

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2013

Симпозиум**ПЕДИАТРИЯ****Коллоквиум****УРОНЕФРОЛОГИЯ**

- Острый и рецидивирующий обструктивный бронхит • Глютеновая энтеропатия
- Эпидемиология целиакии • Детские молочные смеси • Хроническая патология носоглотки у детей • Диета при головной боли • Туберкулез
- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс • Липокалин-2 • Дистанционная литотрипсия

Актуальная тема

- ОРВИ • Диагностика заболеваний молочных желез
- Синдром избыточного роста в кишечнике • Эфферентная хирургия крови • Идиопатические интерстициальные пневмонии

Клиническая фармакология

- Ибупрофен в практике врача-терапевта

Клинические исследования

- Гепатопротекторная терапия • Терапия пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника
- Нейропротекторная терапия в лечении синдрома вегетативных дисфункций

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

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

ТЕНОТЕН

**Успокаивающий препарат
с вегетотропным действием**

- Успокаивает без сонливости и заторможенности
- Оказывает выраженное вегетотропное действие
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний



materia  medica

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»

Тел./факс (495) 684-43 33

Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9

www.materiamedica.ru

Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

Лечащий Врач

№1/8.01.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1486

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги и читатели журнала «Лечащий Врач»!

По многолетней традиции мы начинаем год с выпуска номера по педиатрии. В этом номере будут рассмотрены такие актуальные темы, как новое слово в диагностике туберкулеза (статья профессора Валентины Александровны Аксеновой), рекомендуемые диеты при мигрени и других видах головной боли у детей (статья профессора Владимира Митрофановича Студеникина), развитие хронической патологии носоглотки у детей (статья профессора Елены Петровны Карповой), этиопатогенез метаболического синдрома у детей (статья к.м.н. Татьяны Алексеевны Боковой). Надеюсь, что эти статьи пригодятся нашим педиатрам в работе. Поздравляя всех коллег с наступившим Новым Годом и Рождеством, хотела бы сказать огромное спасибо педиатрам, психологам, всем сотрудникам благотворительного фонда «Даунсайд Ап», которые, как настоящие энтузиасты своего дела, днем и ночью готовы помочь детям с синдромом Дауна и их родителям. Помочь детям интегрироваться в общество, а родителям оказать профессиональную и человеческую поддержку в их воспитании. Эти дети особенные: ранимые, беззащитные, но очень добрые и открытые миру. Так пусть же и окружающий мир будет к ним добр и терпим. Недавно, рассматривая рисунки детей, на которых были изображены врачи, я с большим удовольствием заметила, что у всех врачей были очень добрые, улыбающиеся лица. Врачи спешили на помощь детям — кто со шприцом в руках, кто с собакой, кто с конфетой ☺. Не было в этих рисунках темных красок, страха перед человеком в белом халате. Уважаемые педиатры, с 14 по 17 февраля пройдет очередной, 17 Съезд педиатров России. Я желаю вам плодотворной и интересной работы!

*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 РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Н. И. Брико, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, 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 ФППО 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

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 ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО 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/

Е. И. Краснова /Новосибирск/

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. Недогода /Волгоград/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Москва/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Ю. Л. Солдатский /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 2013, № 1

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Клиническая фармакология

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Оценка экономической эффективности терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей/ О. В. Жукова	6
Современный взгляд на диагностику и лечение глютенковой энтеропатии у детей раннего возраста/ Т. М. Ошева, Н. С. Журавлева, О. В. Осипенко	12
Эпидемиология целиакии: факты и выводы/ С. В. Бельмер	16
Адаптация белкового компонента детских молочных смесей/ И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. Ю. Демкина, Е. Б. Мачнева	20
О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей/ Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов	26
Диета при мигрени и других видах головной боли у детей/ В. М. Студеникин, Л. А. Пак, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский	30
Туберкулез у детей и подростков в России/ В. А. Аксенова, Т. А. Севостьянова	35
Под стекло	40
Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей/ С. Н. Зоркин, С. А. Борисова	42
Липокалин-2 – ранний биомаркер острого повреждения почек/ М. А. Парван, А. Ю. Николаев, И. А. Вокуев, В. В. Хоробрых	45
Дистанционная литотрипсия у детей/ С. Н. Зоркин, А. В. Акопян	48
Возможности лечения больных с ОРВИ в настоящее время/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Н. П. Власова	52
Современные методы диагностики заболеваний молочных желез в практике акушера-гинеколога/ Ч. Н. Мустафин, О. В. Троханова	56
Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного роста в кишечнике/ Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан	61
Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии (часть 2)/ Ю. Г. Халиулин, А. Г. Ольшанский, Я. М. Марголин	66
Идиопатические интерстициальные пневмонии/ М. В. Вершинина	70
Ибупрофен в практике врача-терапевта: возможности в купировании болевых синдромов/ Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова	75
Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей/ М. Л. Бабаян, А. И. Хавкин	80
Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами/ Е. А. Чихачева, П. В. Селиверстов, Н. П. Ерофеев, В. П. Добрица, В. Г. Радченко	85
Нейропротекторная терапия в лечении синдрома вегетативных дисфункций у детей и подростков/ М. Ю. Галактионова, Н. В. Воронина, А. Л. Рахимова, О. И. Миронова	92
Последипломное образование	96

Новое детское отделение клиники «Будь здоров» в Санкт-Петербурге

19 декабря 2012 г. в Санкт-Петербурге состоялось торжественное открытие детского отделения клиники «Будь здоров». Медицинское учреждение получило статус многофункциональной семейной клиники и стало вторым центром для всей семьи в сети клиник «Будь здоров». Первая семейная клиника «Будь здоров» была открыта в мае 2012 г. в Москве.

Как и все остальные медицинские учреждения сети «Будь здоров», новая семейная клиника оснащена современным лечебно-диагностическим оборудованием, которое позволяет оказывать пациентам весь комплекс амбулаторно-поликлинических и стоматологических услуг. В диагностическом отделении пациенты могут в краткие сроки пройти рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и другие исследования. В штате клиники сертифицированные врачи по всем основным специальностям, в том числе доктора и кандидаты медицинских наук. Врачи клиники ведут прием пациентов с 8.00 до 21.00 ежедневно. В круглосуточном режиме работает отделение лучевой диагностики, включающее рентген, и травматология.

Семейная клиника «Будь здоров» в Санкт-Петербурге уникальна тем, что рассчитана прежде всего на работающих родителей, которые теперь, приводя на лечение своих детей, могут одновременно уделить внимание и своему здоровью. Причем пока взрослые находятся на приеме у врачей или на процедурах, ребенок может провести время в детской игровой комнате под присмотром воспитателя.

Для повышения эффективности и качества обслуживания, как и во всех других медицинских учреждениях сети, ряд процессов максимально автоматизирован. Так, например, предусмотрены электронная запись к врачу и ведение электронной истории болезни каждого пациента, в которую вносятся все результаты консультаций, осмотров и анализов, что позволяет экономить время и контролировать качество оказания медицинской помощи. Кроме того, общая информационная база пациентов во всех медучреждениях сети на территории России предоставляет человеку возможность обслуживания в клинике любого города в случае командировки, туристической поездки или переезда без прерывания лечения и проведения повторной диагностики.

«Наша основная цель в рамках развития сети собственных медицинских центров — это предоставление жителям крупнейших российских городов высококачественных медицинских услуг по доступным ценам, — комментирует заместитель генерального директора ОCAO «Ингосстрах» Татьяна Кайгородова. — Объем инвестиций в открытие детского отделения клиники «Будь здоров» в Санкт-Петербурге составил более 50 млн рублей. При этом мы рассматриваем развитие сети клиник не только как часть бизнес-стратегии, но и как вклад в формирование современного цивилизованного рынка медицинского страхования. В ближайшее время мы планируем открыть клиники «Будь здоров» в Красноярске, Нижнем Новгороде, Ростове-на-Дону, Иркутске и Кемерове. На сегодняшний день общий объем инвестиций в проект составил около 2 млрд рублей. Всего по завершении этого проекта в России будут работать 24 клиники «Будь здоров». Общая цифра инвестиций в развитие сети, согласно нашим планам, превысит 170 млн долларов США».

Изучение проблемы ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в России

Проблема избыточного веса и ожирения в первое десятилетие XXI века приобрела огромное значение в экономически развитых странах Европы и США. Число людей с избыточной массой тела и ожирением ежегодно растет в большинстве стран мира.

Эпидемия ожирения развивается особенно быстрыми темпами среди детей. Например, избыточная масса тела возросла с 4% в 1960 г. до 18% в 2003 г. в Швейцарии и с 8% в 1974 г. до 20% в 2003 в Англии. Нарастание числа тучных детей и достоверные научные данные, отмечающие ожирение среди ведущих факторов риска развития различных

заболеваний, включая сахарный диабет, инфаркт миокарда, онкологические заболевания, заставляют рассматривать данную проблему как социально значимую для формирования здоровья населения нашей страны — неотъемлемой части Европейского региона ВОЗ.

Проблеме ожирения посвящено огромное число работ, в которых рассматриваются различные аспекты профилактики и лечения этого заболевания. Тем не менее, многие вопросы остаются изучены недостаточно. В частности, до настоящего времени в РФ отсутствовали достоверные репрезентативные данные о распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей различных возрастных групп, причем имеющиеся данные, собранные из разных источников, противоречивы ввиду разных методик сбора данных, различий в долях ответивших от общего числа опрошенных, времени проведения исследований, возрастных диапазонов и разных критериев отнесения детей к числу детей с избыточной массой тела и ожирением.

В частности, по данным Всероссийской диспансеризации, проведенной в 2002 году, распространенность избыточной массы тела среди школьников не превышает 7%. В то время как по данным ФГУ Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий (Москва), сотрудники которого обследовали более 10223 детей из шести федеральных округов (Центрального, Приволжского, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного), избыточный вес зарегистрирован уже у 11,8%. Кроме того, по данным НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранения им. Н.А.Семашко, распространенность избыточной массы тела на 2001 год составила 7,6% детей школьного возраста.

Москва приняла Международный форум «Европа и Россия: вектор развития — гармонизация»

Москва, 6 декабря 2012 года. В конгресс-центре отеля «Рэдиссон Ройал Москва» завершила свою работу II сессия Международного форума «Европа и Россия: вектор развития — гармонизация», посвященная практическим аспектам оценки медицинских технологий (ОМТ) в системах здравоохранения. Сессия была включена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ. Экспертную поддержку Форума осуществило Европейское региональное бюро Всемирной Организации Здравоохранения.

По словам председателя Координационного совета Форума академика В. И. Стародубова, ОМТ является важнейшим инструментом для решения тех задач, которые предстоит решать российскому здравоохранению в ближайшие годы, и, кроме того, позволит оптимизировать и более целенаправленно использовать все имеющиеся средства для максимально возможной реализации государственных гарантий в области здравоохранения. Современные тенденции в реализации государственной социальной политики во всем мире характеризуются смещением приоритетов от экономии расходов на оказание медицинской помощи к разработке и внедрению наиболее эффективных подходов к распределению ресурсов. Одним из важнейших инструментов в решении этих задач является институт оценки медицинских технологий, который сегодня стал неотъемлемой частью систем здравоохранения всех развитых стран.

Среди задач Форума были анализ мирового и европейского опыта внедрения оценки медицинских технологий, обсуждение предложений по реализации оптимальной для России модели. Этот опыт показывает, что для успешного внедрения ОМТ необходимо создание соответствующих национальных институтов, способных обобщать информацию о медицинских, социальных, экономических и этических вопросах, связанных с применением современных медицинских технологий, определять приоритеты и принимать решения по поводу их использования на всех уровнях системы здравоохранения, включая лечение, профилактику, реабилитацию, лекарственные средства, медицинское оборудование и т. д.

В недавно опубликованном проекте «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года», активное общественное обсуждение которого проходит в настоящее время, подчеркивается важность проведения сравнительных исследова-

ний социально-экономической эффективности различных медицинских технологий, а также необходимость изучения зарубежного опыта. Именно эти темы и рассматриваются на московской сессии Форума «Европа и Россия: вектор развития. гармонизация».

«У России на сегодняшний день идут на здравоохранение 3,2% ВВП, а реальная потребность — 6%. Поэтому государство должно оценить, какие технологии наиболее эффективны с точки зрения вложения средств», — пояснил В. И. Стародубов.

По результатам Форума сформулированы рекомендации и предложения по наиболее актуальным вопросам российского здравоохранения и фармацевтической отрасли — от создания институциональной структуры по оценке медицинских технологий и государственных регистров пациентов до ценообразования и применения информационных технологий в здравоохранении.

Объявлены победители V Всероссийского конкурса «За подвижничество в области душевного здоровья» им. акад. РАМН Т. Б. Дмитриевой

18 декабря 2012 г. состоялась ежегодная церемония награждения победителей Всероссийского конкурса «За подвижничество в области душевного здоровья» им. акад. РАМН Т. Б. Дмитриевой. Были отмечены лучшие проекты, направленные на защиту и поддержку пациентов с душевными расстройствами. В рамках мероприятия прошел круглый стол «Депрессия — глобальная проблема человечества: диагностика, лечение, прогнозы», на котором ведущие специалисты России обсудили актуальные вопросы профилактики и лечения психических расстройств.

Количество больных с различными психическими расстройствами постоянно растет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, до 20% населения планеты нуждается в специализированной психиатрической помощи, а в России этот показатель достигает 25%. Среди общего числа психических заболеваний в мире лидирует депрессия — ей страдает более 350 млн человек.

«По данным клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, до 50% пациентов общесоматического и неврологического профиля страдают депрессивным расстройством. В России можно выделить три основных проблемы, связанные с депрессией: диагностическая, касающаяся недодиагностики этого расстройства, организационная, обусловленная недостаточной доступностью квалифицированной помощи населению, и проблема стигматизации, связанная с социальными последствиями диагностики депрессии», — отметила А. С. Аведисова, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Отдела психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии имени В. П. Сербского» Минздрава России.

Медицинское сообщество обеспокоено распространением среди населения психических заболеваний различной степени тяжести, а также непониманием социальными аспектами психических расстройств. С целью решения актуальных проблем, связанных с психическими заболеваниями, в 2008 г. был учрежден Всероссийский конкурс «За подвижничество в области душевного здоровья», который проводится в рамках Всемирного дня психического здоровья. Ежегодно отмечаются лучшие российские проекты в области поддержки пациентов психиатрических учреждений.

«Важнейшей задачей медицинского сообщества и государства является сегодня организация оказания эффективной и гуманной помощи пациентам с психическими расстройствами, в том числе депрессией. Больным необходима поддержка и защита, поэтому знания о психическом здоровье человека важно широко распространять в обществе. С целью подчеркнуть значимость российской психиатрии и отметить работы, отличающиеся гуманизмом и оригинальностью, мы проводим ежегодный Всероссийский конкурс «За подвижничество в области душевного здоровья» им. акад. РАМН Т. Б. Дмитриевой», — отметил В. С. Ястребов, д. м. н., профессор, председатель Общественного совета по вопросам психического здоровья.

В 2012 году конкурс отметил пятилетний юбилей и добавил к традиционным номинациям — «Лучший регион», «Лучшее учреждение года», «Психообра-

зование», «Психореабилитация», «Психопросвещение», «Трудоустройство инвалидов вследствие психических расстройств» — новую: «Психореабилитация детей и подростков».

Введение этой номинации определено современными реалиями работы психиатрических учреждений. По оценкам экспертов, наиболее высокий уровень общей заболеваемости психическими расстройствами в последние годы наблюдается в возрастной группе 15–19 лет. Работа с данной, наиболее уязвимой, категорией пациентов отличается особой спецификой и требует специальных критериев оценки. В связи с этим было принято решение о введении новой номинации.

Главным победителем конкурса — лучшим регионом Российской Федерации в 2012 г. — стал Краснодарский край. Хрустальную «Золотую бабочку» вручили главному психиатру области Е. О. Бойко «За системное и масштабное развитие современных реабилитационных форм работы и высокий профессионализм, проявленный в Крымской трагедии».

Лучшим учреждением года стала Республиканская клиническая психиатрическая больница имени академика В. М. Бехтерева (г. Казань, главный врач Ф. Г. Зиганшин), награжденная призом «за сохранение и продолжение традиций отечественной психиатрии, гуманизм и великодушие».

Победителем в новой специальной номинации «Психореабилитация детей и подростков» был признан коллектив врачей Научно-практического центра психического здоровья детей и подростков Департамента здравоохранения г. Москвы (директор центра Е. Л. Усачева). Деятельность центра была отмечена специальным дипломом «За создание системы психореабилитации детей и подростков».

В Химках будет построен новый онкологический центр

В городе Химки планируется создать высокотехнологичный онкологический амбулаторно-диагностический центр. В новом центре диагностика будет представлена отделением радионуклидной диагностики (ПЭТ-центр), диагностическим отделением с применением МРТ- и КТ-аппаратов и маммологическим центром. Лечебное направление центра будет включать амбулаторное отделение с разделением на два потока: пациентов общеклинического профиля и пациентов с онкологическими заболеваниями; отделение дневного стационара, операционный блок, эндоскопическое отделение и отделение восстановительной медицины. Отделение лучевой терапии будет укомплектовано четырьмя линейными ускорителями самой современной модели Varian TrueBeam. В ПЭТ-центре будет установлен циклотрон для приготовления радиофармпрепаратов.

Ожидаемый медико-социальный эффект от внедрения проекта впечатляет. Это увеличение продолжительности жизни онкологических больных с 2,5 до 14 лет после постановки диагноза, возврат к социально полезной деятельности 40% пациентов, улучшение качества жизни пациентов. Это новые рабочие места и новые кадры с европейским уровнем подготовки, вооруженные современными протоколами лечения, эффективная система менеджмента качества медицинской помощи, основанная на стандартизации и контроле лечебно-диагностического процесса.

Руководителем проекта является президент клиники «Медицина», академик РАМН Григорий Ройтберг. Соавторами и координаторами проекта стали почетный руководитель отдела молекулярной биологии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США) профессор Фукс и директор онкогематологической клиники университетской клиники Мартина Лютера (г. Галле, Германия) профессор Шмоль.

Руководство клиники делает особый акцент на подготовке кадров. Президент ОАО «Медицина», академик РАМН Григорий Ройтберг отметил: «В течение ближайших двух лет в Химках планируется ввести в эксплуатацию симуляционный центр для обучения персонала. В ближайшее время клиника «Медицина» войдет в международный консорциум современных лучевых центров и получит доступ к международному банку протоколов лечения онкологических заболеваний».

Оценка экономической эффективности терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита у детей

О. В. Жукова

ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ, Нижний Новгород

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, симптоматическая терапия, бронхолитик, муколитик, ингаляционный глюкокортикостероид, антибиотикотерапия, защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, клиническая эффективность, экономическая эффективность.

Бронхит у детей многообразен и является одним из наиболее распространенных заболеваний респираторного тракта [1]. Течение заболевания может быть как острым, так и хроническим [2]. Острым бронхитом (J20.0-J20.9), согласно МКБ-10, называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения легочной ткани. Острый (простой) бронхит (J20), как правило, возникает на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), которая у 20% больных является самостоятельной причиной болезни. Вместе с тем у 40–45% больных имеют место вирусно-бактериальные ассоциации [3]. Среди вирусных возбудителей наиболее частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, вирусы ЕСНО и Коксаки. Среди бактериальных возбудителей в настоящее время лидируют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [4].

У детей раннего возраста бронхит может протекать с синдромом бронхиальной обструкции — острый обструктивный бронхит (ООБ) (J20.0), характеризующийся диффузным поражением бронхов разного калибра на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), что обуславливает характерную клиническую симптоматику.

В случаях повторных (2–3 раза и более в течение года) эпизодов бронхита с бронхообструктивным синдромом (БОС) речь может идти о рецидивирующем обструктивном бронхите (РОБ).

Патогенез рецидивирующего бронхита у детей сложен. Определяющее значение в формировании заболевания придается инфекционным факторам. При воздействии вирусов на незрелые тканевые структуры развитие хронического воспаления в бронхах возможно уже в раннем детском возрасте [5]. ОРВИ способствуют присоединению бактериального воспаления. Ведущими возбудителями воспалительного процесса в настоящее время считаются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Выявлено, что *H. influenzae*, *S. pneumoniae* способны повреждать цилиарный эпителий, ухудшать функцию ресничек [6–8]. Размножение микроорганизмов способствует дальнейшему прогрессированию воспаления как за счет самостоятельного повреждения структуры бронха, так и вследствие активации энзимов воспалительных клеток. Следствием этого является нарушение мукоцилиарного очищения [9]. Это приводит к развитию панбронхита и перибронхита, способствует формированию деформирующего бронхита [10].

Внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микоплазмы, могут как провоцировать начало бронхообструктивного заболевания, так и явиться причиной его обострения, хронизации и тяжелых вариантов течения [11–13]. В настоящее время не вызывает сомнений, что лечение БОС при ОРИ у детей должно проводиться с учетом этиологии заболевания и патогенеза формирования бронхиальной обструкции. Как известно, в генезе бронхиальной обструкции у детей преобладают воспалительный отек и гиперсекреция вязкой слизи. Поэтому патогенетическими и симпто-

матическими методами терапии БОС являются противовоспалительные, бронхолитические и муколитические препараты [14]. Однако лечение, прежде всего, должно быть направлено на устранение причины заболевания, которое привело к развитию БОС, т. е. при наличии респираторной инфекции — на эрадикацию инфекционного возбудителя. Наиболее сложным как с точки зрения диагностики, так и терапии в настоящее время представляется лечение рецидивирующих бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с «атипичными» возбудителями респираторных инфекций (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.), что связано со способностью этих возбудителей к персистенции и неблагоприятным иммунотропным действием. Вследствие нерациональной фармакотерапии при ООБ и РОБ заболевание может переходить в хроническую форму, а в некоторых случаях возможно формирование бронхиальной астмы (БА). Все это приводит к снижению трудоспособности и качества жизни пациентов, увеличению экономических затрат, связанных с лечением больных, страдающих БА. Поэтому целью данного исследования являлась оценка экономической эффективности терапии ООБ и РОБ и определение наиболее оптимальных схем лечения как с клинической, так и с экономической точек зрения.

Материалы и методы

Объектами настоящего исследования являлись истории болезни пациентов, госпитализированных в стационары медицинских организаций г. Нижнего Новгорода в 2008–2011 гг. с диагнозом ООБ и РОБ, с последующим анализом структуры назначений, оценкой тера-

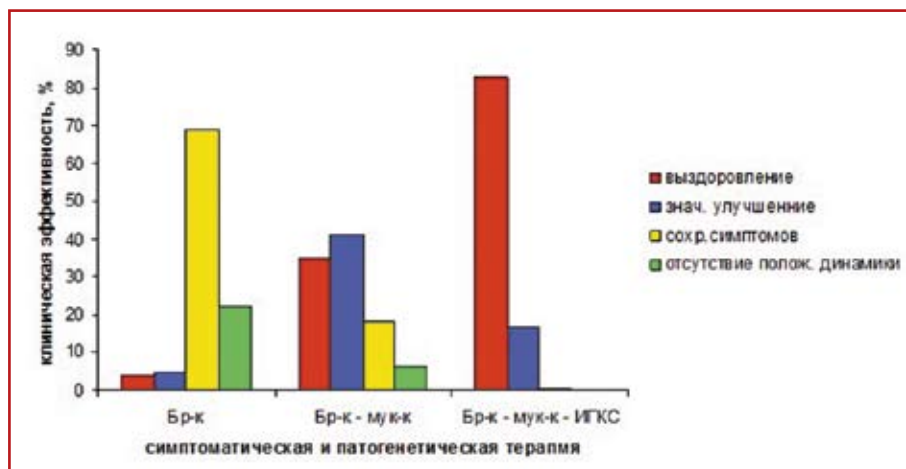


Рис. 1. Частота клинических эффектов симптоматической и патогенетической терапии

пективной эффективности и расчетом затрат на лечение.

Фармакоэкономический анализ заключался в оценке затрат и эффективности наиболее распространенных курсов симптоматической и патогенетической, а также антибактериальной терапии. Фармакоэпидемиологический анализ был представлен количественной оценкой использования различных схем терапии пациентов с ООБ и РОБ.

Для выявления наиболее эффективных и экономически обоснованных схем лечения использовали метод моделирования «дерево решений» [15].

Результаты и их обсуждение

Рационально подобранная патогенетическая и этиологическая терапия ООБ позволит снизить риск развития тяжелых форм течения заболевания и его хронизации. В настоящее время не вызывает сомнений, что лечение БОС при ОРИ у детей должно проводиться с учетом этиологии заболевания и патогенеза формирования бронхиальной обструкции. Как известно, в генезе бронхиальной обструкции у детей преобладают воспалительный отек и гиперсекреция вязкой слизи. Поэтому патогенетическими и симптоматическими методами терапии БОС являются противовоспалительные, бронхолитические и муколитические препараты. Однако лечение, прежде всего, должно быть направлено на устранение причины заболевания, которое привело к развитию БОС, т. е. при наличии респираторной инфекции — на эрадикацию инфекционного возбудителя.

Ведущая роль в терапии ООБ принадлежит антибиотикотерапии. Адекватная антибиотикотерапия позволяет не только купировать симптомы острого воспаления, но и привести к эрадикации воз-

будителя, уменьшению частоты рецидивов, увеличению интервала между обострениями, что в конечном итоге улучшает качество жизни пациентов.

В симптоматической и патогенетической терапии ООБ и РОБ в анализируемом периоде использовались бронхолитики, муколитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Наибольшее количество положительных эффектов, таких как «выздоровление» и «значительное улучшение», от терапии отмечалось при использовании схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС», наименьшее — при использовании в терапии лишь бронхолитика (рис. 1).

Стоимость схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» составляет в среднем 267,41 руб. из расчета на одного пациента, что больше стоимости схемы «бронхолитик + муколитик» в 1,4 раза и дороже использования в симптоматической терапии лишь бронхолитика в 1,6 раза.

Однако положительных клинических эффектов при использовании данной схемы («выздоровление» — 82,8%, «значительное улучшение» — 16,8%) значительно больше по сравнению с другими используемыми схемами (в 1,3 раза по сравнению со схемой «бронхолитик + муколитик» и в 11,4 раза — с использованием в симптоматической терапии одного бронхолитика).

При отсутствии положительной динамики от изначально назначенной схемы пациентам дополнительно назначались новые лекарственные препараты, в некоторых случаях увеличивалась длительность их использования. Так, при отсутствии положительной динамики от схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» увеличивали длительность использования ИГКС с трех дней до 8,5 ($8,54 \pm 0,09$), а также использовали системные ГКС, что связано с увеличением затрат на лекарственную терапию ООБ и РОБ.

Средние затраты на терапию бронхолитиком (ипратропия бромид/фенотерола гидробромид) в течение 8,5 дней составляли 166,13 руб. В случае отрицательного клинического эффекта («отсутствие положительной динамики», «сохранение симптомов») в терапию добавляли муколитик и ИГКС. Стоимость терапии в данном случае увеличивалась и составляла 315,51 руб. (табл. 1).

Средняя стоимость бронхолитической терапии согласно формуле (1) составляет 302,2 руб.

$$\Sigma = \text{cost}_{\text{«отсут полож.»}} \times p_{\text{«отсут полож.»}} + \text{cost}_{\text{«сохр симп.»}} \times p_{\text{«сохр симп.»}} + \text{cost}_{\text{«знач улучш.»}} \times p_{\text{«знач улучш.»}} + \text{cost}_{\text{«выздор.»}} \times p_{\text{«выздор.»}} \quad (1)$$

где $\text{cost}_{\text{«...»}}$ — затраты в данном состоянии, руб., $p_{\text{«...»}}$ — вероятность наступления клинического эффекта.

Таблица 1
Вероятность клинического эффекта и стоимость бронхолитической терапии

Клиническая эффективность терапии	Вероятность наступления клинического эффекта (p)	Стоимость лечения (cost), руб.
Отсутствие положительной динамики	0,223	315,51
Сохранение симптомов	0,689	315,51
Значительное улучшение	0,048	166,13
Выздоровление	0,039	166,13

Таблица 2
Вероятность клинического эффекта и стоимость терапии бронхолитиком и муколитиком

Клиническая эффективность терапии	Вероятность наступления клинического эффекта (p)	Стоимость лечения (cost), руб.
Отсутствие положительной динамики	0,06	326,21
Сохранение симптомов	0,181	326,21
Значительное улучшение	0,41	196,73
Выздоровление	0,349	196,73

Таблица 3

Вероятность клинического эффекта и стоимость терапии бронхолитиком, муколитиком и ИГКС

Клиническая эффективность терапии	Вероятность наступления клинического эффекта (p)	Стоимость лечения (cost), руб.
Отсутствие положительной динамики	0,001	428,11
Сохранение симптомов	0,003	428,11
Значительное улучшение	0,168	267,41
Выздоровление	0,828	267,41

Таблица 4

Средняя стоимость используемых схем симптоматической и патогенетической терапии

Схема симптоматической и патогенетической терапии	Средняя стоимость схемы лечения, руб.	Средняя стоимость схемы лечения с учетом вероятности наступления различных клинических эффектов, руб.
Бронхолитик	166,13	302,2
Бронхолитик + муколитик	196,73	227,96
Бронхолитик + муколитик + ИГКС	267,41	268,05

$$\Sigma = 315,51 \times 0,223 + 315,51 \times 0,689 + 166,13 \times 0,048 + 166,13 \times 0,039 = 302,2 \text{ руб.}$$

Вероятность наступления положительного клинического эффекта при использовании в лечении ООБ комбинации бронхолитика с муколитиком составляет 0,759 и включает вероятность «выздоровления» — 0,349 и вероятность «значительного улучшения» — 0,41. Средние затраты на терапию бронхолитиком (Беродуал, ипратропия бромид/фенотерола гидробромид) и муколитиком (Амбробене, амброксол) в течение 8,5 дней составляли 196,73 руб. В случае отрицательного клинического эффекта («отсутствие положительной динамики», «сохранение симптомов») в терапию добавляли ИГКС. Стоимость терапии в данном случае увеличивалась и составляла 326,21 руб. (табл. 2).

Средняя стоимость использования в терапии ООБ и РОБ схемы «бронхоли-

тик + муколитик» согласно формуле (1) составляет 227,96 руб.

$$\Sigma = 326,21 \times 0,06 + 326,21 \times 0,181 + 196,73 \times 0,41 + 196,73 \times 0,349 = 227,96 \text{ руб.}$$

Для схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» вероятность положительных клинических результатов при ООБ очень высока — 0,996, из них вероятность «выздоровления» составляет 0,828, а вероятность «значительного улучшения» — 0,168. Средние затраты на терапию бронхолитиком (Беродуал, ипратропия бромид/фенотерола гидробромид), муколитиком (Амбробене, амброксол) в течение 8,5 дней и ИГКС (Пульмикорт, будесонид) в течение первых трех дней составляли 267,41 руб. В случае отрицательного клинического эффекта (отсутствие положительной динамики, сохранение симптомов) увеличивали длительность использования ИГКС и в терапию добавляли системный ГКС. Стоимость

терапии в данном случае увеличивалась и составляла 428,11 руб. (табл. 3).

Средняя стоимость использования в терапии ООБ и РОБ схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» согласно формуле (1) составляет 268,05 руб.

$$\Sigma = 428,11 \times 0,001 + 428,11 \times 0,003 + 267,41 \times 0,168 + 267,41 \times 0,828 = 268,05 \text{ руб.}$$

В ходе расчетов получаем, что средняя стоимость терапии бронхолитиком с учетом вероятности наступления положительных и отрицательных клинических исходов составляет 302,2 руб. относительно 166,13 руб. — средней стоимости курса; терапии бронхолитиком с муколитиком — 227,96 руб. относительно 196,73 руб.; комбинации бронхолитика, муколитика и ИГКС 268,05 руб. относительно 267,41 руб. (табл. 4).

Таким образом, стоимость схемы лечения бронхолитиком и бронхолитиком и муколитиком меньше средней стоимости лечения для этих схем с учетом всех возможных клинических эффектов, в том числе и связанных с введением новых лекарственных препаратов в терапию, в 1,8 раза и в 1,2 раза соответственно.

Средние стоимости лечения с использованием схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» (267,41 руб. и 268,05 руб.) практически не различаются. Это объясняется высокой клинической эффективностью использования данной схемы (99,6% положительных клинических результатов).

Дополнительные затраты на лечение при наступлении отрицательных клинических эффектов (отсутствие положительной динамики, сохранение симптомов) составляют 149,38 руб. для бронхолитика, 129,58 руб. — для схемы «бронхолитик + муколитик» и 160,7 руб. для схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС».

Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой терапии с учетом вероятности неудачи при использовании выбранной схемы лечения («отсутствие положительной динамики», «сохранение симптомов») составляют для бронхолитика — 287,75 руб., для схемы «бронхолитик + муколитик» — 78,64 руб., для схемы «бронхолитик + муколитик + ИГКС» — 1,71 руб.

Антибиотикотерапия при лечении ООБ и РОБ у детей за анализируемый период в условиях стационара проводилась в 70,2% случаев госпитализации.

Выбор антибиотика осуществлялся эмпирическим путем с учетом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к антимикробным препаратам. При лечении ООБ и РОБ

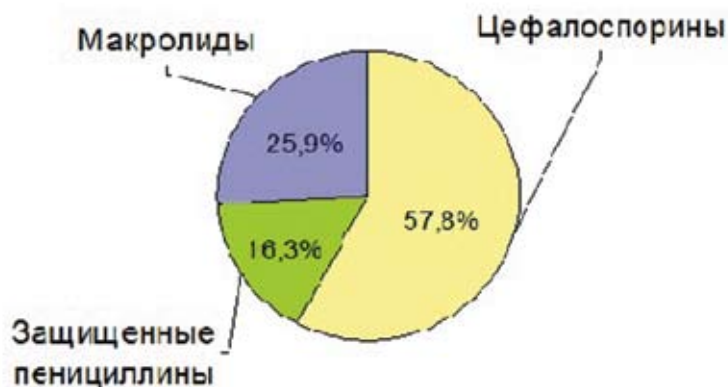


Рис. 2. Структура назначения антибиотиков по группам

применялись три группы антибиотиков: цефалоспорины, пенициллины и макролиды. Наибольшее количество назначений приходилось на инъекционные цефалоспорины — 57,8% (рис. 2).

Эффективность проводимой антибиотикотерапии в ходе исследования условно оценивалась по клиническому эффекту как неэффективная («отсутствие положительной динамики»), малоэффективная («сохранение симптомов»), эффективная («значительное улучшение»), высокоэффективная («выздоровление») (рис. 3).

Наибольшее количество случаев высокоэффективной антибактериальной терапии ООБ, РОБ (клинический эффект «выздоровление») наблюдалось при использовании макролидов (68,6%) (рис. 4).

Примечателен тот факт, что в 63,1% случаев лечения ООБ и РОБ без использования антибиотиков клинический эффект лечения оценивался как высокоэффективный (наблюдалось выздоровление пациентов), в 25,5% — как эффективный (наблюдалось значительное улучшение состояния пациентов). Использование антибиотиков цефалоспоринового ряда приводило к полному выздоровлению в 18,2%, а защищенных пенициллинов — в 23,6%, при этом неэффективная терапия препаратами данных групп имела место в 14,2% и в 5,8% соответственно. Клинические эффекты «значительное улучшение» и «выздоровление» для цефалоспоринов и защищенных пенициллинов отмечались при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов с ООБ, РОБ, таких как отит, синусит, тонзиллит, зачастую сопровождающихся лихорадкой, интоксикацией.

Клинический результат последовательной антибиотикотерапии был эффективным в 26,9% случаев назначения, высокоэффективным — в 73,1% случаев назначения.

Невысокая эффективность цефалоспоринов и защищенных пенициллинов в терапии ООБ и РОБ при отсутствии сопутствующих заболеваний относительно макролидов и безантибактериальной терапии может указывать на аллергическую, атипичную либо вирусную природу ООБ, РОБ, т. к. ООБ и РОБ зачастую развивались на фоне ОРВИ (рис. 5).

