anker S. D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // European Heart Journal. 2010; 31: 703–711.
6. Davenport A., Anker S. D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI consensus conference // Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2077–2089.
7. McAlister F. A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J. J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 810–819.
8. Clark R. A., Inglis S. C., McAlister F. A. et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2007; 334: 942.
9. Giordano A., Scalvini S., Zanelli E. et al. Multicenter randomized trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure // Int J Cardiol. 2008; 131: 192–199.
10. Hollenberg S. M. Vasodilators in acute heart failure // Heart Fail Rev. 2007; 12: 143–147.
11. Witteles R. M., Kao D., Christopherson D. et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 1835–1840.
12. Bagshaw S. M., George C., Dinu I., Bellomo R. A multi-center evaluation of RIFLE criteria early acute kidney injury in critically ill patients // Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 1203–1210.
13. McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, relationship to mortality // Am J Med. 1997; 103: 368–375.
14. Rihal C. S., Textor S. C., Grill D. E. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // Circulation. 2002; 105: 2259–2264.
15. Weisbord S. D., Mor M. K., Resnick A. L. et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury // Arch Intern Med. 2008; 168: 1325–1332.
16. Hasselblad V., Gattis Stough W., Shah M. R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial // Eur J Heart Fail. 2007; 9: 1064–1069.
17. Kazory A., Ross E. A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure // J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 639–647.
18. Wasse H., Gillen D. L., Ball A. M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients // Kidney Int. 2003; 64: 1455–1461.
19. Elliott M. J., Zimmerman D., Holden R. M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // Am J Kidney Dis. 2007; 50: 433–440.
20. Schiffrin E. L., Lipman M. L., Mann J. F. E. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system // Circulation. 2007; 116: 85–97.
21. Bock J. S., Gottlieb S. Cardio-renal syndrome. New perspectives // Circulation. 2010; 121: 2592–2600.
22. Серов В.А., Шутков А.М., Сучков Е.П. и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2008, т. 10, № 3–4, с. 214–218.
23. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М., Сторожаков Г.И. Хроническая болезнь почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2010; т. 12, № 1, с. 13–24.
24. DeZeeuw, Remuzzi G., Parving H. H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // Circulation. 2004; 110: 921–927.
25. Bakris G. L., Weir M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? // Arch Intern Med. 2000; 160: 685–693.
26. Gowdak L. H. W., Arantes R. L., de Paula F. J. et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients // Ren Fail. 2007; 29: 559–565.
27. Davenport A. Intradialytic complications during hemodialysis // Hemodial Int. 2006; 10: 162–167.
28. Cheung A. K. Is lipid control necessary in hemodialysis patients? // Clin J Am Nephrol. 2009; 4: S95–S101.
29. Hampel H., Henning L., Rosenberger C. et al. Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis // Kidney Blood Press Res. 2005; 28: 353–362.
30. Silveberg D. S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and nondiabetic with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 141–146.
31. Alborzi P., Patel N., Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings // Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 1228–1234.
32. Davenport A., Cox C., Thuraishingham R. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit // Int J Artif Organs. 2008; 31: 411–417.
33. Selby N. M., McIntyre C. W. The acute cardiac effects of dialysis // Semin Dial. 2007; 20: 220–228.
34. Lass P., Buscombe J. R., Harber M. et al. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia // Clin Nuclear Medicine. 1999; 24: 561–565.
35. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение ХСН. 3-й пересмотр // Сердечная недостаточность. 2010, т. 11.

The Practitioner Лечащий Врач

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА

СПЕЦИАЛЬНОЕ НОВОГОДНЕЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ

ВСЕМ ЧИТАТЕЛЯМ, ОФОРМИВШИМ ГОДОВУЮ
ПОДПИСКУ В ЯНВАРЕ, —
ЕЖЕДНЕВНИК "ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ" В ПОДАРОК

Подписку можно оплатить в любом отделении банка или
на сайте www.lvrach.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров
для получения по почте (РФ) - 660 руб.

11 номеров
для получения по почте (РФ) - 1210 руб.

В стоимость входят 10% НДС. Журналы
доставляются с месяца, следующего за
месяцем оплаты. Подписка производится с
любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 мая 2012 г.

Банковские реквизиты:
ЗАО "Издательство "Открытые системы"
ИНН 7706128372,
р/с 40702810438170101424
в Московском банке
ОАО "Сбербанк России", г. Москва
к/с 30101810400000000225,
БИК 044525225, КПП 771001001
ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

Оплата производится в рублях.
Назначение платежа «Подписка на журнал
«Лечащий Врач», в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: (499) 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д.8, стр.3, издательство "Открытые системы" или по e-mail: SAFRONOV@OSP.RU

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 1/12

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____

Адрес
страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв. _____

Телефон _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов — диагностика и лечение

Н. А. Шостак, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Правдюк, кандидат медицинских наук

А. А. Клименко, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития, Москва

Ключевые слова: периартикулярная патология, тазобедренный сустав, плечевой сустав, тендинит, энтезит, бурсит.

Периартикулярная патология широко распространена и включает в себя огромный спектр изменений от синдромов, выделенных в отдельные нозологические единицы, до симптомов, сопутствующих ревматологическим заболеваниям.

При описании мягкотканой патологии обычно используют следующие понятия:

- тендинит — воспаление ткани сухожилия;
- теносиновит/тендовагинит — воспаление ткани сухожилия и сухожильного влагалища;
- энтезит/энтезопатия — воспаление ткани сухожилия в месте прикрепления его к кости;
- бурсит — воспаление синовиальных сумок, тонкостенных полостей, выстланных синовиальной оболочкой, которые облегчают движение сухожилий и мышц над костными выступами.

Периартикулярные заболевания плечевого сустава представлены несколькими нозологическими формами:

1) изолированным поражением сухожилий мышц, окружающих сустав:

- тендинит мышц вращательной манжеты (с указанием конкретной мышцы);
- тендинит двуглавой мышцы плеча;
- кальцифицирующий тендинит;
- разрыв (частичный или полный) сухожилий мышц области плечевого сустава;

2) диффузным невоспалительным поражением капсулы плечевого сустава (ретрактивный капсулит);

3) субакромиальным синдромом (комплексное поражение структур, окружающих субакромиальную сумку).

Шаровидное строение плечевого сустава позволяет производить в нем разнообразные движения: сгибание, разгибание, отведение, приведение и ротацию. Следует помнить, что угол движения в плечевом суставе без участия лопатки характеризует истинный объем движений в нем, а с участием их — полный объем. При тестировании отведения плеча боль в суставе может появляться лишь в момент, когда оно достигает 70–90°. При этом большой бугорок плечевой кости поднимается вплотную к акромиальному отростку и может сдавливать проходящие здесь структуры (сухожилие надостной мышцы и субакромиальную сумку). При продолжении подъема руки большой бугорок отходит от акромиального отростка и боли значительно уменьшаются. Такая болезненная дуга характерна для тендинита надостной мышцы или субакромиального бурсита. Появление боли в момент максимального отведения руки в плечевом суставе (до 160–180°) указывает на поражение ключично-акромиального сустава. При переднем вывихе отмечается смещение головки плечевой кости кпереди и книзу, что ведет к характерному изменению контуров плеча и резкому ограничению подвижности из-за болезненности (табл. 1).

При тендинитах мышц плеча рекомендуется следующее:

- избегать движений, вызывающих боль, в течение 2–3 нед;
- назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на время выраженного болевого синдрома, воспаления;
- локальное применение мазей и гелей с НПВС 3 раза в день в течение 14 дней (в остром периоде), а также раздражающие мази, усиливающие кровоток (с капсаицином), — при хроническом течении;
- периартикулярное введение глюкокортикоидов (ГК) (избегать при тендините двуглавой мышцы);
- физиотерапевтические методы: фонофорез, электрофорез, криотерапия, магнитные токи, бальнеотерапия.

Лечение кальцифицирующего тендинита сухожилий вращательной манжеты плеча соответствует тем же принципам, что и при обычном тендините. Однако кальцифицирующий тендинит редко излечивается полностью и часто рецидивирует. Имеются данные об эффективности в ряде случаев экстракорпоральной ударно-волновой терапии в отношении как болевого синдрома, так и самих кальцификатов.

Ретрактивный капсулит следует рассматривать как один из вариантов синдрома рефлекторной симпатической дистрофии (изолированно или в рамках синдрома «плечо–кисть»), который отличается от тендинитов отсутствием дегенеративного компонента в патогенезе, диффузностью поражения капсулы плечевого сустава, проявляющегося фиброзом, вовлечением костных структур в виде регионарного остеопороза.

Таблица 1

Выявление симптомов при осмотре пораженных структур области плечевого сустава

Боль, ограничение движения при:	Поражение структур
Отведении руки	Сухожилие надостной мышцы, субакромиальная сумка
Максимальном подъеме руки вверх	Ключично-акромиальный сустав
Наружной ротации (попытка причесаться)	Сухожилие подостной и малой круглой мышц
Внутренней ротации (попытка завести руку за спину)	Сухожилие подлопаточной мышцы
Сгибании в локтевом суставе и супинации предплечья (подъем тяжести, поворот ключа в двери кнаружи)	Сухожилие двуглавой мышцы плеча
Нарушены (болезненны и/или ограничены) все движения	Поражение капсулы (или собственно плечевого сустава)
Боль в области плеча, не связанная с движениями	Плексит, синдром грудного выхода

Таблица 2

Периартикулярная патология области тазобедренного сустава

Вид патологии	Характеристика
Воспаление глубокой сумки большого вертела	Чаще у женщин 40–60 лет, страдающих ОА. Боль в области большого вертела. Боль иррадирует по наружной поверхности бедра
Подвздошно-гребешковый бурсит	Припухлость и болезненность определяются по передне-внутренней поверхности бедра ниже паховой связки, внизу живота. Усиление боли отмечается при разгибании бедра, ходьбе
Энтезопатия вертела (трохантерит)	Невозможность лежать на боку. Локальная болезненность вертела. Сохранность объема ротации бедра. Боль при сопротивлении активному отведению бедра
Седалищно-ягодичный бурсит	Боль в области седалищного бугра (но сумка расположена более поверхностно по отношению к седалищному бугру). Развивается вторично при сидении на твердой поверхности, особенно у худых людей, а также у бегунов. Боли могут усиливаться при сгибании бедра
Тендинит приводящей мышцы бедра	Часто развивается в результате спортивных травм. Боли, как правило, локализируются в наиболее проксимальной части паховой области, вблизи от места прикрепления мышц к костям таза. Боли усиливаются при отведении ноги в тазобедренном суставе, могут возникнуть хромота и определенные ограничения функциональной активности пациента
Энтезопатия в области седалищного бугра	Боль при сидении на жестком основании в области седалищного бугра. Боль при ходьбе в момент отрыва ноги от пола
Синдром грушевидной мышцы	Боли в пояснице, ягодице, крестцово-подвздошном суставе, тазобедренном суставе и по задней поверхности бедра. Боль и слабость мышцы при отведении согнутого до 90° бедра в тазобедренном суставе. Боль и обнаружение уплотненных пучков мышцы при наружной или внутритазовой пальпации. В случае грубой компрессии ствола седалищного нерва появляются глубокие, тупые, тянущие, простреливающие, иногда со жгучим оттенком боли, которые чаще усиливаются ночью, в тепле и при перемене погоды. Симптомы и боли могут уменьшаться в постели, но появляются или усиливаются в положении сидя или стоя, при вставании из положения сидя или приседании из положения стоя

Лечение ретрактивного капсулита направлено на физическую реабилитацию с восстановлением первоначального объема движений в плечевом суставе, подчиняется принципам лечения рефлекторной симпатической дистрофии.

Субакромиальный синдром (субакромиальный синдром столкновения) развивается вследствие нарушения баланса между мышцами — стабилизаторами и депрессорами головки плечевой кости (надостной, подостной, подлопаточной и двуглавой мышцы

плеча), что приводит к уменьшению пространства между головкой плечевой кости и акромионом, к хронической травматизации сухожилий мышц вращательной манжеты плеча при движениях.

Выделяют стадии субакромиального синдрома.

I. Отек и кровоизлияния в сухожилиях.

II. Фиброз, утолщение сухожилий, появление в них частичных надрывов.

III. Полные разрывы сухожилий, дегенеративные костные изменения,

вовлекающие нижнюю поверхность акромиона и большой бугорок плечевой кости.

Лечение субакромиального синдрома зависит от степени выраженности клинических проявлений и стадии процесса. При I стадии — избегать подъема руки над головой, пробная терапия полными дозами НПВС в течение двух недель, подакромиальное введение глюкокортикостероидов (ГКС) (повторная инъекция не ранее чем через 6 недель), физиотерапевтическое лечение

при наличии слабости мышц плечевого пояса (через 1–2 недели). При II стадии — медикаментозное лечение (см. выше), при неэффективности в течение года — субакромиальная декомпрессия (пересечение клювовидно-акромиальной связки с передней акромиопластикой), при III стадии — артроскопическая ревизия субакромиального пространства, удаление остеофитов, восстановление целостности сухожилий.

Поражение периартикулярных тканей области тазобедренного сустава

Тазобедренный сустав — крупный шаровидный сустав, который обладает значительным объемом движений: сгибание/разгибание, отведение/приведение, пронация/супинация. Подвижность тазобедренного сустава обуславливается удлинённой шейкой бедренной кости, которая образует с осью конечности угол 130°. Наиболее частыми причинами болей в тазобедренных суставах служат травмы, артриты (остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит), асептический некроз головки бедренной кости, рассекающий остеохондрит (болезнь Пертеса), инфекции (например, остеомиелит, туберкулезный коксит). Однако нередко встречается и патология мягких тканей, окружающих сустав (табл. 2).