Сопутствующие заболевания (отит, синусит, тонзиллит и др.) развиваются как осложнения на фоне ОРВИ. В таких случаях (32,6% — в 2008 г., 27,5% — в 2009 г., 32,3% — в 2010 г., 30,7% — в 2011 г.) оправдано назначение защищенных пенициллинов и цефалоспори-

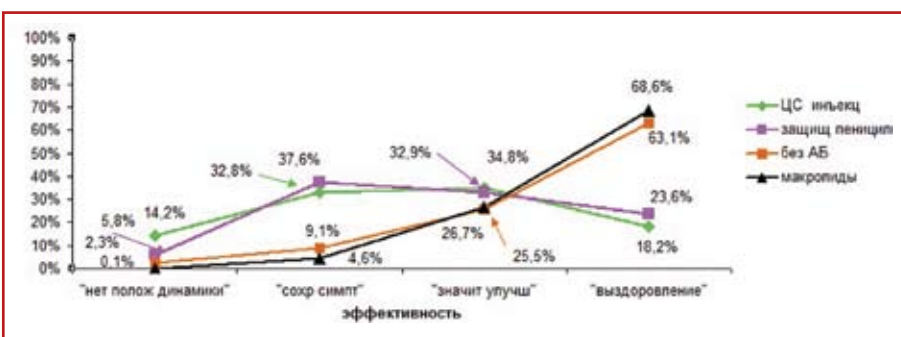


Рис. 3. Клиническая эффективность антибиотикотерапии

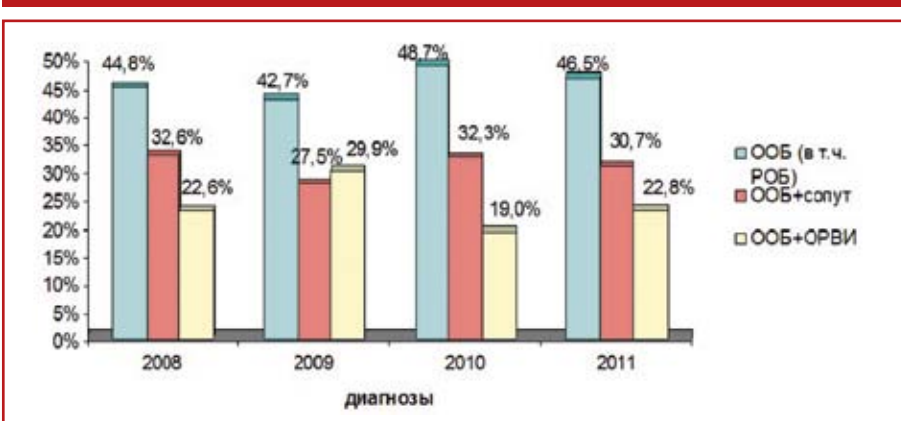


Рис. 4. Частота клинических эффектов антибиотикотерапии

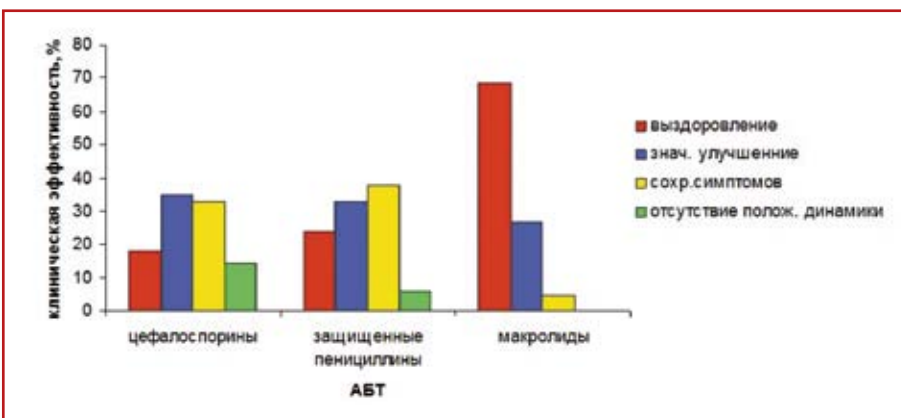


Рис. 5. Диагнозы пациентов, госпитализированных в стационары медицинских организаций г. Нижнего Новгорода в 2008–2011 гг.

нов, эффективных в отношении стрептококков, стафилококков и других представителей эндогенной микрофлоры, которая нередко активизируется при заболеваниях вирусной и внутриклеточной этиологии, каким в основном и является ООБ, РОБ. Развитие таких заболеваний можно расценивать как осложнение, запущенность ОРВИ или «атипичной» инфекции. В 2009 г. наблюдается некоторое снижение случаев ООБ с сопутствующими заболеваниями (27,5% относительно 32,6% — в 2008 г. и 32,3% — в 2010 г.). Это явление связано с распространением в 2009 г. пандемии гриппа, более внима-

тельным отношением к респираторным заболеваниям и, как следствие, снижением случаев их запущенности. При этом именно в 2009 г. зарегистрировано наибольшее количество случаев ООБ на фоне ОРВИ (29,9%).

Для анализа нескольких схем антибиотикотерапии, имеющих различные вероятности достижения клинических эффектов, использовали способ математического моделирования — построение «дерева решений». Анализ проводили путем сравнения средней стоимости схем антибиотикотерапии с учетом всех возможных клинических эффектов.

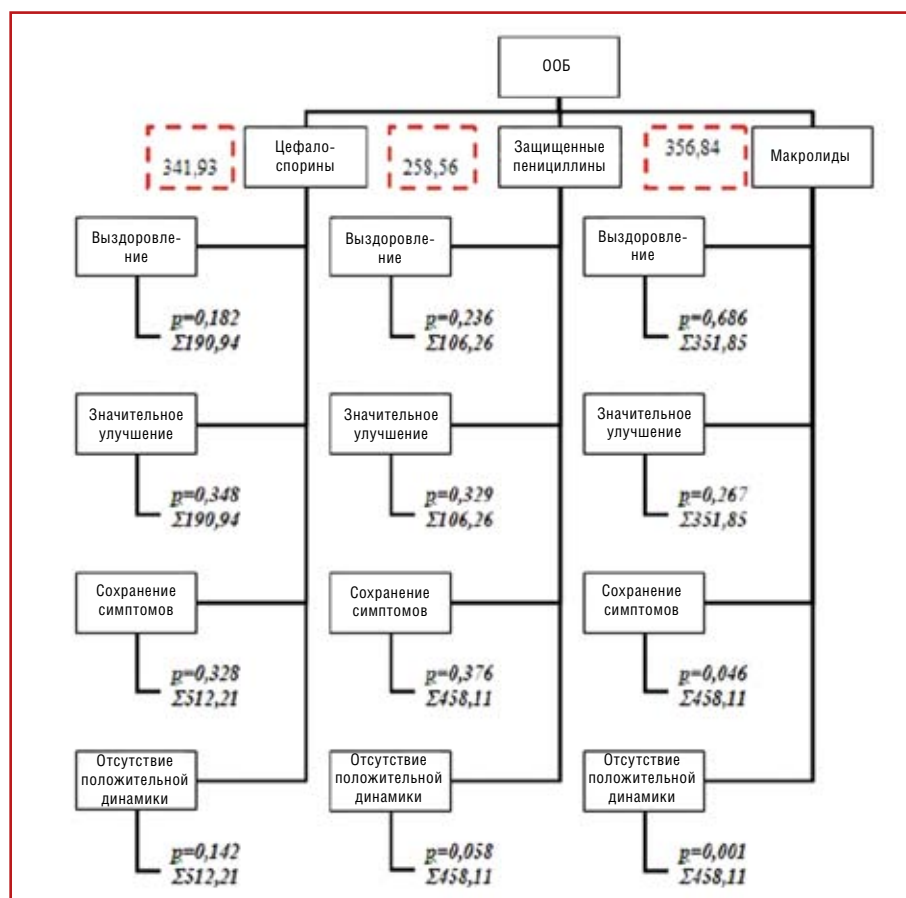


Рис. 6. Дерево решений определения средней стоимости схем антибиотикотерапии ООБ и РОБ с учетом всех возможных клинических эффектов

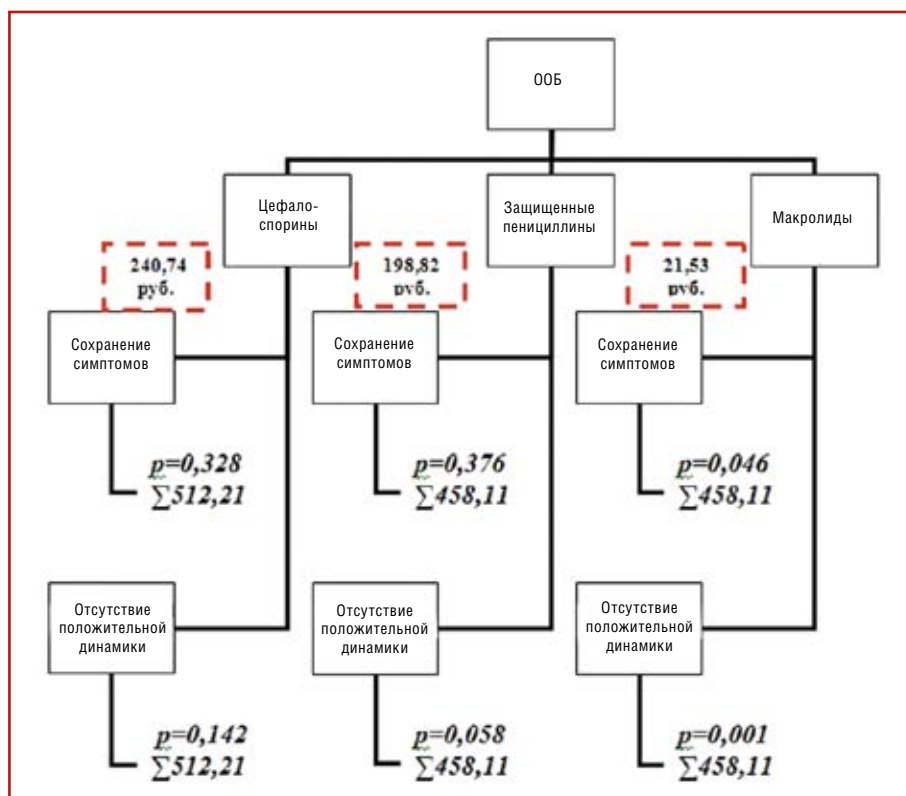


Рис. 7. Дерево решений определения дополнительных затрат для схем антибактериальной терапии ООБ и РОБ при отрицательных клинических эффектах

Среднюю стоимость схемы антибиотикотерапии определяли путем сложения произведений вероятности наступления клинического эффекта на стоимость достижения данного состояния (рис. 6).

Расчет средней стоимости (Σ) для схем антибиотикотерапии ООБ и РОБ проводили по формуле (1).

При расчете средней стоимости антибиотикотерапии использовали стоимость наиболее часто назначаемых курсов антибиотиков. Так, в группе цефалоспоринов наибольшее количество назначений приходится на цефотаксим (Цефотаксим) и составляет 52,4% в общей структуре назначений антибиотиков; в группе макролидов — на азитромицин (Сумамед) и составляет 24,8% в общей структуре назначений антибиотиков; в группе защищенных пенициллинов наибольшее количество назначений приходится на амоксициллин/клавуланат (Аугментин).

Средняя стоимость терапии цефалоспоридами (из расчета на стоимость курса цефотаксима, а при отсутствии положительного клинического эффекта — на сумму стоимости курса цефотаксима (Цефотаксим) с последующей заменой на азитромицин (Сумамед)) с учетом наступления всех клинических эффектов согласно формуле (1) составляет 341,93 руб.

$$\Sigma = 512,21 \times 0,142 + 512,21 \times 0,328 + 190,94 \times 0,348 + 190,94 \times 0,182 = 341,93 \text{ руб.}$$

Для терапии защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) средняя стоимость с учетом наступления всех клинических эффектов составляет 258,56 руб. (из расчета на курс Аугментина, а при его неэффективности — на сумму стоимости курса Аугментина и курса Сумамеда).

$$\Sigma = 458,11 \times 0,058 + 458,11 \times 0,376 + 106,26 \times 0,329 + 106,26 \times 0,236 = 258,56 \text{ руб.}$$

Средняя стоимость терапии макролидами составляет 361,34 руб. из расчета на стоимость курса Сумамеда, а при его неэффективности — на сумму стоимости курса Сумамеда и последующего курса Аугментина.

$$\Sigma = 458,11 \times 0,001 + 458,11 \times 0,046 + 351,85 \times 0,267 + 351,85 \times 0,686 = 356,84 \text{ руб.}$$

Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой антибиотикотерапии с учетом вероятности неудачи при использовании данной терапии составляют для цефалоспоринов — 240,74 руб., для защищенных пенициллинов — 198,82 руб., для макролидов — 21,53 руб. (рис. 7).

В результате проведенного исследования было выявлено, что использование схемы

«бронхолитик + муколитик + ИГКС» относительно схемы «бронхолитик + муколитик» и относительно использования лишь бронхолитика в симптоматической терапии является наиболее оптимальным с фармакоэкономической точки зрения. Вероятность наступления положительных клинических эффектов от использования данной схемы очень высока и составляет 0,996. В связи с чем средние дополнительные затраты при использовании данной схемы лечения минимальны и составляют 1,71 руб. на одного пациента относительно 78,64 руб. — для схемы «бронхолитик + муколитик» и 287,75 руб. — при использовании лишь бронхолитика в симптоматической терапии ООБ и РОБ.

Вероятность наступления положительных клинических эффектов при использовании макролидов в терапии ООБ и РОБ составляет 0,953 относительно 0,565 — для защищенных пенициллинов и 0,53 — для цефалоспоринов. При затяжном течении заболевания и повторных случаях БОС, что во многих случаях является проявлением «атипичной» инфекции, оптимально использование макролидов. В случаях, когда ООБ не сопровождается лихорадкой, интоксикацией и сопутствующими заболеваниями, такими как отит, синусит, тонзиллит, не требуется проведение анти-

биотикотерапии. Вероятность наступления положительных клинических эффектов при лечении ООБ без использования антибиотиков составила в анализируемом периоде 0,886. Средние дополнительные затраты при неэффективности стартовой антибиотикотерапии с учетом вероятности неудачи при использовании данной терапии составляют для цефалоспоринов — 240,74 руб., для защищенных пенициллинов — 198,82 руб., для макролидов — 21,53 руб. (данные получены в результате моделирования методом построения «дерева решений»). ■

Литература

1. Reynolds H. Y. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000. P. 706–710.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 1996. Т. 41. № 2. С. 52–56.
3. Германова О. Н., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 4 (20). С. 42–48.
4. Германова О. Н. Обструктивные бронхиты у детей с инфекциями респираторного тракта // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 5. С. 106.
5. Респираторная медицина. Рук-во / Под ред. Чучалина А. Г. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007.

6. Практическая пульмонология детского возраста / Под ред. Таточенко В. К. М.: 2000. 268 с.
7. Jenne H. A., Розина Н. Н., Мизерницкий Ю. Л. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Медицинская газета. 2009. № 9. С. 7–9.
8. Wilson R., Sykes D. A., Watson D. Measurement of Pseudomonas aeruginosa phenazir pigment in sputum sol toxicity for respiratori epithelium // Infect. Immun. 1988. V. 56. P. 2515–2517.
9. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М.: 2002.
10. Палеев Н. Р., Ильченко В. А. Хронический бронхит. Болезни органов дыхания. Рук-во по внутренним болезням / Под ред. Н. Р. Палева. М.: Медицина, 2000.
11. Bar Meir E., Amital H., Levy Y., Kneller A., Bar-Dayana Y., Schoenfeld Y. Mycoplasma pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/Bar // Acta Haematol. 2000. V. 103 (2). P. 112–115.
12. Bartlett J. G. Management of Respiratory Tract Infections. Philadelphia. 2001. P. 142–165.
13. Blasi F. Chlamydia pneumoniae in respiratory infections // Pros. 4 th Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. 20–23 Aug 2000, Helsinki. Finland. P. 32–36.
14. Ball P., Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis // An international comparison. Chest. 1998. V. 113. P. 199–204.
15. Жукова О. В., Кононова С. В., Коньшклина Т. М. Клиническая и экономическая составляющие симптоматической терапии острого обструктивного бронхита у детей // Фарматека. 2012. № 15. С. 89–95.

Причин лечиться Амбробене

1. **Скорость:** Амбробене начинает действовать уже через 30 минут после приема
2. **Действие:**
 - Муколитическое
 - Отхаркивающее
 - Противовоспалительное
 - Иммуномодулирующее
 - Активирует синтез сурфактанта
3. **Взаимодействие с антибиотиками:** при совместном применении с антибиотиками Амбробене увеличивает их концентрацию в бронхиальном секрете и мокроте
4. **Качество:** Амбробене производится на современном высокоточном оборудовании в Германии, и в процессе создания проходит многоступенчатый контроль качества по стандартам ЕС
5. **Применение:** Амбробене сироп разрешен к приему детям с 1-го дня жизни



Амбробене – немецкое качество по доступной цене

TEVA

Мы делаем здоровье доступным во всём мире

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

На правах рекламы

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Современный взгляд на диагностику и лечение глютенковой энтеропатии у детей раннего возраста

Т. М. Ошева, кандидат медицинских наук

Н. С. Журавлева, кандидат медицинских наук, доцент

О. В. Осипенко, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, Екатеринбург

Ключевые слова: глютенковая энтеропатия, полифекалия, стеаторея, атрофия слизистой оболочки, дети, синдром мальабсорбции, внекишечные симптомы, проламины, глютен, генетически детерминированное заболевание, безглютеновая диета.

Проблема глютенковой энтеропатии (ГЭ) в настоящее время приобретает особую актуальность, учитывая современные данные о ее распространенности. Многие врачи-педиатры убеждены в том, что ГЭ является редким заболеванием детей первых лет жизни, которое имеет типичные клинические проявления синдрома мальабсорбции [1, 5].

Современные эпидемиологические данные указывают на то, что частота встречаемости ГЭ в популяции достигает 1%. Это делает ГЭ одним из наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Клинические признаки ГЭ отличаются значительным разнообразием, что затрудняет ее своевременную диагностику [1]. Недостаточное внимание уделяется внекишечным симптомам ГЭ. К ним относятся различные дефицитные состояния (рефрактерная к терапии железодефицитная анемия, остеопороз), кожные проявления (хейлиты, дерматиты), нарушение физического и полового развития. Дети с данной патологией длительно наблюдаются многими специалистами, проходят повторные обследования и получают медикаментозную терапию без существенного эффекта, что негативно ска-

зывается на качестве их жизни и усугубляет прогноз заболевания [2–4].

ГЭ (целиакия) — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции.

«Токсичными» для больных ГЭ являются проламины (спирторастворимые протеины, богатые глутамином и пролином), а именно: глиадин пшеницы, секалин ржи и хордеин ячменя. Принадлежность к этой группе протеинов авенина овса в последнее время обсуждается, однако в практической деятельности его пока следует относить к числу «токсичных» [4]. В медицинской литературе все опасные для больных ГЭ белки злаковых для краткости обозначают термином «глютен». Пусковым фактором для развития ГЭ является употребление глютена и наличие генетической предрасположенности (диагностированные у пациентов гаплотипы HLA-DQ2 или DQ8) [2].

Клиническая картина глютенковой энтеропатии

Типичные симптомы ГЭ — боли в животе, рвота, снижение аппетита, обильный зловонный стул, диарея, метеоризм, задержка физического раз-

вития — чаще встречаются в раннем возрасте, развиваются через 1,5–2 мес после введения в рацион злаковых продуктов, возможно, после инфекционного заболевания. Также характерны учащение актов дефекации, полифекалия, стеаторея, увеличение окружности живота на фоне снижения массы тела, признаки гипотрофии (снижение массы тела, истончение подкожного жирового слоя), снижение мышечного тонуса, утрата ранее приобретенных навыков и умений, гипопропротеинемические отеки [4].

В соответствии с последними рекомендациями ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов), обследованию на предмет наличия ГЭ подлежат дети и подростки, имеющие следующие состояния или симптомы: хроническая или рецидивирующая диарея, тошнота или рвота, хронический болевой синдром, чувство растяжения, хронический запор, отставание в развитии, потеря веса, задержка роста, задержка полового развития, аменорея, рефрактерная к терапии железодефицитная анемия, спонтанные переломы (остеопения/остеопороз), рецидивирующий афтозный стоматит, герпетиформный дерматит, повышение активности печеночных ферментов, синдром хронической усталости [4]. Диагностика ГЭ в таких случаях обычно незатруднительна, а своевременное назначение

безглютеновой диеты довольно быстро приводит к купированию клинических симптомов и нормализации темпов физического и нервно-психического развития ребенка.

Обнаружение одного или нескольких указанных симптомов у ребенка требует обязательного серологического обследования (определения концентрации антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе) на амбулаторном этапе. В настоящее время данный тест доступен не во всех медицинских учреждениях. В случае выявления повышенного содержания антител к тканевой трансглутаминазе ребенка направляют на госпитализацию в стационар, располагающий инструментами для прицельной диагностики целиакии для более детального осмотра и проведения эндоскопического исследования двенадцатиперстной и тощей кишки со взятием биопсии на гистологический анализ (обязательно!). Необходимо помнить, что обследование ребенка с подозрением на ГЭ, как серологическое, так и морфологическое, должно быть выполнено строго на фоне обычной диеты!

Диагностика

Диагноз ГЭ ставят на основании:

- характерных клинических проявлений и данных анамнеза;
- положительных результатов серологического обследования;
- гистологической диагностики, основанной на оценке элементарных повреждений (увеличение числа межэпителиальных Т-лимфоцитов (МЭЛ)), структурных изменений (укорочение ворсинок и гиперплазия крипт).

Инструментальные методы исследования

Пациентам проводят эзофагогастродуоденоскопию с биопсией дистальных участков двенадцатиперстной и начальных отделов тощей кишки. Эндоскопические признаки ГЭ: патологические эндоскопические признаки целиакии нет. Описаны следующие общие признаки: отсутствие складок в тонкой кишке (кишка в виде «трубы») и поперечная исчерченность складок [5, 8, 9].

Лабораторные методы исследования

Гистологические признаки глютенной энтеропатии

В активном периоде ГЭ отмечают диффузные изменения слизистой обо-

лочки тонкой кишки, которые обозначают как «атрофическая энтеропатия», с укорочением ворсин вплоть до полного исчезновения, а также в виде увеличения глубины крипт и уменьшения числа бокаловидных клеток. Наличие глубоких крипт и повышенная митотическая активность, свидетельствующие о гиперплазии генеративного отдела, служат основанием для установления диагноза «Гиперрегенераторная атрофия» [3–5]. Характерна межэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, что указывает на наличие текущего иммунологического процесса, вызывающего повреждение энтероцитов ворсинок.

Серологические тесты для диагностики глютенной энтеропатии

Детям с подозрением на ГЭ для подтверждения диагноза должно быть назначено серологическое исследование. Возможно определение в крови антиглиадиновых (AGA), антиэндомизинальных (АЕМА) антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG). Наиболее информативным считается определение антител к клеткам слизистой оболочки кишечника: IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) и IgA к эндомизину (АЕМА). В настоящее время данные тесты, как уже было отмечено выше, доступны не во всех поликлиниках. Наиболее распространенным является определение антиглиадиновых антител (AGA), но его не рекомендуется использовать вследствие низкой специфичности и чувствительности [3]. Необходимо учитывать, что оценка содержания AGA будет недостоверной у больных с исходно низким значением IgA [7], поэтому следует предварительно произвести определение сывоточного IgA.

Лечение глютенной энтеропатии

Диета

Единственным методом лечения ГЭ и профилактики ее осложнений является строгая и пожизненная безглютеновая диета! В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен. Принципиально важен отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и макаронные изделия, пшеничная, манная, ячневая, перловая крупа, полуфабрикаты мясных, рыбных

и овощных блюд в панировке, пельмени, вареники и т. п.), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, используемый в качестве пищевых добавок в процессе производства (соусы, кондитерские изделия, чипсы, квас и т. д.) [5, 6]. Родителям необходимо объяснить важность четкого контроля состава продуктов, указанного на упаковке.

В настоящее время на российском рынке существуют безглютеновые продукты, изготавливаемые из «безопасных» злаков, обладающие хорошими вкусовыми качествами и позволяющие разнообразить рацион питания детей. Правильно составленная безглютеновая диета абсолютно полноценна, обеспечивает нормальные темпы роста и развития ребенка, препятствует рецидивам заболевания и предотвращает риск развития серьезных осложнений [1, 5]. Ребенок, соблюдающий безглютеновую диету, должен и может вести обычный образ жизни и не нуждается в постоянных госпитализациях в стационар или постановке его на учет по причине инвалидности.

Дети с ГЭ могут употреблять мясо, рыбу, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, рис, бобовые, гречневую крупу, кукурузу, пшено, шоколад, мармелад, некоторые конфеты, зефир, некоторые сорта мороженого.

Рекомендованы специализированные безглютеновые продукты для питания больных с целиакией. Допустимые уровни глютена составляют < 2 ppm (ppm — «pro pro mille» — одна миллионная часть; 1 ppm = 1/1000000 = 0,000001 = 1 × 10⁻⁶ = 0,001‰ = 0,0001%) (менее 0,2 мг/100 г сухого продукта) для продуктов питания, естественным образом не содержащих глютен, и 20–200 ppm — для продуктов, из которых глютен удаляют в процессе их выработки [3, 4].

Практически все молочные смеси для питания детей первого года жизни и все лечебные смеси не содержат глютен. В России сертифицированные продукты для питания больных с глютенной энтеропатией представлены фирмами «Глутано» (Германия) и «Доктор Шер» (Италия).

Недавно на рынке детского питания появился новый продукт — печенье «Бебики» без глютена. Согласно экспертным заключениям, печенье не содержит генетически модифицированных микроорганизмов, наноматериалов, красителей, искусственных стабилизаторов, консервантов и соответствует российским и между-

народным требованиям к продуктам прикорма. Печенье «Бебики» без глютена — уникальный продукт: состоит из кукурузной муки, не содержит глютена, наиболее подходящий вариант для всех малышей, начинающих знакомство со злаковыми блюдами, рекомендованный при ГЭ. Печенье это важная злаковая часть рациона малыша, а злаковые продукты это легкий в усвоении белок, витамины и минералы, а также высокая калорийность, что дает длительное чувство насыщения, и пищевые волокна для оптимальной работы кишечника. Самостоятельное употребление печенья ребенком помогает развивать координацию движений головы, рук, глаз, а консистенция продукта способствует формированию жевательных навыков.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия при ГЭ носит вспомогательный характер и может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

Коррекцию процессов переваривания производят посредством назначения препаратов высокоактивных панкреатических ферментов (Креон, Микразим, Эрмитель). Доза препарата определяется возрастом ребенка, характером питания и выраженностью стеатореи. На фоне выраженной диареи могут быть применены адсорбенты-мукоцитопротекторы (Смекта). При необходимости показана коррекция нарушений кишечной микрофлоры. При развитии гипопропротеинемических отеков с целью восстановления онкотического давления крови — внутривенное капельное введение 10% раствора альбумина, однако при назначении парентерального питания предпочтение следует отдавать наборам аминокислот. На фоне восстановления концентрации белка в крови целесообразно назначение нестероидных анаболических препаратов, таких как калия оротат, глицин и др., а в отдельных случаях — стероидных препаратов. Гипогликемия при ГЭ встречается у пациентов грудного и раннего возраста чаще, чем у детей старшего возраста, и непосредственно связана с нарушением кишечного всасывания. Гипогликемию корректируют внутривенным введением 5–10% раствора глюкозы [5, 8].

Водно-электролитные расстройства требуют проведения инфузион-

ной терапии, исходя из дефицита воды и электролитов. Базисными растворами для инфузионной терапии являются изотонический раствор хлорида натрия и 5–10% раствор глюкозы, соотношение которых определяется типом дегидратации (изотоническая или гипотоническая). Для коррекции содержания калия в крови используют 4–7,5% раствор хлорида калия. Доза определяется по дефициту калия. Препарат вводят только внутривенно, капельно, медленно, предварительно разводят изотоническим раствором хлорида натрия до концентрации, не превышающей 70 ммоль/л [4, 5].

Нарушение всасывания кальция и витамина D корректируют введением кальция и назначением препаратов витамина D₃.

Применение глюкокортикоидных препаратов при ГЭ показано в случае тяжелого течения заболевания со значительным нарушением физического развития, например, при гипотрофии III степени, и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности. Возможными отрицательными последствиями длительной терапии глюкокортикоидными препаратами, особенно в высоких дозах, может быть нарастание остеопороза вплоть до эпизодов спонтанных переломов. С целью коррекции вторичного транзитного гипотиреоза детям с ГЭ может быть назначен L-тироксин 25 в небольших дозах (5 мг/кг в сут) курсом до 1 мес при контроле содержания в сыворотке тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина [3, 5].

Наблюдение

Диспансерное наблюдение детей с ГЭ — пожизненное. Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых 2 лет — 1 раз в 6 мес, с 3-го года наблюдения при условии наличия стойкой ремиссии и регулярных достаточных весовых прибавок — 1 раз в год. Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма, клинический анализ крови, биохимическое исследование крови; по показаниям — эндоскопическое и серологическое обследование.

Эндоскопическое и серологическое исследования проводят в обязательном порядке при первом поступлении и в активном периоде заболевания. Повторное эндоскопическое исследование назначают через 6–12 мес после

начала соблюдения безглютеновой диеты или выхода из активного периода заболевания, либо же в случае ухудшения состояния больного.

Серологическое исследование следует повторять ежегодно. Родственникам больного рекомендуется также пройти серологическое обследование, а в случае выявления повышенных титров соответствующих антител — провести полный комплекс обследования, включая эндоскопическое и гистологическое исследование.

Профилактические прививки проводят в периоде ремиссии по щадящей схеме.

Заключение

1. Диагностика ГЭ требует комплексной оценки клинических, серологических и гистологических данных.
2. Все специалисты, занимающиеся проблемой ГЭ, должны учитывать вариабельность клинической, эндоскопической и гистологической картины заболевания при оценке состояния больного. Это является залогом качественной и своевременной диагностики.
3. Единственный метод лечения ГЭ и профилактики ее осложнений — строгая и пожизненная безглютеновая диета! ■

Литература

1. Захарова И. Б. Конинг Ф. Такая коварная целиакия... // Мед. газета. 2012; 46: 2–3.
2. Метео Л. Доклад «Целиакия: гистологические аспекты и дифференциальная диагностика». Конгресс детских гастроэнтерологов, Москва. 2010.
3. Запруднов А. М. Болезни кишечника у детей. М.: Анахарис. 2009. 119–129.
4. Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Гасилина Т. В. и др. Информационное письмо «Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей». X Конгресс детских гастроэнтерологов России, Москва. 2003.
5. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Бережная И. В. Целиакия: возможности диагностики и лечения у детей // Русский медицинский журнал. 2004. № 13. С. 786–789.
6. Парфенов А. И. Загадки глютенной энтеропатии // Московский медицинский журнал. 1997; май, 24–26.
7. Ревнова О. М., Лайл Х. Б. Клинические аспекты целиакии у детей // Педиатрия. 2000; 5: 107–109.
8. Черкасова Т. А., Сигирева Д. Г. и др. Целиакия (учебное пособие). 2000. 3–5, 10, 17–18.
9. Celiac disease. WGO-OMGE: Practice guidelines // World Gastroenterology News. 2005; 10 (2), Suppl. 1–8: 1–8.



Детское печенье «Бебики»



Уникальная новинка

- Zip упаковка – удобная многоразовая застежка
- 3 разных вида, в том числе без глютена



www.bebi.ru

Эпидемиология целиакии: факты и выводы

С. В. Бельмер, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: целиакия, частота заболевания, непереносимость глютена, генетические факторы, дети.

Взгляды на распространенность целиакии, непереносимости злакового белка глютена, претерпели значительные изменения за годы ее изучения. Вплоть до 70-х годов прошлого века целиакия считалась редким заболеванием. В дальнейшем стало очевидным, что она встречается намного чаще, чем это ранее предполагалось. Оказалось, что случаи, диагностируемые на основании клинических данных, составляют лишь малую часть от всех больных целиакией, в то время как большую часть составляют атипичные и латентные формы, выявляемые путем специальных исследований, в первую очередь в группах риска.

Первоначально рассчитанная эмпирически на основании клинических данных частота заболевания представлялась приблизительно как 1 случай на 3000–10 000 человек. Однако после систематического массового обследования населения она была определена значительно более высокой, чем считалось ранее (табл. 1). Представленные сводные таблицы составлены по данным большого количества исследований со всего мира [1–8]. В табл. 2 и 3 представлены современные данные о распространенности целиакии среди населения [9].

По данным исследования, проведенного в Бельгии S. Vijgen и соавт., распространенность антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе в крови детей без дефицита IgA ($n = 1136$) составляет 1:114, а сочетание антител класса IgA к тканевой

Таблица 1
Частота целиакии на 100 тысяч населения по данным 1999–2001 гг.

Количество обследованных	Частота на 100 000 населения
Бразилия — 2045	143
Италия (взрослые) — 2237	180
США — 2000	250
Финляндия — 147 000	270
Норвегия — 2096	294
Нидерланды — 1000	303
Италия — 3351	328
Швеция — 1894	530
Финляндия — 1070	769
Ирландия — 1823	820
Сардиния — 1607	1058
Венгрия — 427	1171
Сахара — 989	5600

трансглутаминазе и антиэндомизийных антител класса IgA в той же популяции — 1:284 [10].

По данным L. Гтесо и соавт. в ближайшие 10 лет население в странах Средиземноморья достигнет примерно миллиарда человек, среди которых будет около 120 миллионов детей. Предполагаемое число диагностируемых случаев целиакии к 2020 году составит примерно 5 миллионов (1 миллион детей) с ростом распространенности заболевания примерно на 11%,

Контактная информация об авторе для переписки: belmersv@mail.ru

Частота целиакии в общей популяции различных стран и регионов среди детей [9]

Таблица 2

Регион	Годы	Возраст, лет*	Мальчики (%)	Число больных	Число обследованных	Частота целиакии (%)**
Италия	1994	13	50	11	3351	0,33 (0,16–0,59)
Италия	1999	6–14	53	17	1607	1,06 (0,62–1,69)
Сахара	1999	7,4	53	56	989	5,66 (4,31–7,29)
Финляндия	2003	7–16	—	37	3654	1,01 (0,71–1,39)
Англия	2004	7,5	—	54	5470	0,99 (0,74–1,29)

Примечание: * возраст: средний или диапазон значений; ** в скобках — 95% доверительный интервал.

Частота целиакии в общей популяции различных стран среди взрослых [9]

Таблица 3

Регион	Годы	Возраст, лет*	Пропорция муж. (%)	Число больных	Число обследованных	Частота целиакии (%)**
Ирландия	1997	15–65	—	15	18 223	0,82 (0,46–1,35)
Италия	1997	44 (20–89)	47	4	2237	0,18 (0,05–0,46)
Швеция	1999	50 (25–74)	50	10	1894	0,53 (0,25–0,97)
Испания	2000	45 (2–89)	45	3	1170	0,26 (0,05–0,75)
Франция	2000	35–64	—	3	1163	0,26 (0,05–0,75)
Италия	2001	12–65	48	17	3483	0,49 (0,28–0,78)
Аргентина	2001	16–79	50	12	2000	0,60 (0,31–1,05)
Австралия	2001	20–79	50	7	3011	0,23 (0,09–0,48)
Англия	2003	59 (45–76)	41	87	7527	1,2 (0,9–1,4)

Примечание: * возраст: средний или диапазон значений; ** в скобках — 95% доверительный интервал.

Таблица 4

Данные о распространенности скрытой/малосимптомной целиакии в некоторых странах Азии [27]

Популяция	Распространенность (%)
Турция, школьники	1:115 (0,87)
Иран, доноры	1:166 (0,60)
Иран, дети	1:165 (0,61)
Израиль, доноры	1:157 (0,63)
Турция, доноры	1:87 (1,15)
Анатолия, взрослые	1:100 (1)

Таблица 5

Данные о распространенности скрытой/малосимптомной целиакии в Азии в группах риска [27]

Заболевания и страны	Частота (%)
Хроническая диарея	
Иран (дети)	6,5
Кувейт (дети)	18,5
Ирак (взрослые)	20
Иран (дети)	20
Воспалительные заболевания кишечника	
Иран (взрослые)	7,8
Аутоиммунный гепатит	
Иран (взрослые)	3,6
Синдром Дауна	
Турция (дети)	1
Синдром раздраженной кишки	
Иран (взрослые)	11,4
Низкий рост	
Саудовская Аравия (дети)	9,5
Турция (дети)	55,3
Сахарный диабет 1-го типа	
Саудовская Аравия (дети)	10
Израиль (дети)	8,3
Турция (взрослые)	2,4
Иран (взрослые + дети)	2,4
Саудовская Аравия (дети)	8,1

по сравнению с 2010 годом. При этом у 550 000 взрослых больных и у 240 000 детей будут наблюдаться формы заболевания с теми или иными симптомами (т.е. не латентная целиакия). При этом у 85% из них будут наблюдаться гастроинтестинальные симптомы, у 40% — анемия, у 30% — остеопения, у 20% детей — задержка роста, а у 10% — повышение активности печеночных цитолитических ферментов. Стоимость медицинской помощи этим больным на протяжении периода с 2010 г. по 2020 г. при средней задержке в постановке диагноза в 6 лет для взрослых и 2 года для детей составит около €4 миллиардов (€387 миллионов для детей). Задержка в постановке диагноза приведет к увеличению смертности примерно до 600 000 больных на протяжении 10 лет, т.е. на 44,4% выше, по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу группе лиц без целиакии [11].

Представленные данные однозначно указывают на высокую распространенность целиакии, однако до сих пор нет ответа на вопрос: нужен ли скрининг всего населения для выявления больных целиакией или нет и если нужен, то каким образом его осуществлять [12]? По мнению А. Fasano [13] целиакия в полной мере соответствует условиям ВОЗ для скрининговых программ: 1) раннее выявление заболевания может быть затруднено в клинических условиях; 2) заболевание является распространенным

в популяции; 3) скрининговые тесты должны обладать высокими чувствительностью и специфичностью; 4) лечение заболевания должно быть доступным; 5) в случае нераспознанного заболевания возможны тяжелые осложнения, затрудняющие курацию больного. Однако пока скрининговая программа в отношении целиакии не была принята ни в одной стране мира.

В последние годы интенсивно проводятся исследования, посвященные целиакии, в странах Азии, Африке и Латинской Америке. Ранее крупные популяционные исследования в этих регионах мира не проводилось, в связи с чем данные о распространенности целиакии в этих странах нельзя назвать окончательными. Тем не менее, можно с уверенностью говорить, что целиакия и здесь не является спорадическим заболеванием.

Данные о распространенности целиакии в некоторых странах Азии представлены в табл. 4 и 5.

В работах Т. К. Исабековой и соавт. была установлена высокая частота целиакии среди детей г. Алматы (Казахстан) в группах риска, таких как рефрактерная анемия, низкорослость, дисфункция кишечника, причем указанные заболевания нередко сочетались друг с другом. Проведенное скрининговое обследование 400 детей из группы риска выявило повышение титра антиглюдиновых антител у 86 детей (21,5%) [14, 15].

Распространенность целиакии составляет 1–1,3% в Турции [16], 0,6–0,96% в Иране [17], 0,5% в Египте [18], 0,6% в Тунисе и Израиле [19] и менее 0,5% в Иордане, Ливане и Кувейте [20]. Среди групп риска, включая больных с отягощенным генеалогическим анамнезом, инсулинзависимым сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, распространенность целиакии составляет 2,4–44% [21].