Наиболее трудная диагностическая ситуация возникает тогда, когда пациент жалуется на боли в области тазобедренного сустава, но при рентгенологическом исследовании изменений не обнаруживается. В этих случаях имеет значение:

- хорошо собранный анамнез;
- физическое обследование: сочетание болей при крайнем отведении и внутренней ротации позволяет подозревать артрит или остеонекроз; ограничение движений в прямой проекции у больных сахарным диабетом позволяет заподозрить адгезивный капсулит;
- наличие таких общих признаков, как слабость, лихорадка, уменьшение массы тела или усиление боли ночью, требует специального лабораторного исследования для исключения опухоли или скрыто протекающих инфекционных процессов.

Наиболее частой причиной боли становятся бурситы в области больших вертелов, для которых характерны:

- боли глубокие, иногда жгучие, преимущественно по латеральной поверхности сустава и бедра. Боль возрастает при ходьбе по ровной поверхности и лестнице, сидении на корточках, сочетается с хромотой у 15% пациентов;
- боли уменьшаются в покое, но периодически могут усиливаться по ночам, особенно в положении лежа на больной стороне;
- при пальпации отмечается напряжение в зоне большого вертела;
- ощущается сопротивление при отведении бедра в положении пациента лежа в противоположном направлении, при этом может возникнуть ощущение дискомфорта.

Лечение околосуставной патологии области тазобедренного сустава должно учитывать основное заболевание (например, ОА — назначение «хондропротективных» средств, контроль массы тела; серонегативный спондилоартрит — назначение болезнь-модифицирующих препаратов (сульфасалазин, метотрексат и др.), туберкулезный коксит — противотуберкулезных специфических средств и т. д.). Нередко основными методами лечения становятся локальное введение ГК, проведение электрофореза и ионофореза, назначение миорелаксантов.

Одно из основных направлений в лечении околосуставной патологии мягких тканей — это назначение различных форм НПВС. Противовоспалительная и анальгетическая активность НПВС связана с уменьшением продукции простагландинов. Противовоспалительное действие НПВС обусловлено подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты на пути превращения ее в простагландины. Механизмы действия НПВС достаточно хорошо изучены, описаны также основные побочные эффекты данной группы лекарственных средств, ограничивающие их применение у пациентов в группах риска. Альтернативой пероральному и парентеральному использованию НПВС, а также важным вспомогательным компонентом комплексного лечения болевого синдрома при периартикулярной патологии является локальная терапия с применением НПВС. В настоящее время сформулированы основные требования к локальной терапии: препарат должен быть высо-

коэффициентен, не должен вызывать местных токсических и аллергических реакций, а также обладать способностью к проникновению через кожу, достигая ткани-мишени, концентрация препаратов в сыворотке крови не должна достигать уровня, приводящего к побочным эффектам. Наиболее удачной формой для локальной терапии является использование геля, в составе которого спирт в качестве растворителя обеспечивает быстрое всасывание действующего вещества в поверхностно расположенные структуры сустава. Поэтому применение геля является оправданным по сравнению с мазями или кремами и более экономичным. Всем этим требованиям отвечает Дип Рилиф — двухкомпонентный гель для наружного применения на основе ибупрофена 5,0% и ментола 3,0% природного происхождения, в котором анальгетический и противовоспалительный эффекты ибупрофена дополняются и усиливаются терапевтическими свойствами левоментола (оптического изомера ментола) за счет рефлекторной реакции, связанной с раздражением нервных окончаний кожи, стимуляцией ноцицепторов. Благодаря компонентам основы геля молекулы ибупрофена в связанном состоянии проникают сквозь поверхностный слой кожи. Ментол обуславливает расширение сосудов расширяющих пептидов, что приводит к дополнительному отвлекающему, обезболивающему эффектам, вызывая ощущение легкой прохлады. Для усиления локального противовоспалительного эффекта средство должно наноситься многократно в течение дня. Клинические исследования последних лет показали, что минимальным является 4-кратное нанесение локального средства в течение суток. При активном воспалении с максимально выраженными болями нанесение препарата следует увеличить до 6 раз в день. ■

Литература

1. William J. Koopman (editor) et al. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 13 th edition. Williams & Wilkins, 1997.
2. Hakim A., Clunie G., Hag J. Oxford Handbook of Rheumatology, 2 nd edition. Oxford University Press, 2008. 606 p.
3. John H. Klippel. Primer on the Rheumatic Diseases, 12 th edition. In: Leslie J. Grofford, John H. Stone, Cornelia M. Weyand. Atlanta, Georgia, 2001.
4. R. Watts et al. Oxford Desk Reference: Rheumatology. Oxford University Press, 2009.



Безупречное
английское качество

ДИП Рилиф гель

- Глубокое и быстрое действие против боли в мышцах и суставах
- Благодаря сочетанию двух компонентов

Действует быстро. Действует долго.

Функциональная диспепсия и гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь: патофизиологический и клинический перекрест

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

М. Б. Костенко

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России», Омск

Ключевые слова: функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, антациды, альгинаты, Гевискон.

В практике клинициста нередки случаи перекреста заболеваний, имеющих общие факторы риска и патофизиологические механизмы формирования, что требует особого, взвешенного подхода к курации больного. Примером одного из таких вариантов синдрома перекреста является сочетание наиболее распространенных кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта: функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1].

Функциональные заболевания пищеварительного тракта, не представляя непосредственной угрозы для жизни пациента, значительно снижают качество жизни больных, требуют больших расходов на медицинское обслуживание и лечение. Согласительным документом (Римские критерии III) определен круг функциональных заболеваний, представленный обширным перечнем, построенным по органному принципу [2]. В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных жалоб выделяют два основных клинических варианта функциональной диспепсии: синдром боли в эпигастрии (прежнее название — язвенноподобный вариант) и постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название — дискинетический вариант). О синдроме боли в эпигастрии принято говорить в тех случаях, когда у больного, по меньшей мере один раз

Патофизиологические механизмы формирования функциональной диспепсии	
Механизм	Ассоциированный симптом
Замедленное опорожнение желудка	Ощущение переполнения, тяжести после еды, тошнота, рвота
Гиперчувствительность к растяжению стенок желудка	Эпигастральная боль
Нарушение аккомодации	Ощущение ранней насыщаемости
<i>Helicobacter pylori</i>	Данные противоречивы
Гиперчувствительность слизистой оболочки 12-перстной кишки	Тошнота
Гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода	Изжога
Продольные контрактильные сокращения пищевода	Боль за грудиной

в неделю, отмечаются умеренные или выраженные боли или чувство жжения в эпигастральной области. При этом боли не носят постоянного характера, связаны с приемом пищи или возникают натощак, не локализируются в других отделах живота, не уменьшаются после дефекации и не сопровождаются признаками дисфункции желчного пузыря или сфинктера Одди. Синдром боли в эпигастрии может сочетаться с постпрандиальным дистресс-синдромом. В свою очередь, о постпрандиальном дистресс-синдроме можно вести речь в тех ситуациях, когда у больного, по меньшей мере несколько раз в неделю, после еды при приеме обычного объема пищи возникают чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение.

Нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта, процессов аккомодации желудка, висцеральная гиперчувствительность, — определяющие клинический симптомокомплекс синдрома диспепсии (табл. 1),

создают и патофизиологическую основу для формирования как синдрома функциональной изжоги, так и ГЭРБ.

Высокий уровень распространенности общих для ГЭРБ и ФД факторов риска (избыточный вес/ожирение, гиподинамия, курение, неправильный режим питания, переедание, употребление чрезмерно острой, кислой, горячей или холодной пищи, прием некоторых лекарств, ослабляющих тонус гладкой мускулатуры: нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, эуфиллин, бензодиазепины, седативные, снотворные средства) определяет высокий уровень заболеваемости и сочетания этих заболеваний.

Согласительным документом (Римские критерии III) рекомендован комплекс обследования больного для исключения органических заболеваний, способных объяснить имеющиеся у пациента симптомы диспепсии. Относительно ФД и ГЭРБ эксперты упоминают о частом сочетании между

Таблица 2

Сравнительные характеристики антацидов и альгинатов

	Всасывающиеся антациды	Невсасывающиеся антациды	Альгинаты
Начало действия препарата	Быстрое	Медленнее	Быстрое
Наличие синдрома «кислотного рикошета»	+	–	–
Антирефлюксное действие	–	–	+ (а именно альгинатный барьер)
Обволакивающее действие в отношении слизистой оболочки пищевода	–	+	+
Кислотонейтрализующая способность	Низкая	Средняя	Альгинатный барьер не изменяет функциональную кислотность содержимого желудка [7]
Совместимость с другими лекарственными средствами	При одновременном применении изменяет всасывание других препаратов	При одновременном применении изменяет всасывание других препаратов	Не влияет на фармакокинетику других препаратов

собой этих двух заболеваний. Так, в последних Римских критериях III [3] было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза функциональной диспепсии, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии.

В целом распространенность синдрома перекреста ФД и ГЭРБ составляет по данным эпидемиологических исследований от 7% до 12% [4, 5]. Безусловно, определенные трудности в реализации диагностического процесса составляет необходимость дифференциального диагноза между ГЭРБ и функциональной изжогой. Под функциональной изжогой понимают эпизодически возникающее чувство жжения, локализуемое за грудиной при отсутствии патологического гастроэзофагеального рефлюкса, расстройств моторики или структурных нарушений пищевода (Римские критерии II). Таким образом, возникновение симптомов при функциональной изжоге обусловлено не патологическим рефлюксом, а изменением восприятия кислотного стимула рецепторами слизистой оболочки пищевода [6]. Для установления диагноза функциональной изжоги следует исключить заболевания верхнего

отдела желудочно-кишечного тракта, а для этого необходимо провести эндоскопию и суточную pH-метрию, при этом последний метод не относится к рутинным. С одной стороны, для пациентов с ФД характерен феномен висцеральной гиперчувствительности, в том числе и слизистой оболочки пищевода, что повышает риск формирования функциональной изжоги, а с другой стороны, нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта создает условия для более высокой заболеваемости ГЭРБ среди пациентов, страдающих ФД.

Для установления диагноза как ФД, так и ГЭРБ необходимо проведение эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, тестирование в отношении инфекции *H. pylori*, при необходимости — проведение манометрии и суточного мониторирования pH.

Достижение целей терапии пациентов с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД (купирование симптомов, профилактика рецидивов и прогрессирования заболеваний) возможно лишь комбинацией немедикаментозного и медикаментозного лечения.

Питание пациентов должно быть частым, своевременным и необильным, не содержать жирной, жареной и острой пищи, алкоголя, газированных

напитков. Целесообразно прекратить курение и нормализовать массу тела (при ее избытке/ожирении), не ложиться в течение часа после еды, избегать работы в наклонном положении.

Эффективная медикаментозная терапия включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антацидов или альгинатов, прокинетиков, а при выявлении инфекции *H. pylori* — проведение эрадикационной терапии.

Прокинетики, регулируя моторную функцию прежде всего верхних отделов пищеварительного тракта, относятся к средствам патогенетической терапии. Эта группа средств включает метоклопрамид, домперидон и итоприд. Метоклопрамид усиливает высвобождение ацетилхолина в желудочно-кишечном тракте (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (воздействие на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Метоклопрамид повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию из желудка, оказывает положительное влияние на пищеводный клиренс и уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс. К недостаткам метоклопрамида следует отнести его побочные эффекты в отношении ЦНС (головная боль, бессонница, слабость, импотенция, гинекомастия, усиление экстрапирамидальных расстройств). Эффективность периферического блокатора рецепторов дофамина (домперидон) как прокинетического агента не превышает таковую метоклопрамида, но препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически не оказывает побочных действий. Итоприда гидрохлорид (Ганатон) является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение, обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, включая головной и спинной мозг. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450. Как показали экспериментальные и клинические исследования, итоприд усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет

его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D2-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны. Применение прокинетиков патогенетически обосновано, однако эффективность монотерапии прокинетиками уступает терапии ИПП, в связи с этим препараты, нормализующие моторную активность пищеварительного тракта, применяются как средства сопровождения к ИПП.

ИПП сегодня относятся к препаратам выбора для пациентов, страдающих ГЭРБ и ФД. Этот класс препаратов ингибирует конечный этап транспорта протонов — H^+/K^+ -АТФазы вне зависимости от того, взаимодействием с каким рецептором была активирована протонная помпа. Сегодня фармацевтический рынок предлагает несколько препаратов этой группы (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол), одинаковых по механизму своего действия (блокада протонного насоса), но, тем не менее, различных в скорости, глубине действия и продолжительности кислотной супрессии, что обусловлено разной молекулярной структурой и особенностями фармакокинетики и фармакодинамики.

Антациды (от греч. *anti* — против, *acidus* — кислый) — группа лекарственных препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка за счет химического взаимодействия с соляной кислотой желудочного сока. Антацидные препараты классифицируют по действующему началу, основному составному компоненту (магний-, алюминий-, кальцийсодержащие и др.), по заряду активного иона (анионные и катионные), по степени всасывания в кишечнике.

Альгинаты (от лат. *alga* — морская трава, водоросль, представитель группы — Гевискон) образуют невсасывающийся альгинатный гелевый барьер для содержимого желудка для его попадания в пищевод (табл. 2). Если рефлюкс происходит, то альгинатный гель первым проникает в пищевод и оказывает протективное действие в отношении слизистой оболочки пищевода.