Непереносимость глютена достаточно распространена в Индии, где колеблется между 26% и 49% (по данным различных исследований) среди детей с хронической диареей [22, 23]. В последние годы был проведен ряд исследований, в которых изучалась распространенность целиакии в Европе среди иммигрантов из Азии, которые также подтвердили высокий риск развития целиакии в этой группе населения [24–26]. Интересно, что в Пенджабе, штате на севере Индии, давно известно заболевание, именуемое «летней диареей», связанное с употреблением в летние месяцы пищи из пшеницы, в то время как в зимние месяцы используется преимущественно кукуруза.

В северных регионах Африки (Марокко, Алжир, Тунис, Ливия, Египет) выявлена достаточно высокая распространенность целиакии в популяции в целом [28, 29] и в группах риска [30, 31]. Именно в этом регионе выявлена самая высокая частота целиакии при сахарном диабете 1-го типа, составляющая 16,4% (Алжир) [32]. Обследование доноров в Тунисе показало высокую частоту выявления антиэндомиальных антител — 1:355. Представленные данные могут найти свое объяснение в связи с высоким потреблением продуктов из ячменя в этих странах [28]. Но самая высокая распространенность целиакии в мире была выявлена среди жителей Сахары (5,6%) [33], имеющих происхождение от арабов и бедуинов. Особенностью их жизненного уклада является сокращенный период грудного вскармливания, раннее введение прикорма, а также высокое с раннего возраста потребление содержащих глютен продуктов из поступающей к ним в последние десятилетия гуманитарной помощи [34].

Целиакия распространена и в Латинской Америке, где продукты из пшеницы широко представлены в обычной диете. Высокая распространенность целиакии была выявлена в ходе серологического скрининга в Аргентине, составив 1:167 или 0,60% [35], у детей в Уругвае (1:51; 1,96%) [36] и в двух исследованиях, проведенных у здоровых доноров из Бразилии: 1:276 (0,36%) и 1:292 (0,34%) [37, 38]. На Кубе частота целиакии среди детей с сахарным диабе-

том 1-го типа составляет 2,5%, с синдромом Дауна — 2,3% [39] и у детей с пониженным питанием — 2% [40]. В Бразилии у детей с сахарным диабетом и синдромом Дауна частота недиагностированной целиакии составляет 4,8% и 5,6% соответственно [41, 42].

В Индии [43, 43], на Ближнем Востоке [44], в Северной Африке [45] и Латинской Америке [46] значительную долю составляют атипичные и малосимптомные варианты целиакии, проявляющиеся низким ростом, задержкой психомоторного развития, рефрактерной анемией, что приводит к поздней диагностике.

Более длительный период грудного вскармливания, более позднее введение прикормов приводят и к более поздней манифестации заболевания, атипичным его проявлениям и, соответственно, более поздней диагностике.

Целиакия практически отсутствует в странах Дальнего Востока (Китай, Япония, Корея, Малайзия, Филиппины) [47], хотя были отдельные сообщения о случаях целиакии среди иммигрантов из этих стран [48, 49]. В то же время неясно, связано ли это с генетическими факторами или отсутствием в питании содержащих глютен продуктов. Таким образом, остается немало вопросов о распространенности и особенностях течения целиакии во многих регионах мира, что требует проведения соответствующих исследований.

Известные на сегодня эпидемиологические данные указывают на значительную распространенность целиакии, что предполагает решение нескольких принципиально важных вопросов.

Во-первых, необходима система раннего выявления целиакии и, возможно, система скрининга. И если в настоящее время развитие общепопуляционного скрининга не представляется возможным, то углубленное обследование в группах риска является насущной задачей, в первую очередь, среди больных сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунным гепатитом и некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями.

Во-вторых, необходимо развитие системы безглютенового питания. Безглютеновые продукты промышленного производства обладают не только высокими вкусовыми качествами и позволяют больным целиакией сохранить привычные стереотипы питания и не чувствовать себя ущербными в обществе, обеспечивая высокое качество жизни. Вместе с тем они обеспечивают высокое качество питания, его сбалансированный состав, отвечающий потребностям больных и предупреждающий развитие метаболических осложнений, включая недостаточность микроэлементов, остеопороз и др. Сегодня на отечественном рынке появились продукты Valpiform, которые производятся без использования пшеницы (других глютен-содержащих продуктов), молока, яиц, орехов. В связи с этим эти продукты могут быть включены в питание не только больных целиакией, но также при пищевой аллергии. В ассортименте продуктов Valpiform разнообразные хлебобулочные изделия, спагетти, печенье, кексы, бисквиты, а также смеси для приготовления вкусного хлеба и кондитерских изделий в домашних условиях.

Таким образом, целиакия сегодня представляется очень распространенным заболеванием и требует активного внедрения новых подходов к диагностике, лечению, а также системе реабилитации больных с целью обеспечения высокого качества жизни. Возможности для этого существуют. ■

Литература

1. Ivarsson A., Persson L.A., Juto P. et al. High prevalence of undiagnosed celiac disease in adults: a Swedish population-based study // J. Int. Med. 1999. Vol. 245. P. 63–68.
2. Hovdenak N., Holvid E., Aksnes L. et al. High prevalence of asymptomatic celiac

- disease in Norway: A study of blood donors // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. Vol. 11. P. 185–187.
3. Corazza G. R., Andreani M. L., Biagi F. et al. The smaller size of the celiac iceberg in adults // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 32. P. 917–919.
4. Collin P., Reunala T., Rasmussen M. High incidence and prevalence of adult celiac disease. Augmented diagnostic approach // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 32. P. 1129–1133.
5. Korponay-Szabo I. R., Kovacs J. B., Czinnar A. et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool-children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999. Vol. 28. P. 26–30.
6. Kolho K.-L., Tiitinen A., Tulppala V. et al. Screening for celiac disease in women with a history of recurrent miscarriage and infertility // Brit. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 106. P. 171–173.
7. Johnston S. D., Watson R. G. P., McMillan S. A. et al. Prevalence of celiac disease in Northern Ireland // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 1370.
8. Catassi C., Ratsch I. M., Gandolfi L., Pratesi R., Fabiani E., El Asmar R., Frijia M., Bearzi I., Vizzoni L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 647–648.
9. Van Heel D. A., West J. Recent advances in coeliac disease // Gut. 2006. Vol. 55. P. 1037–1046.
10. Vijgen S., Alliet P., Gillis P., Declercq P., Mewis A. Seroprevalence of celiac disease in Belgian children and adolescents // Acta Gastroenterol Belg. 2012, Sep; 75 (3): 325–330.
11. Greco L., Timpone L., Abkari A., Abu-Zekry M., Attard T., Bouguerra F., Cullif P., Kansu A., Micetic-Turk D., Mibak Z., Roma E., Shamir R., Terzic S. Burden of celiac disease in the Mediterranean area // World J Gastroenterol. 2011, Dec 7; 17 (45): 4971–4978.
12. Maki M. To screen or not to screen for celiac disease. Changing features of celiac disease. Tampere, 1998. P. 51–53.
13. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease // Gut. 2003. Vol. 52. P. 168–169.
14. Исабекова Т. К. Клинико-эпидемиологические особенности и организация лечения целиакии у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы. 2008. 23 с.
15. Карсыбекова Л. М., Машкеев А. К., Шарипова М. Н., Исабекова Т. К., Кустова Е. А., Уразалиева Н. Т., Баумбетова Г. А. Определение антиглиадиновых антител в диагностике целиакии / Мат. XIII Конгр. детских гастроэнтерологов России. М., 2006. С. 294–295.
16. Gursoy S., Guven K., Simsek T., Yurci A., Torun E., Koc N., Patiroglu T. E., Ozbakir O., Yucesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 508–511.
17. Akbari M. R., Mohammadkhani A., Fakheri H., Javad Zahedi M., Shahbazkhani B., Nouraei M., Sotoudeh M., Shakeri R., Malekzadeh R. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006; 18: 1181–1186.
18. Abu-Zekry M., Kryszak D., Diab M., Catassi C., Fasano A. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47: 136–140.
19. Ben Hariz M., Kallel-Sellami M., Kallel L., Lahmer A., Halioui S., Bouraoui S., Laater A., Sliiti A., Mahjoub A., Zouari B., Makni S., Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass screening study in schoolchildren // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19: 687–694.
20. Khuffash F. A., Barakat M. H., Shaltout A. A., Farwana S. S., Adnani M. S., Tungekar M. F. Coeliac disease among children in Kuwait: difficulties in diagnosis and management // Gut. 1987; 28: 1595–1599.
21. Bouguerra R., Ben Salem L., Chaabouni H., Laadhar L., Essais O., Zitouni M., Haouet S., Ben Slama C., Ben Ammar A., Zouari B., Makni S. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia // Diabetes Metab. 2005; 31: 83–86.
22. Yachha S. K., Misra S., Malik A. K., Nagi B., Mehta S. Spectrum of malabsorption syndrome in north Indian children // Indian J Gastroenterol. 1993. Vol. 12. P. 120–125.
23. Bhatnagar S., Gupta S. D., Mathur M., Phillips A. D., Kumar R., Knutton S., Unsworth D. J., Lock R. J., Natchu U. C., Mukhopadhyaya S., Saini S., Bhan M. K. Celiac disease with mild to moderate histologic changes is a common cause of chronic diarrhea in Indian children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005. Vol. 41. P. 204–209.
24. Cataldo F., Pitarresi N., Accomando S., Greco L. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study // Dig Liver Dis. 2004. Vol. 36. P. 722–729.
25. Butterworth J. R., Iqbal T. H., Cooper B. T. Coeliac disease in South Asians resident in Britain: comparison with white Caucasian coeliac patients // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005. Vol. 17. P. 541–545.
26. Kang A., Gray J., MacGuire T., Amar J., Owen D., Yoshida E., Salh B. Celiac sprue

- and ulcerative colitis in three South Asian women // *Indian J Gastroenterol*. 2004. Vol. 23. P. 24–25.
27. Cataldo F., Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem // *World J Gastroenterol*. 2007. Vol. 13. P. 2153–2159.
 28. Mankai A., Landolsi H., Chahed A., Gueddah L., Limem M., Ben Abdesslem M., Yacoub-Jemni S., Ghannem H., Jeddi M., Ghedira I. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors // *Pathol Biol (Paris)*. 2006. Vol. 54. P. 10–13.
 29. Catassi C., Abu-Zakey M., Kriszad, Fasano A. Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. 11 th International Symposium on celiac disease. Belfast, 2004. P. 70.
 30. Bouguerra R., Ben Salem L., Chaabouni H., Laadhar L., Essais O., Zitouni M., Haouet S., Ben Slama C., Ben Ammar A., Zouari B., Makni S. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia // *Diabetes Metab*. 2005. Vol. 31. P. 83–86.
 31. Ashabani A., Abushofa U., Abusrewill S., Abdelazez M., Tuckova L., Tlaskalova-Hogenova H. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Metab Res Rev*. 2003. Vol. 19. P. 69–75.
 32. Boudraa G., Hachlaf W., Benbouabdellah M., Belkadi M., Benmansour F.Z., Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers // *Acta Paediatr*. 1996. Vol. 412. Suppl. P. 58–60.
 33. Lionetti P., Favilli T., Chiaravalloti G., Ughi C., Maggiore G. Coeliac disease in Saharawi children in Algerian refugee camps // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1189–1190.
 34. Ratsch I. M., Catassi C. Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children // *Bull World Health Organ*. 2001. Vol. 79. P. 541–545.
 35. Gomez J. C., Selvaggio G. S., Viola M., Pizarro B., la Motta G., de Barrio S., Castelletto R., Echeverria R., Sugai E., Vazquez H., Maurino E., Bai J. C. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area // *Am J Gastroenterol*. 2001. Vol. 96. P. 2700–2704.
 36. Mendez V., Gonzales M. V., Velasquez S. Prevalence of celiac disease in Uruguayan children: preliminary report. 11 th International Symposium on celiac disease. Belfast, 2004. Abstract P. 64.
 37. Galvao L. C., Melo S. B. C., Fernandes M. M., Peres L., Troncon L. A., Melo E. V. Celiac disease prevalence in blood donors and clinical aspects of the patients in Ribeirao Preto-Brazil. 2 nd Word Congress of Paediatric Gastroenterol Hepatol Nutr. Paris, 2004. Abstract. P. 0452.
 38. Pratesi R., Gandolfi L., Garcia S. G., Modelli I. C., Lopes de Almeida P., Bocca A. L., Catassi C. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population // *Scand J Gastroenterol*. 2003. Vol. 38. P. 747–750.
 39. Castaneda C., Alvarez-Fumero R., Sorell L., Galvan J. A., Carvajal F. Screening for coeliac disease in risk groups in Cuba. 2 nd Word Congress of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Paris, 2004. Abstract. P. 0410.
 40. Diaz T., Fragoso T., Sorell L., Selman Y., Galvan A., Carrillo U. Screening for celiac disease in children with under-nutrition. 2 nd Word Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Paris, 2004. Abstract. P. 0393.
 41. Baptista M. L., Koda Y. K., Mitsunori R., Nishihara, Ioshii S. O. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005. Vol. 41. P. 621–624.
 42. Nishihara R. M., Kotze L. M., Utiyama S. R., Oliveira N. P., Fiedler P. T., Messias-Reason I. T. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome // *J Pediatr (Rio J)*. 2005. Vol. 81. P. 373–376.
 43. Pooni P. A., Chhina R. S., Jaina B. K., Singh D., Gautam A. Clinical and anthropometric profile of children with celiac disease in Punjab (North India) // *J Trop Pediatr*. 2006. Vol. 52. P. 30–33.
 44. Poddar U., Thapa B. R., Nain C. K., Prasad A., Singh K. Celiac disease in India: are they true cases of celiac disease? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002. Vol. 35. P. 508–512.
 45. Granot E., Korman S. M., Sallon S., Deckelbaum R. J. «Early» vs. «late» diagnosis of celiac disease in two ethnic groups living in the same geographic area // *Isr J Med Sci*. 1994. Vol. 30. P. 271–275.
 46. Boudraa G., Touhami M. Child's celiac disease in the Maghreb (Algeria) // *Med Nutr*. 1997. Vol. 33. P. 7–18.
 47. Araya M., Mondragon A., Perez-Bravo F., Roessler J. L., Alarcon T., Rios G., Bergenfreid C. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000. Vol. 31. P. 381–386.
 48. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 636–651.
 49. Freeman H. J. Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians // *Can J Gastroenterol*. 2003. Vol. 17. P. 433–436.



ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ БЕЗ АЛЛЕРГЕНОВ



Продукция «VALPIFORM»





Не содержит
пшеницу



Не содержит
молоко



Не содержит
яйца



Не содержит
арахис



Не содержит
сою



Не содержит
лактозу

Телефон горячей линии в России: 8 (800) 200-39-93
(Звонок бесплатный по всей территории России), www.valpiform.ru
ЗАО «Ланталис Востока», тел.: 8 (495) 787-02-22

Адаптация белкового компонента детских молочных смесей

И. Н. Захарова*, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Дмитриева*, кандидат медицинских наук

Е. Ю. Демкина**

Е. Б. Мачнева**

*ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

**ЗАО «Лакталис Восток», Московская область

Ключевые слова: дети раннего возраста, грудное молоко, вскармливание детей, молочные смеси, аминокислоты, белковый компонент молочных смесей, биологическая ценность, мембранные технологии, оптимизированный белок, сывороточные белки.

Вопросам вскармливания детей раннего возраста посвящено большое количество научных публикаций. Это обусловлено тем, что в последние годы среди педиатров и нутрициологов стала формироваться так называемая «концепция пищевого программирования», согласно которой характер питания ребенка в раннем возрасте предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни, а значит, предопределяет предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года жизни является грудное молоко, обладающее уникальным составом, обеспечивающим оптимальное физическое и нервно-психическое развитие младенца. Ингредиенты грудного молока не только способствуют нормальному росту малыша, но и оказывают влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника ребенка [1].

С каждым годом появляются новые данные о свойствах компонентов женского молока, каждый из которых необходим для гармоничного роста и развития детского организма. Бесспорно, одним из важнейших компонентов грудного молока является белок.

Женское молоко имеет самое низкое содержание белка по сравнению с молоком всех других млекопитающих (табл. 1).

Оптимальный уровень потребления белка позволяет не только обеспечить нормальные темпы роста и развития младенца, но и препятствует ускорению темпов биологического созревания, накоплению избыточной массы тела и чрезмерной нагрузке на незрелые желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и мочевыделительную систему ребенка. Функциональная способность почек у грудных детей отличается от таковой у взрослых. У детей снижена скорость клубочковой фильтрации по отношению к массе

Таблица 1 Содержание белка (г/100 мл) в молоке различных млекопитающих [2]			
Вид животного	Общий белок	Казеин	Белки молочной сыворотки
Ослица	1,4	0,7	0,7
Кобылица	2,5	1,3	1,2
Корова	3,4	2,8	0,6
Коза	2,9	2,5	0,4
Верблюдица	3,6	2,7	0,9
Лама	7,3	6,2	1,1
Буйволица	3,6	–	–
Овца	5,5	4,6	0,9
Лосиха	8,4	–	–
Самка северного оленя	11,5	–	–
Женское молоко	1,0	0,4	0,6

и площади поверхности тела, ограничена способность к концентрированию и выведению избытка кислот и воды. Повышенное потребление белка может привести к изменениям показателей осморегуляции, развитию ацидоза, повышенной экскреции натрия, калия, фосфора, хлора, а также метаболитов белкового обмена, что оказывает дополнительную нагрузку на почки ребенка [3]. В 2006 г. в работе, проведенной на нашей кафедре Еремеевой А. В., при сравнительной оценке состояния почек у детей в зависимости от характера вскармливания было показано, что при вскармливании младенцев смесью с высоким содержанием белка (1,76 г/100 мл) становление осморегулирующей функции почек происходит в условиях большей потенциальной нагрузки и характеризуется более высокой осмолярностью мочи с первых месяцев жизни ребенка. Кроме того, автором было установлено, что использование высокобелковой смеси у детей первого полугодия жизни с дебютом острого пиелонефрита характеризуется более выраженными метаболическими нарушениями и сопровождается снижением титруемой кислотности и экскреции аммиа-

Таблица 2

Белковый состав женского и коровьего молока на 100 мл (S. Fomon, 1993)

Компоненты	Женское молоко	Коровье молоко
Белок, г	0,9–1,3	2,8–3,2
Сывороточные белки, %	65–80	20
Казеин, %	35–20	80
Альфа-лактоальбумин, мг	26	9
Бета-лактоглобулин, мг	–	30
Сывороточный альбумин, мг	50	30
Лизоцим, мг	50	–
Иммуноглобулины, мг	105	66

ка с мочой. Данное наблюдение позволяет рассматривать количество потребляемого белка в качестве фактора, влияющего на сохранность тубулярных функций почек у грудных детей с микробно-воспалительным процессом в почечной ткани [4].

Взаимосвязь между высоким потреблением белка в раннем возрасте и предрасположенностью к избыточной массе тела в дальнейшем была показана в ряде крупных научных исследований еще в конце XX в. В 1995 г., анализируя уровень потребления основных пищевых веществ у детей 1–2 лет и сопоставляя затем полученные данные с индексом массы тела и динамикой прибавки в массе, Rolland-Cachera М. и соавт. показали, что высокое потребление белка в раннем возрасте увеличивает риск развития ожирения в предпубертатном периоде [5]. Механизмы развития ожирения при высокобелковой диете связаны с увеличением уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, что стимулирует выброс инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), который стимулирует пролиферацию адипоцитов и, таким образом, способствует развитию ожирения у ребенка [6].

Белок грудного молока состоит в основном из сывороточных протеинов, содержащих незаменимые аминокислоты в оптимальном для ребенка соотношении, и казеина. В раннем лактационном периоде соотношение между сывороточными белками и казеином в женском молоке достигает 80:20, что имеет очень важное биологическое значение для новорожденного. Во-первых, сывороточные белки являются основным источником незаменимых аминокислот, необходимых для роста и развития ребенка. Во-вторых, в структуре белков сыворотки преобладают мелкодисперсные фракции, которые легче ферментируются и быстрее усваиваются, что немаловажно в условиях транзитной ферментативной незрелости желудочно-кишечного тракта. В отличие от женского, коровье молоко характеризуется преобладанием казеиновой фракции (80%), а основным белком сыворотки является бета-лактоглобулин, отсутствующий в молоке женщины (табл. 2).

Сывороточные белки женского молока представлены главным образом альфа-лактоальбумином, который является важным источником аминокислот, способен активно связывать кальций и цинк в кишечнике младенца и ускорять их всасывание. Казеиновая фракция белка женского молока также имеет свои особенности: в ней содержится 62,5% бета-казеина. Не так давно стало известно

о существовании целого класса опиоидных пептидов, отличительной особенностью которых является способность образовываться в результате расщепления белков пищевого происхождения. В составе грудного молока имеется фермент, способный расщеплять бета-казеин с образованием различных фрагментов белка, в том числе бета-казоморфина, который регулирует физиологические процессы в организме ребенка через эндогенную опиоидную систему, обеспечивая адаптацию ребенка к родовому стрессу и регуляцию эмоциональной сферы, обладает антиноцицептивной активностью, оказывает влияние на становление и развитие центральной нервной системы ребенка [7]. Помимо белков, обладающих высокой пищевой ценностью, женское молоко содержит неметаболизируемые протеины, характеризующиеся устойчивостью к ферментации в желудочно-кишечном тракте и выполняющие преимущественно защитные функции в организме младенца.

Однако, несмотря на все рассмотренные преимущества грудного молока, питание российских детей первого года жизни в настоящее время характеризуется недостаточной распространенностью грудного вскармливания, что указано в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ [8]. В этой связи перед производителями детских молочных смесей стоит задача создания продукта, максимально приближенного по составу к эталону — грудному молоку.

Большинство современных молочных смесей производятся на основе коровьего молока. При этом основной принцип создания адаптированных смесей — максимальное приближение коровьего молока к составу и свойствам женского молока и их соответствие особенностям пищеварения и метаболизма ребенка первого года жизни. К основным требованиям, предъявляемыми Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) — Комиссией по Продовольственному кодексу (Codex Alimentarius Commission) ФАО/ВОЗ (FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Продовольственная и сельскохозяйственная организация объединенных наций), Европейским научным обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), в отношении белкового компонента, используемого при разработке рецептуры молочных смесей для вскармливания здорового ребенка, относятся следующие:

- снижение общего содержания белка;
- обогащение смеси сывороточными белками;
- введение в смесь незаменимых аминокислот.

В соответствии с техническим регламентом на молоко и молочную продукцию, принятым в Российской Федерации в 2008 г., уровень белка в смесях для детей первого полугодия жизни должен быть в пределах 1,2–1,7 г/100 мл.

На начальном этапе создания детского питания (1960–1970 гг.) смеси для вскармливания детей создавались на основе немодифицированного коровьего молока и являлись казеин-доминантными. В основе их приготовления лежало частичное удаление (путем осаждения) белка, при этом 80% оставшегося белка составляла казеиновая фракция. Впоследствии, наряду с дальней-

шим снижением содержания белка в молочной смеси (до 1,4–1,6 г/100 мл), появилась возможность удаления избытка казеина и внесения в смесь сывороточных белков. В настоящее время заменители грудного молока на основе сывороточных белков признаны более физиологичными для вскармливания младенцев первых 6 месяцев жизни, так как они образуют более нежный сгусток, быстро эвакуируются из желудка, легко усваиваются и реже вызывают срыгивания и другие функциональные нарушения со стороны ЖКТ [9]. Кроме того, смеси на основе сывороточных белков содержат все незаменимые аминокислоты, а также способствуют более оптимальному формированию нормальной микрофлоры кишечника, чем «казеин-доминирующие» смеси [10].

Попытка дальнейшего снижения уровня белка в смесях часто оказывалась безуспешной, т.к. со снижением содержания белка резко уменьшалось и количество незаменимых аминокислот. Следует отметить, что незаменимыми для детей раннего возраста являются не 8, как для взрослых (триптофан, фенилаланин, лизин, треонин, метионин, лейцин, изолейцин, валин), а 9 аминокислот (+ гистидин), а для недоношенных — 11 (+ цистеин и тирозин). Дефицит любой из незаменимых аминокислот в пищевом рационе неизбежно ведет к нарушению синтеза белка, что соответственно приводит к задержке роста и развития организма.

Лимитирующей аминокислотой, во многом определяющей качественный состав белка в смеси, является триптофан, уровень которого в грудном молоке значительно выше, чем в коровьем. Триптофан является предшественником серотонина, одного из важнейших нейромедиаторов головного мозга, необходимого для формирования его структур. Он также способствует синтезу мелатонина, влияющего на формирование циркадных ритмов, нормализующего соотношение фаз сна и бодрствования ребенка, а также регулирующего аппетит и чувство насыщения. Триптофан участвует в процессе выработки ниацина — витамина В₃ и никотиновой кислоты (витамин РР). В небольших количествах триптофан входит в состав гамма-глобулинов, фибриногена, казеина и других белков, стимулирует синтез гормона роста. Цистеин является компонентом глутатиона — важнейшего компонента антиоксидантной системы новорожденного. Метионин служит важнейшим донором лабильных метильных групп, необходимых для построения активного липотропного соединения холина, синтеза пиримидинового основания тимина, построения биогенного амина адреналина, метаболизма никотиновой кислоты и гистамина. Тирозин является предшественником катехоламинов (адреналина, норадреналина, допамина). Кроме того, из него образуются гормон щитовидной железы тироксин и пигментное вещество меланин. Из гистидина синтезируется гистамин — медиатор аллергического воспаления. Кроме того, при производстве детских молочных смесей большое внимание уделяется такой аминокислоте, как треонин, содержание которой в молочной сыворотке выше, чем в грудном молоке. В опытах на животных доказано, что высокое содержание треонина в сыворотке крови ведет к повышению концентрации в головном мозге глицина и серина, что в свою очередь является фактором риска развития патологии головного мозга в постнатальном периоде. Треонин может снижать уровень других нейтральных аминокислот в мозге за счет

конкуренции на уровне транспортных систем гематоэнцефалического барьера [11].

С учетом аминокислотного профиля коровьего молока, для обеспечения потребности новорожденного во всех незаменимых аминокислотах смеси должны были бы содержать не менее 1,5 г/100 мл белка. Однако в недавних исследованиях было показано, что обогащение смеси альфа-лактальбумином — основным белком грудного молока — позволит, с одной стороны, снизить общий уровень белка, а с другой стороны, получить близкий к грудному вскармливанию баланс аминокислот у детей, получающих искусственное вскармливание. Исследования Lien E. (2003), Davis A. и соавт. (2004) показали, что кормление детей первых месяцев жизни смесью со сниженным содержанием белка, обогащенной альфа-лактальбумином, обеспечивает нормальные темпы физического развития младенцев, благоприятно влияет на функционирование ЖКТ, уменьшая частоту запоров и срыгиваний, а также обеспечивает поддержание адекватного уровня незаменимых аминокислот в сыворотке крови вскармливаемых детей [12, 13]. Кроме того, в работе Bettler J. и Kullen M. (2007) впервые был продемонстрирован пребиотический эффект смеси, обогащенной альфа-лактоальбумином. В исследовании было показано, что кормление детей данной смесью приводит к достоверному увеличению содержания бифидобактерий в кишечнике до значений, аналогичных таковым при грудном вскармливании [14].

Все заменители женского молока в настоящее время обогащены таурином, присутствующим в грудном молоке в количестве 35–45 мг/л и являющимся условно незаменимой аминокислотой для детей первого полугодия жизни. Таурин стимулирует развитие нервной ткани, рост, дифференцировку сетчатки глаза, надпочечников, эпифиза, гипофиза, слухового нерва. Он принимает участие в защите клеточных мембран от экзогенных токсинов, обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Таурин играет большую роль в процессе конъюгации желчных кислот, повышении иммунного ответа за счет стимулирования фагоцитарной активности нейтрофилов. Отмечено и положительное воздействие таурина на сократительную способность миокарда посредством влияния на распределение внутриклеточных потоков ионов кальция. Таурин особенно необходим детям первых месяцев жизни, родившимся недоношенным, с признаками морфофункциональной незрелости или постгипоксического повреждения центральной нервной системы.

В настоящее время большинство производителей детских молочных смесей придерживаются традиционного способа производства. Он заключается в получении молочной сыворотки путем осаждения мицелл казеина за счет добавления кислоты либо сычужного фермента и, вследствие этого, снижения уровня pH молока. К сожалению, данный способ имеет свои недостатки. Во-первых, в сыворотке остается часть ферментов и химических веществ, образующихся в процессе коагуляции. Во-вторых, при снижении уровня pH сыворотки происходит увеличение числа молочнокислых бактерий, удаление которых производится с помощью термической обработки, в результате которой белки могут подвергнуться денатурации, изменяются их свойства, а также снижается биодоступность и биологическая ценность [15]. Помимо этого, попытки снижения количества белка в молочной смеси, к чему стремится большинство

Celia[®]

EXPERT

Более **110 ЛЕТ**
опыта в производстве
детского питания



+ ГАРМОНИЧНЫЙ РОСТ И ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ:

Благодаря **ОПТИМИЗИРОВАННОМУ БЕЛКУ PROLACTA[®]** - полученному с помощью инновационной технологии, позволяющей получить уникальный аминокислотный состав «живого» не денатурированного белка, благодаря которому обеспечивается:

- + развитие ребенка без последствий дисбаланса аминокислот в рационе питания
- + сохранность биологических свойств белка и его биодоступности для пищеварения маленького ребенка;
- + отсутствие в составе белка промышленных ферментативных и микробиологических реакций связанных с производством сыра;



+

+УКРЕПЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА И ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИЙ:

Благодаря пробиотическому действию **Bifidobacterium Lactis BB-12** и модуляции длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами

+

+ ВКЛАД В ПОЗНОВАТЕЛЬНЫЕ СПОСОБНОСТИ РЕБЕНКОМ:

Благодаря оптимальному количеству и соотношению **DHA / ARA** рекомендованными европейскими экспертами



На правах рекламы

Товар сертифицирован

Поставщик – ЗАО «Лакталис Восток»
Тел.: (495) 787 – 02 – 22
www.celia.ru

Таблица 3

Аминокислотный состав белка Prolacta в сравнении с белком деминерализованной молочной сыворотки

Аминокислоты	Содержание, г/100 г белка	
	Белок Prolacta	Белок деминерализованной молочной сыворотки
Аспарагиновая кислота	11,3	10,3
Треонин	5,0	7,0
Серин	4,5	5,0
Глутаминовая кислота	17,1	17,0
Пролин	4,6	5,7
Глицин	2,0	1,8
Аланин	4,8	5,0
Валин	5,1	5,7
Метионин	2,1	2,2
Изолейцин	5,0	5,7
Лейцин	12,2	10,5
Тирозин	3,4	3,2
Фенилаланин	3,8	3,3
Гистидин	2,0	1,8
Лизин	9,6	9,1
Аргинин	2,3	2,4
Триптофан	2,1	1,8
Цистин	3,1	2,5

производителей, лимитированы минимальной концентрацией незаменимых аминокислот, которая необходима для полноценного развития ребенка. Многие производители снижают концентрацию белка, но повышают его биологическую ценность за счет введения в состав смеси альфа-лактальбумина. Однако и в данном случае не всегда удается достичь желаемого результата, так как процесс введения альфа-лактальбумина лимитирован уровнем содержания треонина, который не должен быть превышен.

В настоящее время есть только один производитель детских молочных смесей, который решает эти проблемы путем применения принципиально новой технологии, в 2001 г. получивший международный патент на изобретение качественного белка Prolacta. Впервые в качестве сырья для получения белка Prolacta была использована не молочная сыворотка, а непосредственно молоко. С помощью мембранных технологий сывороточные белки напрямую экстрагируются из сепарированного молока без применения высокотемпературной обработки, химического и ферментативного воздействия, сопряженных в процессе производства с получением молочной сыворотки [16, 17].

В зависимости от размера пор применяемых мембран выделяют следующие виды мембранных технологий:

1. Микрофльтрация, использующая мембраны с порами диаметром более 100 нм ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$). Микрофльтрационные мембраны задерживают бактериальные и соматические клетки, жировые капельки, мицеллы казеина, крупные белковые агрегаты и беспрепятственно пропускают белки молока и низкомолекулярные компоненты (соли, лактозу).
2. Ультрафльтрация, при которой размер пор мембраны находится в интервале 1–100 нм. Такие мембраны используются для селективного фракционирования белков

по их молекулярным массам, разделения белка и лактозы молочной сыворотки, а также для отделения негидролизованного белка от коротких пептидов и других малых молекул в ходе получения ферментативных белковых гидролизатов.

3. Нанофльтрация, применяющая мембраны с размером пор 0,1–1 нм, позволяет проводить обессоливание пищевых веществ, в том числе низкомолекулярных (пептиды и лактоза). Нанофльтрационные мембраны задерживают макромолекулы растворимых белков, пептидов, лактозы, пропуская ионы минеральных солей, воду.
4. Обратный осмос (поры диаметром около 0,1 нм, проникаемы только для воды) позволяет концентрировать пищевые вещества и получать высокоочищенную питьевую воду [18].

Важно подчеркнуть, что хотя мембранные технологии и являются по формальным признакам нанотехнологиями, их продукция (пищевые вещества в виде очищенных фракций) не относится к наноматериалам, так как не содержит наночастиц, а представлены только веществами в традиционных для питания человека формах. Главное преимущество использования мембранных технологий в производстве белка для питания детей раннего возраста — возможность получения продукта с регулируемым аминокислотным составом. Оптимизированный белок Prolacta — это изолят сывороточных белков молока, полученный с использованием методов микрофльтрации, ультрафльтрации, нанофльтрации и обратного осмоса [18]. Prolacta является высококачественным белком, полностью сохранившим свои нативные свойства, благодаря мембранной технологии производства в условиях низких температур и при отсутствии воздействия кислот, вызывающих денатурацию. Вследствие этого Prolacta не теряет свою биологическую ценность в процессе производства, чего трудно достичь при традиционном методе производства детских молочных смесей. Кроме того, в белке Prolacta количество и уровень аминокислот полностью контролируемым, гарантирован и постоянен [16, 17]. В табл. 3 представлен аминокислотный состав белка Prolacta в сравнении с белком деминерализованной молочной сыворотки [18].

В 2001 г. в Национальном институте агрономических исследований г. Клермон-Ферран во Франции французским ученым Ф. Патюро-Мираном было проведено экспериментальное исследование на животных с целью оценки качества белка Prolacta. Автор продемонстрировал, что коэффициент усвояемости белка PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score, аминокислотный скор, скорректированный по усвояемости), ФАО, для белка Prolacta был на 16% выше, чем в белке сыворотки, применяемом в традиционных молочных смесях [19].

Таким образом, хотя и ни одна современная смесь, несмотря на максимальную адаптацию, не может полностью соответствовать грудному молоку, учитывая наличие в нем значительного количества важнейших биологически активных компонентов, воссоздать которые невозможно даже в условиях современных технологий производства продуктов детского питания, безусловно, необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и безопасности введения различных ингредиентов в состав молочных смесей, а также поиск новых возможностей приближения их формул к составу грудного молока. В этой связи принципиально новый и не имеющий аналогов способ производства белка Prolacta для смеси Celia® Expert с использованием мембранных технологий может помочь решить основные

проблемы адаптации белкового компонента детских молочных смесей. ■

Литература

- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Суркова Е. Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. М., 2012. 77 с.
- Кильвайн Г. Руководство по молочному делу и гигиене молока. М.: Россельхозиздат, 1979. 205 с.
- Коровина Н. А. и соавт. Обоснование потребления белка у детей раннего возраста, больных пиелонефритом // Российский педиатрический журнал. 2005. № 6. С. 27–30.
- Еремеева А. В. Функциональное состояние почек у детей раннего возраста при вскармливании смесями с различным содержанием белка. Автореф. канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
- Rolland-Cachera M. F., Deheeger M., Akrou M., Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age // Int J of Obesity. 1995; 19: 573–578.
- Koletzko B., Kries R., Closa R. et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial // A J Clin. Nutr. 2009; 89: 1–10.
- Мухеева И. Г. и соавт. Опиоидные пептиды экзогенного происхождения В-казоморфины и питание детей раннего возраста // Педиатрия. 2003. № 5. С. 1–4.
- Национальная программа оптимизация вскармливания детей первого полугодия жизни в Российской Федерации. М., 2010. 64 с.
- Конь И. Я. Современные представления о питании детей в раннем постнатальном периоде // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2001. № 11, с. 63–67.
- Wharton V. A., Balmer S., Scott P. Protein nutrition, faecal flora and iron metabolism: the role of milk-based formulae // Acta paediatr. Suppl. 402, 1994, p. 24–30.
- Gunter Boehm, Heidy Cervantes, Gilda Georgi et al. Effect of Increasing Dietary Threonine Intakes on Amino Acid metabolism of the Central Nervous System and Peripheral Tissues in Growing Rats // International Pediatric Research Foundation. 1998; 44 (6): 900–906.
- Lien E. L. Infant formula with increased concentrations of alpha-lactalbumin // Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77 (6): 1555 S–1558 S.
- Lien L. E., Davis A. M., Euler A. R. et al. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin // J. Ped. Gastr. And Nutr. 2004; 38: 170–176.
- Bettler J., Kullen M. J. Infant formula enriched with alpha-lactalbumin has a prebiotic effect in healthy term infants // J. Pediatr. Gastr. And Nutr. 2007; 44 suppl 1: e197, PN 1–11.
- Кешишян Е. С., Алямовская Г. А., Демкина Е. Ю. Инновационный подход к созданию молочных смесей для вскармливания детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. 2011; 9 (12): 15–20.
- Демкина Е. Ю. Содержание аминокислот в белке как критерий качества молочной смеси // Вопросы современной педиатрии. 2011. 3 (10): 20–25.
- Organisation Mondiale de la Propriete Intellectuelle. DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT), Numero de publication internationale WO 01/93689 A1, Date de la publication internationale 13 Decembre, 2001.
- Гмошинский И. В., Зилова И. С., Зорин С. Н., Демкина Е. Ю. Мембранные технологии — инновационный метод повышения биологической ценности белка для питания детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2012. 3 (11): 14–21.
- Unite de Nutrition Humaine, (Univ. Clermont 1), Alimentation Humaine, Centre de recherche de Clermont-Ferrand-Theix, CLERMONT-FERRAND CEDEX 1, FRA. Evaluation de la qualite nutritionnelle des proteines de 3 aliments proteiques experimentaux. Unite Nutrition et Metabolisme Proteique INRA et CRNH de Clermont Ferrand, Patureau-Mirand.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ 9-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА, «ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2013»
15–16 февраля, Москва, ул. Русаковская 24, гостиница «Холидей Инн, Москва, Сокольники»
E-mail: vc@paininfo.ru
www.vein.paininfo.ru

XVII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
II ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ,
III ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
14–17 февраля 2013 года,
Москва, Краснопресненская наб., 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд
8 (499) 134-13-08, 134-30-83; (495) 631-14-12
www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru
20-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2013»
15–17 февраля 2013 года,
Москва, Краснопресненская наб., 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд
8 (495) 631-14-12

II ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ДЛЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ
«МЕДИЦИНА И КОММЕРЦИЯ — 2013»
28 февраля–1 марта, Москва People&Communications
Тел.: +7 (495) 979-58-49 E-mail: info@pcg-event.com
www.pcg-event.com, www.congress-pitanie.ru

МАРТ **ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ**
II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
5–6 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ
V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
4–15 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ — 2013
IX МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ
28–30 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92 E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ **ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС**
«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
15–19 апреля 2013 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «Мероприятия»

реклама

О роли различных этиологических факторов в развитии хронической патологии носоглотки у детей

Е. П. Карпова, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Тулупов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: дети, гипертрофия аденоидных вегетаций, хронический аденоидит, хроническая патология носоглотки, хроническая персистирующая вирусная инфекция, бактериальная инфекция, аллергия, гастроэзофагеальный рефлюкс, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*.

Заболевания органов лимфоглоточного кольца занимают первое место по распространенности среди всех ЛОР-заболеваний в детской оториноларингологии. Каждый ребенок дошкольного возраста, как минимум, несколько раз за год переболевает острым респираторным вирусным заболеванием, сопровождающимся реактивными воспалительными изменениями в глоточной миндалине. В большинстве случаев острый аденоидит является не заболеванием, а проявлением естественной реакции органа регионарного иммунитета на антигенную стимуляцию (чаще всего, вирусом) [1]. При отсутствии сопряженных осложнений со стороны среднего уха, клинических признаков присоединения гнойной бактериальной инфекции и значимого влияния на качество жизни ребенка это состояние не требует какого-либо лечения. Однако главной проблемой для детских ЛОР-врачей представляют хронические воспалительные заболевания органов лимфоглоточного кольца, так, по данным отечественных авторов в общей детской популяции доля детей с хроническими аденоидитами колеблется от 20% до 50% [2, 3]. При этом, несмотря на развитие современной фармакотерапии, количество детей с часто рецидивирующей и хронической патологией глоточной миндалины остается на стабильно высоком уровне.

В отличие от острого аденоидита, основной причиной которого является инфекция (преимущественно вирусной этиологии), при гипертрофии и хроническом

воспалении глоточной миндалины ведущий этиологический фактор выделить затруднительно. Ряд причинных факторов играет важную роль как при гипертрофии аденоидных вегетаций, так и при хроническом аденоидите (табл.).

Патогенез воздействия вирусов на глоточную миндалину отчасти тот же, что и в полости носа: вирус повреждает реснитчатый эпителий на поверхности глоточной миндалины, формируя участки «облысения», более уязвимые для факторов адгезии вирусов и бактерий. При единичных воздействиях данные изменения являются обратимыми. Постепенно полностью восстанавливается структура реснитчатого эпителия. При частом воздействии вирусных агентов происходит нарушение регенеративных процессов слизистой оболочки с формированием переходного типа эпителия, увеличивается инфильтрация слизистой оболочки фагоцитами и лимфоцитами. В некоторых участках глоточной миндалины степень инфильтрации столь велика, что стираются границы между эпителием и паренхимой миндалины. Повреждающаяся при этом базальная мембрана и собственный слой слизистой оболочки провоцируют выделение фибробластами трансформирующего фактора роста бета, что приводит к гиперплазии ткани миндалины [4]. Результатом действия некоторых вирусов, имеющих тропность к лимфоидной ткани (аденовирусы, герпес-вирусы), является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов. Следствием чего становится выраженная гипертрофия миндалин и лимфатических узлов. Особое внимание уделяется вирусу герпеса 4-го типа (вирус Эпштейна–Барр, EBV). Острая EBV-инфекция является одной из частых причин выражен-

ной гипертрофии глоточной миндалины, с последующим формированием стойкой назофарингеальной обструкции. Есть работы, отмечающие значимость персистенции вируса герпеса 4-го типа в ткани органов лимфоглоточного кольца как фактора, приводящего к гипертрофии и хронизации воспалительного процесса в ткани глоточной миндалины [5–7]. Однако согласно последним данным установлено, что в ткани глоточной миндалины имеет место персистенция и других вирусных агентов. По данным Herberhold S. et al. (2009) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах ткани глоточной миндалины, полученной от людей, не болеющих ОРВИ, вирусы были обнаружены в 97% случаев, при этом 83% образцов выявлено два и более вируса. Согласно данным данного исследования наиболее часто выделяемыми патогенами были риновирус (67%), бокавирус (53%), вирус парагриппа 2-го типа (36%), энтеровирус (36%) и аденовирус (30%) [8]. По другим данным, ведущими вирусными патогенами, выделяемыми из образцов глоточной миндалины, являются аденовирус (80%), вирус герпеса 7-го типа (51,4%), вирус герпеса 4-го типа (42,9%), энтеровирус (31,4%) [9].

По современным представлениям, в этиологии хронического аденоидита большое значение придают хронической бактериальной инфекции. Согласно данным последних исследований, одним из маркеров хронической бактериальной инфекции являются бактериальные биопленки. Биопленка (в переводе с англ. — biofilm) представляет из себя микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу и покрыты неким экзоплисахаридным матриксом (гли-

Таблица

Этиологические факторы хронического аденоидита и гипертрофии аденоидных вегетаций

Хронический аденоидит	Гипертрофия аденоидных вегетаций
Этиологические факторы с доказанной положительной корреляционной связью (расположены в порядке значимости)	
1. Высокая нагрузка вирусными антигенами, в т. ч. персистирующая вирусная инфекция 2. Хроническая бактериальная инфекция 3. Аллергия 4. Плохая аэрация носоглотки (гипертрофия аденоидов, искривление носовой перегородки и др.) 5. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) 6. Воздействие техногенных факторов 7. Иммунодефицитные состояния и врожденные заболевания, сопровождающиеся снижением неспецифического иммунитета	1. Генетически обусловленная предрасположенность 2. Высокая нагрузка вирусными антигенами, в т. ч. персистирующая вирусная инфекция 3. Атипичные бактериальные возбудители (хламидийная и микоплазменная инфекция) 4. Гастроэзофагеальный рефлюкс
Этиологические факторы, чья роль не доказана или имеются противоречивые данные	
1. Атипичные бактериальные возбудители (хламидийная и микоплазменная инфекция) 2. <i>Helicobacter pylori</i>	1. Аллергия 2. Хроническая бактериальная инфекция 3. <i>Helicobacter pylori</i>

кокаликс), вырабатываемым самими микробами. Так, по данным Winther B. et al. (2009) на поверхности удаленных аденоидов бактериальные биопленки были обнаружены в 8 из 9 случаев [10]. В работе итальянских оториноларингологов при исследовании 16 образцов небных миндалин и аденоидов и 24 образцов слизистой, взятой при вскрытии клеток решетчатого лабиринта у пациентов с хроническим риносинуситом, биопленки были обнаружены в 57,5% и 41,7% случаев соответственно [11]. При этом в отличие от хронического аденоидита роль бактерий в гипертрофии аденоидных вегетаций дискуссионна. Так, по данным Coticchia J. et al. (2007) у пациентов с хроническим аденоидитом биопленки были обнаружены в 94,9% случаев, тогда как на образцах ткани глоточной миндалины, удаленной у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, только в 1,9% [12].

Важным вопросом на сегодняшний день остается роль ведущего бактериального патогена при хроническом аденоидите у детей. По мнению одних исследователей, ведущим в развитии хронического воспаления в носоглотке считают *St. pneumoniae* (пневмококк) и *H. influenzae* (гемофильная палочка). Так, в исследовании у детей с хроническим аденоидитом пневмококк обнаружен в 50% случаев, гемофильная палочка — в 66,7% [13]. По данным Brook I. et al. (2001) с поверхности глоточной миндалины наиболее часто получали *H. influenzae* (64,4%), *M. catarrhalis* (35,6%) и *S. aureus* (33,3%) [14].

По нашим данным, основным бактериальным патогеном при хрониче-

ском аденоидите является *S. aureus*, выделяемый почти у 50%. В группе детей с ГЭР частота высеваемости золотистого стафилококка с поверхности глоточной миндалины находится на уровне 70–75% [15]. Регулярный заброс кислого химуса в носоглотку при ГЭР приводит к нарушению работы механизма местного иммунитета (в первую очередь мукоцилиарной системы), что создает благоприятные условия для колонизации и роста патогенной бактериальной микрофлоры.

Согласно последним данным роль грибковой микрофлоры в развитии хронической патологии носоглотки не подтверждена (Marseglia G. L. et al., 2011) [4]. В отечественной литературе есть единичные работы, говорящие о роли микотической инфекции в развитии хронического аденоидита. По данным Мачулина А. И. (2007) в 33,3% случаев у детей с хроническим аденоидитом выявляется грибково-бактериальная ассоциация [16].

Данных о роли атипичных возбудителей (*Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) в развитии хронического аденоидита на сегодняшний день нет. Более возможно влияние данных бактерий на формирование гипертрофии глоточной миндалины. Считается, что под воздействием атипичных возбудителей происходит угнетение апоптоза клеток глоточной миндалины, что приводит к значительному увеличению размера лимфоидных органов. Мнения зарубежных исследователей по этому вопросу достаточно противоречивы. Например, в работе Piacentini G. L. et al. (2010) при исследовании 55 образцов ткани глоточной

и небных миндалин *M. pneumoniae* обнаружены в 10,9% случаев; *Ch. pneumoniae* — в 18,2% [17]. А в исследовании Drago L. et al. (2008) в 44 образцах ткани аденоидов *Ch. pneumoniae* обнаружены только в 4,8% случаев, а *M. pneumoniae* не обнаружены вовсе [18].

Гипотеза о значимой роли *Helicobacter pylori* (НР) в этиологии хронического аденоидита также является крайне противоречивой. Предполагается, что заброс рефлюктантом из желудка в носоглотку НР приводит к колонизации носоглотки данным микроорганизмом и последующим патологическим изменениям в структуре миндалины под воздействием хеликобактерных токсинов. Так, в исследовании Karlidag T. et al. (2006) при изучении 118 образцов (71 образец ткани небной миндалины и 47 глоточной миндалины), полученных при проведении аденотомии и тонзиллотомии у детей, ПЦР-тест на НР был положительным в 29 (24,6%) случаях. Из них у 17 (12 образцов ткани небных миндалин и 5 глоточной миндалины) (58,6%) выявлен цитотоксин-ассоциированный ген А (cytotoxin-associated gene A, CagA) [19].

Однако накоплено больше данных об отсутствии взаимосвязи патологии носоглотки и хеликобактерной инфекции. В работе, проведенной Vayisoglu Y. et al. (2008), при обследовании образцов ткани глоточной и небных миндалин у 91 ребенка методом уреазного теста на НР положительный результат был получен в 2,2% случаев, методом иммуноферментного анализа (ИФА) — отрицательный во всех случаях [20]. В одном из последних когортных исследований австралийских оториноларингологов была проведена ПЦР-диагностика на НР 78 образцов ткани, полученной путем биопсии у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций (из них у 23 (41%) с подтвержденным фаринголарингеальным рефлюксом). Положительный результат ПЦР был получен только у 1 ребенка [21]. Необходимо отметить, что согласно последним данным именно ГЭР считается основной причиной повторного роста аденоидных вегетаций у детей после проведения аденотомии [22].

Таким образом, учитывая маловероятную роль хеликобактерной инфекции в развитии патологии носоглотки у детей, на сегодняшний день главенствующей считается теория о возникновении патологических изменений в структуре глоточной миндалины под воздействием агрессивного воздействия соляной кис-

лоты и протеолитических ферментов рефлюктанта. Так, в исследовании Keles B. et al. (2005) было обследовано 30 детей с гипертрофией аденоидных вегетаций и 12 здоровых детей методом 24-часовой рН-метрии. В основной группе назофарингеальный рефлюкс выявлен в 46,7% случаев, гастроэзофагеальный в 64,5%, в группе контроля — назофарингеальный рефлюкс в 8,3%, гастроэзофагеальный — в 25% ($p < 0,05$) [23]. В другой работе при обследовании 21 биоптата ткани глоточной миндалины от детей с гипертрофией аденоидных вегетаций и 12 образцов от здоровых пациентов было установлено, что у детей основной группы по сравнению с контролем достоверно выше разница по содержанию в ткани циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и муцина 5 АС (как продуктов воздействия на ткань соляной кислоты рефлюктанта) [24].

В этиологии хронического воспаления носоглотки большое значение придается аллергии [25, 26]. По данным отечественных оториноларингологов доля хронических аденоидитов, с преобладающим аллергическим компонентом воспаления, достигает 25% среди всех хронических аденоидитов у детей [27]. Последние исследования подтвердили большую значимость, как аллергенов, продуктов жизнедеятельности транзитной и ряда представителей добавочной микрофлоры носоглотки. Так, у детей с атопией в ткани глоточной миндалины приблизительно в 60% случаев обнаруживается повышение специфического IgE к эндотоксину золотистого стафилококка [28]. При этом на сегодняшний день аллергия не считается главенствующим этиологическим фактором в возникновении гипертрофии аденоидных вегетаций [4, 25]. Тем не менее, некоторые работы говорят о достаточно частой ассоциации гипертрофии аденоидных вегетаций и атонии у детей [29].

По данным отечественных педиатров важную роль в формировании хронического воспалительного процесса носоглотки играет состояние окружающей среды, что подтверждает разница в частоте заболеваемости детей, проживающих в крупных городах и промышленных центрах, по сравнению с детьми пригородов и сел [30].

Таким образом, хроническая патология носоглотки у детей является сложной многогранной проблемой, требующей дальнейшего изучения для разработки новых эффективных подходов лечения и профилактики. ■

Литература

1. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // *Adv Otorhinolaryngol.* 2011; 72: 20–24.
2. Борзов Е. В. Распространенность патологии ЛОР-органов у детей // *Новости оториноларингологии и логопатологии.* 2002; 29 (1): 3–8.
3. Рымина М. А., Чаукина В. А. Хронические воспалительные заболевания глотки у детей. В кн.: *Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство* / Под ред. Богомилского М. Р., Чистяковой В. Р. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 336–356.
4. Marseglia G. L., Caimmi D., Pagella F. et al. Adenoids during childhood: the facts // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24 (4): 1–5.
5. Endo L. H., Sakano E., Vassallo J. et al. Detection of Epstein-Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2002; 203: 223.
6. Al-Salam S., Dhaheer S. A., Awwad A. et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in tonsils and adenoids of United Arab Emirates nationals // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75 (9): 1160–1166.
7. Karlidag T., Bulut Y., Keles E. et al. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012; 22 (1): 32–37.
8. Herberhold S., Eis-Hubinger A., Panning M. Frequent Detection of Respiratory Viruses by Real-Time PCR in Adenoid Samples from Asymptomatic Children // *J Clin Microbiol.* 2009; 47 (8): 2682–2683.
9. Sato M., Li H., Ikizler M. R. et al. Detection of Viruses in Human Adenoid Tissues by Use of Multiplex PCR // *J Clin Microbiol.* 2009; 47 (3): 771–773.
10. Winther B., Gross B. C., Hendley J. O. et al. Location of Bacterial Biofilm in the Mucus Overlying the Adenoid by Light Microscopy // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 145 (12): 1239–1245.
11. Calo L., Passali G. C., Galli J. et al. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways // *Adv Otorhinolaryngol.* 2011; 72: 93–96.
12. Cotichia J., Zuliani G., Coleman C. et al. Biofilm Surface Area in the Pediatric Nasopharynx // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133: 110–114.
13. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria // *J Clin Microbiol.* 2011; 47 (4): 1411–1420.
14. Brook I., Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis // *Annals of Otolaryngology and Laryngology.* 2001; 110: 844–848.
15. Карпова Е. П., Тулунов Д. А., Завикторина Т. Г. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) // *Российская ринология.* 2009; 2: 61.
16. Мачулин А. И., Кунельская В. Я. Влияние распространенности микобиоты у детей с хроническим аденоидитом. В кн.: *Успехи медицинской микологии.* Т. 10. Под ред. Сергеева Ю. В. М.: Национальная академия микологии. 2007; 179–181.
17. Piacentini G. L., Peroni D. G., Blasi F. et al. Atypical bacteria in adenoids and tonsils of children requiring adenotonsillectomy // *Acta Otolaryngol.* 2010; 130 (5): 620–625.
18. Drago L., Esposito S., Vecchi E. et al. Detection of Respiratory Viruses and Atypical Bacteria in Children's Tonsils and Adenoids // *J Clin Microbiol.* 2008; 46 (1): 369–370.
19. Karlidag T., Bulut Y., Aqacavak A. et al. Association of cagA+ *Helicobacter pylori* with adenotonsillar hypertrophy // *Tohoku J Exp Med.* 2006; 209 (3): 229–233.
20. Vayisoglu Y., Ozcan C., Polat A. et al. Does *Helicobacter pylori* play a role in the development of chronic adenotonsillitis? // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (10): 1497–1501.
21. Hussey D. J., Woods C. M., Harris P. K. et al. Absence of *Helicobacter pylori* in Pediatric Adenoid Hyperplasia // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137 (10): 998–1004.
22. Monroy A., Behar P., Brodsky L. Revision adenoidectomy — a retrospective study // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (5): 565–570.
23. Keles B., Ozturk K., Arbag H. et al. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69 (8): 1103–1107.
24. Harris P. K., Hussey D. J., Watson D. I. et al. Reflux changes in adenoidal hyperplasia: a controlled prospective study to investigate its aetiology // *Clin Otolaryngol.* 2009; 34 (2): 120–126.
25. Endo L. H. Tonsils diseases, past, present and future and the impact in clinical practice in Brazil // *Adv Otorhinolaryngol.* 2011; 72: 136–138.
26. Fokkens W., Lund V., Mullol J. and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3 OS) // *Rhinology.* 2012; 50 (23): 1–299.
27. Богомилский М. Р., Круговская Н. Л. Особенности хронических аденоидитов у детей с атопией // *Вестник РГМУ.* 2008; 7.
28. Shin S. Y., Choi G. S., Lee K. H. et al. IgE response to staphylococcal enterotoxins in adenoid tissues from atopic children // *Laryngoscope.* 2009; 119 (1): 171–175.
29. Sadeghi-Shabestari M., Jabbari Moghaddam Y., Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75 (4): 589–591.
30. Малиновская В. В., Паришина О. В., Чеботарева Т. А. и соавт. Особенности иммунного и микрэлементного статуса детей, проживающих в условиях техногенного воздействия промышленного города // *Детские инфекции.* 2010; 9 (1): 23–26.

noreva

LABORATOIRES

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ВОССТАНАВЛИВАЕТ,
УСПОКАИВАЕТ,
СМЯГЧАЕТ



Реклама



Ксеродиан+

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЭМОЛЬЯНТОВ
СРЕДСТВА С ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Восстанавливают, успокаивают
и смягчают кожу

24 часа
Интенсивного Действия

РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ СВОЕЙ КОЖИ

Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ» Тел. (495) 721-36-65, факс (495) 721-36-67 E-mail: info@afarm.ru, www.afarm.ru



Диета при мигрени и других видах головной боли у детей

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Пак, кандидат медицинских наук

С. Ш. Турсунхужаева

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

ФГБУ НИЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, диета, головная боль, мигрень, пищевая аллергия, немигренозные цефалгии.

Когда речь заходит о диете при головной боли, многие врачи вспоминают о мигрени, но игнорируют возможности лечебного питания при других видах цефалгий. Последние сравнительно многочисленны и заслуживают обсуждения.

Мигрень

Диетотерапия — важный метод немедикаментозного лечения мигрени. Ниже рассматриваются основные мероприятия по лечебному питанию при мигрени у детей.

Гипоаллергенные диеты. Концепция о мигрени как форме пищевой аллергии

была высказана J. Egger et al. (1983) [3]. В качестве индуцирующих мигрень факторов рассматривается группа продуктов питания; указывается, что в патогенезе болезни имеют место аллергические реакции, а не идиосинкратические. Гипоаллергенные диеты — самый распространенный способ алиментарной коррекции мигрени.

Поскольку пищевая аллергия может играть роль пускового фактора при мигрени, рекомендуется исключать из рациона продукты с вазоактивными веществами (тирамин, фенилэтиламин): молочные (молоко, сыр, сметана и др.), яйца, шоколад, кофе, какао, орехи, бананы, апельсины и другие цитрусовые, изделия из пшеничной и ржаной муки, помидоры, бобовые, уксус и др.

Важно исключить «грибковые» продукты (газированные напитки, мягкие

сорта сыра и пр.) и «гистаминные» виды питания (квашеная капуста, сырокопченая колбаса и сардельки, финики, шпинат и т.д.).

K. Alpay et al. (2010) представили данные об эффективности при мигрени рестриктивной диеты с учетом IgG-антител к пищевым антигенам [4].

Олигоантигенная диета (ОАД). Олигоантигенные диеты являются продолжением гипоаллергенных диет, но отличаются большей интенсивностью элиминации облигатных и причинно-значимых антигенов.

ОАД позволяют добиться удовлетворительного эффекта у детей с мигренью в сочетании с гиперкинетическим поведением (синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)) и ночным энурезом. Такие данные представ-

вили J. Egger et al. (1992), наблюдавшие группу детей с сочетанной (перечисленной выше) патологией [5]. Авторы заключают, что помимо цефалгического синдрома ночной энурез при алиментарно-индуцированных формах мигрени и/или СДВГ может элиминироваться у части пациентов при удалении из рациона питания провоцирующих продуктов [5].

Гидролизаты белка нередко используются в структуре ОАД в качестве источников эссенциальных аминокислот без повышенной антигенной нагрузки. ОАД оправданы только при значительной выраженности цефалгического синдрома (по интенсивности, частоте и продолжительности).

На первом этапе предлагается чрезвычайно ограниченный выбор продуктов питания, чтобы определить, реагирует ли пациент положительно на проводимую диетотерапию. При достижении положительных результатов рацион питания постепенно расширяют за счет введения не более одного продукта с интервалами в 1 неделю. Именно таким образом удается выявить и элиминировать из диеты пищу, вызывающую мигренозные приступы.

В исследованиях J. Egger et al. (1989) из 45 детей с мигренью в сочетании с эпилепсией на фоне ОАД в 25 случаях отмечалась ликвидация эпилептических приступов, а у 11 пациентов значительно снижалось их число (> 50%); эффективность диетотерапии была присуща исключительно случаям сочетания мигрени с эпилепсией [6].

Дефицитарность ОАД по витаминам и минеральным веществам следует компенсировать за счет поливитаминных препаратов и витаминно-минеральных комплексов.

Витамины и витаминно-минеральные комплексы. Этот аспект диетотерапии представляется наиболее доступным и физиологически обоснованным. Отдельные витамины обладают антиоксидантным, вазостабилизирующим, иммуномодулирующим и антипароксизмальными эффектами.

S. C. MacLennan et al. (2008), M. Condo et al. (2009), H. L. O'Brien и A. D. Hershey (2010) рассматривают рибофлавин как средство превентивной терапии мигрени (200–400 мг/сут в течение 3–6 мес) [7–9].

Регулярное применение поливитаминных препаратов и витаминно-минеральных комплексов позволяет воздействовать на звенья патогенеза мигрени и добиться предотвращения

фоновых витаминно- и минералдефицитных состояний, способствующих усилению цефалгии.

Потребление жидкости. Адекватное и рациональное потребление воды — важнейшее мероприятие при различных цефалгиях, включая мигрень. M. S. Bhatia et al. (2006), I. P. Martins и R. G. Gouveia (2007) указывают на прямую связь между мигренью и потреблением воды [10, 11].

В ряде случаев положительного эффекта в лечении мигрени можно добиться при использовании так называемой «легкой» воды ($^1\text{H}_2^{16}\text{O}$).

При мигрени рекомендуется контролируемое потребление воды в течение суток, не означающее необходимости в отказе от питья или избыточном потреблении жидкости.

«Прицельное» питание (targeted nutrition). Диетическую стратегию, нацеленную на улучшение ассимиляции и элиминации пищи при лечении мигрени, пропагандируют J. Sensenig et al. (2001) [12]. Использовались два пищевых режима: «комбинация А» (обработанный пищеварительными ферментами белок мяса рыб с высоким содержанием биоактивных пептидов и аминокислот, 4 пробиотика — *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium bifidum*; хлорофилл) и «комбинация В» (21 ингредиент: тиамина мононитрат, пиридоксаль 5'-фосфат, магния аспартат, марганца глицерилфосфат, цинка глюконат, меди глицинат, яблочная кислота, проантоцианидины, инозит, N-ацетил-L-цистеин и супероксиддисмутаза, мясные субпродукты — печень, почки, селезенка; лечебные растения — расторопша пятнистая, свекла, кресс водяной, семя сельдерея, одуванчик, петрушка, стручковый перец). По мнению авторов, комбинация А способствует улучшению ассимиляции нутриентов, а комбинация В поддерживает функции органов выделения, обеспечивая антиоксидантный и детоксикационный эффекты. По прошествии 90 дней у 60% участников исследования отмечена почти полная свобода от мигренозных атак (индекс качества жизни 80–100), а у 20% пациентов — улучшение по частоте и продолжительности приступов [12].

Низкожировые диеты при мигрени. Исходя из того, что высокие уровни содержания липидов в крови являются триггер-факторами мигренозной цефалгии, предпринимались попытки снизить частоту и выражен-

ность мигренозных приступов за счет уменьшения потребления пищевых жиров. Такой опыт представили Z. Bici et al. (1999) [13]. При наблюдении пациентов с мигренью (в течение 12 нед), содержание жиров в рационе у которых было существенно снижено (с 65,9 г/сут до 27,8 г/сут), получены положительные результаты по частоте, интенсивности и продолжительности головной боли, а также по приему медикаментозных средств ($p < 0,0001$ для всех перечисленных показателей) [13].

Агладинавая диета. Отдельное место в терапии мигрени занимают агладиновые диеты, предназначенные для лечения «глютенной мигрени». Им в последние годы уделяется все большее внимание, что обусловлено признанием роли непереносимости глютена в патогенезе мигрени у больных с явной и скрытой целиакией.

Кетогенные диеты. R. S. Strahlman (2006) высказывает предположение, что состояние кетоза (индуцированной соответствующей диетой) может оказывать благоприятное влияние на состояние пациентов, страдающих мигренью [14].

C. Sun-Edelstein и A. Mauskop (2009) проанализировали литературу по проблеме применения диеты и пищевых добавок в лечении мигренозной головной боли, придя к заключению, что идентификация пищевых триггеров мигрени (при помощи пищевых дневников) является простым и недорогим способом лечения мигрени. В качестве средств превентивной терапии мигрени авторы предлагают рассматривать следующие пищевые добавки: магний, лечебные растения — белокопытник гибридный и пиетрум девичий; коэнзим Q₁₀, рибофлавин и альфалиповую кислоту [15].

Немигренозные цефалгии и диета

Общие принципы нейродетологии при головных болях немигренозного происхождения представлены ниже.

Потребление жидкости. Является важнейшим мероприятием при головной боли любого генеза. Имеющиеся данные указывают на необходимость соблюдения питьевого режима при сосудистых головных болях, посттравматической цефалгии, головной боли напряжения, цефалгии вследствие синусита, кластерной головной боли и т. д. J. N. Blau et al. (2004) описали головную боль, связанную с водной депривацией [16].

В этой связи чрезвычайно важным диетологическим мероприятием представляется обеспечение пациентов, страдающих головной болью, адекватным потреблением жидкости. Детям в возрасте 4–8 лет необходима жидкость в количестве 1,2 л/сут, 9–18 лет — 1,6 л/сут для девочек и 1,8 л/сут для мальчиков.

Потребление полиненасыщенных жирных кислот. Интенсивное потребление с пищей омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и арахидоновой кислот) может приводить к повышению содержания этих липидных субстанций в клетках нервной и иммунной систем, изменять их метаболизм и вызывать усиление головной боли.

С. Е. Ramsden et al. (2011) рассматривают диеты с ограниченным потреблением омега-6 жирных кислот или ограничением омега-6 жирных кислот с дотацией омега-3 жирных кислот при хронической ежедневной головной боли [17]. Исследователи констатируют, что по прошествии 12 недель у пациентов отмечаются статистически достоверные различия по содержанию омега-6 (арахидоновой кислоты) и относительной концентрации высоконенасыщенных жирных кислот в эритроцитах и плазме крови [17].

Применение поливитаминных препаратов и витаминно-минеральных комплексов. Всем пациентам с головными болями показан прием поливитаминов (лекарственные формы должны быть адаптированы к возрасту индивидов). Имеющиеся фоновые витаминдефицитные состояния (изолированные или сочетанные) могут провоцировать или усугублять различные виды головной боли у детей и подростков.

Дотация рибофлавина. Применение витамина В₂ предусмотрено, в первую очередь, при мигрени, но не исключено, что он обладает не менее ценными терапевтическими эффектами и при других видах головной боли.

Элиминация эксайтотоксинов. На роль отдельных эксайтотоксинов в возникновении головной боли указывает R. L. Blaylock (1997) [18]. В числе эксайтотоксинов, являющихся триггерами головной боли, фигурируют кофеин, алкоголь, мононатрия глутамат и аспартам. Удаление из рациона питания продуктов, содержащих вышеперечисленные эксайтотоксины, представляется важным профилактическим и лечебным мероприятием.

Диета Аткинса. Применение указанного режима лечебного питания

в терапии хронической ежедневной головной боли у подростков представили E. H. Kossoff et al. (2010) [19]. Исследователи использовали не классический, а модифицированный вариант диеты Аткинса. Авторы уточняют, что под модифицированной диетой Аткинса они понимают ограничение углеводного компонента рациона питания до 10 г/сут (при сохранении потребления продуктов с высоким содержанием жира).

Съедобные лекарственные растения. P. A. Balch (2006) в лечении головной боли предлагает использовать источники нутриентов растительного происхождения: перец стручковый кайенский, ромашку аптечную, экстракт гинкго билоба, плоды гуараны, кава-кава, таволгу лекарственную, барвинок, корень валерианы [20].

Среди лекарственных растений, применяемых в лечении головной боли, также упоминаются корень лопуха, пажитник греческий, пиретрум девичий, желтокорень канадский, лаванда, лобелия, алтей лекарственный, мята, розмарин, скутеллария, тимьян и др. [20].

Идиопатическая внутричерепная гипертензия

Низкоэнергетическая диета. Нацелена на снижение массы тела, обеспечивая пониженное поступление пищевой энергии — 425 ккал/сут (1777 кДж/сут). По данным A. J. Sinclair et al. (2010), после 3 месяцев низкоэнергетической диеты у пациентов с описываемым состоянием отмечалось значительное уменьшение частоты и выраженности приступов головной боли, а также нормализация внутричерепного давления, снижение массы тела и улучшение по ряду других показателей [21].

Идиопатическая внутричерепная гипертензия, сопровождаемая хронической головной болью, свойственна преимущественно молодым женщинам с избыточной массой тела, но описанный режим диетотерапии может представлять определенный интерес для детских неврологов. G. S. Cincirpini et al. (1999), L. M. Rangwala и G. T. Liu (2007), H. A. Aboul Enein и A. F. Abo Khair (2008) ранее неоднократно описывали идиопатическую внутричерепную гипертензию у детей обоих полов [22–24].

Головная боль напряжения

Дотация магния. Магний (Mg) играет важную роль в выработке энергии

митохондриями, межклеточной коммуникации и расслаблении скелетной и гладкой мускулатуры. Его дотации применяются при головной боли напряжения (не только при мигрени). Дефицит Mg приводит к таким патофизиологическим феноменам, как спазм церебральных артерий и повышенное высвобождение медиаторов боли (субстанция Р и др.).

M. Woolhouse (2005) рекомендует применять сравнительно высокие дозы Mg, ссылаясь на данные, в соответствии с которыми прием Mg в течение 12 недель в указанном режиме приводил к значительному снижению частоты головной боли (на 41,6%) а также к существенному уменьшению выраженности цефалгического синдрома [25].

Хотя Mg обильно представлен в современных рационах питания (его пищевые источники: орехи, красное мясо, бобовые, морепродукты, зеленые листовые овощи, цельнозерновые продукты и др.), за последние несколько десятилетий в повседневных диетах отмечается колоссальное возрастание потребления сахара, жиров и фосфора. Эти ингредиенты обильно представлены в безалкогольных напитках и многих продуктах питания промышленного выпуска; они препятствуют адекватной абсорбции Mg и затрудняют его поступление в организм.

Предпочтительны пищевые добавки Mg в форме цитрата; они хорошо усваиваются и не вызывают побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, диарея и т. д.). Сообщается также об эффективности применения при головной боли Mg сульфата в режиме парентерального введения.

Дотация витамина D. Основываясь на гипотезе о роли дефицита кальциферола в этиопатогенезе хронических головных болей (в связи с наличием рецептора витамина D, 1-альфа-гидроксилазы и витамин D-связывающего белка в гипоталамусе), S. Prakash et al. (2009, 2010) предлагают использовать витамин D в лечении первичной головной боли, в частности, головной боли напряжения [26, 27]. По их данным, дотация витамина D оказывает положительный эффект на цефалгию у пациентов различного возраста. При лечении головной боли напряжения S. Prakash et al. (2009) одновременно с витамином D применяли дотацию кальция, так как недостаточность кальциферола сопровождалась признаками остеопении [26].

Головная боль, ассоциированная с кофеином

Современные дети и подростки в большей степени склонны к потреблению кофе (доступного в «Старбакс», «Макдоналдс» и т.д.) и кофеинсодержащих напитков (Кока-Кола и т.д.), чем всего несколько лет назад. Кофеин также в значительных количествах содержится в чае. Мы рассмотрим два условных варианта головной боли — «кофеиновую» и «связанную с воздержанием от потребления кофеина» (головная боль при отмене кофеина).

Избыточное потребление кофеина может вызывать не только мигрень, но и другие виды головной боли. R. Hering-Hanit и N. Gadoth (2003) наблюдали 36 детей и подростков (возраст 6–18 лет) с ежедневной или почти ежедневной головной болью, регулярно потреблявших напитки «кола» (не менее 1,5 л/сут, то есть кофеина 192,88 мг/сут; 10,5–21 л/нед, то есть кофеина в среднем 1414,5 мг/нед) [28]. Планомерный отказ от потребления кофеинсодержащих напитков привел к полному исчезновению головной боли у 33 детей. Авторы заключают, что постепенный отказ от источников кофеина может достигаться без каких-либо симптомов отмены с полной ликвидацией индуцированной этим веществом цефалгии [28].

Головная боль при отмене кофеина описана M. van Dusseldorp и M. B. Katan (1990), а также K. Silvermann et al. (1992) [29, 30]. В детском возрасте целесообразно рекомендовать воздерживаться от регулярного потребления кофеина в любых количествах, кроме ситуаций, когда его назначение необходимо по медицинским показаниям.

Головная боль голодания

При цефалгии, связанной с голоданием, боль обычно концентрируется в затылочной области и носит давящий или распирающий характер. Описываемая цефалгия может не поддаваться коррекции анальгетиками. Головная боль при голодании частично объясняется гипогликемией, которой могут сопутствовать головокружение, повышенная потливость, общая слабость и ощущение «пустоты в голове». Соответственно, мерами диетической коррекции в описываемой клинической ситуации является обеспечение пациента эссенциальными нутриентами (глюкозой и т.д.).

Так называемая «головная боль первого дня Рамадана» является одной

из разновидностей головной боли при голодании по религиозным причинам. По данным, представленным Н. Torasoglu et al. (2005), число посещений врача в связи с головной болью во время Рамадана существенно возрастает ($p < 0,001$) [31]. В 78% случаев цефалгический синдром при этом состоянии соответствует проявлениям и диагностическим критериям головной боли напряжения. A. Awada и M. al Jumah (1999) считают, что одним из наиболее значимых экзогенных факторов является прекращение регулярного потребления кофеина (наряду с гипогликемией, дегидратацией, дефицитом сна и т.д.) [32]. В этой связи рекомендуется прогрессивное снижение потребления кофе и кофеинсодержащих продуктов в течение нескольких недель, предшествующих Рамадану. Чашка кофе, выпитая перед дневным голоданием, способствует профилактике головной боли первого дня Рамадана. Таким образом, головная боль первого дня Рамадана имеет прямое отношение к кофеину. N. Karaagaoglu и S. Yumecan (2000) подчеркивают, что при религиозном голодании в месяц Рамадан самым дефицитным нутриентом является кальций; необходимо предусмотреть его дотацию [33].

Другой разновидностью цефалгии вследствие религиозного голодания является головная боль Йом Киппура [34]. Ее отличием от головной боли первого дня Рамадана является то, что голодание в последнем случае происходит не хронически (в дневное время), а лишь на протяжении 25 часов [35]. Головная боль голодания соответствует группе 10 второй редакции Международной классификации головной боли («Головная боль вследствие нарушений гомеостаза»).

Гистаминная головная боль

«Безгистаминная диета». Пищевая непереносимость, индуцированная гистамином, не является IgE-опосредованной. При этом состоянии, ассоциированном с потреблением пищи с высоким содержанием гистамина, возникает целая группа симптомов (одышка, кожные проявления, диарея и т.д.), среди которых наиболее значимым является цефалгия (гистаминная головная боль или головная боль, вызванная гистамином) [36].