Альгинаты являются натуральными веществами, выделенными из бурых водорослей (Phaeophyceae), которые применяются в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности более 100 лет. Альгиновые кислоты представля-

ют собой полисахариды, молекулы которых построены из остатков L-гиалуроновой и D-маннуриновой кислот. Остатки маннуриновой кислоты придают альгинатам вязкость. Соли альгиновой кислоты при приеме внутрь реагируют с соляной кислотой в просвете желудка, в результате чего уже через несколько минут формируется невсасывающийся гелевый барьер. Образование геля происходит путем связывания остатков гиалуроновой кислоты с участием ионов кальция, которые «сшивают» цепочки полисахаридов. В состав альгинатных препаратов входит натрия бикарбонат, который при взаимодействии с соляной кислотой образует углекислый газ. Пузырьки углекислого газа превращают гель в пену, что позволяет гелю плавать на поверхности содержимого желудка, как плоту, нейтрализуя соляную кислоту [8]. Универсальность данных препаратов заключается в возможности их эффективного действия в любом диапазоне интрагастрального pH в случае как кислотных, так и щелочных рефлюксов.

В одном из крупных мультицентровых исследований [9] с включением 596 пациентов как с синдромом диспепсии, так и симптомами ГЭРБ была проведена оценка эффективности и безопасности терапии альгинатом. Гевискон сократил интенсивность и частоту симптомов у 82% пациентов, признан эффективным 327 пациентами из 435 (75%), страдающих изжогой, и 324 пациентами из 451 (72%), жаловавшихся главным образом на диспепсию. Необходимо также отметить, что отсутствие системного действия Гевискона обеспечивает безопасность применения препарата у беременных женщин и детей.

Благодаря своим свойствам альгинатсодержащие препараты, такие как Гевискон, являются препаратами выбора при устранении симптомов диспепсии и гастроэзофагеального рефлюкса. Важно отсутствие фармакокинетического взаимодействия альгинатов и ИПП, что позволяет при необходимости использовать их в составе комбинированной терапии [10].

Монотерапия антацидами или альгинатами, к сожалению, не может обеспечить достижения всех целей терапии больных с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД. Кроме того, терапия антацидами лимитирована периодом беременности, исключение составляет

препарат Маалокс. Альгинаты применять во время беременности можно. Вместе с тем антациды и альгинаты должны быть рекомендованы больным в режиме «по требованию» в момент, когда пациент ощущает дискомфорт, а также (при необходимости) в качестве компонента комплексной курсовой терапии в сочетании с ИПП и прокинетиками.

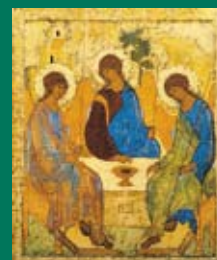
Таким образом, клинический и патогенетический перекрест ГЭРБ и ФД требует от клинициста глубокого анализа клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований, а также проведения комплексной терапии с включением средств, нормализующих моторику верхних отделов пищеварительного тракта, ИПП и антацидов или альгинатов. ■

Литература

1. Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile // *Gut*. 2005; 54: 1370–1376. doi: 10.1136/gut.2004.05335.
2. Drossman D.A. Rome III: the new criteria // *Chin J Dig Dis*. 2006; 7 (4): 181–185. Review.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1466–1479.
4. John Keohane. Functional Dyspepsia and Nonerosive Reflux Disease: Clinical Interactions and Their Implications // *MedGenMed*. 2007; 9 (3): 31. Published online 2007 August 8.
5. Young Wook Noh M. D., Hye-Kyung Jung M. D., Seong-Eun Kim M. D., Sung-Ae Jung M. D. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria // *J Neurogastroenterol Motil*. 2010, vol. 16, № 2 April. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Пасечников В.Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // *Consilium Medicus*. 2003. Т. 5. № 6. С. 312–318.
7. Dettmar P. W., Hampson F. C., Taubel J., Lorch U., Johnstone L. M., Sykes J., Berry P. J. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61 (10):1654–62. Epub 2007 Aug 6, 8. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/gaviscon-16268.htm.
9. Williams D. L., Haigh G. G., Redfern J. N. The symptomatic treatment of reflux heartburn and dyspepsia with liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study // *J. Int. Med. Res*. 1979. Vol. 7. P. 551–555.
10. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами // *Лечащий Врач*. 2008. № 6.



ХІХ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



23 - 27 АПРЕЛЯ 2012 ГОДА • МОСКВА

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология;
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология;
- Внутренние болезни;
- Гастроэнтерология;
- Стоматология;
- Клиническая фармакология;
- Провизор

КОНКУРС НАУЧНЫХ СТУДЕНЧЕСКИХ РАБОТ ПО ТЕМЕ: «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека».

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ НАЧАЛО ОКОНЧАНИЕ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа),
(495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы),
reg@medlife.ru (регистрационные карты),
trud@medlife.ru (заявки на участие
в научной программе, конкурсные работы),
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости

И. В. Андрющенко, кандидат медицинских наук

Е. В. Малинина

ГОУ ВПО ВГМУ Минздрава России, ОАО «РЖД» НУЗ Отделенческая больница, Владивосток

Ключевые слова: табакокурение, никотиновая зависимость, комплексное лечение, Чампикс, никотинзаместительная терапия, никотиновый пластырь, Зибан.

В настоящее время общепризнано, что табакокурение (ТК) является одним из предотвратимых факторов риска развития и преждевременной смерти от социально значимых заболеваний: болезней системы кровообращения, органов дыхания и злокачественных новообразований. Распространенность курения в Российской Федерации — одна из самых высоких среди всех стран: курит около 65% мужчин и 14% женщин [4]. Ежегодно от курения умирают более 300 тысяч россиян [2]. Никотиновую зависимость следует рассматривать как заболевание, которое необходимо диагностировать и лечить, поэтому отказ от курения и лечение табачной зависимости являются весьма актуальной задачей, позволяющей продлить жизнь и сохранить ее удовлетворительное качество.

Прежде чем перейти к обсуждению вопросов, связанных с лечением ТК, необходимо рассмотреть механизм формирования никотиновой зависимости. Основная роль среди патологических факторов ТК принадлежит никотину. Никотин — алкалоид без цвета и запаха, входящий в состав растений семейства пасленовых, преимущественно табака. Наименование «никотин» происходит от латинского *nicotina tabacum*, в свою очередь получившего название от фамилии французского посла Жана Нико, который привез семена и листья табака из Португалии во Францию в середине XVI века [3]. Никотин является одним из самых опасных ядов растительного происхождения. Человек погибает мгновенно, если дозу никотина из одной курительной

трубки ввести в организм внутривенно. В момент затяжки температура на кончике сигареты достигает 900 °С. При курении происходит сухая перегонка табака, в результате чего образуются токсичные вещества (приблизительно 4000 компонентов), свыше 200 из них опасны для организма. Кроме никотина, это эфирные масла, окись углерода (угарный газ), углекислый газ, аммиак, табачный деготь, радиоактивные вещества, свинец, висмут, мышьяк, калий, а также масляная, уксусная, муравьиная, валериановая и синильная кислоты, сероводород, формальдегид, азот, водород, аргон, метан, цианистый водород и т. д. Более 40 из них являются канцерогенами. Особую опасность несет радиоактивный изотоп полоний-210, большая часть которого накапливается в организме и способствует развитию раковых клеток. Никотин быстро проникает через цереброваскулярный барьер и распространяется по мозговой ткани с высокой концентрацией в гипоталамусе, таламусе, среднем мозге, стволе и коре головного мозга. Он взаимодействует с никотиновыми холинергическими рецепторами головного мозга, вегетативными ганглиями, нейромышечными синапсами. Активация никотиновых рецепторов вызывает высвобождение катехоламинов, включая ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, бета-эндорфин и глутамат, что человек ощущает как наслаждение, повышение работоспособности, снижение тревоги, уменьшение голода. Никотиновая зависимость большей частью связана с высвобождением дофамина. Достаточно быстро у курильщика появляется толерантность к никотину, исчезают его центральные токсические эффекты — тошнота, головокружение, слабость. Однако возбуждающее действие никотина длится недолго.

С развитием толерантности начинается стойкое угнетение функций ЦНС, и для поддержания их на привычном уровне требуется все большее количество никотина. В связи с этим курящий человек увеличивает количество выкуриваемых сигарет, чтобы получить тот же эффект или усилить его, т. е. он начинает получать большее количество вредных веществ. Таким образом, развивающаяся в результате курения сигарет никотиновая зависимость способствует постоянно растущему поступлению в организм большого количества вредных веществ. Никотин обладает всеми свойствами идеального наркотика. При прекращении его поступления в организм развиваются симптомы отмены, которые достигают своего максимума через 48 часов после отказа и длятся 3–4 недели. Признаками синдрома отмены являются беспокойство, раздражительность, плохое настроение, повышение аппетита, затруднение с концентрацией внимания и страстное желание закурить. Курение в настоящее время рассматривается не как вредная привычка, а как хроническое заболевание, склонное к рецидивам даже спустя длительное время после отказа от табака. Лечение никотиновой зависимости или хотя бы ее снижение будет приводить к снижению воздействия активных вредных веществ на здоровье человека.

Зависимость от табака считается одной из самых непобедимых. Мировой опыт показывает, что лечение ТК должно быть комплексным, так как зависимость от никотина проявляется на нескольких уровнях: психическом и физическом. Различают: ТК с психическим компонентом зависимости — навязчивые мысли о сигарете, нервозность, привычные действия при курении; ТК с физическим компонентом зависимости — выраженная тяга к куре-

нию. Данный вид ТК характеризуется наличием абстинентного синдрома. Если у человека еще не успела сформироваться физическая зависимость от ТК (курильщик с небольшим стажем), а имеется только психологическая зависимость, то основное лечение — это психотерапия. Одним из методов психотерапии является гипнотерапия. Психотерапевтическое лечение направлено на устранение патологического рефлекса к ТК, уменьшение сильной тяги к сигаретам. Дополнительно к психотерапевтическим методам лечения применяются методы рефлексотерапии (иглоукалывание) и медикаментозная терапия. Лечение ТК у человека с большим стажем в основном осуществляется методами рефлексотерапии. Главный метод рефлексотерапии — это иглоукалывание. Суть этого способа лечения заключается в применении акупунктурных игл, которые воздействуют на биологически активные точки организма. При этом значительно снижается тяга к курению, ослабевают симптомы абстинентного синдрома. Дополнительными способами лечения в данном случае будут являться психотерапия и медикаментозная терапия.

Лечение ТК должно проводиться не только комплексно, но и индивидуально для каждого конкретного человека. Положительный результат от лечения может быть достигнут только в случае принятия человеком осознанного решения бросить курить. Отказ от курения не дается легко. Никотиновая зависимость является болезнью, которая классифицируется в Международной классификации болезней как психическое расстройство и расстройство поведения, связанные с употреблением табака. Она имеет более высокий ранг по шкале физической и психической зависимости, чем алкоголь, амфетамины и гашиш. Выраженную табачную зависимость, от которой без лечения избавиться невозможно, регистрируют у 30–60% курильщиков. Ее развитие зависит от того, в каком возрасте человек начал курить, стажа и интенсивности курения, а также от конституционных и личностных особенностей человека. Повторное желание принимать никотин из табачного дыма развивается благодаря его воздействию на некоторые нейромедиаторы, включая дофамин, высвобождающиеся в ответ на стимуляцию никотином центральных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Кроме того, отмена никотина приводит к развитию комплекса физиологических и физических симптомов (раз-

Тест Фагерстрема для оценки степени никотиновой зависимости		
Вопрос	Ответ	Баллы
1. Как скоро, после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение 6–30 минут	2
	В течение 30–60 минут	1
	Через 1 час	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11–20	1
	21–30	2
	31 и более	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, или в течение остального дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

дражительность, беспокойство, головная боль и другие), приводящих к появлению желания закурить, что также поддерживает постоянный прием никотина. Многие курящие люди пытаются самостоятельно бросить курить, но только 5% из них делают это успешно.

Первым шагом в лечении табачной зависимости является выявление курящих лиц, оценка курения как фактора риска развития заболеваний и определение степени табачной зависимости. Оценка курения как фактора риска развития заболеваний проводится по индексу курящего человека (ИК). Он рассчитывается из количества сигарет, выкуриваемых в течение суток, которое необходимо умножить на 12 (число месяцев в году). $ИК > 140$ свидетельствует о высоком риске развития болезней курящего человека. Разработка индивидуальной программы отказа и медикаментозной помощи курильщику должна предусматривать дифференцированный подход с учетом степени никотиновой зависимости, поскольку эффективность методов избавления от курения обратно пропорциональна исходной выраженности никотиновой зависимости. Для определения степени никотиновой зависимости чаще всего используют опросник, разработанный шведским врачом Карлом Фагерстремом (табл.), который определяет связь между индивидуальным баллом и тяжестью проявления абстинентного синдрома, то есть чем выше балл, тем сильнее будет проявляться абстиненция и тем труднее будет бросить курить без посторонней помощи.