«Безгистаминная» элиминационная диета предусматривает исключение из рациона таких продуктов питания,

как рыба, сыр, сырокопченые колбасы, маринованная капуста и т.д. По прошествии 4 недель у пациентов отмечается снижение частоты ($p < 0,001$), продолжительности и интенсивности головных болей, что свидетельствует в пользу дефицита диаминоксидазы при гистаминной головной боли.

Головная боль при системной гиперчувствительности к никелю

Никель — элемент, присутствующий во многих компонентах диеты, но в некоторых продуктах он представлен особенно обильно [37]. Экстрадермальные проявления системной гиперчувствительности к никелю проявляются со стороны различных органов и систем, но для неврологов наибольший интерес представляют головные боли. Эффективность низконикелевых диет, описанных A. D. Sharma (2007), задокументирована [38].

Алкогольиндуцированная головная боль

Эпизодическое или регулярное потребление алкогольных напитков является одним из нередких элементов молодежной контркультуры. Алкоголь в диетологии детского возраста относится к безусловным антинутриентам, хотя в малых количествах он входит в состав некоторых лекарственных средств. Головные боли, вызванные алкоголем, далеко не всегда относятся к мигренозным.

У пациентов с непереносимостью гистамина головная боль индуцируется гистамином, содержащимся в вине. Головная боль, вызванная гистамином, является вариантом сосудистой цефалгии. Для ее лечения применяются «безгистаминные» диеты и избегание алкоголя. В качестве дополнительной терапевтической меры показано применение витамина B₆ (пиридоксальфосфата). F. Wantke et al. (1993) описали положительный опыт применения рационов, лишенных содержания гистамина [39].

Головная боль может быть следствием потребления алкоголя у лиц без непереносимости гистамина. В таких случаях она является следствием интоксикации этиловым спиртом, то есть побочным эффектом действия алкоголя.

Механизмы возникновения «похмельной» головной боли окончательно не установлены. R. Penning et al. (2010), C. R. Maxwell et al. (2010) указывают на роль ацетата в возникновении этого

цефалгического феномена (ранее основная роль приписывалась накоплению ацетальдегида) [40, 41].

При всех видах алкогольиндуцированных цефалгий рекомендуется строгое исключение потребления напитков с содержанием этилового спирта.

Немигренозная головная боль при целиакии

Аглиядиновые диеты. Целиакия — болезнь, при которой описаны различные виды головной боли (помимо мигрени). Поэтому глютенная головная боль является одной из мишеней нейродиетологии. Принципы назначения аглиядиновых диет при глютенной головной боли не отличаются от таковых при лечении целиакии.

**

При рассмотрении нейродиетологических аспектов мигренозной и немигренозной головной боли нашей целью было привлечь внимание детских неврологов к возможностям диеты при цефалгии у пациентов в возрасте до 18 лет и продемонстрировать вариативность диетологических подходов к лечению этой обширной группы патологических состояний. ■

Литература

- Нейродиетология детского возраста. Глава 13. В кн.: «Лечение заболеваний нервной системы у детей» / Под ред. Зыкова В. П. (клин. рук. для врачей). Изд-е 3-е, перераб. и дополн. М.: «Трида-Х». 2009. С. 363–406.
- Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш. и др. Мигрень и современные подходы к ее лечению // Медицинский совет. 2010. № 9–10. С. 80–3.
- Egger J., Carter C. M., Wilson J. et al. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment // Lancet. 1983. № 2 (8355). P. 865–69.
- Alpay K., Ertaş M., Orhan E. K. et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomized, cross-over trial // Cephalalgia. 2010. V. 30. P. 829–37.
- Egger J., Carter C. H., Sothill J. F. et al. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behaviour // Clin. Pediatr. (Phila.). 1992. V. 31. P. 302–7.
- Egger J., Carter C. M., Sothill J. F. et al. Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine // J. Pediatr. 1989. V. 114. P. 51–8.
- MacLennan S. C., Wade F. M., Forrest K. M. et al. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J. Child Neurol. 2008. V. 23. P. 1300–4.
- Condo M., Posar A., Arbizzani A. et al. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine // J. Headache Pain. 2009. V. 10. P. 361–5.
- O'Brien H. L., Hershey A. D. Vitamins and paediatric migraine: riboflavin as a preventive medication // Cephalalgia. 2010. V. 30. P. 1417–8.
- Bhatia M. S., Gupta R., Srivastava S. Migraine associated with water deprivation and progressive myopia // Cephalalgia. 2006. V. 26. P. 758–60.
- Martins I. P., Gouveia R. G. More on water and migraine // Cephalalgia. 2007. V. 27. P. 372–4.
- Sensenig J., Marrongelle J., Johnson M. et al. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination // Altern. Med. Rev. 2001. V. 6. P. 488–94.
- Bic Z., Blix G. G., Hopp H. P. et al. The influence of a low-fat diet on incidence and severity of migraine headaches // J. Womens Health Gend. Based Med. 1999. Vol. 8. P. 623–30.
- Strahman R. S. Can ketosis help migraine sufferers? A case report // Headache. 2006. V. 46. P. 187.
- Sun-Edelstein C., Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches // Clin. J. Pain. 2009. V. 25. P. 446–52.
- Blau J. N., Kell C. A., Sperling J. M. Water-deprivation headache: a new headache with two variants // Headache. 2004. V. 44. P. 79–83.
- Ramsden C. E., Mann J. D., Faurot K. R. et al. Low omega-6 vs low omega-6 plus high omega-3 dietary intervention for Chronic Daily Headache: protocol for a randomized clinical trial // Trials. 2011. V. 12. P. 97.
- Blaylock R. L. Excitotoxins. The taste that kills. 1997. Santa Fe (New Mexico). Health Press. 298 p.
- Kossoff E. H., Huffman J., Turner Z., Gladstein J. Use of modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache // Cephalalgia. 2010. V. 30. P. 1014–16.
- Balch P. A. Headache. In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements (Balch P. A.). 4th ed. New York. Avery. 2006. P. 455–60.
- Sinclair A. J., Burdon M. A., Nightingale P. G. et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study // BMJ. 2010. V. 341. P. 2701.
- Cincirpini G. S., Donahue S., Borchert M. S. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome // Am. J. Ophthalmol. — 1999. V. 127. P. 178–82.
- Rangwala L. M., Liu G. T. Pediatric idiopathic intracranial hypertension // Surv. Ophthalmol. 2007. V. 52. P. 597–617.
- Aboul Enein H. A., Abo Khair A. F. Idiopathic intracranial hypertension in children: clinical presentations and management // Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2008. V. 15. P. 113–6.
- Woolhouse M. Migraine and tension headache: a complementary and alternative medicine approach // Aust. Fam. Physician. 2005. V. 34. P. 647–51.
- Prakash S., Shah N. D. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? // Headache. 2009. V. 49. P. 1214–22.
- Prakash S., Mehta N. C., Dabni A. S. et al. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of vitamin D insufficiency? // J. Headache Pain. 2010. V. 11. P. 301–7.
- Hering-Hanit R., Gadot N. Caffeine-induced headache in children and adolescents // Cephalalgia. 2003. V. 23. P. 332–5.
- Van Dusseldorp M., Katan M. B. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee: a 12 week double blind trial // BMJ. 1990. № 300 (6739). P. 1558–9.
- Silverman K., Evans S. M., Strain E. C. et al. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. P. 1109–14.
- Topaloglu H., Karcioglu O., Yuruktumen A. et al. Impact of Ramadan on demographics and frequencies of disease-related visits in the emergency department // Int. J. Clin. Pract. 2005. V. 59. P. 900–905.
- Awada A., al Jumah M. The first-of-Ramadan headache // Headache. 1999. V. 39. P. 490–3.
- Karaagaoglu N., Yumecan S. Some behavioural changes observed among fasting subjects, their nutritional habits and energy expenditure in Ramadan // Int. J. Food Sci. Nutr. 2000. V. 51. P. 125–34.
- Kundin J. E. Yom Kippur headache // Neurology. 1999. V. 47. S. 854.
- Mosek A., Korczyn A. D. Fasting headache, weight loss, and dehydration // Headache. 1999. V. 39. P. 225–7.
- Maintz L., Novak N. Histamine and histamine intolerance // Am. J. Clin. Nutr. 2007. V. 85. P. 1185–96.
- Pizzutelli S. Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2011. V. 43. P. 5–18.
- Sharma A. D. Relationship between nickel allergy and diet // Indian J. Dermatol. 2007. V. 73. P. 307–12.
- Wantke F., Gotz M., Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches // Clin. Exp. Allergy. 1993. V. 23. P. 982–5.
- Penning R., van Nuland M., Fliervoet L. A. et al. The pathology of alcohol hangover // Curr. Drug Abuse Rev. 2010. V. 3. P. 68–75.
- Maxwell C. R., Spangenberg R. J., Hoek J. B. et al. Acetate causes alcohol hangover headache in rats // PLoS One. 2010. V. 5. e15963.

Туберкулез у детей и подростков в России

В. А. Аксенова, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Севастьянова, кандидат медицинских наук

НИИ фтизиопульмонологии ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, заболеваемость, профилактика, диспансерное наблюдение, ВИЧ, сочетанная патология, вакцинация, БЦЖ, БЦЖ-М, Диаскинтест.

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции [1].

Проведенный анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (источники: государственные формы РФ № 8 и № 33, население — формы № 1 и № 4) в период с 1992 по 2001 гг. в целом по Российской Федерации показал рост регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет более чем вдвое (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет показатель заболеваемости практически перестал меняться, отмечались лишь небольшие колебания в пределах 16,2–16,4 на 100 тыс. в пределах 95-процентного доверительного интервала. В 2008 г. заболеваемость туберкулезом в России снизилась до 15,3 на 100 тыс. населения, а затем снова стабилизировалась на уровне 14,7–15,3 на 100 тыс. детей. За последние два года было отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 в 2009 г. до 16,3 на 100 тыс. детей в 2011 г. (3545 впервые выявленных детей в возрасте 0–14 лет). Доля детей младше 14 лет в структуре показателя заболеваемости всего населения (форма № 8 гос. статистики РФ) снизилась от 3,8% (1999 г.) до 2,7% в 2009 г. и до 3,2% в 2011 г. Заболеваемость детей в возрасте 15–17 лет регистрируется более достоверно, чем детей младше 14 лет, поскольку у первых преобладают выраженные формы туберкулеза, сопровождающиеся значительными рентгенологическими изменениями и бактериовыделением. Значительная часть подростков проходит профилактические осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и необходимостью определения пригодности к военной службе. У подростков, в отличие от детей в возрасте 0–14 лет, рост заболеваемости наблюдался до 2005 г. В период 2002–2005 гг. показатель заболеваемости подростков вырос с 32,7 до 40,5 на 100 тыс. населения, незначительно меняясь в пределах 95-процентных доверительных интервалов, и в 2011 г. заболеваемость подростков туберкулезом составила 30,9 на 100 тыс. населения. При анализе заболеваемости детей туберкулезом по федеральным округам отмечено, что на востоке страны, в Сибирском и Дальневосточном федеральных окру-

гах значение данного показателя почти вдвое выше, чем на Урале, в центральных, южных и западных субъектах Российской Федерации. Эти сведения еще раз подтверждают факт существенно более тревожной эпидемиологической ситуации по туберкулезу на востоке России, чем в других ее регионах [2].

Существенные различия в значениях показателя в субъектах РФ часто не могут быть объяснены течением эпидемического процесса и не связаны с социально-экономическими и климатогеографическими особенностями регионов, а определяются организационно-методическими характеристиками системы профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, проводимых среди детско-подросткового населения, что подтверждается изучением структуры впервые выявленного туберкулеза.

Клинические формы заболевания у детей характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань. У детей младше 7 лет туберкулез органов дыхания протекает с поражением легочной ткани лишь в 9,2% случаев, у детей 7–14 лет — в 29,1%, а у подростков — уже в 86,5%. Доля бактериовыделителей у детей в возрасте 0–14 лет составляет только 5% (174 чел.). Однако, учитывая преимущественное поражение у детей внутригрудных лимфатических узлов, бактериовыделение не может быть основным критерием распространенности процесса. Несмотря на то, что число детей и подростков с бактериовыделением невелико (на учете в региональных диспансерах на конец 2011 г. состояло 173 ребенка и 358 подростков), доля больных, выделяющих бактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), среди них высока — 22,5% и 20,4% соответственно. У детей младше 14 лет преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (64–90%), течение процесса часто соответствует туберкулезу с МЛУ, бактериовыделение не характерно. Данный факт свидетельствует о появлении новой проблемы при туберкулезе у детей, требующей пересмотра подходов к лечению детей, даже при малых формах заболевания с поражением внутригрудных лимфатических узлов. Доля внелегочного туберкулеза на этом фоне, как ни парадоксально, в течение последних пятнадцати лет демонстрирует тенденцию к уменьшению, больные выявляются в основном «по обращаемости», что подтверждает недостаточность работы органов здравоохранения по диагностике этого заболевания. Так, число детей с урологическим туберкулезом из года в год уменьшается — с 133 больных в 1997 г. до 36 чел. в 2011 г. Не диагно-

стированный в детском возрасте мочеполовой туберкулез почти никогда спонтанно не обрывается и характеризуется тенденцией к прогрессированию с формированием в зрелом возрасте деструктивных процессов, нередко приводящих к потере функции органа и необходимости органодуализирующих операций. Этим можно объяснить резкое увеличение в РФ числа больных деструктивными формами туберкулеза почек и туберкулеза гениталий в возрасте 18–35 лет. В 2011 г. из 1138 впервые выявленных больных туберкулезом всех возрастов мочеполовой туберкулез диагностирован у 419 человек.

Такая же тенденция к снижению выявляемости заболевания наблюдается у детей с поражениями периферических лимфатических узлов — с 168 больных в 1997 г. до 68 чел. в 2011 г., что свидетельствует о снижении количества профилактических осмотров детей из групп риска по заболеванию данной локализации.

На этом фоне продолжает увеличиваться число детей с костно-суставным туберкулезом — 127 детей в 2011 г. против 98 чел. в 1997 г. В целом в 2011 г. среди детей младше 14 лет, больных внегочным туберкулезом, преобладает костно-суставной туберкулез (40,2%). Данная форма туберкулеза в 80% случаев отмечена в возрасте до года, что можно объяснить БЦЖ-этиологией (БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена (*Bacillus Calmette—Guerin*, BCG; *Mycobacterium bovis* BCG) процесса (поствакцинальные БЦЖ-оститы, не подтвержденные бактериологически и не идентифицированные БЦЖ штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ)).

Отсутствие роста тяжелых генерализованных форм туберкулеза и туберкулезного менингита у малышей, признанного индикатора эффективности вакцинации, показывает высокое качество профилактических мероприятий в данной возрастной группе. Согласно статистическим показателям, после снижения случаев туберкулезного менингита в 2005–2006 гг., последние четыре года частота данной патологии сохраняется примерно на одном и том же уровне (в 1997 г. — 38 случаев, в 2005 г. — 27 случаев, в 2006–2010 гг. — 20–23 случая).

Смертность от туберкулеза у детей крайне низка: она составляет в последние годы около 0,08 на 100 тыс. детского населения (13 случаев по РФ в 2011 г.).

Таким образом, структура и локализация туберкулеза у детей существенно отличаются в разных возрастных группах, при этом структура впервые выявленного туберкулеза отражает работу органов здравоохранения в регионах по профилактике и раннему выявлению заболевания. Все вышеизложенное обосновывает необходимость поиска новых подходов в работе фтизиатров в данном направлении.

В Российской Федерации в течение многих десятилетий проводится большая планомерная работа по предупреждению туберкулеза у детей. Разработана и применяется целая система противотуберкулезных мероприятий. Оказание противотуберкулезной помощи детям и подросткам имеет главным образом профилактическое направление — предупреждение заражения туберкулезом, своевременное выявление впервые инфицированных, диспансерное наблюдение детей и подростков с повышенным риском заболевания туберкулезом и больных туберкулезом с целью предупреждения развития болезни. Изучение влияния факторов риска на общий показатель заболеваемости детей туберкулезом позволило нам выя-

вить определенные закономерности, которые вызывают особую тревогу.

В целом в противотуберкулезных учреждениях на конец 2011 г. наблюдалось 630 496 детей и подростков из всех групп риска по заболеванию туберкулезом (IV и VI группы диспансерного учета (ГДУ)), или 24 ребенка младше 17 лет среди каждой тысячи детей данного возраста (2,4% населения данного возраста). Несмотря на большие материальные затраты государства на работу с данной группой населения, заболело туберкулезом 1315 детей и подростков, что составило 211,5 чел. на 100 тыс. среднегодовой численности контингентов рассматриваемых ГДУ. За последние годы в России сохраняется высокая заболеваемость детей из туберкулезных очагов, которая достигла 546,2 случая к 2011 г. (1/10 от всех заболевших детей). Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в 2011 г. превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по Российской Федерации в 30 раз, подростков — в 25 раз. Высокая заболеваемость детей и подростков из туберкулезных очагов должна настораживать фтизиатров и требовать пересмотра подходов к методике проведения профилактических мероприятий в этой группе лиц.

Первичное инфицирование детей микобактериями туберкулеза отражается в численности VIA ГДУ. Ежегодная доля выявления таких детей составляет чуть более 1% населения в возрасте 0–17 лет (1,2% в 2011 г.). Важной причиной развития туберкулеза в данной группе диспансерного учета служит неэффективная химиопрофилактика. Как правило, химиопрофилактика проводится одним противотуберкулезным препаратом амбулаторно и в короткие сроки, что оказывается недостаточным для предотвращения развития туберкулезного процесса — наступает лишь отграничение специфического воспаления с формированием мелких кальцинатов.

Особенность детского организма заключается в возможности самопроизвольного излечения от туберкулеза путем отграничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Данный исход туберкулеза наиболее часто наблюдается при поражении лимфатических узлов, печени и селезенки. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются при рентгенологическом обследовании по поводу положительной чувствительности к туберкулину на 2 ТЕ (туберкулиновые единицы) или другой патологии. По этой причине о качестве диагностической работы среди детско-подросткового населения в Российской Федерации можно судить на основе сведений о доле детей в возрасте 0–17 лет, взятых на учет в IIIA ГДУ по отношению ко всем впервые выявленным детям и подросткам. В целом по стране ежегодно регистрируется около 1 тыс. детей младше 14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. Только в 2011 г. выявлено 1355 детей с туберкулезом в фазе обратного развития, при этом доля взятых на учет в IIIA ГДУ по отношению к впервые выявленным детям последние два года изменяется в пределах 23–25%. Заметим, что если туберкулезный процесс выявлять своевременно, то официальные статистические показатели заболеваемости детей туберкулезом в РФ увеличатся почти на треть. Самоизлечение от туберкулеза с формированием кальцинатов и рубцовых изменений в очаге поражения часто является неполноценным.



Тест, которому доверяют

Новая ступень в диагностике туберкулезной инфекции

РУ ЛСР-006435/08



Высокочувствителен

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$).

Высокоспецифичен

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$).

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

www.diaskintest.ru

*Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

На правах рекламы

ОАО «Фармстандарт», 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б,
телефон (495) 970 00 30, факс (495) 970 00 32, e-mail: info@pharmstd.ru, www.pharmstd.ru

У детей сохраняются признаки туберкулезной интоксикации, что может быть одной из причин развития вторичного туберкулеза в подростковом периоде и у лиц молодого возраста. В будущем у таких пациентов возможна реактивация процесса (особенно в подростковом и молодом возрасте), требующая хирургического лечения путем удаления больших остаточных посттуберкулезных изменений.

Острой проблемой в стране является ВИЧ-инфекция. К сожалению, в современных условиях мы не можем защитить ребенка как от инфицирования ВИЧ, так и от последующего заболевания туберкулезом. Если еще 10 лет назад данная сочетанная патология встречалась в единичных случаях, то в настоящее время она диагностируется значительно чаще: только в 2011 г. выявлен 101 ребенок.

Из изложенного следует, что туберкулез у детей и особенно подростков является серьезной проблемой в РФ. Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости в группах риска по туберкулезу требуют пересмотра существующих принципов проведения профилактических мероприятий и серьезной коррекции всей системы противотуберкулезной помощи детям и подросткам.

Основным методом специфической профилактики туберкулеза является иммунизация вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М.

По данным Роспотребнадзора охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей в Российской Федерации в 2010 г. составил 93%, всего вакцинировано 1 625 791 детей в возрасте 1 года. Наиболее низкий охват вакцинацией БЦЖ отмечался в Москве (77%), Санкт-Петербурге (80%) и Республике Ингушетия (82%). Первой ревакцинацией было охвачено только 18% детей в возрасте 7 лет, а второй ревакцинацией — 8%. Представленные данные показывают, что иммунизация детей вакциной БЦЖ в целом по Российской Федерации проводится удовлетворительно. Достаточный охват вакцинацией новорожденных позволяет защитить детей от тяжелых генерализованных форм заболевания и смертности малышей от туберкулеза. Крайне низкий охват ревакцинациями БЦЖ обоснован высоким уровнем инфицированности МБТ и необходимостью усиления работы по выявлению наиболее угрожаемой группы населения и проведения в этой группе качественных профилактических мероприятий, позволяющих защитить от развития локального туберкулезного процесса. Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ — риск возникновения поствакцинных осложнений. Вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, как любая живая вакцина, могут вызывать туберкулезный процесс как в месте введения вакцины, так и в виде генерализованных форм заболевания. Дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ получают лечение противотуберкулезными препаратами и должны наблюдаться у фтизиатра. Дети с развившимися поствакцинными осложнениями с 2005 г. наблюдаются в V ГДУ. В 2011 г. было впервые взято на учет 607 детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ, из них в возрасте 0–14 лет — 589, а в возрасте 15–17 лет — 15 чел. Тяжелые осложнения вакцинации БЦЖ (генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекция, требующая лечения в условиях стационара) имели место у 159 детей и, как правило, связаны с нарушениями в иммунной системе организма ребенка.

Таким образом, проблема осложнений при вакцинопрофилактике туберкулеза остается актуальной до настоящего

времени и требует дальнейшего изучения, но это не является поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации БЦЖ.

В последние десятилетия туберкулинодиагностика является основным методом массового скринингового обследования детей и подростков на туберкулез для выявления специфической сенсibilизации организма. В целом по Российской Федерации на 2011 г. методом туберкулинодиагностики было обследовано около 91,2% детей в возрасте 0–14 лет. В среднем по России эффективность туберкулинодиагностики как метода выявления туберкулеза у детей в возрасте 0–14 лет составила 0,1 выявленных больных туберкулезом на 1 тыс. обследованных детей. Несмотря на достаточно хороший охват детского населения с помощью туберкулинодиагностики выявляется чуть меньше половины (48,1%) детей младше 17 лет. Ежегодно в стране на учет в противотуберкулезные диспансеры (ПТД) по VI группе берется до полумиллиона детей, которые получают профилактическое лечение. Однако, несмотря на затраченные государственные ресурсы, показатель заболеваемости в данной когорте превышает общую заболеваемость детей в 5 раз (в 2011 г. заболеваемость детей в VI группе учета ПТД составила 240 на 100 тыс. соответствующей группы). Столь низкая эффективность метода туберкулинодиагностики требует разработки показаний для дифференцированного его использования при профилактических осмотрах либо поиска новых путей для выявления больных туберкулезом детей.

В России наиболее перспективным для проведения скрининговых обследований населения на туберкулез является инновационный метод диагностики — внутрикожная проба с препаратом Диаскинтест[®], который прост в постановке и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование. Проведенные научные и клинические исследования показали, что метод Диаскинтест позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с высоким риском заболевания туберкулезом. Этот факт подтверждается официальными статистическими показателями РФ. По итогам внедрения приказа МЗ РФ № 855 «Рекомендации о применении аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении» в 2010 г. в 37 регионах РФ, а в 2011 г. во всех регионах страны Диаскинтест стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы. Согласно официальной государственной статистике получены первые предварительные результаты. Так, к 2012 г. на фоне незначительного роста заболеваемости детей туберкулезом в стране отмечено увеличение доли малых форм туберкулеза и числа детей, выявленных с остаточными посттуберкулезными изменениями. Заболеваемость детей из IIIА ГДУ всегда была очень высока. По данным отчетной формы № 33 за 2008 г. заболеваемость туберкулезом детей в возрасте 0–17 лет из данной ГДУ превышала 1,5%, что составило 1573 чел. на 100 тыс. среднегодового размера III ГДУ. В 2011 г. показатель заболеваемости детей из этой группы диспансерного наблюдения для возраста 0–17 лет снизился практически до нуля, было выявлено только три случая заболевания туберкулезом. Полученные результаты дают основание необходимости дальнейшего внедрения Диаскинтеста в РФ как скринингового метода обследования на туберкулез, что позволит сократить ненуж-

ные расходы на дообследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом [3–6].

Заключение

Проведенный анализ эпидемической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей и особенно подростков является серьезной проблемой. Туберкулез у детей в XXI веке отличается от подобных проблем в предыдущие годы и требует пересмотра общепринятых мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Учитывая существующие приоритеты в работе с детским населением, важен дифференцированный подход в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания.

Сегодня закладывается здоровье нации, связанное с туберкулезом, на несколько поколений вперед. Поэтому предупреждение заражения туберкулезом детей и подростков является одной из важнейших задач здравоохранения и государства. В этой связи необходимо разработать соответствующие проекты, направленные на предупреждение заражения туберкулезом и на улучшение диспансерного наблюдения детей и подростков.

Приоритетом должна стать вакцинопрофилактика у неинфицированных МБТ в раннем возрасте и своевременное раннее выявление туберкулезного процесса с использованием инновационного диагностического метода Диаскинтест, а также полноценное профилактическое лечение детей при подтверждении активной туберкулезной инфекции.

Для совершенствования профилактических мероприятий важной задачей специалистов по детскому туберкулезу является защита ребенка от больных заразными формами туберкулеза, поэтому необходимо изменить систему изоляции больного на период лечения и улучшение системы профилактического лечения ребенка из групп риска в условиях санаторно-оздоровительных учреждений. ■

Литература

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туб. 2002. № 1. С. 6–9.
2. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. 2011. С. 223.
3. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // Tuberculosis. 2008. V. 88. P. 249–261.
4. Brosch R., Gordon S.V., Billault A., Gamier T., Eiglmeier K., Soravito C., Barrell B.G., Cole S.T. Use of Mycobacterium tuberculosis H37 Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // Infect. Immun. 1998. V. 66. P. 2221–2229.
5. Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G., Rosenkrands I., Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG // Infect. Immun. 1996. V. 64. P. 16–22.
6. Dfel P., Nienhaus A., Lodenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in German // Chest. 2007. V. 131. P. 1424–1434.



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

Москва, 14 – 17 февраля 2013 года

К 250-летию создания государственной системы
охраны здоровья детей в России



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийского форума по редким болезням и III Форума детских медицинских сестер. Программа Съезда включает вопросы модернизации педиатрической службы, реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, педиатрического образования, неонатологии, комплексной реабилитации в педиатрической практике, 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, а также организационные вопросы деятельности Союза педиатров России.

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

На церемонии Торжественного открытия Съезда — 14 февраля 2013 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач 2012 года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);

- конкурса «Детская медицинская сестра 2012 года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Съезда — 17 февраля 2013 года в Центре международной торговли (г. Москва, Краснопresненская наб., 12) будут подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 6 декабря 2012 г., тезисы для публикации — до 14 декабря 2012 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач 2012 года» и «Детская медицинская сестра 2012 года» — до 15 декабря 2012 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 11 января 2013 г., регистрация участников школ — до 20 января 2013 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде, Форумах, выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93 8 (495) 967-15-66, 8 (495) 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru Адрес оргкомитета Съезда: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей РАМН e-mail: orgkomitet@nczd.ru

20-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2013»

15 – 17 февраля 2013 года
г. Москва, Краснопresненская набережная, 12
Центр международной торговли

Параллельно с XVII Съездом педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийским форумом по редким болезням и III Форумом детских медицинских сестер пройдет 20-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2013», 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, медицинское оборудование, медтехника, лабораторное оборудование и приборы, медицинские инструменты, медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов, витамины, детское питание, средства по уходу за детьми, средства гигиены для женщин, контрацептивы, специализированные издания и литература.

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

Реклама

Таблица

Основные возбудители ОРЗ [2]*

Вирусные агенты	Вирусы гриппа А, В, С и их различные антигенные типы и варианты; парагрипп 4 типов, аденовирусы 32 серотипов и аденоассоциированные вирусы, энтеровирусы 60 типов, реовирусы 3 типов; риновирусы свыше 1000, коронавирусы 4 типов, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы простого герпеса
Бактериальные агенты	Стрептококки, стафилококки, менингококки, гемофильная палочка, легионеллы и др.
Хламидии	<i>Chlamydia psittaci</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Микоплазмы	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>M. hominis</i>
Возможны и ассоциации возбудителей — вирусно-бактериальные, вирусно-микоплазменные и вирусно-вирусные ОРЗ (миксты)	
<i>К недифференцированным ОРЗ относят все случаи ОРЗ, этиологический диагноз которых стандартными лабораторными методами не установлен (то есть большинство ОРЗ, перенесенных вне стационара)</i>	
* Р. В. Горенков. Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы // Лечащий Врач. 2012. № 3.	

Таблица

Отличия гриппа от ОРЗ в первые 2–3 дня от начала заболевания*

Симптомы	Грипп	ОРЗ
Общие симптомы		
Высокая температура тела	+++	+/-
Головная боль, ломота в теле	+++	+/-
Резь в глазах, светобоязнь	+++	—
Местные симптомы		
Насморк, чихание	+	+++
Першение, боль в горле	+/-	+++
Кашель	+/-	++
<i>В первые 2–3 дня заболевания при гриппе в основном выражены общие симптомы, при ОРЗ — местные; +++ — сильно выраженные симптомы; ++ — умеренно выраженные симптомы; +/- — слабо выраженные симптомы; — — симптомы отсутствуют.</i>		

* Р. В. Горенков. Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы // Лечащий Врач. 2012. № 3.

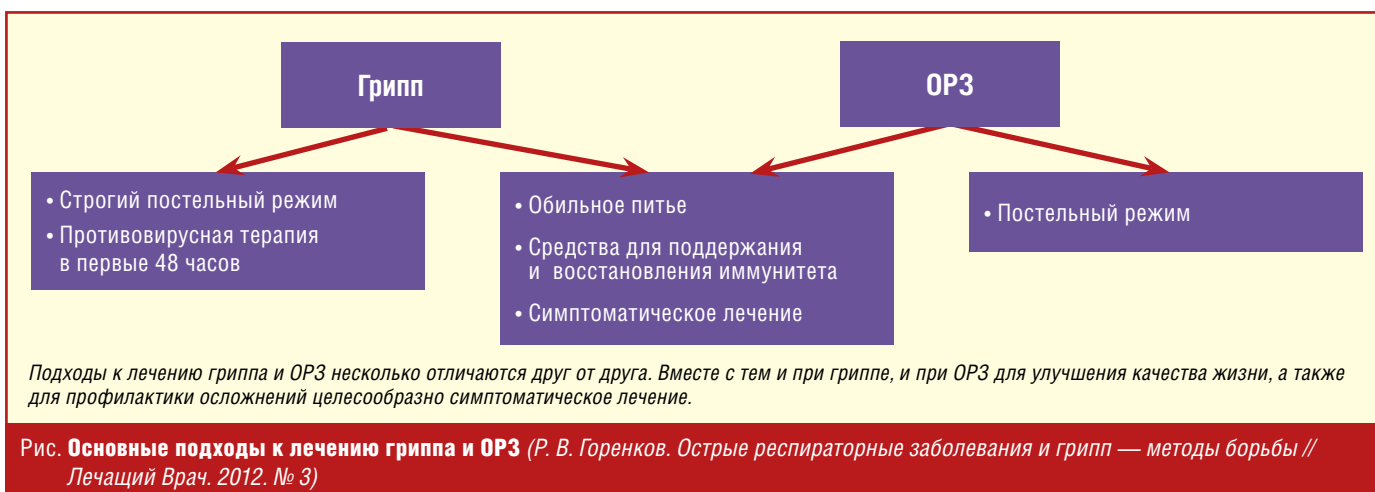




Рис. **Неблагоприятные реакции на пищу [30]** (Г. А. Новик, М. А. Ткаченко. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012. № 1)

8 основных пищевых аллергенов



Рис. **Основные пищевые аллергены** (Г. А. Новик, М. А. Ткаченко. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012. № 1)

Аллергические заболевания пищеварительного тракта*			Таблица
IgE-зависимые	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не-IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные	
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Проктолит, индуцированный пищевыми белками	
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	
	Эозинофильный гастроэнтерит	Энтероколитический синдром (FPIES)	
	Эозинофильный гастроэнтероколит		

* Г. А. Новик, М. А. Ткаченко. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012. № 1.

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

С. Н. Зоркин, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Борисова, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, расстройства уродинамики, рефлюкс-нефропатия, эндоскопическая коррекция рефлюкса, имплантация полимерной пасты, STING, HIT-1, HIT-2.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — это ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточник и чашечно-лоханочную систему, обусловленный аномалией развития интрамурального отдела мочеточника (при первичном рефлюксе) или повышением внутрипузырного давления вследствие инфравезикальной обструкции или при нейрогенном мочевом пузыре (вторичный рефлюкс) (рис. 1). По данным литературы ПМР встречается приблизительно у 0,4–1,8% детей и является наиболее распространенной аномалией мочевыводящих путей в популяции [1–4]. Основной целью лечения ПМР является предупреждение рецидивирующего течения пиелонефрита, развития повреждений почечной паренхимы, гипертензии и хронической болезни почек.

Последнее десятилетие ознаменовалось значительными изменениями во взглядах на стандарты лечения и ведения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Дискутабельными на сегодняшний день являются вопросы эффективности проведения длительной антибактериальной терапии, метода оперативной коррекции рефлюкса и целесообразности лечения рефлюкса как такового [1, 2, 5]. Эндоскопическая коррекция рефлюкса (ЭКР) впервые была предложена в 1981 г. Matouschek E. как альтернатива кон-

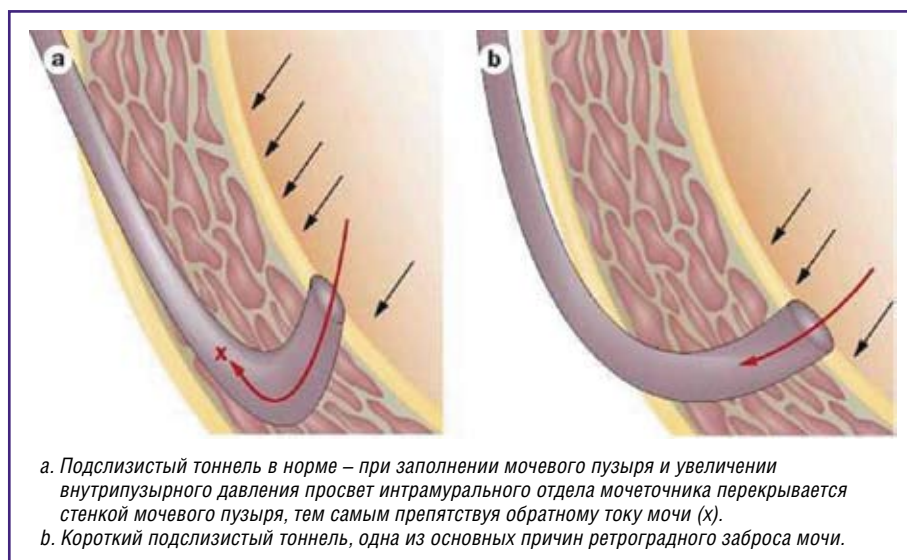


Рис. 1. Схематическое изображение интрамурального отдела мочеточника и механизм образования рефлюкса

сервативной терапии и открытым операциям. В дальнейшем техника была усовершенствована и популяризована O'Donnell B. и Puri P., которые в 1984 г. опубликовали результаты введения пасты тefлона (subureteric Teflon injection (STING)) [6, 7]. С тех пор с использованием различных имплантатов были пролечены тысячи детей с ПМР.

Повышенный интерес к данному виду лечения был обусловлен рядом важных его преимуществ — малой травматичностью, короткой продолжительностью оперативного вмешательства, возможностью применения в амбулаторных условиях, минимальным риском осложнений, характерных для различных реконструктивно-пластических неимплантаций моче-

точников и отсутствием необходимости длительной антибиотикотерапии.

По данным разных авторов эффективность эндоскопического метода варьирует от 52,4% (Lackgren G., 2002) до 86,7% (Hsieh M., 2010), поэтому считать окончательно решенной эту проблему нельзя. На наш взгляд, результаты эндоскопического лечения зависят от правильно выбранных показаний, техники выполнения процедуры и от используемого имплантата [8–10].

ЭКР проводится при следующих показаниях:

- первичный ПМР II–IV степени с нарушением функции почки, выраженными расстройствами уродинамики и частыми обострениями пиелонефрита в анамнезе.

- ПМР II–IV степени на фоне дисфункции мочевого пузыря с проявлениями рефлюкс-нефропатии и изменениями показателей уродинамики пузырно-мочеточникового сегмента. При этом обязательным является проведение в послеоперационном периоде лечения нарушения адаптационной функции мочевого пузыря.
- ПМР I–II степени при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии на протяжении 1–1,5 лет с рецидивами инфекции мочевых путей.

Проанализировав накопленный материал, мы пришли к выводу, что факторами, снижающими эффективность ЭКР, являются полное удвоение верхних мочевых путей и рецидив рефлюкса после реимплантации мочеточника.

Противопоказаниями к использованию метода ЭКР являются следующие условия:

- сочетание нарушения эвакуаторной и замыкательной функции уретеро-везикального соустья;
- выраженная латерализация устья мочеточника, при которой подслизистый туннель менее 5 мм;
- различные виды эктопии устья мочеточника (в шейку мочевого пузыря, в дивертикул и т. п.).

Суть эндоскопической коррекции рефлюкса заключается в восстановлении нарушенной антирефлюксной функции мочеточника путем введения под его выходной отдел жидкого инертного полимера. Полимер формирует бугорок, который после застывания служит жесткой опорой для мочеточника, верхняя стенка которого, плотно прилегая к нижней, обеспечивает клапанную антирефлюксную функцию (рис. 2).

Метод ЭКР имеет множество технических нюансов, поэтому и результаты его применения значительно различаются. В настоящее время общепризнанными считаются методики STING, HIT-1 (hydrodistention implantation technique) и HIT-2 (double hydrodistention implantation technique). Основное отличие между ними — место ввода иглы относительно устья мочеточника (рис. 3). Мы используем все виды методик, однако чаще применяем HIT-1 или HIT-2 (рис. 4). По нашему мнению, выбор способа введения необходимо осуществлять с учетом индивидуальных анатомических особенностей устья мочеточника

каждого конкретного больного. Всем пациентам инфузируется средняя доза имплантата (экспериментально установленная ранее) либо подбор дозы основывается на данных визуального наблюдения за «смыканием устья». Такой субъективизм при проведении ЭКР приводит, на наш взгляд, к снижению эффективности лечения, поскольку если размеры болюса будут недостаточными, длина пузырно-мочеточникового соустья может оказаться меньше необходимой для обеспечения его нормального функционирования. И наоборот, размеры болюса, превышающие предельно допустимые, могут привести к тому, что анатомические структуры области устья мочеточника могут оказаться не в состоянии удерживать такой болюс в фиксированном положении. Последнее приводит к смещению введенного имплантата и отслаиванию слизистой оболочки с нарушением кровоснабжения зоны манипуляции. В результате развивается воспалительная реакция в области имплантации с возможностью последующего образования дефекта, а также отторжения и, следовательно, рецидива ПМР.

Сегодня в клинической практике используется широкий спектр препаратов для ЭКР. Все они должны отвечать следующим требованиям: быть биологически совместимыми с тканями организма человека, безопасными и не мигрировать в другие ткани и органы.

Применяемые имплантаты можно разделить на две группы: нестабильные (рассасывающиеся) и стабильные (нерассасывающиеся). В последние пять лет в нашей клинике предпочтение отдается стабильным имплантатам Уродекс и Вантрис.

Уродекс (Urodex) представляет собой суспензию микрочастиц декстраномера (DEAE Сефадекс) и поперечно сшитых молекул гиалуроновой кислоты животного происхождения. Именно поперечно сшитые молекулы гиалуроновой кислоты и являются транспортным средством для микрочастиц декстраномера. Проведенные исследования показали, что Уродекс оказывает стимулирующее действие на соединительную ткань в месте инъекции, за счет возобновления синтеза волокон коллагена в ткани. Уродекс не токсичен, не карциногенен, не мигрирует в ткани и органы [11–14]. Через несколько лет он распадается на воду и углекислоту.

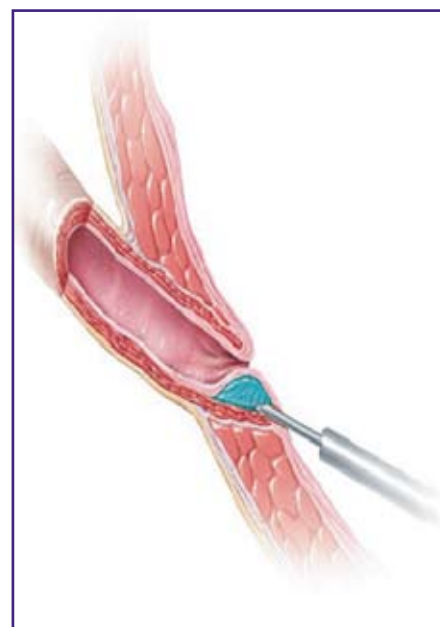


Рис. 2. Методика введения полимера STING

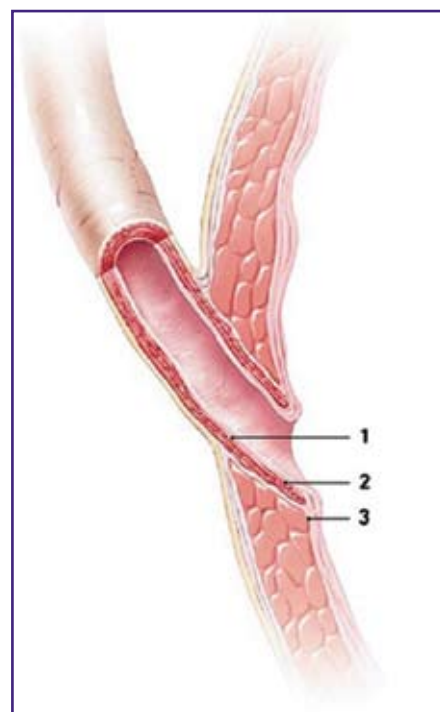


Рис. 3. Точки введения полимера при эндоскопической коррекции рефлюкса. Методики: HIT-1 — 1, HIT-2 — 2, STING — 3)

По собственным результатам использования Уродекса в период с 2008 по 2010 г. эффективность его применения составила 84,4%.

Вантрис (Vantris) представляет собой гидрогель синтетического происхождения, неабсорбируемое биологически совместимое объемобразующее вещество, разработанное компанией Promedon (Аргентина). Вантрис

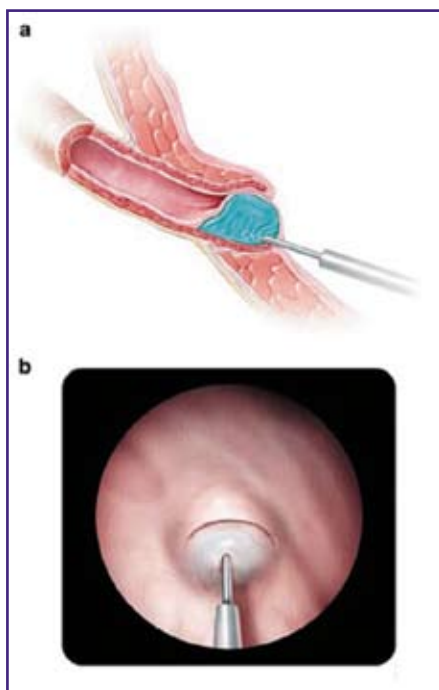


Рис. 4. Схема введения полимера при методике HIT (а), цистоскопическая картина (b)

представляет собой макрочастицы сополимера полиакрилового и поливинилового спирта, диспергированного в 40%-ном растворе глицерина. После имплантации Вантриса глицерин полностью элиминируется ретикуло-эндотелиальной системой и экскретируется почками в неизмененном виде, в то время как частицы кополимера осуществляют перманентную тканевую аугментацию. Размеры частиц Вантриса (90–1000 мкм, большинство из которых > 300 мкм) обуславливают отсутствие миграции. Частицы Вантриса имеют неправильную форму, эластичны и легко принимают необходимый вид, что позволяет свободно инсуфлировать гель через иглу 23-го калибра. Частицы выдерживают тканевые изменения температуры и кислотности [15, 16].

В 2011 г. в нашем отделении было пролечено 43 ребенка в возрасте от 7 месяцев до 13 лет (средний возраст 1,6 года) с ПМР II–V степени. У 14 больных ПМР был двусторонним, у 29 — односторонним (всего 57 мочеточников).

ПМР II степени был у 11 детей (25,6%), III степени — у 19 (44,1%), IV степени — у 9 (20,9%), 5 степени — у 4 больных (13,9%).

Эндоскопическая коррекция проводилась по стандартной методике, принятой в клинике (STING или HIT). Количество вводимого имплантата определялось индивидуально и варьи-

ровало от 0,4 до 0,9 мл. Всем детям в послеоперационном периоде проводилось ультразвуковое сканирование почек и мочевого пузыря, при котором оценивались размеры чашечно-лоханочной системы, мочеточника и размеры и локализация болюса имплантата. Контрольное ультразвуковое исследование проводилось через 1,3 и 6 месяцев, результат коррекции рефлюкса оценивался по данным микционной цистоуретрографии через 6 месяцев, статическая скintiграфия выполнялась через 1 год после оперативного лечения.

По данным микционной цистогрaфии, проведенной через 5–10 месяцев после процедуры эндоскопической коррекции ПМР, рефлюкс не определялся в 46 мочеточниках (80,7% случаев), снижение степени рефлюкса до I–II отмечалось в 7 случаях (12,2%), эффекта не было (отрицательный результат) в 4 случаях (7%), при этом у 2 детей возникшая после введения Вантриса дилатация чашечно-лоханочной системы и мочеточника сохранялась в течение 6 месяцев и послужила поводом для неоимплантации мочеточников, у 2 детей степень рефлюкса сохранялась на прежнем уровне.

У всех пациентов в послеоперационном периоде зафиксировано более благоприятное течение пиелонефрита, по результатам проведенной статической скintiграфии почек через 8–12 месяцев (30 детей) признаков прогрессирования нефросклероза не отмечено.

Суммируя все вышесказанное, еще раз отметим, что наиболее надежные результаты эндоскопической коррекции ПМР можно получить в случае проведения правильной техники процедуры опытным хирургом. Эффективность ЭКР зависит от степени рефлюкса и первичности процедуры, т.к. неправильно выполненная предыдущая манипуляция резко снижает эффективность лечения из-за того, что устье мочеточника фиксируется в невыгодном положении. На результат ЭКР влияют грубые аномалии устья мочеточника и дисфункции мочевого пузыря. Мы убеждены, что при использовании нерассасывающихся паст Уродекс и Вантрис можно получить высокий процент излечения пузырно-мочеточникового рефлюкса. ■

Литература

1. Cooper C. S., Austin J. C. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? // Urol. Clin. North Am. 2004, 31, 535–541.

2. Cooper C. S., Chung B. I., Kirsch A. J., Canning D. A., Snyder H. M. 3 rd. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux // J. Urol. 2000, 163, 269–273.
3. Garin E. H. et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study // Pediatrics. 2006, 117, 626–632.
4. Craig J. C., Irwig L. M., Knight J. F., Roy L. P. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? // Pediatrics. 2000, 105, 1236–1241.
5. Hodson E. M., Wheeler D. M., Smith G. H., Craig J. C., Vimalachandra D. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, issue 3. Art. № CD001532. doi:10.1002/14651858.CD001532.pub3.
6. Matouschek E. Treatment of vesicoureteral reflux by transurethral teflon injection // J. Urology A. 1981. Vol. 20. P. 263–264.
7. O'Donnell B., Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon // Br. Med. J. 1984. Vol. 289. P. 7.
8. Ander A. H. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Abstract Book from 8 th Mediterranean video-endoscopic urology and European society of urological technology, Antalya, Turkey, 2006; 13–14.
9. Kirsh A., Heensle T., Scherz H. Injection therapy: Advancing the treatment of vesicoureteral reflux // J Ped Urol. 2006; 2: 539–544.
10. Lakgren G. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Cuurent status // Indian J Urol. 2009; 25: 34–39.
11. Kirsh A., Heensle T., Scherz H., Koyle M. Injection therapy: Advancing the treatment of vesicoureteral reflux // J Ped Urol. 2006; 2: 539–544.
12. Moliterno J. A., Scherz H. C., Kirsch A. J. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer // J. Pediatr. Urol. 2008, 4, 221–228.
13. Larsson E., Stenberg L. et al. Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis // Scandinavian Journal of urology and Nephrology. 1999; 33 (6) 355–361.
14. Puri P., Chertin B., Dass L. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results // The Journal of Urology. 2003; 170: 1541–1544.
15. Ormaechea M., Ruiz E. et al. New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: Preliminary results in children // J. Urol. 2010. Vol. 183. P. 714.
16. Ormaechea M., Moldes J., Ruiz E. et al. Manual injectable treatment for high-grade reflux with permanent bulking substance (Vantris) / Abstract Book from 1 st World Congress of Pediatric Urology. San Francisco. California. 27–30 may 2010. P. 124.

Липокалин-2 – ранний биомаркер острого повреждения почек

М. А. Парван*

А. Ю. Николаев*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Вокуев*, кандидат медицинских наук

В. В. Хоробрых**, доктор медицинских наук

* ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

** ФГБУЗ Клиническая больница № 119 ФМБА РФ, Новогорск

Ключевые слова: острое повреждение почек, диагностика, биомаркеры, нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин, липокалин-2, NGAL, s-NGAL, u-NGAL, рентгеноконтрастная нефропатия, кардиохирургические вмешательства, гемолитический уремический синдром, дети, острый сепсис, преэклампсия, пациенты ОРИТ.

В 2004 г. в г. Виченце (Италия) экспертами трех нефрологических ассоциаций (Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation, NKF), Американского общества нефрологов (American Society of Nephrology, ASN) и Международного общества нефрологов (ISN)) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) была впервые предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП, acute kidney injury (AKI)). При этом ОПП рассматривалось как более широкое понятие, чем собственно острая почечная недостаточность (ОПН). Согласно заключению экспертов, диагноз «острое повреждение почек» может устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое определяется как нарастание абсолютных значений концентрации креатинина в сыворотке крови на 26 мкмоль/л или более; относительно повышенный концентрации сывороточного креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня) или снижении объема мочи (диурез менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 часов) [1].

В целом ОПП развивается у 7% всех госпитализированных пациентов, в том числе у 30% пациентов, нахо-

дящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2–4].

Вероятность возникновения ОПП после кардиохирургических вмешательств достигает 9,5% [5, 6].

Последствия ОПП могут быть тяжелыми: у 50% пациентов, находившихся на остром гемодиализе, имел место летальный исход, а у 25% пациентов через три года после восстановления функции почек развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. ОПП является причиной 4 млн смертей в год [7].

Смертность среди пациентов, находящихся в ОРИТ с послеоперационными ОПП и нуждающихся в экстренной заместительной почечной терапии, варьирует от 40% до 60% [8, 9].

Критерии, основанные на показателях концентрации сывороточного креатинина и количестве выделяемой мочи, не обеспечивают раннего обнаружения наступающего ОПП. Уровень креатинина повышается через 2–3 дня после наступления ОПП. Как утверждают Devaajan P. и соавт. [10], измерение сывороточного креатинина для выработки надежного терапевтического вмешательства при ОПП аналогично промедлению на 2–3 дня с началом терапии пациентов с инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения.

С другой стороны, Waikar S. S. и соавт. отметили, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не всегда наблюдается даже в случаях

тяжелого паренхиматозного повреждения почек, в то же время редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной почечной патологии [7].

Совершенствование методов диагностики и прогнозирования ОПП связано с обнаружением биомаркеров, ассоциированных с ранней стадией ОПП и не зависящих от фильтрационной функции почек [10]. Биомаркеры представляют собой соединения, продуцируемые в канальцевом эпителии почек в условиях ОПП и в повышенных количествах выделяемые в мочу. К ним относятся нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин (липокалин-2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)), интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1, Na^+/H^+ обменник типа 3 (NHE-3), ряд ферментов, обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев и др. [7, 11].

Липокалин-2 является одним из наиболее информативных биомаркеров ОПП. Первоначально NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и позднее был обнаружен в тубулярном эпителии почек. Липокалин-2 выходит в плазму крови из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток. Липокалин-2 является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции заключаются в стимулировании

пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь, эпителиальных, а также в противодействии бактериальным инфекциям [12].

Одним из методов количественного определения липокалина-2 является хемилюминесцентный иммуноанализ на парамагнитных микрочастицах.

Особенности синтеза и экскреции липокалина-2

Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [13–16].

В целом у человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко возрастает как в плазме крови (уровень сывороточного NGAL (s-NGAL) повышается в 7–16 раз), так и в моче (уровень NGAL в моче (u-NGAL) увеличивается в 25–1000 раз) [15, 17–19]. При этом экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

При ОПП источниками высоких уровней s-NGAL являются печень, легкие, нейтрофилы, макрофаги и другие клетки иммунной системы. Оказалось, что хотя s-NGAL свободно фильтруется клубочками, он в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. Показано, что при ОПП происходит быстрое 1000-кратное увеличение синтеза мРНК, кодирующей u-NGAL, в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках. По этой причине в моче преобладает «ренальный» пул NGAL, синтезируемый в почках, которые не поступает в систему кровообращения, а полностью экскретируется в мочу. Изучение причин и механизмов повышения уровней NGAL в сыворотке крови и моче послужили основой для разработки метода ранней диагностики ОПП [15].

Области клинического применения NGAL

Липокалин-2 как показатель нефротоксичности фармпрепаратов

Wasilewska A. и соавт. наблюдали 19 детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получающих циклоспорин, у которых измерялись уровни NGAL в моче и в плазме крови. Перед назначением циклоспорина уровни указанных маркеров были

такими же, как и в контрольной группе, однако они повысились во время применения данного препарата. Была отмечена прямая зависимость между уровнями липокалина-2 в моче и сыворотке крови и концентрацией циклоспорина в сыворотке крови пациентов [20].

Предполагается, что измерение уровня липокалина-2 может быть полезным как для проверки эффективности новых фармпрепаратов, так и для выявления их возможной нефротоксичности [21, 22].

Липокалин-2 в качестве предиктора рентгеноконтрастной нефропатии

Рентгеноконтрастная нефропатия (РКН) является одной из наиболее частых причин развития ОПП в условиях стационара и способствует повышению острой госпитальной и отдаленной смертности. В настоящее время методы ранней диагностики и прогнозирования РКН остаются несовершенными.

Частота возникновения РКН у госпитализированных пациентов варьирует от 1% до 6%, однако при наличии факторов риска она может развиваться более чем в 50% случаев. РКН является одной из наиболее распространенных причин почечной недостаточности в условиях стационара и занимает 3-е место среди всех причин возникновения ОПП.

Ряд исследований показал, что NGAL может быть предиктором РКН. В многоцентровом исследовании Malyszko J. и соавт. наблюдали пациентов с исходно нормальными уровнями сывороточного креатинина, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). РКН диагностировалась у 11% пациентов, у которых уровни s-NGAL были значительно повышены через 2 часа, а уровни u-NGAL через 4 часа после проведения ЧКВ [23]. В другом исследовании измерялся уровень s-NGAL до ЧКВ и через 2, 4, 12, 24 и 48 часов после него. Повышение уровня s-NGAL через 2 часа после ЧКВ коррелировало с концентрацией сывороточного креатинина, длительностью ЧКВ и объемом введенного рентгеноконтрастного препарата. Таким образом, липокалин-2 может использоваться как ранний маркер острого повреждения почек после ЧКВ [24].

Липокалин-2 после кардиохирургических вмешательств

Ишемическое повреждение почек после кардиохирургических опера-

ций, проведенных с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК), является частой причиной ОПП. В исследовании Коупер J. L. и соавт. наблюдали 72 взрослых пациента после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях АИК, из них у 47% развилось ОПП. Уровни u-NGAL, измеренные через 6 часов, предсказывали ОПП [25]. В педиатрической практике весьма впечатляющими были наблюдения Bennett M. и соавт. за 196 пациентами, у 51% из них после АКШ развилось ОПП. При этом уровни u-NGAL через 2 часа после операции до повышения концентрации креатинина в сыворотке крови возрастали в 15 раз, а через 4–6 часов — в 25 раз. Чувствительность теста составила 82%, специфичность — 90%. Степень повышения концентрации липокалина-2 в моче коррелировала с тяжестью и длительностью ОПП, с потребностью в остром гемодиализе и летальностью больных [26].

Липокалин-2 при гемолитическом уремическом синдроме

Гемолитический уремический синдром (ГУС), связанный с диареей, является одной из самых частых причин ОПП у детей. В многоцентровом исследовании 34 детей с ГУС в течение 5 дней после госпитализации измерялись уровни u-NGAL. У 58% детей обнаружился повышенный уровень липокалина-2, у 29% пациентов с наиболее высоким u-NGAL впоследствии развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая проведения экстренного гемодиализа [27].

Липокалин-2 при остром сепсисе

ОПП при остром сепсисе по сравнению с другими формами ОПП характеризуется более неблагоприятным прогнозом, низким уровнем выживаемости и более длительным сроком госпитализации как у детей, так и у взрослых. В одном из последних исследований Bagshaw S. M. и соавт. наблюдали 83 пациента, поступивших в отделение хирургической терапии, у половины из которых был диагностирован септический шок. Уровни NGAL в крови и в моче больных измерялись через 12, 24 и 48 часов, самые высокие значения уровня липокалина-2 были связаны с септическим шоком [28].

Липокалин-2 как предиктор преэклампсии

Установлено, что повышенный уровень s-NGAL может служить фактором прогноза развития тяжелой нефропатии беременных и преэклампсии.

В исследовании Danna R. и соавт. показано, что четырехкратное по сравнению с нормой повышение уровня s-NGAL во втором триместре беременности сопровождается последующим развитием преэклампсии и ОПН. По мнению авторов, сывороточный NGAL вовлечен в патофизиологию преэклампсии и может быть ранним признаком этого синдрома [29].

Липокалин-2 у пациентов, находящихся в ОРИТ

Пациенты отделения ОРИТ нуждаются в экстренном определении причины критического состояния. В исследовании Nickolas T. L. и соавт. приняли участие более 600 пациентов с полиорганной недостаточностью, включая острую и хроническую почечную недостаточность и прerenальную азотемию. У больных проводилось измерение u-NGAL, концентрации креатинина сыворотки крови и др. показателей. Установлено, что однократное определение u-NGAL позволяет дифференцировать ОПН от прerenальной азотемии и хронической почечной недостаточности, прогнозировать исход и выбрать эффективную тактику ведения пациентов. Наиболее высокие уровни u-NGAL были зафиксированы в группе пациентов ОРИТ со 100-процентной летальностью [30].

При метаанализе, включавшем 19 исследований, проведенных с участием более чем 2500 пациентов в 8 странах мира, установлено, что уровень NGAL в крови и в моче является ранним диагностическим признаком и прогностически значимым биомаркером ОПН разной этиологии как у детей, так и у взрослых. ■

Литература

- Mehta R. L., Kellum J. A., Shah S. V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of initiative to improve outcomes in acute kidney injury // Crit Care. 2007; 11 (2): R31.
- Chertow G. M., Lee J., Kuperman G. J. et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency // JAMA. 2001; 286: 2839–2844.
- Liangos O., Wald R., O'Bell J. W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1: 43–51.
- De Mendonca A., Vincent J. L., Suter P. M. et al. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score // Intensive Care Med. 2000; 26: 915–921.
- Mangos G. J., Brown M. A., Chan W. Y., Horton D., Trew P., Whitworth J. A. Acute renal failure following cardiac surgery: Incidence, outcomes and risk factors // Aust. N. Z. J. Med. 1995; 25: 284–289.
- Hein O. V., Birnbaum J. M., Wernecke K. D. et al. Three-year survival after four major postcardiac operative complications // Crit. Care Med. 2006; 34: 2729–2737.
- Waikar S. S., Liu K. D., Chertow G. M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (3): 844–861.
- Zanardo G., Michielon P., Paccagnella A. et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 107: 1489–1495.
- Bove T., Calabro M. J., Landoni G. et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004; 18: 442–445.
- Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury // Expert. Opin. Med. Diag. 2008; 2 (4): 387–398.
- Melnikov V. Y., Molitoris B. A. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury // Saudi J. Kidney Dis Transpl. 2008; 19 (4): 537–544.
- Kjeldsen L. et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // J. Biol. Chem. 1993; 268: 10425–10432.
- Matthaeus T. et al. Co-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in the post ischemic rat kidney // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2001; 12: 787A.
- Amin R. P. et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity // Environ Health Perspect. 2004; 112: 465–479.
- Mishra J. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 14: 2534–2543.
- Mishra J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 24: 307–315.
- Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Devarajan P. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // Lancet. 2005; 365: 1231–1238.
- Mishra J., Mori K., Devarajan P., Kelly C. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation // Pediatr. Nephrol. 2006; 21: 856–863.
- Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // Anesthesiology. 2006; 105: 485–491.
- Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity // Pediatr. Nephrol. 2010, Jan 14.
- Boldt J., Brosch C., Ducke M. et al. Influence of volume therapy with a modern hydroxyethyl starch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin // Crit. Care Med. 2007; 35: 2740–2746.
- Boldt J., Brosch C. H., Rohm K. et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients // Br. J. Anaesth. 2008; 100: 457–464.
- Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values // Kidney Blood. Press. Res. 2007; 408–415.
- Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 26: 287–292.
- Koyner J. L., Bennett M. R., Worcester E. M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery // Kidney Int. 2008; 74 (8): 1059–1069.
- Bennett M. R., Dent C. L. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (3): 665–673.
- Trachtman H., Christen E., Cnaan A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury // Pediatr. Nephrol. 2006; 21: 989–994.
- Bagshaw S. M., Bennett M., Haase M. et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness // Intensive Care Med. 2009, Dec 3.
- Danna R., Baviera G., Giordano D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential pre-diagnostic marker of preeclampsia // Acta Obstet Gynecol. Scand. 2008; 87 (12): 1370–1373.
- Nickolas T. L., Yang J. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury // Ann. Intern. Med. 2008; 148 (11): 810–819.

Дистанционная литотрипсия у детей

С. Н. Зоркин, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Акопян, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, дети, коралловидные камни, дистанционная литотрипсия, неинвазивный метод, ультразвуковая эхография, урография, мультиспиральная компьютерная томография.

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, — одно из наиболее частых урологических заболеваний, оно встречается не менее чем у 1–3% населения. Больные уролитиазом составляют 30–40% процентов всего контингента урологических стационаров. В настоящее время по частоте распространения МКБ занимает второе место после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей. Тщательный анализ случаев уролитиаза и его осложнений у детей в возрасте до 3 лет показывает, что в большинстве случаев он проявляется на фоне различной соматической патологии с преобладанием общеклинических симптомов и синдромов. Настораживает тот факт, что все чаще МКБ стала диагностироваться даже у детей первых месяцев жизни.

МКБ встречается в основном у детей в возрасте от 3 до 12 лет, у мальчиков в 2–3 раза чаще, чем у девочек. В 92% случаев камни локализуются в почке и мочеточнике, в 7% — в мочевом пузыре и в 1% — в уретре. Двусторонний уролитиаз наблюдается в 20% случаев. У детей камни локализуются главным образом в лоханке почки — до 70% случаев [1–4].

На протяжении длительного времени в лечении МКБ господствовала открытая и максимально инвазивная хирургия, которая ставила много проблем перед пациентом и хирургом. Открытая хирургия травматична, а после удаления камня последствия хирургического вмешательства подчас создают весьма напряженную ситуацию в связи с развитием осложнений. Часто наступающие рецидивы вынуждают прибегать к повторным вмеша-



Рис. 1. Дистанционная литотрипсия камня правой почки ребенка 8 месяцев

тельствам в уже более трудных условиях [5–7].

С момента внедрения дистанционной литотрипсии (ДЛТ) в медицинскую практику этот метод заслужил репутацию хорошо апробированного и результативного метода терапии пациентов с камнями в почках и мочеточниках. Основная задача, стоящая перед ДЛТ, это обеспечение быстрого, надежного, безопасного и атравматичного разрушения камней в почках и мочеточниках. Оперативное открытое удаление камней (пиелолитотомия, нефролитотомия, уретеролитотомия) в зарубежных и хорошо оснащенных отечественных клиниках и урологических отделениях сократилось в пользу дезинтеграции камня при литотрипсии [8, 9].

Однако с накоплением клинического опыта проведения ДЛТ многими клиницистами указывается на достаточно высокий процент осложнений

и побочных эффектов при применении литотрипторов, в число которых входят повреждение внутренних органов (кишечника, легких), субкапсулярные и околопочечные гематомы. По этой причине стоит указать отдельно, что литотрипсию целесообразно применять только в специализированных центрах, обладающих большим опытом по лечению МКБ у детей [10].

В период 2006–2012 гг. в отделении урологии НЦЗД РАМН проведено лечение 174 детям с МКБ. Дистанционная литотрипсия выполнена 169 больным с МКБ в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Проведено 196 сеансов ДЛТ. Разница в цифрах обусловлена необходимостью проведения дополнительных сеансов дробления у больных с двусторонним процессом, камнями больших размеров или наличием коралловидных форм. Возрастной состав детей был представлен следующим образом: основную группу составили дети



Рис. 2. Коралловидный камень левой почки

от 1 до 5 лет — 94 пациента (56%). Настораживает, что детей возрастом до 1 года было 14 (8%). Самыми маленькими пациентами были 6-и 7-месячные мальчик и девочка, с массой тела 7,6 и 9 кг соответственно (рис. 1). Детей старшей группы было 51 (30%).

С коралловидным уролитиазом наблюдался 21 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, из них 16 пациентов — дети младше 5 лет (76% общего числа больных). Следует отметить, что у 10 больных коралловидные камни были двухсторонними. У 12 детей

конкремент занимал всю чашечно-лоханочную систему (рис. 2). Размеры камней были большими и варьировали от 2 до 4,5 см по длиннику. 4 детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года имели полные коралловидные камни.

Дети поступали в клинику, как правило, с установленным диагнозом МКБ либо с подозрением на конкремент. Обследование больных проводилось в объеме сбора анамнестических данных и проведения лабораторного анализа, с обязательным исследованием уровня кальция, мочевой кислоты, оксалатов, фосфатов в крови и их экскреции с мочой, с определением спектра свободных аминокислот в суточной моче, а также с применением ультразвукового и рентгенологического (обзорная, а по показаниям экскреторная урография) исследований [11, 12].

Первыми объективными и информативными диагностическими пособиями являлись ультразвуковая эхография мочевых путей на всем их протяжении, обзорная рентгенография.

Особенно информативно определяются камни при расширении чашечно-лоханочной системы. Преимущество ультрасонографии в диагностике МКБ заключается в возможности ее применения при почечной недостаточности, при рентгенонегативном уролитиазе, на фоне почечной колики (рис. 3).

Рентгенологические методы занимают ведущее место в диагностике уролитиаза у детей. Обзорная рентгено-



Рис. 4. Обзорный рентгеновский снимок брюшной полости



Рис. 5. Малокаонтрастный конкремент дистального отдела левого мочеточника

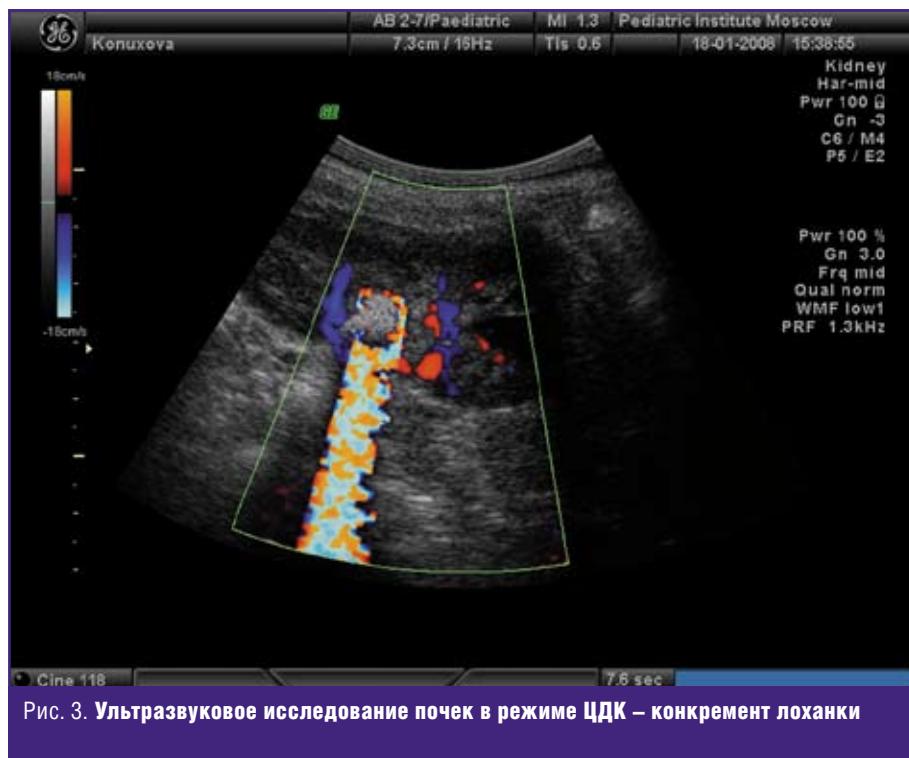


Рис. 3. Ультразвуковое исследование почек в режиме ЦДК – конкремент лоханки

графия позволяет выявлять рентгенопозитивные конкременты, определять их локализацию и вид (рис. 4). Обнаружить тени конкрементов на обзорной рентгенограмме удается лишь у 85–90% больных. Нередко тень камня мочеточника накладывается на изображения костей таза и маскируется ими. Кроме того, камни могут быть рентгенонегативными или малокаонтрастными, что зависит от их химического состава (рис. 5). Конкременты нижнего отдела мочеточника приходится дифференцировать с тенями флеболитов в брюшной полости, имеющих характерную форму с просветами и участками обызвествления в органах таза [4, 13, 14].



Рис. 6. Экскреторная урография — конкремент дистального отдела левой почки

Внутривенная урография может служить косвенным подтверждением нахождения камня в мочеточнике, вызвавшего его обструкцию (рис. 6). На урограммах можно также видеть дефект наполнения лоханки или мочеточника за счет конкремента. Экскреторную урографию целесообразно выполнять во время почечной колики и в ближайшие часы после ее купирования, когда заблокированная почка не выделяет контрастное вещество и визуализация мочевых путей на стороне поражения невозможна.

По сравнению с традиционными методами лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, экскреторная урография) мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с трехмерными реконструкциями изображений является высокоинформативным методом диагностики МКБ. Использование современных методов компьютерной томографии позволяет детализировать показания и прогнозировать эффективность различных методов лечения. Основными особенностями современных методов компьютерной визуализации являются объективность, высокая разрешающая способность, возможность создания трехмерного и виртуального изображения органа (виртуальная эндоскопия). Улучшение результатов лечения больных уролитиазом связано с учетом прогностических критериев (локализации, размеров и структурной плотности камня, функционального состояния верхних мочевых путей и т.д.) (рис. 7).



Рис. 7. Компьютерная томография — конкременты левой почки

Радиоизотопные методы исследования используются нами для уточнения функционального состояния пораженной почки при нефролитиазе. Результаты данного исследования позволяют объективно выработать лечебную тактику. Эти исследования играют решающую роль в выборе органосохраняющей или органудаляющей операции. Радионуклидное сканирование позволяет также выявить аденому парашитовидной железы, являющуюся одним из этиологических факторов нефролитиаза.

При выборе больных учитывались общепринятые противопоказания для выполнения ДЛТ урологического и общесоматического характера: нарушения свертывающей системы крови, сердечной деятельности; активный воспалительный процесс любой локализации; врожденные, органические изменения мочевых путей, требующие хирургической коррекции; острый пиелонефрит и воспаление мочевых путей в сроки не ранее 30 дней после купирования и нормализации анализов крови и мочи; хроническая почечная недостаточность в интермиттирующей и терминальной стадиях; туберкулез, немая почка.

При анализе результатов лечения оценивались степень фрагментации камня как во время сеанса литотрипсии, так и в раннем послеоперационном периоде, количество ударно-волновых импульсов, проведенных за сеанс, количество повторных сеансов в зависимости от размера и расположения камня, а также время рентгеновского облучения и осложнения раннего послеоперационного периода. Анализ эффективности проведения ДЛТ показал, что у большинства пациентов фрагментации камней удалось достичь применением только низко- или среднеэнергетических мощностей генератора (напряжение 13–16 кВ).



Рис. 8. Камень почки до ДЛТ



Рис. 9. Камень почки после проведенной ДЛТ



Рис. 10. Фрагменты конкремента (ксантин)

Количество ударно-волновых импульсов, необходимых для разрушения камня, варьировали от 250 до 2500 за сеанс ДЛТ.

Анализируя данные величин структурной плотности и эффективности ДЛТ, необходимо отметить, что дезинтеграция конкрементов низкой плотности (средняя плотность до 700 НУ (в единицах рентгеновской плотности по шкале Хаунсфилда)) наступала в 100% случаев после 1 сеанса ДЛТ. Для дезинтеграции конкремен-

тов средней плотности (900–1200 НУ) требовалось проведение 1 сеанса ДЛТ, однако с большим количеством ударно-волновых импульсов и с большей их энергией. Конкременты высокой плотности — более 1200 НУ — потребовали повторных сеансов ДЛТ.

Отдельно надо рассматривать лечебную тактику при коралловидном уролитиазе: тяжесть осложнений данного заболевания у детей, злокачественное течение болезни, быстрое рецидивирование конкрементов крайне негативно сказываются на функции растущей детской почки.

Поэтапная литотрипсия позволяла разрушить коралловидные камни в среднем за 2–3 сеанса. Осложнения в виде явлений обструктивного характера не отмечались, и ни в одном из наблюдений нам не пришлось прибегнуть к отведению мочи стентированием мочевых путей.

Фрагментация камней в почке и частичное отхождение осколков в первые сутки после проведенной дистанционной ударно-волновой литотрипсии были отмечены у всех больных. Полностью осколки конкремента отошли у 125 больных (74%). У остальных 44 пациентов (26%) этот процесс растянулся до 1–2 мес. Наши исследования показали, что наиболее распространенным являлся кальций-оксалатный тип камнеобразования, который наблюдался в более чем 80% случаев.

Анализ эффективности разрушения конкрементов проводился на основе интраоперационной рентгеноскопии (рис. 8, 9), ультразвукографии и контрольного исследования через 3–5 дней после сеанса ДЛТ. Степень фрагментации оценивалась следующим образом: полная — разрушение камня до частиц, способных к самостоятельному отхождению (2–4 мм); частичная — при обследовании определялись резидуальные фрагменты камня размером более 5 мм; отсутствие эффекта — отсутствовали как рентгенологические, так и клинические данные, подтверждающие разрушение камня. Мы считаем, что эффективным результатом, при величине камней 20 мм и менее, нужно считать фрагментацию конкремента до размеров не более 5 мм (рис. 10). В таком случае не возникают послеоперационные осложнения в виде нарушения оттока мочи с развитием почечной колики.