Степень никотиновой зависимости оценивается в баллах. Результат складывается из суммы баллов: 0–2 — очень слабая зависимость; 3–4 — слабая зависимость; 5 — средняя зависимость; 6–7 — высокая зависимость; 8–10 — очень высокая зависимость [6]. При отсутствии или легкой степени никотиновой зависимости (0 или менее 4 баллов по тесту Фагерстрема) для начала лечения рекомендуется психотерапия; при высокой степени синдрома отмены необходимо оценить потребность в никотинзаместительной фармакотерапии. Одновременное назначение разных форм препаратов одной группы (например, пластырь и ингалятор или пластырь и назальный спрей) может снизить вероятность побочных эффектов каждой формы препарата и увеличить эффективность терапии. При средней (5–7 баллов по тесту Фагерстрема) и тяжелой (8 баллов и более) степени никотиновой зависимости кроме психотерапии рекомендуют никотинзаместительную или не содержащую никотин антиникотиновую терапию (варениклин). Различная степень никотиновой зависимости объясняет, почему одни люди бросают курить легче, а другие сталкиваются с непреодолимыми трудностями. Если известно, насколько сильна зависимость, проще найти оптимальные способы ее преодоления. При отсутствии у врача опросника, разработанного Фагерстремом, и для быстрого определения степени зависимости врач может задать пациенту три вопроса, на которые тот должен ответить «да» или «нет».

1. Выкуриваете ли Вы более 20 сигарет в день?
2. Курите ли Вы в течение первого часа после пробуждения?
3. Испытывали ли Вы сильную тягу или симптомы отмены во время предыдущей попытки бросить курить?

Положительный ответ пациента на все три вопроса свидетельствует о высокой степени зависимости от никотина. Курение на протяжении 5 минут после сна также является отражением высокой степени никотиновой зависимости, а исключительно высокий ее уровень характеризуется непреодолимым желанием курить ночью. Медикаментозная терапия никотиновой зависимости должна проводиться всем курящим, желающим отказаться от ТК, что существенно снижает риск возобновления курения: по данным В. К. Смирнова [5] в течение 5 недель до 80% бросивших курить возвращаются к ТК.

Согласно положениям доказательной медицины, эффективность и безопасность метода лечения должна быть подтверждена результатами клинических исследований (наивысшая доказательность принадлежит рандомизированным контролируемым испытаниям и мета-анализам таких исследований). Гипноз, психологические беседы не имеют достаточной доказательной базы, хотя это полностью не отрицает эффективности таких видов воздействия. Наибольшая доказательная база в настоящее время накоплена для ряда лекарственных препаратов, использующихся при медикаментозной терапии никотиновой зависимости. К таким лекарственным средствам относятся никотинзаместительная терапия (НЗТ) (жевательная резинка, назальный спрей, ингалятор, леденцы, пластырь Никоретте); цитизин (Табекс), варениклин (Чампикс) и бупропион (антидепрессант Зибан).

НЗТ является краеугольным камнем современного подхода к лечению больных с никотиновой зависимостью. Метод разработан более 40 лет назад в Швеции на базе многочисленных научных исследований. В основе НЗТ лежит идея о необходимости поддержать силу воли в процессе отказа от курения путем облегчения симптомов отмены. Никоретте стал первым препаратом НЗТ, который воплотил новый подход к лечению табачной зависимости: впервые был учтен не только психологический, но и физиологический фактор. При использовании препаратов Никоретте в организм поступает минимально необходимая доза чистого терапевтического никоти-

на (меньше, чем в сигарете), но достаточная, чтобы снять никотиновую «ломку». Существует несколько лекарственных форм препарата: жевательная резинка, содержащая 2 и 4 мг никотина; сублингвальные таблетки в дозе 2 мг; раствор для ингаляций, содержащий 10 мг никотина в одной дозе; лейкопластырь (трансдермальная терапевтическая система, обеспечивающая постепенное высвобождение никотина в кровь с дозировками 5 мг/16 ч, 10 мг/16 ч и 25 мг/16 ч). По данным исследования, проведенного Р. Tonnessen и соавт. [10], применение никотинзаместительного ингалятора в течение года повышает частоту успешных отказов от курения в 2–3 раза по сравнению с плацебо.

В восьмидесятых годах XX столетия появились и стали популярными никотиновые пластыри. Механизм их действия таков: содержащийся в них никотин попадает в организм через кожу, снимая состояние абстиненции. Максимальная концентрация никотина в крови появляется через 6–10 часов. Выводится никотин через печень (с калом), почки (с мочой) и легкие (с выдыхаемым воздухом). Курс лечения индивидуален, но обычно составляет не менее трех месяцев. Обычно лечение начинают с самой большой дозы (пластырь с содержанием 15 мг никотина), после чего переходят на пластыри в 10 мг и 5 мг. Согласно исследованиям европейских ученых, никотин активирует ионные каналы в клетках кожи, что провоцирует воспаление и зуд.

В последнее время среди курильщиков достаточно популярным средством для борьбы с курением стала никотиновая жевательная резинка, благодаря которой никотин попадает в организм через обочечку ротовой полости. Исследования показали, что люди, пытающиеся бросить курить и жующие такие жевательные резинки, добиваются вдвое лучших результатов, чем те, кто пытается избавиться от пагубной привычки без них. Для правильного применения никотиновых жвачек необходимо положить кусочек в рот и слегка покусывать до появления странного привкуса. Затем зажать жевательную резинку между щекой и десной. Повторять процедуру необходимо каждые несколько минут. Кусочек резинки должен действовать примерно 30 минут. Быстрое пережевывание и глотание слюны не активируют действие никотина и могут вызвать тошноту. Никотиновая жевательная резинка используется тогда, когда возникает потребность покурить. Для начала может

понадобиться от 10 до 12 кусочков резинки в день с постепенным уменьшением этого количества с каждой неделей. Никотин из жевательной резинки более медленно всасывается в кровь, и количество потребляемого никотина трудно поддается контролю. Некоторые полагают, что жевательная резинка с никотином безвредна. На самом деле, если пользоваться ею бесконтрольно, то доза никотина, усвоенная организмом, может оказаться гораздо большей, чем при курении. Жевательная резинка с никотином помогает только избавиться от привычки курить (держать в руке сигарету), а потребление никотина остается прежним.

Сублингвальные таблетки и пастилки могут содержать 2 и 4 мг никотина. Никотиновые таблетки высвобождают никотина меньше, а пастилки — на 25–27% больше, чем жевательная резинка. Если пациент продолжает курить или жевать табак, то пастилки употреблять не следует. При использовании сублингвальных таблеток можно применять до 80 мг препарата ежедневно. Рекомендуется использовать 7–8 пастилок в сутки, а максимальная доза — 25 пастилок ежедневно.

Никотиновый спрей на сегодняшний день не очень распространенное средство в борьбе с никотиновой зависимостью. Есть спреи для носа и ротовой полости. Наиболее часто используются носовые спреи. Никотиновый спрей впрыскивается в обе ноздри, где он всасывается мембранами носа и попадает в вены, а по ним в сердце и мозг. Эта система доставки никотина действует немного быстрее, чем пластыри и жвачки, хотя и не настолько быстро, как сигарета. Доза — 1 мг в каждую ноздрю. Лечение начинают с одной-двух доз в час, минимум это 8 доз в день, а максимум — 40 доз в день. Для большинства пользователей срок лечения спреями должен быть сокращен до 6–8 недель. Нежелательные побочные явления: кратковременное раздражение носа, горла, чихание, слезотечение, выделения из носа. Эти симптомы обычно пропадают через 5–7 дней.

Никотиновый ингалятор содержит картридж с раствором, концентрация никотина в котором составляет 10 мг. Каждый ингалятор рассчитан примерно на 300 доз. Поскольку никотин поглощается преимущественно слизистой оболочкой ротовой полости, его поступление в кровь начинается примерно через 20 минут. Дозировку подбирают индивидуально, с учетом степени выраженности у пациента никотиновой

зависимости. Один картридж заменяет 4 сигареты. Если пациент выкуривал 20 сигарет в день, следует использовать 6 картриджей в день. Первую подобранную дозу необходимо использовать на протяжении 3–6 недель. В это время можно применять до 12–16 картриджей в день. Подобранную дозу постепенно снижают в течение 3 месяцев, сокращая ее на 25% в месяц.

Доза препаратов для НЗТ подбирается индивидуально и зависит от ряда факторов (возраста, антропометрических данных, тяжести никотиновой зависимости, выраженности симптомов никотиновой абстиненции). Лечение состоит из двух этапов: на первом этапе проводится постоянная (базовая) терапия никотинзаместительными препаратами в течение 1–2 недель отказа от курения. Цель терапии на первом этапе — создать постоянную концентрацию никотина в крови, препятствующую развитию синдрома отмены. На данном этапе наиболее удобна форма лейкопластыря, обеспечивающая постоянное продолжительное высвобождение никотина в кровь, так как при выраженной никотиновой зависимости прием препаратов может требоваться каждый час, а в ряде случаев и чаще. Затем проводится постепенное снижение дозы никотина до полной отмены базовой НЗТ (продолжительность лечения индивидуальна). На данном этапе возможно использование любых лекарственных форм никотинсодержащих препаратов. Общая продолжительность лечения составляет 3–6 месяцев, снижение дозы препарата до полной его отмены проводят в течение 2–3 месяцев. Благодаря высокой эффективности и возможности гибкого подхода к лечению табачной зависимости НЗТ включена сегодня в комплекс приоритетных мер, которые ВОЗ рекомендует правительствам стран для успешной борьбы с ТК.

Лекарственные препараты, не содержащие никотин. Препарат растительного происхождения Табекс предназначен для лечения хронического никотинизма, то есть помогает тем, кто хочет или вынужден отказаться от курения. Его терапевтический эффект основан на том, что на фоне курения он создает неприятные симптомы никотиновой передозировки, что стимулирует снижать количество выкуриваемых сигарет или совсем отказаться от курения. 1 таблетка содержит 1,5 мг активного вещества цитизина, получаемого из растения *Cytisus laburnum* (раkitник стелющийся). На весь курс (25 дней) рекомен-

дуется примерно 100 таблеток. Однако надо учитывать, что рекомендуемые производителем дозировки рассчитаны на злостных курильщиков, и индивидуальную дозировку надо подбирать индивидуально. Как правило, для людей с невысокой интенсивностью курения (до десяти сигарет в день) индивидуальная дозировка существенно ниже рекомендуемой, и подобрать ее можно, ориентируясь на собственное самочувствие.

Известная австрийская компания «ГлаксоСмитКляйн» сделала прорыв в области фармакологических препаратов от курения, выпустив таблетки Зибан — средство от никотиновой зависимости, не содержащее в своем составе никотина. Механизм действия препарата прост: во время отказа от курения главное действующее вещество — бупропион препятствует нейтрализации в организме курильщика дофамина — «гормона удовольствия». Действие вещества бупропион основано на его антидепрессантных свойствах, что дает бросающему курить психологический комфорт, который является важным фактором в процессе отказа от курения. Таким образом, лечение с помощью препарата Зибан в корне отличается от никотинозаместительных методов, которые призваны поддержать привычный уровень никотина в крови в случае отказа от курения. Зибан действует непосредственно на те участки мозга, которые контролируют уровень дофамина в крови.

Варениклин (Чампикс) — частичный агонист никотиновых рецепторов. Производители этого препарата утверждают, что в 50% случаев средство позволяет курильщикам отказаться от табака за 7 недель [7]. На сегодняшний день это самый эффективный препарат для лечения никотиновой зависимости [1]. Варениклин выпускается в таблетках для перорального приема. Схема приема препарата следующая: в первые 3 дня варениклин принимается в дозе 0,5 мг 1 раз в день, в следующие 4 дня доза увеличивается до 1 мг/сут (по 0,5 мг 2 раза в день), со второй недели лечения препарат принимают по 1 мг 2 раза в день. Период лечения составляет 12 недель. При появлении побочных эффектов доза препарата может быть уменьшена до 1 мг/сут при сохраняющемся двукратном приеме. Наиболее частым побочным эффектом препарата является тошнота слабой или умеренной выраженности, что не требует его отмены. Варениклин быстро всасывается, достигая максимальной концен-

трации через 3–4 часа после приема, легко проникает в ткани, в том числе в ЦНС. Не рекомендуется его комбинация с препаратами НЗТ вследствие кумуляции и усиления побочных эффектов терапии [8, 9].

Таким образом, на сегодняшний день возможен выбор препаратов для лечения ТК и никотиновой зависимости, эффективных с позиций доказательной медицины. По-видимому, только комплексная терапия, включающая методы рефлексотерапии и психотерапии плюс медикаментозное лечение позволит избавиться от данного вида токсикомании. Метод комплексной терапии предполагает серьезный настрой самого пациента и его мотивированное желание бросить курить, поэтому главным условием для успешного лечения ТК и устойчивой ремиссии является серьезное отношение пациента к лечению, его активное сотрудничество с врачом и тщательное выполнение всех рекомендаций. ■

Литература

1. Кулес В. Г., Маринин В. Ф., Гаврисюк Е. В. Варениклин — препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // Клин. фармакология и терапия. 2009, 18 (3), 1–5.
2. Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе // Проф. забол. и укрепление здоровья. 2002; 6: 17–20.
3. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Проблема табачного курения в России. Медикаментозная терапия никотиновой зависимости: новые и старые препараты с позиций доказательной медицины.
4. Оганов Р. Г., Ткаченко Г. Б. Актуальные проблемы предупреждения распространенности курения табака. Материалы конференции «Ситуация, связанная с курением табака в России». М., 2001; 21–22.
5. Смирнов В. К., Ермолова О. И., Сперанская О. И. Актуальные вопросы терапии табачной зависимости // Наркология. 2010, 6, 36–39.
6. Чучалин А. Г., Сахарова Г. М., Новиков К. Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости // Русс. мед. журнал. 2001, 21, 2–19.
7. Ebbert J. O., Sood A., Hays J. T. et al. Treating tobacco dependence: review of the best and latest treatment options // J. Thor. Oncol. 2007; 2: 249–256.
8. Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: Varenicline // Int. J. Clin. Pract. 2006; 60: 571–576.
9. Obach R., Reed-Hagen A., Krueger S. et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro // Drug Metab. Dis. 2006; 34: 121–130.
10. Tonnesen P., Nuregard J., Mikkelsen K. et al. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation // JAMA. 1993; 269: 1268–1271.