После окончания литотрипсии пациенту осуществлялась послеоперационная фармакотерапия: назначались

спазмолитики, анальгетики, антибактериальная терапия согласно данным антибиотикограммы мочи, проводилась инфузионная терапия.

Основными клиническими осложнениями ДЛТ считают формирование каменной дорожки, острый обструктивный пиелонефрит, стойкую гематурию и образование околопочечных гематом. Транзиторную (1–2 сут) макрогематурию к осложнениям обычно не относят, поскольку это признак временного характера, отмечаемый практически у всех больных [10, 13].

Из осложнений раннего послеоперационного периода в нашей практике отмечались: обострение хронического калькулезного пиелонефрита у одного пациента на 2-е сутки после проведения литотрипсии конкремента лоханки размером до 25 мм. Макрогематурия незначительной интенсивности, которая продолжалась не более 1 суток, была выявлена у 7 пациентов. У всех больных данной группы размеры конкрементов превышали 10 мм. Таким образом, частота осложнений не выходила за пределы среднестатистических показателей при ДЛТ.

Проведенные после лечения (в сроки от 1 суток до 2 лет после ДЛТ) контрольные исследования не выявили структурных изменений почечной паренхимы и ухудшения функционального состояния почек. На ранних этапах проведения сеансов дистанционной литотрипсии осуществлялся строгий контроль за состоянием почечной паренхимы и динамикой отхождения фрагментов конкремента, с использованием ультразвукового метода как малоинвазивного и доступного, а также метода доплерографии сосудов почек, позволяющей определять состояние внутривисцеральной гемодинамики. При проведении доплерографических исследований ни у одного ребенка не было выявлено достоверных данных о наличии изменений показателей кровотока как до проведения литотрипсии, так и на 3-и сутки и через 3 месяца после проведения ДЛТ. У всех пациентов со сложными формами уролитиаза отмечено улучшение функции почек в сравнении с дооперационными показателями.

Таким образом, на сегодняшний день мы имеем уникальную медицинскую технологию для устранения конкрементов у детей практически любого возраста. Высокая эффективность и неинвазивность метода позволяют рассматривать ДЛТ как приоритет-

ный при выборе тактики лечения МКБ у детей.

Однако непосредственное устранение камней это только небольшая часть решения проблемы МКБ, так как основная проблема состоит в адекватной и своевременной профилактике заболевания или его рецидива. Именно такой подход позволит нам предотвращать развитие такого грозного осложнения МКБ, как формирование конкремента. ■

Литература

1. Пугачев А. Г. Детская урология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. 832 с.
2. Пулатов А. Т. Уролитиаз у детей. М.: Медицина, 1990.
3. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Уратный нефролитиаз. М.: Медицина, 1995. 182 с.
4. Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь. СПб: Питер, 2000. 384 с.
5. Дзеранов Н. К. Согласованная терминология — критерий объективного отражения метода и оценки результатов дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Урология. 2007. № 4. С. 3–5.
6. Мартов А. Г., Ергаков Д. В., Лисенок А. А. Современные методы оперативного лечения мочекаменной болезни у детей // Урология. 2005. № 6. С. 51–55.
7. Пугачев А. Г., Павлов А. Ю. Особенности клиники, диагностики и лечения МКБ у детей / Мат. IV Всесоюзного съезда урологов. М., 1990. С. 108–109.
8. Лопаткин Н. А., Дзеранов Н. К. Пятнадцатилетний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ / Материалы Пленума Правления Российского общества урологов. Сочи, 28–30 апр. 2003. М., 2003. С. 5–25.
9. Трапезникова М. Ф., Дутов В. В. и др. Возможности применения ДЛТ в лечении МКБ у детей / Мат. Пленума урологов. Тюмень, 2005. С. 530–531.
10. Назаров Т. Н., Александров В. П., Михайличенко В. В. и др. Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Урология. 2007. № 4. С. 6–10.
11. Атаджанов У. Ж. и др. Структурно-функциональное нарушение в организме вит. А, У, В₂, В₆, РР у детей с калькулезным пиелонефритом // Урология, 2003, № 1. С. 5–40.
12. Константинова О. В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни. Дис. докт. мед. наук. М., 1999. С. 10–26.
13. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии. В 3-х томах. М.: Медицина, 1998. 768 с.
14. Перевезев А. С. Мочекаменная болезнь. Харьков, 1999. 398 с.
15. Зоркин С. Н., Акопян А. В. Уролитиаз у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № S2. С. 41–44.

Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время

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

Г. Н. Никифорова*, доктор медицинских наук, профессор

Н. П. Власова**

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

** МБУЗ Наро-Фоминская районная больница № 1, Наро-Фоминск

Ключевые слова: ОРВИ, простудные заболевания, грипп, кашель, ринорея, этиотропная терапия, противовирусные препараты, интерферон, гомеопатические средства, лечение, профилактика, мукоцилиарный клиренс, потенцирование.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — самая частая патология, встречающаяся вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса человека. Более 90% людей не менее одного раза в течение года переносят так называемое «простудное» заболевание (по принятой за рубежом терминологии — «common cold»). На долю ОРВИ в нашей стране приходится около 93% всей инфекционной патологии [1]. По данным Роспотребнадзора в Российской Федерации ежегодно регистрируется 27,3–41,2 млн случаев острых респираторных инфекций, однако значительное число заболевших легкими или атипичными формами ОРВИ к врачам не обращаются, в связи с чем реальное количество перенесших простудное заболевание составляет более 65–70 млн человек [2, 3]. Общий экономический ущерб от ОРВИ в России составляет около 50 млрд рублей в год, до 90% всех выплат по временной нетрудоспособности приходится на долю данной патологии [4, 5]. Значительное разнообразие возбудителей и их быстрая изменчивость, формирование устойчивости к лекарственным средствам, сложность верификации и легкость распространения в человеческой популяции обуславливают достаточно частое развитие эпидемий и пандемий острых вирусных заболеваний респираторного тракта [6–8]. В настоящее время отмечается тенденция к росту респираторной инфекционно-

воспалительной патологии, что может быть обусловлено ухудшением экологической обстановки, нерациональным лечением, ростом резистентности микрофлоры, большим количеством контактов, миграцией населения и рядом других факторов. Предрасполагающими условиями частого развития так называемой простуды являются нарушения иммунитета и обменных процессов, авитаминозы, стрессы, наличие сопутствующих хронических заболеваний и аллергии, неблагоприятные условия труда и быта, недостаточное и несбалансированное питание, снижение резервных возможностей дыхательных путей и многое другое. Наиболее подвержены возникновению острой респираторной патологии дети в возрасте от полугода до шести лет, лица пожилого возраста, а также пациенты с нарушениями иммунного статуса. ОРВИ являются причиной развития многих бактериальных осложнений, таких как средний отит, синусит, пневмония и ряд других. Именно на фоне банальной простуды и гриппа у человека чаще всего обостряются хронические инфекционные процессы и манифестируют системные, аллергические и аутоиммунные заболевания, а также некоторые виды злокачественных процессов. Частота неблагоприятных последствий респираторных инфекций обусловлена, как правило, поздним обращением пациента за медицинской помощью, нерациональным лечением и сопутствующими заболеваниями.

К счастью, далеко не каждый контакт слизистой оболочки дыхательных путей с каким-либо повреждающим агентом приводит к развитию патоло-

гического состояния. Эпителий дыхательного тракта обладает достаточно мощным механизмом естественной защиты от различных микроорганизмов, аллергенов и поллютантов — мукоцилиарным клиренсом. Для активного внедрения и распространения вирусов в респираторном тракте необходимо как минимум два фактора — возможность микроба прикрепиться к слизистой оболочке (эпителиотропность) и нарушение мукоцилиарного клиренса.

Вирусы, способные вызывать воспалительный процесс в дыхательных путях, называются респираторными. В настоящее время известно более 200 таких вирусов, в основном они представлены риновирусами (вызывают от 30% до 80% от всех ОРВИ), вирусами гриппа типов А, В и С (от 5% до 15%), коронавирусами, вирусами парагриппа, респираторно-синцитиальными вирусами (РСВ), аденовирусами, энтеровирусами, вирусами ЕСНО и Коксаки [2, 9, 10]. В связи с особенностями строения и жизнедеятельности вирусов, являющихся неклеточными формами жизни и абсолютными паразитами, на ранних этапах заболевания практически все виды ОРВИ имеют схожие клинические проявления. Респираторные вирусы очень быстро распространяются в человеческой популяции, так как у людей практически отсутствует иммунитет к данным инфекционным агентам. В подавляющем большинстве случаев источником заражения является больной человек. Чаще всего инфекция передается воздушно-капельным путем при отсутствии изоляции заболевших.

Актуальность вопросов диагностики, профилактики, эффективного и безо-

Исследования лечебной и профилактической эффективности Оциллококцинума			
Исследуемые группы	Количество пациентов	Место проведения	Автор исследования/наблюдения
Взрослые и дети старше 12 лет	300	Франция	Ферли Ж. П., Змиру Д.
Взрослые	896	Франция–Италия	Сарруджиа
Взрослые	1346	Франция–Италия	Сарруджиа
Взрослые	372	Франция	Шубак Р., Папп Р., Бек Е.
Взрослые 19–67 лет	205	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Взрослые 32–59 лет	100	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Взрослые 16–22 лет	227	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Дети 8–15 лет	319	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Дети 3–6 лет	240	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Дети 7–17 лет	840	Россия	Проф. Селькова Е. П.
Дети 3,5 месяца – 4,5 года	109	Россия	Проф. Самсыгина Г. А.

пасного лечения больных ОРВИ для врачей различных специальностей не вызывает сомнений. С большей или меньшей частотой острые воспалительные процессы в верхних отделах дыхательных путей становятся проблемой терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, инфекционистов, оториноларингологов, педиатров и других специалистов. Диагностика ОРВИ не представляет затруднений из-за типичной клинической картины, но симптомы заболевания не специфичны для разных видов вирусов, поэтому определить вид вируса можно только при проведении специальных лабораторных исследований.

Для ОРВИ характерны выраженные в той или иной степени затруднение носового дыхания, ринорея, слезотечение, боль и дискомфорт в глотке, сухой или влажный кашель, охриплость, заложенность ушей и общая интоксикация. Адекватное лечение любого инфекционного заболевания, независимо от возбудителя и локализации, предполагает использование этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. На практике же в терапии вирусных заболеваний и врачами, и больными при самолечении доминируют две противоположные тактики — в одних случаях лечение не проводится или используются в основном симптоматические средства — жаропонижающие, сосудосуживающие капли в нос, пастилки, спреи и полоскания для горла, в других — сразу же назначаются системные антибактериальные препараты. Не оправданы ни первая, ни вторая точки зрения на лечение ОРВИ. Системная антибиотикотерапия не показана при вирусной этиологии заболевания, приводит к росту бактериальной резистентности, чревата развитием ряда побочных эффектов и аллергических процессов, предотвращение бактериальных

осложнений на фоне их использования не подтверждается клинической практикой [11]. Несмотря на то, что большинство острых респираторных инфекций протекает относительно легко и заканчивается спонтанным выздоровлением, назначать лечение таким пациентам необходимо, так как заранее спрогнозировать течение патологического процесса и гарантировать отсутствие осложнений в каждом конкретном случае не представляется возможным. Клиническая практика свидетельствует о том, что чем раньше начато рациональное этиотропное лечение ОРВИ, тем эффективнее его результат.

Среди препаратов противовирусного действия, имеющихся в распоряжении врачей в настоящее время, можно выделить три группы:

- 1) препараты, непосредственно влияющие на респираторные вирусы (ингибирование синтеза вируса и его компонентов);
- 2) препараты интерфероновой группы;
- 3) препараты — индукторы интерферона.

Проблемами противовирусной терапии являются снижение эффективности лечения при позднем начале приема препарата, возрастные ограничения, узкая специфичность и снижение эффективности ряда лекарственных средств за счет роста резистентности, отсутствие устойчивой доказательной базы по целому ряду препаратов, токсичность большинства препаратов, низкий комплаенс. Кроме этого, при назначении индукторов интерферона необходимо учитывать, что концентрация интерферонов в сыворотке крови у больных ОРВИ в разгаре заболевания существенно повышается, так как сам вирус является мощным интерферогеном, а дополнительная искусственная стимуляция выработки интерферонов чревата

срывом компенсаторных возможностей иммунной системы организма.

В этом аспекте определенный интерес вызывают гомеопатические этиотропные лекарственные средства для лечения респираторных вирусных инфекций, которые практически не имеют противопоказаний и возрастных ограничений, лишены побочных эффектов и могут использоваться в комплексе с другими препаратами [12].

Одним из средств, используемых в лечении ОРВИ, является Оциллококцинум. Применение показано при гриппе и простудных заболеваниях, противопоказанием является только повышенная индивидуальная чувствительность к отдельным компонентам препарата.

Эффективность Оциллококцинума в лечении гриппа и ОРВИ известна на протяжении более полувека. Препарат представлен на рынке многих стран мира, число которых превышает 50, особенно он популярен во Франции, где производится около 70 лет и является самым продаваемым в стране безрецептурным средством против гриппа. В России препарат Оциллококцинум зарегистрирован в установленном порядке и рекомендован к применению в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения гриппа и вирусных респираторных заболеваний (регистрационный номер П № 014236/01–2002) [6, 13–16].

Эффективность использования Оциллококцинума при лечении гриппа и подобных состояний данной инфекции продемонстрирована рядом клинических исследований во многих странах, в том числе и в Российской Федерации. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного во Франции и в Германии при участии соответственно 300 и 372 больных гриппом и гриппоподобными состояниями в эпидемиологический сезон 1990–1991 гг., продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Оциллококцинума. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, были разделены на две однородные группы — основную и контрольную; в первой в качестве противовирусного средства использовали Оциллококцинум, во второй — плацебо. Через 2 суток после начала использования Оциллококцинума значительное улучшение состояния отмечено у 43,7% больных, ухудшения состояния не было ни в одном клиническом случае, а в группе плацебо улучшение наблюдалось у 33,5% пациентов, ухудшение состояния — у 5,4% пациентов. На

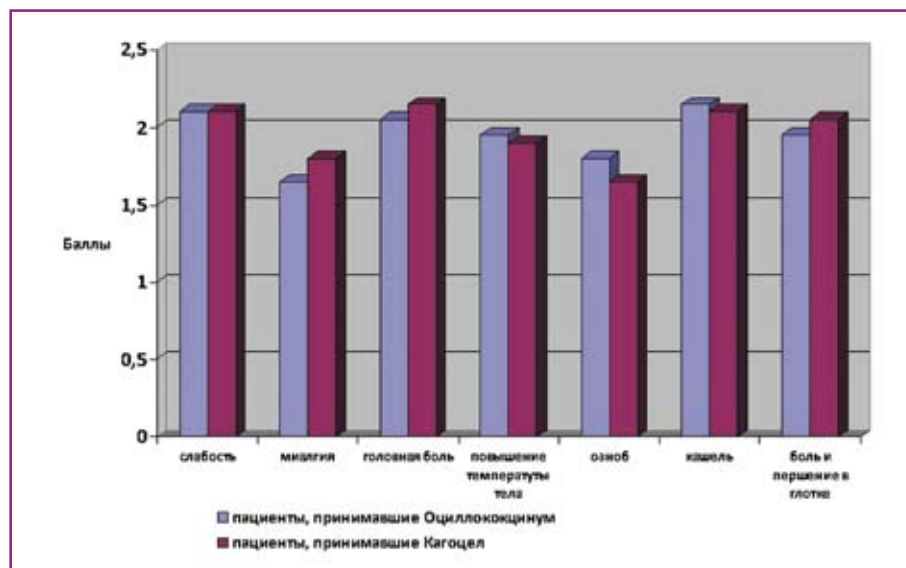


Рис. 1. Выраженность симптомов ОРВИ и гриппа у пациентов, принимавших Оциллококцидум и Кагоцел, в 1-й день лечения

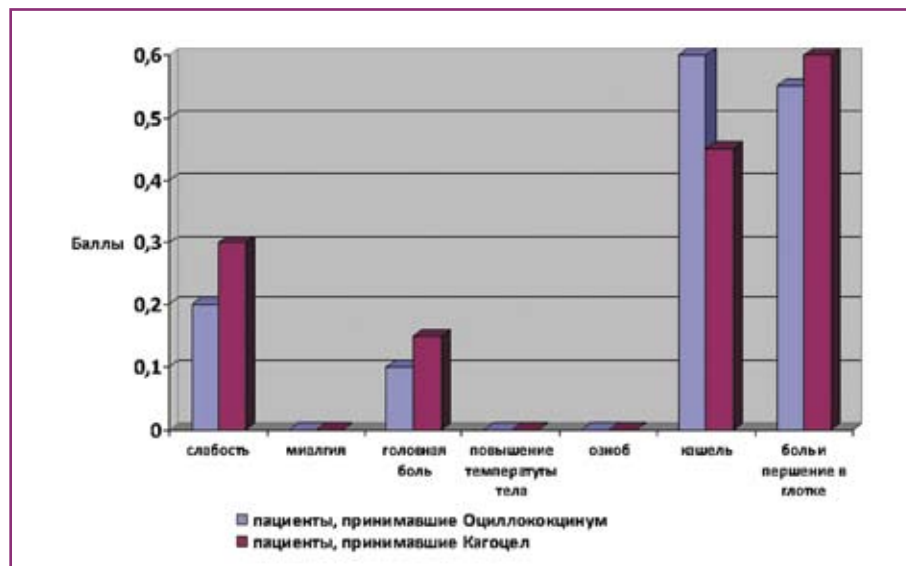


Рис. 2. Выраженность симптомов ОРВИ и гриппа у пациентов, принимавших Оциллококцидум и Кагоцел, на 5-й день лечения

фоне использования плацебо в 1,5 раза чаще по сравнению с группой пациентов, принимавших Оциллококцидум, приходилось назначать сопутствующую терапию (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), деконгестанты, мукоактивные препараты и ряд других). Кроме того, в основной группе отмечался более высокий процент работоспособных пациентов по сравнению с контрольной: через 2 дня после начала терапии — 16,3% и 9,2%, через 4 дня — 48,9% и 46,7% соответственно [17, 18].

По данным литературы, при оценке клинического использования препарата в целом ряде исследований была показана его эффективность при ОРВИ различной этиологии у больных разного возраста, включая ранний детский.

Применение Оциллококцидума, согласно результатам исследований, проведенных ранее за рубежом и в нашей стране, обеспечивает быстрое исчезновение симптомов, то есть сокращает сроки заболевания и хорошо переносится пациентами. В ряде исследований было показано, что эффективность Оциллококцидума сопоставима с эффективностью противовирусных препаратов — озельтамивира и Арбидола. Результаты некоторых отечественных исследований свидетельствуют также и о высокой профилактической эффективности Оциллококцидума в период эпидсезона вирусных инфекций [13, 15–20] (табл.).

Исследования *ex vivo* показали существенно более низкую цитотоксичность Оциллококцидума по сравнению со мно-

гими известными противогриппозными препаратами. Так, например, в культуре клеток MDCK (Madin-Darby canine kidney cell line) Оциллококцидум специфически ингибирует репродукцию вирусов гриппа А, в частности ремантадин-резистентного штамма, а также вируса гриппа В [21].

Мы провели собственный анализ эффективности использования препарата у взрослых пациентов в возрасте 18–64 лет с признаками ОРВИ легкой или средней степени тяжести. Амбулаторно наблюдались 100 пациентов, отобранных методом случайных чисел, половине из которых врачами был назначен в качестве этиотропного лечения Оциллококцидум, другой половине — Кагоцел. Продолжительность заболевания до начала лечения у наблюдаемых нами пациентов менее 48 часов была отмечена у 75%, от 48 до 72 часов — у 25% пациентов.

Наблюдение проводилось в течение 5 дней, за это время было сделано два осмотра — в день обращения к врачу (и соответственно начала лечения) и через 5 дней. Проводился анализ жалоб пациентов, результатов стандартного ЛОР-осмотра, термометрии. Оценка симптомов проводилась по 3-балльной шкале (0 — симптом отсутствует, 3 — выражен максимально). Также отмечались сведения о сопутствующей терапии. При анализе амбулаторных карт пациентов было отмечено, что все наблюдаемые пациенты дополнительно к противовирусной терапии эпизодически использовали сосудосуживающие препараты в нос, антисептические пастилки для рассасывания, НПВС, Эреспал, антигистаминные средства, фитопрепараты (Тонзилгон, Синупрет, Бронхипрет), сироп Стодаль.

Оценка эффективности противовирусных препаратов производилась на основании динамики исчезновения или уменьшения симптомов респираторного заболевания (жалоб, температуры, катаральных явлений). Оценивались симптомы: слабость, миалгия, головная боль, повышение температуры тела, наличие озноба, кашель и першение в глотке. Степень выраженности симптомов ОРВИ на 1-й и 5-й дни наблюдения представлена на рис. 1 и 2. При первичном осмотре средняя оценка симптомов (сумма средних проявлений всех симптомов на одного больного) у пациентов, принимавших Оциллококцидум, составила 13,65 балла, у пациентов, принимавших Кагоцел, — 13,75 балла, на пятый день — 1,45 и 1,50 балла соответственно. Побочных и нежелательных явлений, требующих отмены препарата,

ни у одного из наблюдаемых пациентов отмечено не было.

Таким образом, на основании результатов нашего наблюдения можно сделать вывод об эффективности гомеопатического препарата Оциллококцинум в лечении ОРВИ и гриппа, сопоставимой с эффективностью индуктора интерферона Кагоцела. Оциллококцинум хорошо переносится, может быть использован как средство монотерапии при ОРВИ и гриппе. Удобная схема назначения Оциллококцинума обеспечивает данному препарату более хороший комплаенс по сравнению с Кагоцелом.

В данном наблюдении еще раз продемонстрирована эффективность и безопасность препарата Оциллококцинум в лечении ОРВИ и гриппа. Отсутствие побочных эффектов и ограничений в сроках начала лечения и по возрасту позволяют рекомендовать данное средство к широкому использованию для лечения ОРВИ в амбулаторной практике. ■

Литература

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». М.: ФГУ Центр гигиены и эпидемиологии. 2011; 297 с.
2. Карпунин Г. И., Карпунин О. Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. СПб: Гиппократ. 2000: 180 с.
3. Отчеты Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии (<http://www.fcgsen.ru>)».
4. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. ОРВИ у детей. М., 2006.
5. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Леч. Врач. 2010. № 10. С. 65–69.
6. Островский Н. Н., Белова Е. Г. Острые респираторные заболевания // Леч. Врач. 2001. № 8. С. 26–28.
7. Острые респираторные заболевания у детей (лечение и профилактика): Научно-практическая программа Союза педиатров России под ред. акад. РАМН А. А. Баранова. М.: Междунар. фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
8. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 2002.
9. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином; 2000; 192 с.
10. Синопольников А. И. Простуда. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. С. 131–144.
11. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике // Инфекции и антимикроб. тер. 2001. Т. 3. № 2. С. 49–54.
12. Сборник научных статей по основам гомеопатии и гомеопатическим препаратам. М., 2001.
13. Селькова Е. П., Семенов Т. А., Горбачев И. А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // Инфекционные болезни. 2005. Т. 3. № 4. С. 74–78.
14. Селькова Е. П. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // Фарматека. № 5, 2006; с. 55–60.
15. Селькова Е. П. и др. Новые технологии в профилактике и лечении острой респираторной инфекции // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 1. С. 66–69.
16. Селькова Е. П., Волчецкий А. Л., Лапцкая А. С. и др. Влияние Оциллококцинума на интерферон образование у часто болеющих детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2009. № 4. С. 42–47.
17. Kazanova P., Gherar P. Proposta homeopatica 3, Anno IV, Ottobre 1998.
18. Papp P., Shubak P., Bek E. etc. // British Homoeopathik Journal. 1998; 87: p. 69–76.
19. Карпунин Г. И. Грипп. Л.: Медицина, 1996.
20. Селькова Е. П., Алешина Е. Н., Штундер И. П. и др. Современные препараты в лечении гриппа и ОРВИ. Оциллококцинум // Рус. мед. жур. 2008. Т. 16. № 22. С. 1516–1520.
21. Leneva I., Roberts N., Govorkova E. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/ 156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza virus // Antiviral Res. 2000. Vol. 48. P. 101–115.



РАСКЛЕИЛИСЬ от гриппа и простуды?

ТАК ПРОСТО БЫТЬ ЗДОРОВЫМ!



Рег. удостоверение П № 014236/01

Лечение

- Оказывает неспецифическое действие на вирус гриппа
- Можно применять на всех стадиях заболевания:
 - ✓ Быстро устраняет симптомы в начальной стадии заболевания
 - ✓ Облегчает течение заболевания в стадии клинических проявлений
- Способствует восстановлению после болезни

Профилактика

- Достаточно одной дозы гранул в неделю в период подъема заболеваемости

Не имеет возрастных ограничений

Простая схема приема

Горячая линия
8-800-200-03-03
www.oscillo.ru

107078, г. Москва, Орликов пер., д. 2

ЛАБОРАТОРИЯ БУАРОН®
www.boiron.ru

Современные методы диагностики заболеваний молочных желез в практике акушера-гинеколога

Ч. Н. Мустафин*, кандидат медицинских наук, доцент

О. В. Троханова**, доктор медицинских наук, доцент

*ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

**ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ, Ярославль

Ключевые слова: молочная железа, методы диагностики, гинекология, мастопатия, узловатая форма, онкология, рентгенологическая маммография, опухолевый узел, непальпируемые образования, фиброзно-кистозная болезнь, ультразвуковые исследования.

Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена прежде всего неуклонным ростом этой патологии во всем мире [5, 7]. Так, в популяции нераковые заболевания молочных желез встречаются у 30–70% женщин, а при одновременно имеющих место гинекологических заболеваниях их частота возрастает до 76–97,8% [7]. В России ежегодно выявляется более 34 000 новых случаев рака молочных желез, при этом отмечается значительное снижение возраста заболевших. У 25% женщин до 30 лет и у 60% после 40 лет диагностируются дисгормональные заболевания молочных желез (мастопатии) [3]. Несмотря на то, что мастопатии не являются облигатным предраком, рак молочной железы встречается в 3–5 раз чаще на фоне диффузных дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30–40 раз чаще при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез [3]. В связи с этим значительно возрос интерес к доброкачественным заболеваниям, а снижение заболеваемости мастопатией — реальный путь к снижению частоты рака молочной железы. В целом рак молочной железы не является предметом изучения и лечения врачей акушеров-гинекологов, но к ним часто обращаются женщины с проблемами, напрямую не связанными

с содержанием специальности, в том числе и с проблемами, касающимися молочных желез. Поэтому акушеры-гинекологи могут существенно улучшить работу по сохранению здоровья женщины при экстрагенитальной патологии и при некоторых формах онкозаболеваний, в частности, при раке молочной железы. Несомненно, приоритетными для гинекологов являются вопросы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Поскольку молочные железы являются неотъемлемой частью репродуктивной системы женщины, решение проблемы ее оздоровления невозможно без наблюдения и исследования молочных желез, что несомненно должно входить в круг обязанностей акушеров-гинекологов. Выявление диффузной и очаговой патологии молочных желез и правильная трактовка полученных результатов обследования позволяют своевременно направить женщин на комплексное обследование и сориентироваться в правильном выборе метода лечения.

Традиционно в России и ряде других стран заболеваниями молочных желез занимаются в основном хирурги, онкологи и маммологи. В связи с этим акушеры-гинекологи не могли уделять должного внимания обследованию и лечению молочных желез в режиме скрининга (как это, например, проводится при заболеваниях шейки матки) [5, 7]. А без их участия врачами вышеназванных специальностей зачастую недооценивается весь спектр функциональных и органических нарушений репродуктивной

системы в целом [6, 7]. Кроме того, следует отметить, что низкая выявляемость заболеваний молочных желез на ранних стадиях зачастую обусловлена недостатком знаний в области клинической маммологии у врачей акушеров-гинекологов, так как именно данная категория врачей является наиболее часто посещаемой среди женщин. При профилактическом осмотре акушером-гинекологом состояние молочных желез в схему осмотра и сбора анамнеза пациентки часто не включается. Вышеперечисленное свидетельствует о том, что ранняя диагностика патологии молочной железы представляется затруднительной. Важной задачей является организация взаимодействий врачей гинекологов и онкологов-маммологов. Участие врачей первичного звена в направлении женского населения на маммологический скрининг является важным инструментом снижения смертности от рака молочной железы.

Цель нашей статьи — дать краткую обзорную информацию о современных методах диагностики заболеваний молочных желез и возможных диагностических критериях рака молочной железы.

Осмотр и пальпация — основные и доступные методы выполняются врачом в вертикальном положении женщины (с опущенными, а затем поднятыми вверх руками) и горизонтальном положении. При осмотре молочной железы учитываются аномалии (добавочные молочные железы), изменение формы и объема, изменение цвета кожных покровов (наличие и степень выражен-

ности венозного рисунка, кожные симптомы). Пальпаторно обследуют всю железу последовательно по квадрантам и область субмаммарной складки. При пальпации молочных желез определяются участки болезненных уплотнений без четких границ в виде тяжей, а также грубые железистые дольки в виде «булыжной мостовой». Довольно часто встречается локальная болезненность. Указанные изменения наиболее выражены в верхненаружных квадрантах, которые в функциональном отношении являются наиболее активными.

Доступность молочных желез для обследования и кажущаяся простота диагностики часто приводят к неправильной интерпретации результатов клинического исследования, которое зачастую проводится малоподготовленными в этом вопросе специалистами. Все это ведет как к гипо-, так и к гипердиагностике.

Поэтому мануальное обследование должно дополняться комплексным рентгенологическим, ультразвуковым (УЗИ), радиотермометрией (РТМ-диагностика), электроимпедансной маммографией (ЭИМ), другими видами инструментальных исследований.

Основным на сегодняшний день методом объективной оценки состояния молочных желез является рентгенологическая маммография. Эта методика рентгенологического исследования позволяет своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 95–97% случаев [8]. Именно это качество в отличие от других методов диагностики позволяет рассматривать маммографию как ведущий метод скрининга. В настоящее время во всем мире общепринято (ВОЗ, 1984) начиная с 40 лет проводить маммографическое исследование 1 раз в 2 года (при отсутствии показаний для более частого обследования), после 50 лет — 1 раз в год. Исключением являются женщины до 35 лет, кормящие, беременные женщины и подростки, которым маммография противопоказана.

Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ. Метод простой, безопасный для обследуемых, отличается высокой диагностической эффективностью.

Маммографию проводят в двух проекциях (прямой — краниокаудальной и боковой) на 5–10 день менструального цикла, когда паренхима молочной железы менее отечна и болезненна, а при

отсутствии менструаций — в любой день. Также можно использовать дополнительную боковую проекцию с медиолатеральным ходом луча (косая проекция). На боковых снимках при правильной укладке должны визуализироваться частично грудная мышца, ретромаммарная клетчатка, переходная складка. В прямой проекции — сосок, выведенный на контур железы, все структурные элементы молочной железы, в 20–30% — грудная мышца.

При необходимости уточнения состояния определенного участка молочной железы необходимо проводить прицельную рентгенографию с помощью специальных тубусов различной площади. Это лучше ограничивает патологический участок, а использование дозированной компрессии повышает четкость изображения. С помощью прицельных рентгенограмм удается вывести опухоль в край железы. При этом она выявляется более отчетливо, лучше определяется лимфатическая дорожка и состояние кожи в прилегающих участках. Прицельные снимки позволяют избежать ошибок, обусловленных проекционными эффектами суммации теней. В ряде случаев целесообразно использовать прицельную рентгенографию с прямым увеличением рентгеновского изображения.

Рентгеновская картина молочной железы у каждой женщины индивидуальна. Важно ориентироваться врачам первичного звена в признаках злокачественности при описании маммограмм. При маммографии различают первичные и вторичные признаки злокачественности.

Первичными и основными рентгенологическими признакам рака молочной железы является наличие опухолевой тени и микрокальцинатов. Наиболее четко тень опухоли дифференцируется у женщин старшей возрастной группы на фоне инволютивно измененной ткани молочной железы. Тень опухоли, как правило, неправильной — звездчатой или амёбовидной формы, с неровными, нечеткими контурами, характерной радиарной тяжистостью. Очень часто опухолевый узел сопровождается «дорожкой» к соску и втяжением последнего, утолщением кожи железы, иногда с ее втяжением. Одним из наиболее достоверных и ранних признаков рака является наличие микрокальцинатов, являющихся отложением солей в стенках протоков. Иногда микрокальцинаты являются единственным рентгеноло-

гическим проявлением раннего рака молочной железы. Обычно микрокальцинаты имеют мелкоочаговый характер (размерами 1 мм и менее), напоминая песчинки. Чем их больше и чем они мельче, тем больше вероятность рака. Кальцинаты могут встречаться и при мастопатии и даже в норме, однако их характер значительно отличается от вышеописанного: их немного, они значительно крупнее (более 3–5 мм), более бесформенные и глыбчатые.

К вторичным (косвенным) рентгенологическим признакам рака молочной железы относят симптомы со стороны кожи, соска, окружающей ткани молочной железы, усиленная васкуляризация и т. д.

Несмотря на эффективность рентгенологического метода, у ряда больных разрешающая способность маммографии резко снижается: при выраженных диффузных формах мастопатии, у молодых пациенток с плотными молочными железами, при наличии имплантатов, выраженных воспалительных изменениях, отеке железы и фоновых заболеваниях типа фиброаденоматоза. В этом случае на помощь приходит УЗИ молочных желез.

Основные преимущества маммографии, используемые при диагностике заболеваний молочной железы: возможность получения позиционного изображения молочной железы, высокая информативность при обследовании, возможность визуализации непальпируемых образований, возможность сравнительного анализа снимков в динамике. Недостатки метода, ограничивающие применение: дозовая нагрузка, хотя она и ничтожно мала; в 1,8–6% случаев по данным литературы имеет место рентгеногематогенный рак. По данным большинства авторов процент достоверности маммографического исследования в диагностике рака составляет от 75% до 95%. Достоинства новой технологии не ограничиваются только клиническими аспектами. Появление цифровых приемников изображения позволило методу маммографии развиваться в контексте фундаментальных изменений, происходящих во всех разделах медицинской визуализации и в самой системе организации медицинской службы.

По общепринятому мнению, УЗИ является основным методом диагностики заболеваний молочных желез у женщин до 35–40 лет, при беремен-

ности, лактации, а в более позднем возрасте предпочтение следует отдавать рентгенологической маммографии. Ультразвуковая диагностика постоянно наращивает свой потенциал благодаря совершенствованию уже имеющихся и разработке новых методик диагностики. Сканирование выполняется на ультразвуковых аппаратах линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц при коэффициенте увеличения изображения 1,5, с использованием иммерсии — наличия слоя геля на соприкасающихся поверхностях кожи и датчика — для уменьшения содержания между ними воздуха.

Преимуществами ультразвуковых исследований молочных желез являются: безопасность в плане дозовой нагрузки, что позволяет обследовать беременных и кормящих; высокая разрешающая способность, что важно при плотном фоне молочной железы у молодых женщин (возможность визуализации рентгенонегативных опухолей, образований, расположенных вблизи грудной стенки); дифференциальная диагностика солидного и полостного образования (практически 100% диагностика кист любого размера); оценка состояния силиконовых имплантантов молочных желез, особенно при их разрывах и утечке содержимого; обследование молочных желез в острый период травмы или воспаления; визуализация регионарных лимфатических узлов; проведение прицельных пункционных биопсий под объективным визуальным контролем пальпируемых и непальпируемых образований в молочной железе; многократное динамическое исследование в процессе лечения.

Несмотря на все достоинства УЗИ молочных желез, практические врачи в большинстве случаев при назначении лечения пациенткам любых возрастных групп ориентируются в основном на данные рентгеновской маммографии. Недоверие к УЗИ молочных желез связано с тем, что молочная железа является одним из наиболее трудных объектов для ультразвуковой диагностики, так как соотношение составляющих ее тканей постоянно меняется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, физиологических периодов жизни, массы тела, наличия патологических процессов. Поэтому специалист, проводящий УЗИ, должен уметь не только правильно идентифицировать различные тканевые компоненты, составляющие молочную железу, но и иметь достаточный опыт,

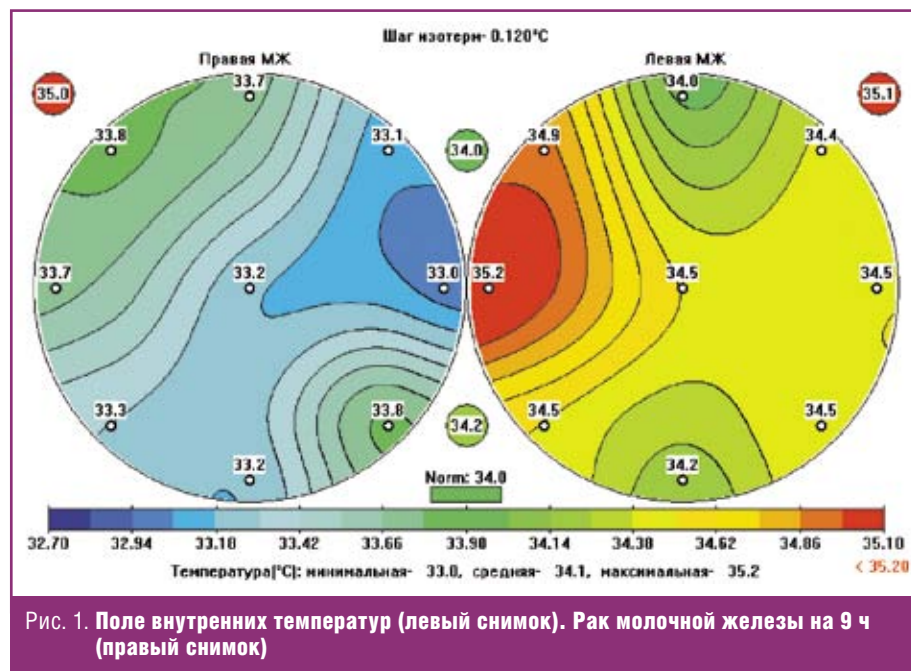


Рис. 1. Поле внутренних температур (левый снимок). Рак молочной железы на 9 ч (правый снимок)

чтобы составить себе представление, какой должна быть в норме структура молочной железы у каждой обследуемой пациентки с учетом отмеченных выше факторов. В настоящее время еще не существует единого подхода к идентификации различных тканей, образующих молочную железу, поэтому одна и та же эхографическая картина разными специалистами часто оценивается по-разному [4]. Кроме того, если врач не имеет четкого представления обо всем диапазоне структурных особенностей молочной железы, выявляемых при УЗИ в норме, то он может некоторые отклонения в пределах спектра нормального развития расценить как патологические. По-видимому, этим можно объяснить удивительно высокую частоту такого диагноза, как фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). Большинство публикаций посвящено ультразвуковой диагностике различных новообразований молочной железы как доброкачественного, так и злокачественного характера. И здесь не возникает принципиальных разночтений эхограмм, поскольку разработана четкая эхоэмиотика узловых образований молочной железы [4]. Другое дело ультразвуковая диагностика такого заболевания, как ФКБ, суть которого состоит в дисплазии молочной железы доброкачественного характера с различной степенью выраженности пролиферативных и регрессивных изменений ее тканевых элементов. Учитывая очевидную гипердиагностику ФКБ по данным УЗИ, вновь встает вопрос

о необходимости разработки корректной эхографической идентификации тканевых компонентов молочной железы в норме [4]. Отдельным пунктом стоит масталгия, диагностика которой существующими методами визуализации молочных желез представляется абсурдной. А своевременная дифференциальная диагностика масталгии разной этиологии предполагает правильный выбор дальнейшей тактики ведения женщин. Разночтения в интерпретации одной и той же эхографической структуры молочной железы разными авторами диктуют необходимость совершенствовать старые методы и проводить разработку новых методов исследования молочных желез.