Вариации некоторых показателей функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от особенностей психосоматического статуса

О. В. Нишета

Г. А. Усенко, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Машков, кандидат медицинских наук, доцент

А. Г. Усенко, кандидат медицинских наук

Н. П. Величко

Т. Ю. Козырева

Д. В. Васендин, кандидат медицинских наук, доцент

А. Б. Лопушинский, кандидат медицинских наук, доцент

А. П. Лобков

А. А. Герасенко

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, темперамент, бета-блокаторы, диуретики, иАПФ, личностная тревожность, опросник Айзенка.

К болезням, определяющим высокий уровень смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, относятся ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ) [1]. Эффект от лечения больных АГ ниже ожидаемого по ряду причин, в том числе ввиду низкого учета и купирования некоторых психологических особенностей, потенцирующих более тяжелое течение этих заболеваний, а также недостаточной приверженности пациентов к антигипертензивной терапии (АГТ) [2–6]. Неправильно подобранное лечение может вести к снижению функции органов-мишеней, в том числе почек [7].

Мы поставили целью повысить качество лечения через уже апробированные и доступные по стоимости гипотензивные препараты. При этом проводили два варианта АГТ — эмпирическую и целенаправленную на блокаду особенностей психосоматического статуса пациентов — и изучали различия в скорости клубочковой фильтрации и уровне микроальбуминурии у больных в зависимости от особенностей психосоматического статуса и вариантов терапии.

В период с 1999 по 2011 г. в условиях поликлиники мы обследовали 740 мужчин в возрасте 44–62 лет, страдающих гипертонической болезнью II стадии (ГБ-II). Наличие болезни определяли по установленным критериям [8]. Средняя продолжительность болезни была в границах

10–13 лет. Контролем служили 417 здоровых мужчин, совместимых по основным антропосоциальным показателям. Все пациенты раз в 2 года проходили стационарное обследование в течение 9–10 дней.

Активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы определяли по исходному вегетативному тону [9]. Скорость клубочковой фильтрации и осмотическое давление плазмы крови в сыворотке крови устанавливали по содержанию креатинина, мочевины, калия, натрия, глюкозы [10]. Для определения связи между скоростью клубочковой фильтрации и активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сыворотке крови устанавливали содержание кортизола и альдостерона радиоиммунным способом. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault [11]. При этом учитывался вес поваренной соли, добавляемой в блюда [4]. Объем жидкости, потребляемой в течение суток (бульон, чай, компот, сок, вода), объем мочи, выделенной в течение суток, и относительную плотность мочи определяли в пробе Зимницкого (в стационарных условиях) и общем анализе мочи. Уровень микроальбуминурии измеряли иммунохимическим методом в суточной моче [10].

Превалирующий темперамент — холерический, сангвинический, флегматический, меланхолический — определяли по опроснику Айзенка [12]. Величину тревожности — высокая, низкая, реактивная, личностная — оценивали по Ю.Ханину [13] 1 раз в 3 месяца в течение 12 месяцев проводимой терапии. Уровень низкой реактивной и лич-

ностной тревожности не превысил 30 баллов, высокой — 51 балла. Для оценки депрессивности использовалась шкала депрессии Э.Ахметжанова [14].

Состояние легкой депрессии отмечено только у флегматиков и меланхоликов с высокой тревожностью — 51 и 59 баллов соответственно, поэтому им назначали антидепрессант тianeптин по 12,5 мг утром и на ночь, а холерикам и сангвиникам с высокой тревожностью — анксиолитик диазепам по 2,5 мг утром и на ночь. АГТ основывалась на 6 группах препаратов [8, 16].

У холериков и сангвиников с высокой тревожностью отмечены явления гиперсимпатикотонии, при низкой тревожности — симпатикотония, у флегматиков с высокой тревожностью — парасимпатикотония, у меланхоликов с высокой тревожностью — гиперпарасимпатикотония. Содержание кортизола у холериков и сангвиников как с низкой, так и с высокой тревожностью было выше, а альдостерона ниже, чем у флегматиков и меланхоликов, что расценили как превалирование активности ГГНС у первых, но РААС у вторых.

На блокаду выявленных особенностей психосоматического статуса пациентам основной группы назначали целенаправленную АГТ. Холерики и сангвиники с высокой тревожностью получали бета-адреноблокатор + диуретик + анксиолитик, а флегматики и меланхолики — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + диуретик (спиронолактон) + антидепрессант. Пациенты с низкой тревожностью в анксиолитиках и антидепрессантах не нуждались, а дозы препаратов у них были ниже ввиду выраженного гипотензивного эффекта [15]. В 96% случаев холерикам и сангвиникам назначался метопролол (в 4% — его аналоги) по 200 мг/сут при высокой тревожности и 100 мг/сут при низкой, а также гидрохлоротиазид по 25 и 12,5 мг/сут соответственно: флегматикам и меланхоликам — эналаприл по 20 и 10 мг/сут + спиронолактон по 200 и 100 мг/сут.

Такие же «темпераментальные» группы сравнения получали эмпирическую АГТ, в ходе которой пациенты с высокой тревожностью не получали анксиолитиков и антидепрессантов. Кроме того, в отличие от основной группы, холерикам и сангвиникам были назначены иАПФ, а флегматикам и меланхоликам — бета-адреноблокаторы в указанных выше дозировках. Все пациенты получали калия и магния аспарагинат, ацетилсалициловую кислоту + магния гидроксид по 1 таблетке 1 раз в день (или ацетилсалициловую кислоту по 0,25 1 раз в день утром после еды).

Исследования проводились с 8 до 10 часов утра натощак. В расчет взяты показатели до начала АГТ и через 6 и 12 месяцев после ее проведения. Результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием прикладных программ StatStat и непараметрического t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Методики исследования не вышли за рамки Хельсинкской декларации обследования людей и одобрены биоэтическим комитетом Новосибирской государственной областной клинической больницы 27.10.2009.

В ходе лечения активность симпатического отдела вегетативной нервной системы у холериков и сангвиников, равно как и парасимпатического у флегматиков и меланхоликов, снижалась. В отличие от эмпирической АГТ, на фоне целенаправленной терапии значения были практически такими же, как у здоровых лиц соответствующего темперамента.

Установлено, что до лечения содержание кортизола в крови достоверно снижалось, а альдостерона увеличивалось в последовательном ряду: холерики > сангвиники > флегматики > меланхолики. На фоне целенаправленной терапии, в отличие от эмпирической, содержание гормонов существенно ($p > 0,05$) приближалось к таковому у здоровых лиц соответствующего темперамента. У флегматиков и меланхоликов содержание альдостерона снижалось, а кортизола достоверно, но несущественно увеличивалось. На фоне целенаправленной АГТ содержание гормонов через 6 месяцев было таким, каким оно стало на фоне эмпирической лишь через 12 месяцев лечения. То есть целенаправленное блокирование указанных особенностей психосоматического статуса более существенно и на полгода раньше сказалось на повышении эффективности лечения.

Содержание мочевины в сыворотке крови достоверно снижалось в том же «темпераментальном» ряду. При этом потребление поваренной соли достоверно увеличивалось в обратном порядке во всех группах, то есть чем выше было содержание альдостерона, тем выше потребление поваренной соли. В группах здоровых лиц дозы поваренной соли оказались достоверно ниже. Лица с высокой тревожностью потребляли соли больше, чем с низкой.

Осмотическое давление плазмы крови увеличивалось, а скорость клубочковой фильтрации снижалась в том же ряду, что и увеличение содержания альдостерона. У больных с высокой тревожностью она оказалась достоверно выше, а скорость клубочковой фильтрации ниже, чем у больных с низкой тревожностью соответствующего темперамента. Аналогичная зависимость наблюдается при сравнении этих показателей у больных и здоровых лиц ($p < 0,05$) (табл. 1). В процессе лечения мы добивались выравнивания показателей, однако целенаправленная АГТ, в отличие от эмпирической, более выражено и на 6 месяцев раньше приближала искомые величины к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента. Это еще один факт повышения эффективности указанного выше подхода к лечению АГ.

Микроальбуминурия до лечения была самая низкая у холериков, а самая высокая у меланхоликов, особенно у меланхоликов с высокой тревожностью. При этом объем выпиваемой жидкости у холериков был самый низкий, а выводимой мочи — наиболее высокий и с высокой относительной плотностью, в сравнении с другими темпераментами (табл. 1, 2). Соотношение «объем введенной жидкости/объем выведенной мочи» было более оптимальным у холериков и сангвиников, нежели у флегматиков и меланхоликов (табл. 1). По трактовкам [7, 8, 11] можно предположить, что низкий суточный диурез у флегматиков и меланхоликов, по сравнению с холериками и сангвиниками, особенно у лиц с высокой тревожностью, обусловлен более высокими содержанием альдостерона, потреблением поваренной соли, реабсорбцией натрия и воды. В процессе лечения суточный диурез достоверно увеличивался, а объем вводимой жидкости снижался (табл. 1, 2). В отличие от эмпирической АГТ, на фоне целенаправленной терапии величина суточного диуреза, его доля в объеме выпиваемой жидкости и относительная плотность мочи более выражено и на 6 месяцев раньше приближались к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента.

Итак, у пациентов холерического и сангвинического типов ГБ-II протекала на фоне повышения активности сим-

Таблица 1

Объем выпитой жидкости и выделенной мочи (суточный диурез, л) за сутки в пробе Зимницкого у больных ГБ-II до лечения и через 6 и 12 месяцев эмпирической (1, 2) и целенаправленной (1а, 2а) АГТ

Месяцы АГТ			Высокотревожные				Низкотревожные				
			До АГТ	6	12	Здоровые		До АГТ	6	12	Здоровые
Введено жидкости в сутки, л (в стационаре)	Х	11	2,03	2,03	1,95	1,83	2	1,96	1,92	1,86	1,76
		11а	2,04	1,87	1,84		2а	1,97	1,89	1,78	
	С	1	2,10	1,96	2,04	1,91	2	1,99	1,93	1,91	1,81
		1а	2,11	1,80	1,90		2а	2,00	1,84	1,82	
	Ф	1	2,27	2,11	2,07	2,00	2	2,10	2,06	1,97	1,87
		1а	2,28	2,07	2,01		2а	2,11	1,95	1,90	
	М	1	2,46	2,30	2,20	2,10	2	2,16	2,06	2,00	1,96
		1а	2,47	2,15	2,07		2а	2,17	1,96	1,89	
Суточный диурез, л (в стационаре)	Х	1	1,42	1,47	1,57	1,73	2	1,53	1,65	1,72	1,69
		1а	1,43	1,59	1,71		2а	1,54	1,74	1,76	
	С	1	1,34	1,38	1,49	1,59	2	1,44	1,58	1,67	1,70
		1а	1,35	1,49	1,55		2а	1,45	1,61	1,721	
	Ф	1	1,21	1,30	1,41	1,50	2	1,33	1,46	1,56	1,73
		1а	1,22	1,39	1,48		2а	1,34	1,53	1,74	
	М	1	1,11	1,15	1,31	1,43	2	1,25	1,37	1,48	1,80
		1а	1,12	1,23	1,411		2а	1,26	1,55	1,72	

Х, С, Ф, М — типы темперамента, соответственно холерический, сангвинический, флегматический, меланхолический.

Таблица 2

Отношение суточного диуреза к выпитой жидкости в пробе Зимницкого и относительной плотности мочи у больных ГБ-II до лечения и через 6 и 12 месяцев эмпирической (1, 2) и целенаправленной (1а, 2а) АГТ

Месяцы АГТ			Высокотревожные				Низкотревожные				
			До АГТ	6	12	Здоровые		До АГТ	6	12	Здоровые
Отношение суточного диуреза к выпитой за сутки жидкости, % (в стационаре)	Х	1	69,9	73,6	79,8	89,0	2	78,1	86,0	92,5	97,9
		1а	70,2	80,0	88,4		2а	78,3	92,0	98,9	
	С	1	63,4	66,5	73,2	83,0	2	82,4	81,9	87,4	93,9
		1а	63,6	72,4	82,9		2а	82,6	87,5	94,5	
	Ф	1	52,8	67,0	67,8	75,3	2	63,3	70,9	79,2	92,5
		1а	53,0	52,4	72,7		2а	63,5	78,5	91,6	
	М	1	45,2	52,4	59,4	68,3	2	57,9	66,5	74,0	90,8
		1а	45,3	58,0	67,9		2а	58,0	79,1	90,5	
Относительная плотность мочи, г/см ³	Х	1	24,5	23,7	23,1	22,2	2	22,8	22,3	21,5	20,3
		1а	24,6	22,8	22,1		2а	22,9	21,7	20,5	
	С	1	23,4	22,9	22,4	21,2	2	22,0	21,8	20,9	19,7
		1а	23,5	21,8	21,3		2а	22,1	20,15	19,8	
	Ф	1	22,4	21,6	21,2	20,5	2	20,7	20,2	20,0	19,4
		1а	22,5	20,9	20,7		2а	20,8	19,9	19,3	
	М	1	21,5	21,0	20,2	19,4	2	19,9	19,5	19,1	18,5
		1а	21,4	20,65	19,3		2а	19,8	18,8	18,4	

Х, С, Ф, М — типы темперамента, соответственно холерический, сангвинический, флегматический, меланхолический.

патического отдела вегетативной нервной системы, при котором активность ГГНС (кортизол) выше, а РААС (альдостерон) ниже, чем на фоне активности парасимпатического отдела у пациентов флегматического и меланхолического типов. Вероятность задержки натрия и воды у последних (особенно у меланхоликов с высокой тревожностью) самая высокая. Однако у холериков и сангвини-

ков на фоне более низкого содержания альдостерона ниже потребление соли, осмотическое давление плазмы крови и уровень микроальбуминурии, но выше скорость клубочковой фильтрации, суточный диурез, доля выводимой с мочой жидкости. Можно предположить, что АГ у данных пациентов в большей степени обусловлена активностью симпатического отдела и в меньшей — повышением

объема циркулирующей крови. Соответственно, с учетом тех же показателей у флегматиков и меланхоликов можно предположить более высокие — объем циркулирующей крови и склонность к задержке жидкости. У пациентов с высокой тревожностью сдвиги более негативны, чем у лиц с низкой тревожностью. Вышесказанное позволяет определить пациентов флегматического и меланхолического типов как лиц высокого риска более тяжелого течения ГБ-II. Но целенаправленная на блокаду особенностей психосоматического статуса АГТ, в отличие от эмпирической, более эффективна, поскольку более выражено и на 6 месяцев раньше приближала значения изучаемых показателей к таковым у здоровых лиц соответствующего темперамента.

На наш взгляд, определение тревожности по тесту Спилбергера–Ханина и темперамента больного занимает 10–15 минут, но польза для врача и пациента в несколько раз выше затраченного времени в период приема больного. ■

Литература

1. *Ощепкова Е. В.* Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. 2009, № 2, с. 67–73.
2. *Погосова Г. В., Колтунов И. Е., Рославцева А. Н.* Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности // Кардиология. 2007, № 3, с. 79–85.
3. *Серов В. А., Горбунов В. И.* Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертензивной болезнью // Клини. мед. 2007, № 3, с. 65–68.
4. *Волков В. С., Нилова С. А., Поселюгина О. Б.* О соотношении повышенного потребления поваренной соли и изменений суточного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2008, № 1, с. 71–72.
5. *Горбунов В. М., Смирнова М. И., Андреева Г. Ф.* и др. Распространенность и предикторы неэффективности лечения артериальной гипертензии при использовании различных антигипертензивных препаратов // Кардиология. 2009, № 2, с. 32–37.
6. *Погосова Г. В.* Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // Кардиология. 2007, № 2, с. 65–72.
7. *Маколкин В. И.* Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Кардиология. 2006, № 2, с. 83–85.
8. Профилактика, диагностика первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Клини. фарм. и терап. 2000, № 9, с. 5–30.
9. *Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л.* Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991. С. 39–84.
10. *Кишкун А. А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: Гэотар, 2007.
11. *Шило В. Ю.* Хроническая почечная недостаточность: что должен знать врач общей практики // Росс. мед. журн. 2004, № 4, с. 41.
12. *Столяренко Л. Д.* Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. С. 440.
13. *Ханин Ю. Л.* Исследование тревоги в спорте // Вопросы психол. 1978, № 6, с. 94–106.
14. *Ахметжанов Э. Р.* Шкала депрессии. Психол. тесты. М.: Лист, 1996. С. 11–13.
15. *Усенко А. Г.* Особенности психосоматического статуса у больных артериальной гипертензией, профилактика осложнений и оптимизация лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2007. 29 с.
16. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией».

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2012

8-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА

3–4 февраля

Москва, ул. Пречистенка, д. 16, Центральный дом ученых РАН Paininfo

Тел.: (495) 669-14-05

E-mail: vc@paininfo.ru www.vein.paininfo.ru

VI-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ГАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ «СПЕШИТЕ ДЕЛАТЬ ДОБРО...»

11 февраля, Москва ул. Павловская, 25, Кафедра терапии

Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Тел.: +7(495) 952-73-77; +7(903) 763-13-97

E-mail: n_bylova@mail.ru www.haasrecital.ucoz.ru

XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ», II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР, I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб., 12,

Центр международной торговли, 4-й подъезд

Тел.: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65

www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2012»

25–27 февраля, Москва, Краснопресненская наб., 12,

Центр международной торговли, 4-й подъезд

Тел.: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65

www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

МАРТ

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ:

ОТ А. Л. МЯСНИКОВА ДО НАШИХ ДНЕЙ»

VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

5–7 марта, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а, Российский

кардиологический научно-производственный комплекс www.gipertonik.ru, www.cardioweb.ru

VII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XVI ВСЕРОССИЙСКОЙ) ПИРГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

15 марта, Москва, ул. Островитянова д.1., Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

www.pirogovka.rsmu.ru

АПРЕЛЬ

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)

Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»

Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09

Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

МАЙ

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2012»

14-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

14–16 мая, Санкт-Петербург, конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота» (Московский пр., 97а, ст. м. «Московские Ворота»)

www.gastroforum.ru, www.gastroenterology.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора
И. М. Воронцова ФПК И ПП на 2012 год**

Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

Зав. кафедрой д. м. н., профессор (812) 295-14-04
Новик Геннадий Айзикович

Бюджетные циклы
(всего ставок – 5,5)

№	Наименование циклов	Слушатели	Вид обучения	Дата проведения	Продолжительность (мес)
1.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	10.01–04.02	1
2.	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	10.01–05.05	4
3.	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	10.01–05.05	4
4.	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	23.01–29.04 (прерывистый)	1
5.	Ревматология	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	20.02–17.03	1
6.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	26.03–21.04	1
7.	Педиатрия	Педиатры	ОУ-серт	14.05–23.06	1,5
8.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	10.09–06.10	1
9.	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	10.09–28.12	4
10.	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	10.09–28.12	4
11.	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	17.09–27.12 (прерывистый)	1
12.	Ревматология	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	08.10–03.11	1
13.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	19.11–15.12	1
14.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	10.01–14.02	1
15.	Нефрология	Педиатры	ПП	10.01–05.05	4
16.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	20.02–17.03.	1
17.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	10.05–06.06	1
18.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	10.09–06.10	1
19.	Нефрология	Педиатры	ПП	10.09–28.12	4
20.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	08.10–03.11	1
21.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	19.11–15.12	1

Примечание: ПП — профессиональная переподготовка; ОУ — общее усовершенствование.

А

Аллергология

Акустический (бронхофонографический) контроль качества лечения больных бронхиальной астмой/ А. А. Гусейнов. № 2. С. 89.

Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача/ В. А. Ревякина. № 4. С. 13.

Влияние флутиказона пропионата на глазные симптомы у больных с пыльцевыми аллергическими риноконъюнктивитами/ Н. Г. Астафьева, И. А. Перфилова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова. № 10. С. 79.

Исследование эффективности комплексной терапии беклометазоном и флутиказоном бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом/ В. Т. Бурлачук, Е. В. Токмачев, Л. М. Вахтина, А. В. Будневский. № 4. С. 93.

Коррекция системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом/ Б. А. Шапов, Т. Г. Маланчева. № 4. С. 80.

Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. № 4. С. 6.

Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините/ И. В. Озерская, Н. А. Геппе, У. С. Малявина. № 9. С. 17.

Обзор антигистаминных средств первого и второго поколений, рациональный подход к использованию в клинической практике/ О. Б. Полоссянц. № 7. С. 66.

Опыт применения энтеросорбентов в комплексном лечении атопического дерматита у детей/ В. А. Ревякина. № 4. С. 50.

Особенности применения витаминно-минеральных комплексов при аллергических заболеваниях у детей/ В. А. Ревякина. № 1. С. 84.

Пищевая аллергия у детей раннего возраста/ Г. А. Новик. № 4. С. 54.

Б

Бронхопульмонология

Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодуляторов топического и системного действия при хроническом простом бронхите и хронической обструктивной болезни легких/ Е. И. Алтынбаева, С. Н. Теплова, Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова, А. Н. Егоров. № 9. С. 86.

Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей/ Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Я. В. Логиновская, Б. Ц. Батожагалова, Л. А. Козлова. № 11. С. 107.

Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения/ М. В. Вершинина, С. Е. Говорова, Г. И. Нечаева, И. А. Ратынская. № 9. С. 14.

Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей/ А. А. Зайцев, Т. В. Пучина, И. Ц. Кулагина. № 9. С. 9.

Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое, проспективное, несравнительное исследование/ И. А. Гучев, Е. М. Сафонова, А. Н. Цой. № 1. С. 86.

Г

Гастроэнтерология. Гепатология

Алгоритм ведения пациентов с желчно-каменной болезнью/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Р. Н. Богданов. № 2. С. 22.

Вакцинация против гепатита В пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени и хроническими вирусными гепатитами/ В. П. Афиногенова, М. П. Костинов. № 2. С. 66.

Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ И. В. Маев, П. А. Белый, Е. Г. Лебедева. № 7. С. 93.

Влияние полисахаридов на внутрикишечный метаболизм: физиологические аспекты и возможности клинического применения/ М. Л. Бабаян. № 6. С. 92.

Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия?/ М. А. Ливзан, С. И. Мозговой, А. В. Кононов. № 7. С. 7.

Гастроинтестинальные проявления у лиц с дисплазией соединительной ткани, ассоциированные с синдромом вегетативной дисфункции/ Е. А. Лялюкова, О. В. Дрокина, А. А. Семенкин, Т. И. Иванова, И. Д. Анайко, И. В. Друк. № 4. С. 46.

Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения/ Л. В. Винокурова, О. И. Березина, В. Н. Дроздов, А. В. Петраков, Т. В. Нилова. № 2. С. 39.

Желчно-каменная болезнь в XXI веке: что нового?/ Е. И. Вовк. № 2. С. 58.

Использование пробиотиков в клинической практике/ Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Н. А. Агафонова, А. В. Ковтун, И. В. Васильев, А. С. Прянишникова. № 10. С. 74.

К вопросу о панкреатите/ П. Л. Щербаков. № 7. С. 20.

Клиническое наблюдение пациентки с гастропарезом и дисплазией соединительной ткани/ Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан. № 2. С. 44.

Клиническое наблюдение пациентки с хроническим резистентным запором/ М. А. Ливзан. № 11. С. 61.

Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение/ Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, Б. И. Обуховский, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, Л. П. Краснолובה. № 2. С. 16.

Микробиологические аспекты в лечении запоров/ В. И. Пилипенко, Д. А. Теплюк, А. К. Шаховская, В. А. Исаков. № 6. С. 77.

О методах диагностики и консервативного лечения анаректальных заболеваний/ Г. А. Григорьева, С. В. Голышева. № 4. С. 66.

Особенности терапии функционального панкреатического расстройства сфинктера Одди у пациентов с жировой болезнью печени на фоне алиментарной формы ожирения/ В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук, О. И. Ефимов. № 7. С. 87.

Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника/ Н. А. Агафонова, Э. П. Яковенко, А. С. Прянишникова, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов. № 7. С. 10.

Перспективы терапии болевой формы синдрома раздраженного кишечника/ В. Б. Гриневич, В. Ю. Голофеевский, Е. И. Сас, Н. Н. Щербина, А. И. Орос. № 2. С. 108.

Преимущества невоссасывающихся антацидов/ Д. С. Бордин. № 2. С. 50.

Пробиотики в питании: от рождения и старше/ А. А. Плоскирева, А. А. Горелов. № 2. С. 36.

Результаты комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии/ Б. Н. Жуков, А. А. Сухобоков. № 3. С. 84.

Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела/ Г. Я. Хисматуллина, Л. В. Волевач, Г. А. Хакамова, М. А. Быченкова. № 7. С. 83.

Трудноразрешимые гастродуоденальные язвы/ О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский. № 7. С. 25.

Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника/ М. Ф. Осипенко, С. И. Холин, А. Н. Рыжичкина. № 2. С. 30.

Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчно-каменной болезнью и холестерозом желчного пузыря/ В. П. Гаценко, Е. Р. Атькова, Р. А. Иванченкова. № 7. С. 15.

Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки/ Д. И. Абдулганиева. № 10. С. 91.

Гинекология

Возможности применения интерферона в лечении беременных с изменениями шейки матки вирусного генеза/ И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, И. А. Куликов. № 11. С. 96.

Диагностические критерии различных патологических состояний картины фазы своротки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией/ А. Ю. Скобеников, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, А. И. Сергеев. № 7. С. 62.

Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в общесоматической практике/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. В. Козлова, М. А. Фельдман. № 11. С. 17.

Клинико-психопатологические особенности и терапия оргазмических дисфункций у женщин/ В. И. Шигапова, М. И. Ягубов. № 3. С. 38.

Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с синдромом поликистозных яичников/ Е. И. Манухина, М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. Б. Студеная. № 3. С. 55.

Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека/ А. М. Соловьев, И. Н. Анискова. № 11. С. 13.

Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии/ Ч. К. Мустафин. № 11. С. 32.

Местные иммуномодуляторы в терапии сочетанных воспалительных заболеваний гениталий и нижних мочевых путей, осложненных синдромом хронической тазовой боли у женщин/ А. И. Неймарк, Н. В. Шелковникова, Т. С. Таранина, В. В. Шаратов, М. В. Раздорская. № 11. С. 99.

Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом/ Е. И. Соколов, И. Б. Манухин, А. А. Мочалов, О. Б. Невзоров. № 3. С. 43.

Основные направления патогенетической терапии мастопатий/ Н. И. Рожкова, В. П. Сметник, Е. В. Меских. № 3. С. 33.

Особенности диагностики и лечения токсоплазмоза у беременных/ Ф. К. Дзуцева, Г. Ю. Никитина, Ю. В. Борисенко, Л. П. Иванова, С. Х. Зембатова. № 11. С. 24.

Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов/ Л. В. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, Е. В. Корнеева. № 7. С. 56.

Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска/ А. Э. Каспарова, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. И. Мордовина, Л. А. Сус. № 11. С. 8.

Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства/ В. Н. Кузьмин. № 3. С. 50.

Фотодинамическая терапия как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы/ О. В. Макаров, А. З. Хашукова, О. Б. Отдельнова, Е. С. Купеева. № 11. С. 28.

Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин/ О. В. Макаров, А. З. Хашукова, А. В. Зайцев, Е. А. Цомаева. № 11. С. 36.

Д

Дерматовенерология

Васкулиты кожи/ И. Б. Мерцалова. № 5. С. 36.

Гиперпигментация: современные возможности терапии и профилактики/ Е. И. Касихина. № 6. С. 73.

Инфекционные осложнения атопического дерматита/ А. С. Бишарова, И. Н. Сормолотова. № 5. С. 48.

Ксероз кожи. Часть 1: патогенез/ Ю. А. Галлямова, О. А. Барина. № 9. С. 79.

Ксероз кожи. Часть 2: лечение/ Ю. А. Галлямова, О. А. Барина. № 10. С. 9.

Новые возможности в лечении гиперпигментаций/ О. Ю. Олисова. № 5. С. 39.

Общие подходы к терапии экземы в практике врача-интерниста/ А. А. Данилова. № 8. С. 94.

Опоясывающий лишай/ И. М. Шаков. № 10. С. 14.

Особенности клинических проявлений и терапия больных пустулезным псориазом/ И. А. Чистякова, Е. А. Соснина. № 10. С. 18.

Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика/ Е. И. Касихина. № 10. С. 6.

Последние тренды в лечении псориаза/ Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова. № 5. С. 42.

Синдром Роуэлла в практике дерматолога/ Ю. А. Галлямова. № 10. С. 22.

Современные представления о демодекозе/ И. В. Верхогляд. № 5. С. 34.

Терапевтические возможности 1% крема пенцикловира при купировании обострений простого герпеса различных локализаций/ А. А. Халдин, Л. А. Шестакова, Д. В. Игнатьев. № 3. С. 75.

Хламидиозы/ Н. И. Брико. № 10. С. 26.

И

Иммунология

Интерферон альфа-2 в комплексной иммунотерапии хронического упорно-рецидивирующего орофациального герпеса/ И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Л. В. Ломтатидзе, Л. Н. Кокова. № 4. С. 22.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В/ И. А. Москвская, Г. Е. Холодняк, Н. В. Рыбакова, Р. С. Трифонова, В. В. Малиновская. № 2. С. 101.

Амебиаз/ Н. Х. Сафиуллина, Н. Д. Юшук, Г. К. Аликеева, Е. В. Кухтевич. № 10. С. 44.

Вакцинация — решающая мера профилактики гриппа/ Н. И. Брико. № 8. С. 90.

Внесезонные ОРВИ — лечение и профилактика/ М. А. Рябова. № 8. С. 98.

Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С/ О. О. Знойко, Е. В. Пыпкина, Е. А. Климова, К. Р. Дудина, А. Н. Козина, Д. Д. Абрамов, Т. В. Петрова, Н. П. Блохина, Н. Д. Юшук. № 10. С. 39.

Возможности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении урогенитальной инфекции у беременных/ О. В. Салафет. № 3. С. 93.

Грипп: история, клиника, патогенез/ М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов. № 10. С. 33.

Иммунокомпетентные клетки как мишень для терапии хронического гепатита С/ Е. В. Шмельова, Н. Д. Юшук, О. Ф. Ерёмкина, И. П. Балмасова, Е. С. Малова, О. С. Нагаева. № 4. С. 62.

Клиническая эффективность энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей/ Т. В. Гирёва. № 6. С. 90.

Корь/ Г. К. Аликеева, Н. Д. Юшук, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова, Н. Х. Сафиуллина, Е. В. Кухтевич. № 6. С. 82.

Применение ибупрофена (суппозитории ректальные) в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста/ В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Н. В. Павлова, Н. Б. Нуриддинова, З. Л. Сертакова. № 6. С. 103.

Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины/ В. И. Петров, С. В. Недогада, И. А. Ленева. № 1. С. 71.

Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций/ А. К. Токмалаев. № 5. С. 69.

Профилактика гриппа и ОРВИ у детей/ Ф. С. Харламова, О. В. Кладова, Э. М. Сергеева, Т. П. Легкова, В. Ф. Учайкин, А. А. Знаменская, В. Л. Фомина. № 6. С. 108.

Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых/ И. В. Шестакова, Н. Д. Юшук. № 2. С. 98.

Сравнительный анализ цитокинового статуса при аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекциях/ Ю. А. Климова, А. К. Токмалаев, И. П. Балмасова. № 9. С. 92.

Холера/ Г. К. Аликеева, Н. Д. Юшук, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова. № 10. С. 50.

Холера/ Г. К. Аликеева, Н. Д. Юшук, Н. Х. Сафиуллина, А. В. Сундуков, Г. М. Кожевникова (окончание). № 11. С. 78.

Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа/ О. И. Киселев, Т. В. Сологуб, М. Г. Романцов. № 2. С. 92.

К

Кардиология

Влияние хронической сердечной недостаточности на здоровье полости рта/ И. В. Вашурин, В. Д. Вагнер, К. Г. Гуревич. № 2. С. 5.

Индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств при метаболическом синдроме: влияние на адипокины, маркеры эндотелиальной дисфункции и системного воспаления/ Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина, С. Д. Ошорова. № 2. С. 11.

Индивидуальный подход к выбору ингибитора фермента фосфодиэстеразы 5-го типа в отношении сердечно-сосудистой безопасности/ Л. О. Ворслов, А. М. Фомин, С. Ю. Калинин. № 1. С. 64.

Особенности терапии больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска/ В. И. Маколкин. № 2. С. 8.

Острый коронарный синдром, патофизиология и лечение/ А. М. Шилов. № 7. С. 44.

Препарат люцерны как антиатеросклеротическое средство для лечения сердечно-сосудистой патологии/ А. В. Погожева, Н. В. Аныкина, Т. Г. Давыдова. № 5. С. 90.

Современное состояние проблемы профилактики декомпрессионной болезни/ А. Ю. Шитов. № 11. С. 70.

Современные аспекты амбулаторного лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности/ А. Г. Багдасарян. № 10. С. 88.

Целесообразность назначения статинов больным с артериальной гипертензией/ В. И. Маколкин. № 11. С. 64.

Л

ЛОР-заболевания

Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки/ В. В. Вишняков. № 9. С. 6.

Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита/ Е. В. Носуля. № 9. С. 25.

Нормализация слизистой оболочки полости носа как медико-социальная проблема/ Н. Э. Бойкова. № 8. С. 103.

Острый фарингит/ О. В. Зайцева. № 8. С. 114.

Применение комбинации промываний солевым раствором с назальным аспиратором по сравнению с промываниями солевым раствором для профилактики рецидивов вирусного ринита и возникновения сопутствующих осложнений ОРВИ/ G. Montanari, F. Ceschin, S. Masotti, F. Bravi, B. Chinae, G. Quartarone. № 11. С. 102.

Респираторные фторхинолоны в комплексном лечении больных с коморбидным обострением бактериального риносинусита и хронической обструктивной болезнью легких/ А. Ю. Овчинников, Г. Е. Дженжера. № 9. С. 22.

Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы/ И. В. Андреева, О. У. Стецюк, О. А. Егорова. № 5. С. 63.

Н

Нутрициология

Еще раз к вопросу о пробиотиках/ Ю. В. Ерпулёва. № 6. С. 70.

К вопросу о роли пробиотических продуктов в профилактике заболеваний и сохранении здоровья человека/ Д. В. Усенко. № 7. С. 74.

Нарушения питания у детей раннего возраста/ В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребенко. № 1. С. 36.

Опыт применения продуктов клинического питания с целью коррекции нутритивного статуса у детей, больных муковисцидозом/ Л. И. Мозжухина, Е. Н. Кузина, Г. А. Кондратьева. № 2. С. 105.

Особенности вскармливания новорожденных в условиях неонатологического стационара. Практика применения адаптированной молочной смеси/ И. В. Орловская. № 3. С. 90.

Оценка клинической эффективности молочной адаптированной смеси и анализ состояния здоровья детей, находящихся на различных видах вскармливания/ О. В. Осипенко, И. В. Вахлова. № 6. С. 86.

Современные представления о составе адаптированных молочных смесей и перспективах их совершенствования/ И. Я. Конь, Т. В. Абрамова, Л. С. Коновалова. № 8. С. 28.

Сухие адаптированные смеси — эффективный способ искусственного или смешанного питания новорожденных детей первых месяцев жизни/ А. А. Афонин, А. В. Шокарев, К. И. Лазарева. № 6. С. 96.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста: роль диетотерапии/ Т. Э. Боровик, В. А. Скворцова, Г. В. Яцык, Н. Г. Звонкова, С. Г. Грибакин. № 6. С. 66.

Эффективность применения молочной смеси у детей первого полугодия жизни/ А. И. Хавкин, Е. С. Кешишан, О. Н. Комарова, Е. Ю. Демкина. № 1. С. 80.

П

Педиатрия

Анализ наиболее распространенных проблем в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма сердца в сети первичной медицинской помощи/ М. А. Школьников, М. С. Харлап, С. А. Арефьева, И. В. Абдулатипова, Г. Г. Осокина. № 9. С. 67.

Артериальная гипертензия у ребенка с фибромускулярной дисплазией, первично трактовавшейся как неспецифический аортоартериит. Клиническое наблюдение/ Г. А. Лыскина, Ю. О. Костина, Е. В. Успенская, Г. М. Рабиева, А. Б. Степаненко. № 1. С. 69.

Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезней/ А. С. Агафонов, В. А. Ревякина. № 1. С. 8.

Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей/ Г. А. Новик, А. Ю. Петруничев, И. В. Макарова. № 2. С. 79.

Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств/ С. Карраро, С. Занконато, Е. Баральди. № 6. С. 24.

Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года)/ П. Л. Щербаков, А. П. Щербаков. № 6. С. 46.

Влияние комбинированных препаратов фенилэфрина на содержание назального оксида азота у детей с бронхиальной астмой/ Т. И. Елисеева, С. В. Красильникова, В. В. Калиновский. № 11. С. 92.

Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря/ С. Н. Зоркин, О. И. Маслова, С. В. Артюхина, С. А. Борисова. № 1. С. 61.

Возможности ранней иммунокоррекции бронхообструктивных состояний у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом/ Ю. Б. Белан, М. В. Старикович, Л. А. Безрукова. № 6. С. 12.

Выбор рациональных методов терапии острых инфекционных ринитов у детей с аллергоанамнезом/ Е. П. Карпова, М. В. Соколова. № 4. С. 88.

Дефицит железа и его отрицательное влияние на развитие детей раннего возраста. Диетологические возможности постнатальной коррекции дефицита железа/ Н. М. Богданова, Е. М. Булатова, Т. В. Габруская, А. В. Верхохосова. № 8. С. 38.

Диспансерное наблюдение за детьми с имплантированными электрокардиостимуляторами/ Е. С. Васичкина, Т. К. Кручина, О. Л. Гордеев, Г. А. Новик, Д. Ф. Егоров. № 6. С. 8.

Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции/ А. П. Скоромец, И. Л. Семичова, И. А. Крюкова, Т. В. Фомина, М. В. Шумилина. № 5. С. 53.

Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями/ Н. А. Красавина, А. Н. Биянов, С. Е. Старцева. № 9. С. 83.

Использование электроимпульсной терапии в лечении детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы/ Е. А. Братова, В. В. Кирьянова, В. А. Александрова. № 8. С. 32.

К вопросу о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей, коррекция терапии/ О. В. Федорова, Э. Н. Федупова, О. А. Тутина, Л. В. Коркоташвили. № 2. С. 74.

Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов/ Т. А. Сидорова, В. П. Алфёров, Ф. П. Романюк, А. В. Орлов. № 10. С. 69.

Клинико-лабораторная характеристика персистирующих инфекций хламидийной и микоплазменной этиологии у детей/ Ф. Н. Рябчук, З. И. Пирогова. № 1. С. 42.

Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпесвирусной инфекции у детей/ Ф. Н. Рябчук, З. И. Пирогова. № 8. С. 62.

Клиническая динамика ювенильного ревматоидного артрита у детей/ Е. Ю. Емельянич, А. Б. Салмина, А. К. Михайлова, Е. П. Кириллова, Л. Н. Анциферова, Е. А. Аникина. № 3. С. 71.

Клинические варианты и частота возникновения суправентрикулярных тахикардий у детей/ Т. К. Кручина, Г. А. Новик, Д. Ф. Егоров. № 10. С. 64.

Клинические и рентгенологические проявления оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии у детей/ Т. В. Рябова, Н. А. Геппе, Г. В. Михалева, И. Г. Сермягина. № 1. С. 31.

Кожно-геморрагический синдром как осложнение пульс-терапии метилпреднизолоном у ребенка с ювенильным ревматоидным артритом/ О. Г. Суховьева, Е. С. Жолобова, О. С. Розвадовская. № 4. С. 41.

Коклюш у детей/ Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, В. А. Васюнин. № 10. С. 55.

Лактазная недостаточность и нейродиспепсия/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунжуаева, В. И. Шелковский, Т. Э. Боровик, Л. А. Пак. № 1. С. 28.

Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей/ Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, О. В. Кладова, В. Л. Фомина, А. А. Знаменская, Л. Я. Фетисова. № 1. С. 13.

Механизмы развития и поддержания трепетания и фибрилляции предсердий в детском возрасте/ М. А. Школьников, Е. П. Дикевич, Е. К. Ерастова. № 7. С. 50.

Многочисленная острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов/ М. С. Савенкова. № 3. С. 58.

Моно- и микст-варианты ротавирусной инфекции у детей. Особенности катамнеза/ Ю. Б. Белан, Н. А. Полянская. № 8. С. 75.

Неоднозначные ответы на простые вопросы о хроническом гастродуодените у детей/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина. № 8. С. 57.

Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунжуаева, В. И. Шелковский, Л. А. Пак. № 11. С. 82.

Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца/ В. П. Вавилова, О. С. Чернюк, Т. А. Караульнова, Н. И. Тарасов. № 6. С. 99.

Новые формы амоксициллин/ клавуланата: место в педиатрической практике/ Н. А. Геппе, И. А. Дронов. № 6. С. 59.

Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей/ И. К. Волков, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, И. А. Дронов, Ф. И. Кирдаков. № 1. С. 50.

Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей/ В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, М. Д. Субботина. № 8. С. 107.

Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике — проблема и пути решения/ Е. И. Краснова, С. О. Кретьен, А. В. Васюнин. № 8. С. 68.

Панкреатическая недостаточность у детей/ П. Л. Щербаков, А. С. Потапов. № 8. С. 46.

Перинатальная патология мозга и ее неврологические последствия: СДВГ и эпилепсия/ Е. А. Морозова. № 5. С. 58.

Персонализированная медицина в педиатрии: перспективы и реалии/ Е. Ю. Радциг. № 10. С. 61.

Применение диметилдене малеата при различных зудящих заболеваниях кожи в детском возрасте/ Е. Тёрёк, М. Катона. № 4. С. 86.

Применение новых синбиотиков в педиатрической практике/ Л. В. Феклисова. № 9. С. 76.

Повреждение почек при инфекциях в педиатрической практике/ С. А. Лоскутова, Е. И. Краснова, С. В. Данченко. № 6. С. 16.

Подходы к лечению ринитов у детей-атопиков (выбор топических антигистаминных средств в педиатрической практике)/ В. А. Ревякина. № 9. С. 73.

Рациональная терапия ОРЗ/ В. К. Таточенко. № 8. С. 52.

Системная фармакотерапия тяжелых форм атопического дерматита у детей и подростков/ А. В. Кудрявцева. № 4. С. 16.

Современное понимание функциональной диспепсии/ С. В. Бельмер. № 6. С. 30.

Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей/ Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева, Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, Н. А. Коровина, Х. И. Курбанова, В. В. Малиновская, Т. С. Гусева, О. В. Паршина. № 8. С. 116.

Современные методы лечения ночного энуреза в детской и общей неврологии/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунжуаева, В. И. Шелковский, Л. А. Пак. № 6. С. 41.

Современный подход к укреплению иммунного ответа в раннем детском возрасте/ О. А. Данилюк. № 6. С. 36.

Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей/ С. В. Бельмер, Л. В. Бубнова, В. А. Калинин, Ю. Г. Мухина. № 2. С. 69.

Состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме у детей/ Е. И. Алешина, М. М. Гурова, В. П. Новикова, М. Ю. Комиссарова, Е. А. Усыченко. № 7. С. 71.

Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. № 1. С. 21.

Установление контакта между матерью и ребенком при грудном, смешанном и искусственном вскармливании/ М. В. Гмошинская. № 8. С. 35.

Хроническая обструктивная болезнь легких — взгляд педиатра/ И. К. Волков. № 8. С. 78.

Чувствительность микробиоты кишечника к бактериофагам и пробиотикам у детей с заболеваниями органов пищеварения/ Ф. Н. Рябчук, М. А. Суворова. № 6. С. 21.

Энтеросорбция — эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей/ А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова. № 3. С. 65.

Эффективность применения витаминно-минерального комплекса у часто и длительно болеющих детей/ Е. Ю. Егорова, А. А. Балдаев, Т. Р. Гришина, А. Ю. Волков, И. Ю. Торшин, О. А. Громова. № 8. С. 110.

Эхографические характеристики поражений щитовидной железы у детей Астраханской области/ Н. Ю. Отто, Г. Р. Сагитова. № 11. С. 74.

Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. Часть 1/ Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова. № 8. С. 84.

Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. Часть 2. Алгоритм биологической терапии юношеского артрита/ Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова. № 9. С. 60.

Психоневрология

Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Н. Комаровский. № 9. С. 36.

Взаимосвязь психоэмоциональных и эректильной дисфункций у мужчин, подвергшихся коронарному шунтированию/ С. А. Помешкина, Е. В. Помешкин, А. И. Неймарк, Е. В. Тавлуева, О. Л. Барбараш. № 9. С. 32.

Клинико-фармакологические аспекты терапии болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата/ Е. В. Ших. № 4. С. 72.

Лечение urgentных алкоголь-ассоциированных состояний и клинических синдромов, сопряженных с употреблением этанола/ А. Л. Вёрткин, В. Г. Москвичев, А. С. Скотников. № 9. С. 50.

Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне/ М. Г. Полуэктов. № 5. С. 10.

Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль/ Е. Г. Филатова. № 5. С. 24.

Опыт применения анксиолитического средства у кардиологических больных в условиях психосоматического отделения/ Г. А. Иванова, В. И. Курпатов, В. В. Рунова, Д. Н. Скворцов. № 5. С. 94.

Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема/ И. Н. Брега, А. В. Адоньева, Б. М. Доронин, П. Г. Сысоятин, Н. Г. Воропай. № 5. С. 16.

Роль нейротрофической в терапии гипертонической энцефалопатии/ В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Е. А. Бручкус, М. К. Зинакова, С. В. Щенникова. № 9. С. 28.

Современный подход к лечению тригеминальной невралгии/ С. А. Гордеев, Л. Г. Турбина, А. А. Зусьман. № 5. С. 5.

Стресс и антистрессовая терапия/ О. В. Воробьева, И. В. Рябоконь. № 5. С. 85.

Стресс и сон/ С. П. Маркин. № 9. С. 43.

Табакокурение и наркопотребление как формы аддиктивного поведения студентов-медиков/ И. В. Андриященко, Е. В. Малинина. № 10. С. 84.

Фенилкетонурия у детей и ее лечение/ В. М. Студеникин, Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева. № 9. С. 55.

Цитиколин в коррекции сосудистых когнитивных нарушений и профилактике сосудистой деменции после инсульта. Обзор международных многоцентровых исследований/ М. В. Путилина. № 11. С. 66.

Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств/ Н. Д. Кибрик, М. И. Ягубов, И. Ю. Кан. № 5. С. 28.

Р

Ревматология

Анализ ответа на базисную противовоспалительную терапию при раннем ревматоидном артрите и возможности дифференцированного подхода к выбору препаратов (результаты трехлетнего наблюдения)/ Г. А. Хачкинаев, И. О. Соколов, И. Е. Лысенко, О. И. Нахрацкая. № 7. С. 79.

Двойное слепое исследование применения геля диклофенака дитиламина 1,16% по сравнению с обычным гелем при проведении сеансов ультразвуковой терапии для лечения болезненных травматических и ревматических состояний локализованной формы/ Т. Эль-Хадиди, А. Эль-Гарф. № 4. С. 75.

Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом/ Е. С. Жолобова, С. Н. Чебышева, Н. А. Геппе, В. Я. Ельшиевич, О. С. Розвадовская, Г. В. Михалева, А. А. Мелешкина. № 4. С. 83.

Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата/ Н. В. Чичасова. № 4. С. 26.

Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит/ С. И. Овчаренко, И. С. Щендрин, М. П. Троицкая. № 7. С. 29.

Ревматическая полимиалгия: сложности диагностики/ С. И. Овчаренко, И. С. Щендрин, М. П. Троицкая. № 4. С. 33.

Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите/ Е. С. Филатова, В. В. Алексеев, Ш. Ф. Эрдес. № 4. С. 37.

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, Ю. В. Терещенко, М. В. Вершинина, И. В. Друк. № 4. С. 34.

У

Уронефрология

Болезнь Берже/ И. Б. Колина. № 8. С. 24.

Исследование качества жизни больных на лечении программным гемодиализом и перитонеальным диализом/ М. И. Крылова, В. М. Ермоленко, Е. В. Шутов, А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова. № 1. С. 57.

Мочекислый диатез — всегда ли это проявление нарушенного пуринового обмена?/ А. М. Ривкин. № 8. С. 14.

Причины и патогенез резистентности к эритропоэз-стимулирующим препаратам при нефрогенной анемии/ Г. В. Волгина, Е. В. Ловчинский. № 8. С. 8.

Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы/ Н. А. Михайлова. № 2. С. 82.

Современные принципы лечения и профилактики катетерассоциированных инфекций мочевых путей у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания/ С. В. Попов. № 8. С. 18.

Функция и выживаемость почечного трансплантата у детей с хроническим гломерулонефритом/ Е. А. Молчанова, А. В. Малкоч, Е. В. Неудухин. № 1. С. 54.

Э

Эндокринология

Вкусовое восприятие у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы)/ Д. А. Кахраманова, А. Л. Давыдов, В. А. Ольхин. № 3. С. 16.

Влияние помповой инсулинотерапии на показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Н. В. Болотова, О. В. Компаниец, И. В. Винярская, Н. Ю. Филина, Н. В. Николаева. № 5. С. 75.

Кальцимиметики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза/ Г. В. Волгина, О. В. Балкарова, В. С. Штандель, Е. В. Ловчинский. № 3. С. 79.

Лечение болевой формы диабетической полинейропатии/ С. А. Гордеев, Л. Г. Турбина, А. А. Зусьман. № 3. С. 12.

Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца/ И. В. Друк. № 5. С. 79.

Метформин и препараты сульфаниламочевин: брак по расчету/ А. Н. Александров. № 11. С. 58.

Метформин пролонгированного действия — новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа/ О. М. Смирнова. № 3. С. 6.

Обоснованность применения фазеоламина у больных ожирением или при избыточной массе тела/ Е. В. Доскина. № 11. С. 42.

Опыт применения вилдаглиптина у коморбидных больных сахарным диабетом 2-го типа/ А. Л. Верткин, А. Ю. Магомедова, А. С. Скотников. № 11. С. 45.

Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа/ И. А. Моргун, Н. А. Петунина, Л. В. Недосугова, Е. М. Клебанова. № 3. С. 87.

Проблемы комбинированной терапии у больных сахарным диабетом и сердечной недостаточностью: гипогликемии/ А. Н. Александров, И. И. Чукаева, О. А. Шацкая, С. С. Кухаренко, Е. Н. Дроздова, М. Н. Ядрихинская. № 7. С. 38.

Роль дофаминамиметиков в лечении и профилактике рецидивов аденомы гипофиза/ А. С. Скотников, М. А. Фельдман. № 3. С. 21.

Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином: клинический опыт, данные исследований и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа/ Н. А. Петунина. № 3. С. 27.

Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа/ А. В. Древал, Ю. А. Ковалева, Е. Г. Старостина. № 11. С. 50.

Фармакоэкономическая модель помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Е. Г. Михайлова. № 11. С. 38.

Эффективность и переносимость препарата таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, Е. А. Ряполова. № 11. С. 87.



Возник вопрос о подавлении лактации?

**Достинекс® – всего 2 таблетки на курс
быстро и эффективно подавляют лактацию у большинства женщин¹**

Достинекс® (каберголин) таблетки.

Состав: каберголин 0,5 мг, по 2 или по 8 таблеток в упаковке. **Фармакологические свойства:** каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. **Показания к применению:** предотвращение физиологической лактации после родов, подавление уже установившейся послеродовой лактации, лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия, синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи, детский возраст (до 16 лет), т.к. безопасность и эффективность препарата у детей не установлена. **Побочные действия:** наиболее часто встречаются такие побочные эффекты, как снижение АД в течение первых 3-4 дней после родов, головокружение, головная боль, тошнота, рвота. Побочные явления носят транзиторный характер, а по тяжести являются нетяжелыми или среднетяжелыми. **С осторожностью назначать при:** артериальной гипертензии, развившейся на фоне беременности; тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме Рейно; пептической язве, желудочно-кишечных кровотечениях; тяжелой печеночной недостаточности; тяжелых психотических или когнитивных нарушениях (в т.ч. в анамнезе); симптомах нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений (в т.ч. в анамнезе); одновременном применении с препаратами, оказывающими гипотензивное действие.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией по медицинскому применению.

На правах рекламы.

Список литературы:

1. Доскин В.А., Лещенко М.В. и соавт. Карманный справочник участкового педиатра. Изд-во Литтерра, 2010 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс № П N013905/01 от 19.11.2007



DOS-11-24

Humana

Детское питание из Германии



... С омега-3 и омега-6 жирными кислотами



... С пребиотиками



... С нуклеотидами



... Из BIO-молока



Expert

Новая формула. Экспертный подход.

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание.

Информация для медицинских работников.

Humana Expert 2 – с 6 до 12 мес, Humana Expert 3 – от 1 года до 3 лет



Горячая линия (звонок по России бесплатный): 8-800-200-22-29; www.humana.ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России: +7 (495) 933-15-55; www.oltri.ru