К эхографическим критериям рака молочной железы относят: неправильную форму, нечеткие контуры, гипоехогенную неоднородную структуру, гиперэхогенные включения разной величины, акустические тени, преобладание переднезаднего размера образования.

Новой технологией измерения температуры тканей молочной железы и ее цифрового изображения является метод микроволновой радиотермометрии (РТМ-исследование) с использованием компьютеризированного диагностического комплекса (РТМ-01-РЭС), предназначенного для измерения интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот, которое пропорционально температуре тканей (рис. 1).



Изменение температуры (температурная аномалия) может быть, в частности, вызвано усиленным метаболизмом раковых клеток, на чем и основана ранняя диагностика рака. Согласно существующим представлениям, изменение температуры тканей обычно предшествует структурным изменениям, которые обнаруживаются при общепринятых методах исследования молочной железы — УЗИ, маммографии, пальпации. Поэтому термометрия представляет интерес для ранней диагностики заболеваний. Кроме того, метод термометрии по своему принципу действия абсолютно безопасен и безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, так как при исследовании производится измерение интенсивности собственного электромагнитного излучения тканей человека. Поэтому использование радиотермометрии чрезвычайно эффективно для объективного контроля за ходом лечения и для проведения скрининговых исследований. Удельное тепловыделение в опухоли прямо пропорционально скорости ее роста, т.е. быстро растущие опухоли более «горячие» и поэтому лучше видны на термограммах. Таким образом, радиотермометрия обладает уникальной способностью обнаруживать в первую очередь быстро растущие опухоли. Введение в комплексную диагностику

радиотермометрических обследований приведет к естественной диагностической селекции больных раком молочной железы с бурным ростом опухоли. Методика РТМ-обследования заключается в измерении внутренней температуры и температуры кожи молочных желез в 10 точках на каждой железе, включая аксиллярную область, область ареолы, середины квадрантов и границы квадрантов. Результаты измерений отображаются на экране компьютера в виде термограмм и полей температур. Кроме этого, в состав программы входит экспертная система диагностики рака молочной железы.

В настоящее время в дополнение к существующим методам диагностики появилась возможность визуализации тканей молочной железы с помощью электроимпедансной томографии (рис. 2), метода получения изображения распределения импеданса в тканях. Для визуализации тканей молочной железы используется многочастотный 256-электродный электроимпедансный маммограф (МЭМ), разработанный Институтом радиотехники и электроники РАН, на частотах 10 кГц и 50 кГц.

С целью реализации метода электроимпедансной маммографии разработана измерительная система и алгоритм реконструирования изображений, которые позволяют, используя набор электродов, располагающихся в виде двумерной матрицы на плоской поверхности, визуализировать статические распределения электропроводности среды, прилегающей к поверхности с электродами. Результатом визуализации является набор изображений поперечных сечений среды плоскостями, параллельными плоскости электродов и располагающимися на разной глубине от поверхности среды [1, 2, 9–12].

Во время обследования матрица прижимается к молочной железе в направлении ребер, так что максимальное

количество электродов оказывается в контакте с телом пациента, а толщина обследуемых тканей минимальна. Два отводящих электрода, один из которых используется как общий электрод источника тока, а второй — как опорный электрод измерителя разности потенциалов, состыкованы между собой и располагаются на запястье пациентки (рис. 3).

Последовательность работы измерительной системы следующая. Измеритель разности потенциалов подключается мультиплексором к первому электроду матрицы, выполняется процедура компенсации контактной разности потенциалов, а затем источник тока последовательно подключается к каждому из оставшихся электродов матрицы и производятся измерения. После этого цикл повторяется для другого регистрирующего электрода. Полный набор данных, используемых для реконструирования трехмерных распределений электропроводности, состоит из 65 280 результатов измерений. Обработка данных и инициирование процесса измерения осуществляется с помощью персонального компьютера, соединенного с прибором по универсальной последовательной шине (USB).

Результатом реконструирования являются электроимпедансные изображения семи поперечных сечений исследуемой среды, параллельных плоскости с электродами, взятых с шагом 0,7 см по глубине (рис. 4).

Длительность процедуры реконструкции составляет около 15–20 секунд для персонального компьютера с тактовой частотой порядка 1 ГГц.

В распоряжении врачей, занимающихся диагностикой заболеваний молочных желез, появился новый, доступный, безопасный и высокоинформативный метод электроимпедансной маммографии, существенно дополнивший существующий арсенал современных методов обследования, который можно использовать как метод скрининга у женщин всех возрастных периодов, так и в качестве надежного контроля состояния молочной железы при приеме комбинированных оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормонотерапии без ограничения числа процедур обследования.

Метод ЭИМ существенно расширяет возможности акушеров-гинекологов и врачей других клинических специальностей в отношении инструментальной диагностики заболеваний молочных желез и дает им уникальные возможности объективной оценки их состоя-



Рис. 3. Методика проведения электроимпедансной маммографии

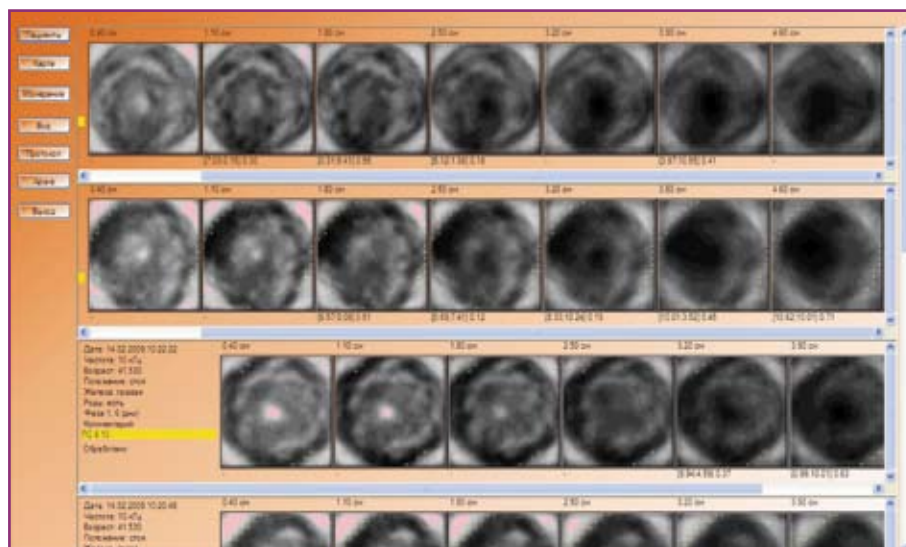


Рис. 4. Результат реконструкции трехмерного распределения относительной электропроводности в молочной железе в виде набора поперечных сечений. Глубина сечения возрастает слева направо. Светлые тона соответствуют большей электропроводности

ния как составной части неотъемлемого звена единой репродуктивной системы.

Предлагаемая программа многочастотного электроимпедансного обследования позволяет выделить четкие диагностические критерии различной диффузной и очаговой патологии молочных желез, дифференцировать масталгию различной этиологии, что важно для правильного выбора тактики ведения женщин с заболеваниями молочных желез.

Преимуществами электроимпедансной визуализации являются: возможность проведения динамического наблюдения у женщин любого возраста и проведение сравнительной оценки изображений в зависимости от стороны и позиции при исследовании, фазы менструального цикла, предыдущей диагностики; возможность обследования молочных желез во время беременности и лактации; цветное сканирование и режим «фильтрации» изображения, позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования по различной цветовой гамме; возможность визуальной оценки на разной глубине сканирования и визуализация органа в целом. Метод многочастотной ЭИМ позволяет в цифровом выражении определить показатели электропроводности молочных желез, что в какой-то мере исключает субъективную оценку в постановке диагноза.

Для рака молочной железы характерно:

- На электроимпедансных томограммах в месте вероятного расположения опухоли появляются гипоимпеданс-

ные районы с нечеткими размытыми контурами, распространяющиеся на несколько плоскостей сканирования с высокой электропроводностью (чаще всего более 0,95 усл. ед.).

- При использовании дополнительного контрастирования участки с высокой электропроводностью окрашиваются красным цветом.
- При визуализации в режиме цветной шкалы зоны расположения рака выделяются белым цветом с ярким красным контуром.
- Разница в изображениях в зависимости от стороны сканирования из-за нарушения архитектоники внутренних структур пораженной молочной железы при неизменной здоровой молочной железе.
- Разница в показателях электропроводности в пораженной молочной железе в зависимости от позиции при исследовании.
- Наличие деформаций контуров изображений пораженной молочной железы и четкие недеформированные контуры здоровой молочной.
- Смещение внутренних структур.
- Резкое смещение графика частотного распределения электропроводности вправо по сравнению с непораженной молочной железой и с графиком распределения электропроводности пораженной молочной железы

Несмотря на огромный арсенал методов диагностики рака молочной железы в практике акушера-гинеколога, необходимо помнить, что только комплексное обследование пациенток и цитологическая или гистологическая верификация

диагноза, осуществляемые в специализированных лечебных учреждениях, позволяет квалифицированно оказать необходимый перечень медицинских мероприятий. Если есть хоть минимальные подозрения на возможность малигнизации, пациентку необходимо отправить в онкологическое учреждение. В такой ситуации гипердиагностика и ложная тревога может в худшем случае стать тактической ошибкой, однако это может позволить избежать стратегической ошибки, что значительно важнее. ■

Литература

1. Корженевский. А. В. Квазистатическая электромагнитная томография для биомедицины: Дис. ... д-ра. физ.-мат. наук. М., 2009. 326 с.
2. Корженевский А. В., Карпов А. Ю., Корниенко В. Н. и др. Электроимпедансная томографическая система для трехмерной визуализации тканей молочной железы // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. № 8. С. 5–10.
3. Летагин В. П. Мастопатия // Гинекология. 2000. № 11. С. 468–472.
4. Озерова О. Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации // Sonoace international. 2001. Вып. 9. С. 50–57.
5. Радзинский В. Е., Зубкин В. И., Золочев Г. Е. и др. Сборник научных трудов «Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога». Ижевск, 2000. С. 201–203.
6. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4. С. 1–6.
7. Радзинский В. Е., Ордянец И. М., Зубкин В. И. и др. Нераковые заболевания молочных желез и гинекологические заболевания // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006. № 2. С. 34–42.
8. Серов В. Н., Тагиева Т. Т., Прилепская В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. 1999. № 1. С. 6–10.
9. Cherepenin V., Korjenskyy A., Kornienko V. et al. The electrical impedance tomograph: new capabilities // Proceedings of the IX international conference on electrical bio-impedance. Heidelberg. 1995. P. 430–433.
10. Cherepenin V., Karpov A., Korjenskyy A. et al. Three-dimensional EIT imaging of breast tissues: system design and clinical testing // IEEE Trans. Medical Imaging. 2002. V. 21 (6). P. 662–667.
11. Cherepenin V., Karpov A., Korjenskyy A. et al. Preliminary static EIT images of the thorax in health and disease // Physiological Measurement. 2002. V. 23 (1). P. 33–41.
12. Cherepenin V., Karpov A., Korjenskyy A. et al. A 3D electrical impedance tomography (EIT) system for breast cancer detection // Physiological Measurement. 2001. V. 22 (1). P. 9–18.

Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук, доцент

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: дисфункция сфинктера Одди, синдром абдоминальной боли, заболевания билиарного тракта, желчный пузырь, холецистэктомия, диагностические критерии, метаболизм желчных кислот, кишечная микрофлора, диетотерапия, урсодезоксихолиевая кислота, микробная контаминация.

У значительной части больных после холецистэктомии развивается дисфункция сфинктера Одди (ДСО) [1, 3].

Согласно Римскому консенсусу III (2006 г.) под дисфункцией сфинктера Одди понимают нарушение его сократительной функции, препятствующее нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку [10].

Синдром абдоминальной боли

Считают, что в первый месяц после холецистэктомии более чем у 80% больных преобладает гипертонус сфинктера Одди, что связано с исключением регулирующей роли сфинктера Люткенса [1, 3]. Болевой синдром при наличии дисфункции сфинктеров в большинстве случаев обусловлен спазмом сфинктера Одди.

Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди [10]:

- 1) эпизоды выраженной боли, локализованной в эпигастрии или правом подреберье, в сочетании со всеми следующими признаками;
- 2) продолжительность 30 мин и более;
- 3) частота развития симптомов: 1 раз и более за последние 12 мес;
- 4) интенсивность боли значительная: нарушает ежедневную активность и требует обращения за медицинской помощью;
- 5) отсутствуют структурные изменения, которые объясняли боль.

Следует помнить, что клинические симптомы (в первую очередь абдоминальные боли) после удаления желчного пузыря наблюдаются в 70–80% случаев и могут быть обусловлены

Группы больных с дисфункцией сфинктера Одди (по Green-Hogan)			Таблица
Группа 1	Группа 2	Группа 3	
ДСО со структурными нарушениями билиарной системы	ДСО как с наличием, так и отсутствием структурных нарушений билиарной системы	ДСО без структурных нарушений билиарной системы	
Приступ более билиарного типа в сочетании с тремя следующими признаками:	Приступ более билиарного типа в сочетании с одним или двумя следующими признаками	Приступ более билиарного типа	
Задержка эвакуации из общего желчного протока (> 45 мин)			
Расширенный общий желчный проток (> 12 мм)			
Подъем уровня аспаратаминотрансферазы и/или щелочной фосфатазы (> 2 норм при двух приступах подряд)			

целой группой причин, среди которых наиболее значимыми являются: диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе во время обследования больного и/или во время операции; обострение или прогрессирование существовавших до операции заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции [3]. Клинические симптомы могут быть обусловлены недиагностированными и некорректированными заболеваниями, существовавшими еще в предоперационный период (хронические заболевания печени, стриктуры, stenozы желчных путей, как врожденно-го, так и приобретенного характера, камни желчных протоков, холангит, панкреатиты, доброкачественные и злокачественные опухоли поджелудочной железы, особенно с локализацией процесса в области головки, заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, включая эрозивно-язвенные изменения, а также парии перипапиллярные дивертикулы двенадцатиперстной кишки. Ошибки, допущенные во время холецистэктомии: невыявленные камни в общем

желчном протоке, повреждение протоков, оставление длинной культы пузырного протока и др. [3].

В силу указанных причин постановка диагноза «дисфункция сфинктера Одди» требует тщательного обследования больного. В качестве скрининговых диагностических методов используют лабораторные тесты (общий анализ крови, определение уровней гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, амилазы) и инструментальные методы диагностики (ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, дуоденография). Применение высокоинформативных методов диагностики (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическая ультрасонография и др.) позволяет проводить своевременную и адекватную коррекцию анатомо-функциональных нарушений, развившихся после холецистэктомии или усугубленных ею. Для подтверждения дисфункции сфинктера Одди применяют эндоскопическую манометрию сфинктера [1, 3, 6].



В 2006 г. рабочей группой экспертов по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подготовлен Римский консенсус III, в соответствии с которым в рубрику E «Функциональные расстройства сфин-

ктера Одди» включены разделы: E2 «Функциональное расстройство билиарного и панкреатического типов» [10].

Больные с билиарным типом дисфункции сфинктера Одди распределяются на три группы, представленные

в таблице, тактика ведения которых существенно различается.

Аналогичная классификация используется у больных с панкреатическим типом дисфункции сфинктера Одди. В этих случаях большое значение придается не менее чем двукратному повышению уровня панкреатических ферментов в крови в период двух последовательных приступов болей, а также расширению панкреатического протока более 5 мм.

Больным 1-й группы, имеющим стеноз сфинктера Одди и высокую вероятность дисфункции сфинктера Одди (> 70%), проводится эндоскопическая сфинктеротомия без предварительного манометрического исследования, что уменьшает частоту осложнений.

У больных 2-й группы только в 50% случаев при манометрическом исследовании выяв-

ляется дисфункция сфинктера Одди. Большинство исследователей полагают, что этой группе больных необходимо провести предварительное медикаментозное лечение и лишь при его неэффективности проводить манометрию сфинктера Одди.

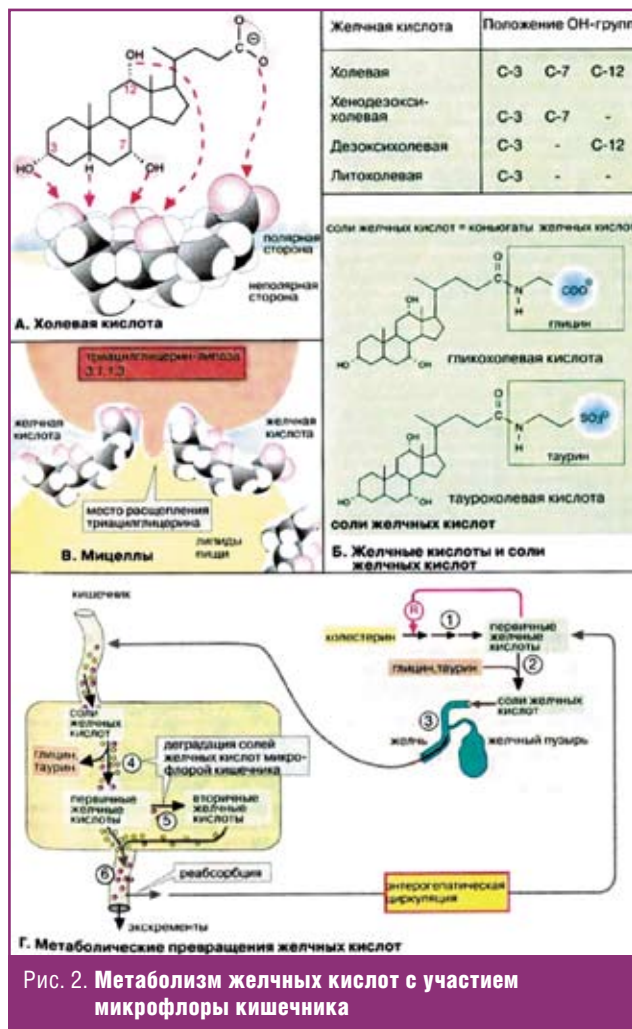
В 3-й группе больных причины болей в большинстве случаев обусловлены дискинезией сфинктера Одди, и, следовательно, манометрия последнего не показана.

Синдром избыточного бактериального роста и метаболизм желчных кислот в кишечнике

При наличии спазма сфинктера Одди в пищеварительный период нарушается пассаж желчи по кишечнику, сопровождающийся разнообразными проявлениями нарушения пищеварения. Нерегулярное поступление желчных кислот нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, переваривание и всасывание жиров, уменьшает бактерицидные свойства дуоденального содержимого, способствуя нарушению микробиоценоза тонкой кишки. В случае недостаточности сфинктера Одди, который при отсутствии резервуарной функции желчного пузыря не способен выдержать повышенное давление (более 300–350 мм вод. ст.) в общем желчном протоке, отмечается постоянное поступление желчных кислот в кишечник, что может быть причиной развития холагенной диареи [3, 12].

Следует отметить, что при обоих типах дисфункции (спазм, недостаточность) наблюдается ряд симптомов, свидетельствующих о нарушении метаболизма желчных кислот в кишечнике (диспепсический симптомокомплекс). Основная роль в развитии указанных нарушений принадлежит изменению состава кишечной микрофлоры.

У здорового человека при наличии желчного пузыря синтезированные в гепатоцитах первичные желчные кислоты экскретируются в желчь конъюгированными с глицином или таурином и по желчевыводящим путям поступают в желчный пузырь, где и накапливаются [4]. В стенках желчного пузыря происходит всасывание незначительного количества желчных кислот — около 1,3%. У здорового человека при наличии желчного пузыря основной пул желчных кислот находится в желчном пузыре и только после стимуляции пищевой рефлексорно происходит сокращение желчного пузыря и желчные кисло-



ты поступают в двенадцатиперстную кишку. Вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая — образуются из первичных (холе- и хенодезоксихолевой соответственно) под воздействием анаэробных бактерий толстой кишки (рис. 1).

После реабсорбции вторичных желчных кислот происходит их конъюгация с глицином или таурином, и они также становятся компонентами желчи. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная желчная кислота не превышает 5% от всех желчных кислот организма человека и также образуется под действием ферментов микроорганизмов [13].

Из кишечника желчные кислоты с током портальной крови вновь попадают в печень, которая абсорбирует практически все желчные кислоты (примерно 99%) из портальной крови; совсем небольшое количество (около 1%) попадает в периферическую кровь (рис. 2).

Активное всасывание желчных кислот происходит в подвздошном отделе тонкой кишки, тогда как пассивная абсорбция идет за счет концентрации желчных кислот в кишечнике, поскольку она всегда выше, чем в портальной крови. В гепатоцитах токсичные свободные желчные

кислоты, составляющие примерно 15% от всего количества желчных кислот, всосавшихся в кровь, превращаются в конъюгированные. Из печени желчные кислоты вновь поступают в желчь в виде конъюгатов. Подобная энтерогепатическая циркуляция в организме здорового человека совершается 2–6 раз в сутки в зависимости от режима питания; 10–15% от всех поступивших в кишечник желчных кислот после деконъюгации подвергаются более глубокой деградации в нижних отделах тонкой кишки. В результате процессов окисления и восстановления, вызываемых ферментами микрофлоры толстой кишки, происходит разрыв кольцевой структуры желчных кислот, что приводит к образованию ряда веществ, выделяемых во внешнюю среду. Учитывая, что желчные кислоты в норме предотвращают развитие избыточного микробного роста в кишечнике, у пациентов после холецистэктомии они рассматриваются также в качестве одной из причин развития данного синдрома, а также в качестве классических повреждающих факторов по отношению к слизистой оболочке желудка, пищевода, кишечника. Повреждающий эффект желчных кислот зависит не только от их концентрации, но и от конъюгации

и pH окружающей среды, два последних процесса обеспечиваются микрофлорой кишечника. Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствуют солюбилизации липидов мембран клеток поверхностного эпителия. Растворимые желчные кислоты проникают в эпителиальные клетки. Внутриклеточные концентрации желчных кислот могут в 8 раз превосходить их внеклеточные концентрации. Такое избыточное накопление приводит к повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и в итоге к гибели клетки [4, 14]. Этот повреждающий эффект зависит не только от концентрации желчных кислот в рефлюксате, но и от продолжительности времени, в течение которого слизистая оболочка подвержена действию желчи. Под действием желчных кислот снижается количество фосфолипидов, теряется гидрофобность слизи [4, 9]. Конъюгированные желчные кислоты оказывают негативное влияние при кислых значениях pH, а неконъюгированные — при pH, равном 5–8. В силу указанных причин при нарушении микробиоценоза кишечника неконъюгированные желчные кислоты оказывают выраженное повреж-

УРСОСАН
урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

15 ЛЕТ В РОССИИ:
• БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
• БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ

Урсосан
урсодезоксихолевая кислота
50 капсул
1 капсула содержит
250 мг урсодезоксихолевой кислоты
PRO.MED.CS Praha a.s.

PRO.MED.CS Praha a.s. www.ursosan.ru
Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

Реклама. П № 016302/01 от 26.02.2010

Урсосан – это:

- препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ДЛО/ОНЛС с 2004 года

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

дающее действие на эпителиоциты. Зрелые и незрелые бокаловидные клетки из ткани толстой кишки здорового человека под действием желчных кислот подвергаются апоптозу.

Исследование биологических свойств бифидо- и лактобактерий показало, что популяция человеческой микрофлоры оказывает многогранный спектр физиологически полезных воздействий. Применительно к обсуждаемой проблеме следует остановиться на некоторых из них.

Микрофлора кишечника принимает непосредственное участие в метаболизме и элиминации токсичных желчных кислот, в частности, холевой кислоты. В норме невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглициндролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы [11, 12]. Образовавшаяся дезоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. Большое значение имеет pH в просвете кишечника. При повышении значений pH дезоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении — выводится. Повышение значений pH в толстой кишке приводит к повышению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, ее растворимости и всасыванию и, как следствие, повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Одной из причин повышения pH может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в т.ч. бифидо- и лактобактерий.

Не менее важны эффекты, связанные с синтезом короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в результате анаэробного брожения доступных для бактерий ди-, олиго- и полисахаридов [11, 12]. Локально КЦЖК определяют снижение pH, обеспечивая колонизационную резистентность кишечника, принимают участие в регуляции кишечной моторики. Помимо этого КЦЖК важны для эпителия толстой кишки, т.к. именно бутират колоноциты используют для обеспечения своих энергетических потребностей. Кроме того, снижение pH, связанное с образованием КЦЖК, приводит к образованию ионов аммония из аммиака, образовавшегося в толстой кишке в процессе микробного метаболизма белков и аминокислот, который уже не может

свободно диффундировать через кишечную стенку в кровь, а выводится с калом в виде аммонийных солей.

Результатом совместной симбиотической деятельности клеток эпителия кишечника и физиологической микрофлоры является формирование сложной специфической презептальной структуры — слизистого барьера (биопленки, микробиологического барьера), состоящего из слизи, молекул секреторного IgA, индигенной флоры и ее метаболитов и защищающего слизистую оболочку кишечника от действия бактериальных и других токсинов физической и химической природы, включая желчные кислоты [11, 12].

Лечение пациентов с дисфункцией сфинктера Одди

Основной целью лечения больных с дисфункцией сфинктера Одди является восстановление нормального тока желчи и поджелудочного сока из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку с использованием оперативного или консервативного лечения [1–3, 5–8].

В связи с этим в задачи лечения входят:

- восстановление, а при невозможности — восполнение продукции желчи;
- восстановление тонуса сфинктерной системы;
- восстановление давления в двенадцатиперстной кишке (от этого зависит адекватный градиент давления в билиарном тракте).

Диетотерапия занимает существенное место в лечении данной категории больных. Общим принципом диеты является режим питания с частыми приемами пищи в небольшом количестве (5–6-разовое питание) с достаточным потреблением пищевых волокон, необходимых для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и коррекции микробиологических нарушений.

Для купирования болевого синдрома используют релаксанты гладкой мускулатуры, включающие несколько групп препаратов: антихолинергические средства — М-холиноблокаторы (препараты красавки, платифиллин, Метацин и т.п., в связи с выраженными побочными системными эффектами сфера применения ограничена), Бускопан (в отличие от предыдущих не проникает через гематоэнцефалический барьер и имеет низкую — 8–10% — системную биодоступность); миотропные спазмолити-

ки: неселективные (дротаверин, отилония бромид и др.) и селективные — Мебеверин гидрохлорид [2, 5, 8].

Препаратами выбора для патогенетической терапии больных с функциональными заболеваниями билиарного тракта, безусловно, являются средства, селективно релаксирующие гладкую мускулатуру органов пищеварения, в частности мебеверин [2, 5, 8]. Преимуществом препарата является релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, в 20–40 раз превышающая эффект папаверина. Мебеверин оказывает нормализующее воздействие на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперкинез, спазм, не вызывая развитие нежелательной гипотонии. Препарат у данной категории пациентов может применяться длительно, курсами в дозе 200 мг 2 раза в день.

Для лечения синдромов мальдигестии и мальабсорбции назначают препараты панкреатина (Микразим, Креон, Панзинорм форте-Н, Панцитрат и другие).

Лечение синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике

При наличии микробной контаминации тонкой кишки необходимо проведение деконтаминирующей терапии (невсасывающиеся кишечные антибиотики — рифаксимин, или кишечные антисептики (нитрофуранового ряда — Энтерофурил, Эрсефурил, фторхинолоны и др.) с одномоментным и/или последовательным применением пробиотиков и пребиотиков (Хилак форте, Лактулоза), лекарственных препаратов на основе пищевых волокон — Псиллиум и др.). Применение про- и пребиотических препаратов улучшает метаболизм желчных кислот, стимулирует регенерацию поврежденных деконъюгированными желчными кислотами эпителиоцитов кишечной стенки [3, 11].

При наличии билиарной недостаточности назначают препараты УДХК (Урсосан). Применение препаратов в суточной дозе 10–15 мг/кг массы тела уменьшает степень билиарной недостаточности и выраженность дисхолии.

Фармакологические эффекты УДХК (Урсосана) разносторонни. Относительно рассматриваемой проблемы особое значение имеют следующие ее свойства. В первую очередь, это гидрофильность и отсутствие токсических свойств. УДХК вытесняет желчные

кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50–75%. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник. УДХК не оказывает негативного влияния на клетки (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). Цитопротективные свойства УДХК имеют большое значение также с точки зрения защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В экспериментальных условиях УДХК продемонстрировала антиоксидантный эффект [4, 13]. Помимо этого, применение УДХК позволяет профилактировать развитие избыточного бактериального роста в кишечнике. Своевременная и правильная оценка клинической симптоматики с применением современ-

ных методов диагностики дисфункции сфинктера Одди, назначение адекватной комплексной терапии позволяют значительно улучшить самочувствие и качество жизни данной категории пациентов. ■

Литература

1. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта (определение, классификация, диагностические и лечебные подходы) // Справочник поликлинического врача. 2010. № 7.
2. Ильченко А.А. Эффективность мебеверина гидрохлорида при билиарной патологии // РМЖ. 2003. № 4.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
4. Лапина Т.Л., Картавенко И.М. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6.
5. Косюра С.Д., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю. Применение дюспаталина в комплексной терапии функциональных расстройств билиарного тракта и дисфункции сфинктера Одди // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 2.
6. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Малахова Е.В.

Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения // РМЖ. 2009. № 4.

7. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика // Лечащий Врач. 2012. № 2.
8. Топорков А.С. Эффективность селективных миотропных спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // РМЖ. 2011. № 28.
9. Allen A., Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. Vol. 288. P. 1–19.
10. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1377–1390.
11. Jenkins D.J. A., Kendall C. W. C., Vuksan V. Inulin, Oligofructose and Intestinal Function // J. Nutr. 1999. Vol. 129. 1431 S–1433 S.
12. Edwards C.A., Parrett A. M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // British Journal of Nutrition. 2002. 88, Suppl.1. S11–S18.
13. Kawamura T., Koizumi F., Ishimori A. Effect of ursodeoxycholic acid on water immersion resistant stress ulcer of rats // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1989. Vol. 86. P. 2378–2388.
14. Stein H.J., Kauler W.K., Feussner H., Siewert J.R. Bile acids as component of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance // Hepatogastroenterology. 1999. Vol. 46. P. 66–73.



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



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

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

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

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

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

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

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

реклама

Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии

Ю. Г. Халиулин, кандидат медицинских наук, доцент

А. Г. Ольшанский

Я. М. Марголин

Медицинский центр «Петровские Ворота», Москва

Ключевые слова: дерматология, эфферентная хирургия крови, экстракорпоральная гемокоррекция, кровопускание, плазмаферез, иммуносорбция, ПУВА-терапия, псориаз, атопический дерматит, дендритные клетки, вспомогательная терапия.

Окончание. Начало статьи читайте в № 11.

Использование ПА при псориазе

ПА активно использовался для лечения псориаза в Советском Союзе с 80-х годов XX века и иногда до сих пор применяется в России. Научные публикации по использованию этого метода исходят почти исключительно из русскоязычных изданий. Как правило, в статьях отмечают стопроцентную эффективность метода, при отсутствии серьезных побочных эффектов [9, 10]. Исследование эффективности ПА проводили и в других странах. Так, например, шведские авторы опубликовали результаты двойного слепого контролируемого исследования у шести пациентов с продолжительным, средней тяжести монетовидным псориазом. Пациенты получали ПА или имитацию ПА один раз в неделю в течение 7 недель. При этом не было выявлено различий между активным лечением и плацебо. Авторы сделали вывод, что нет смысла проводить более крупные исследования в отношении псориаза ввиду слабого эффекта и высокой стоимости ПА [11]. Позднее отношение к ПА как методу лечения псориаза изменилось и в России. В. В. Ручков и соавт. проводили ретроспективное исследование 124 историй болезни пациентов с псориазом в прогрессирующей стадии, у которых был использован аппаратный мембранно-фильтрационный ПА. Авторы пришли к выводу, что использование ПА патогенетически обосновано у больных псориазом в острой стадии заболевания, PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс площади и тяжести псориаза) которых более 18 баллов. ПА, по мнению авторов исследования, позво-

лял быстрее и легче достигать ремиссии [12].

8 пациентов с псориазом, все с выраженным шелушением и 7 — с инвадизирующим псориазическим артритом, проходили лечение методом КФ, начиная с трех процедур в неделю в течение двух недель, затем один раз в неделю, всего десять процедур. Шесть из 7 пациентов (86%) с артропатией и 3 из 8 пациентов (38%) с вульгарным псориазом имели положительный эффект от лечения. Было значительное падение уровня ЦИК в связи с лечением, и за удалением ЦИК последовало снижение активности воспаления кожи и суставов. Однако не было никакой корреляции между уровнем ЦИК, активностью заболевания или ответом на лечение. В связи с результатами исследования авторы пришли к выводу, что ЦИК может играть значительную роль в отношении псориазического артрита, но не при вульгарном псориазе, и ПА может быть полезен у пациентов, которые не реагируют на традиционную терапию [13].

В целом стоит отметить, что при тех заболеваниях, где ведущую роль играет клеточный и местный, а не гуморальный иммунитет, как, например, псориаз, или повышенная чувствительность рецепторов гормонов и «заставоподобных» рецепторов (toll-like receptors) (как при угревой болезни), вряд ли можно ожидать удовлетворительных результатов от применения различных модификаций ПА. Тем не менее, с помощью них удаляются некоторые растворенные в плазме вещества, влияющие на развитие болезни. Хотя эти вещества находятся в основном в ничтожно малых количествах, их удаление с помощью ПА может быть полезно при обострении псориаза, особенно при псориазической эритродермии и артропатиче-

ском псориазе. Однако следует иметь в виду, что усиление хемотаксиса, как одно из свойств ПА, может иметь негативное воздействие при экссудативном и особенно пустулезном псориазе, где именно за счет усиления хемотаксиса в патологические очаги привлекаются нейтрофильные гранулоциты.

Методы гемокоррекции с воздействием на клетки крови

Удаление из сосудистого русла клеток крови называется цитаферезом. Цитаферез успешно применяется при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), аутоиммунных воспалительных заболеваниях кишечника [14, 15]. Использование цитафереза в дерматологии будет также рассмотрено в данной статье. Сегодня есть возможность изолировать из кровяного русла избирательно любой тип клеток, либо с целью донорства, либо — с терапевтической целью. В зависимости от типа удаляемых клеток процедура называется гранулоцитаферез, лимфоцитаферез, моноцитаферез, тромбоцитаферез, эритроцитаферез и т.д.

Эффект тромбоцитафереза (ТрА) при лечении бронхиальной астмы (БА) отмечался только в немногочисленных публикациях русскоязычной научной литературы [16, 17]. Авторы отмечают нормализацию морфологических характеристик тромбоцитов и хороший эффект от лечения. Эффективность данного метода, возможно, объясняется улучшением реологических свойств крови и тем, что фактор роста тромбоцитов — один из биологически активных веществ, участвующих в аллергических реакциях. Один из авторов данной статьи наблюдал быстрый и стойкий терапевтический эффект у больных тяжелой БА. Однако в полной мере механизм воздействия этого метода неясен.

Логично было бы предположить, что ТрА может быть полезен при лечении АтД или крапивницы, однако публикации на эту тему мы не обнаружили.

Гранулоцит- и моноцитаферез (ГМА) — это метод ЭГК, который удаляет активированные гранулоциты и моноциты. ГМА был первоначально утвержден как метод лечения язвенного колита, поскольку при этом заболевании активированные гранулоциты и макрофаги проникают в ткани-мишени. Пустулезный псориаз тоже связан с воздействием активированных нейтрофилов. Был опубликован ряд наблюдений лечения генерализованного пустулезного псориаза с помощью ГМА. Нередко пациенты имели такую тяжелую сопутствующую патологию, как цирроз печени или СКВ. Авторы публикаций отмечают отсутствие серьезных побочных эффектов и хороший терапевтический эффект ГМА [18, 19].

Liumbruno G. M. et al. сообщают о проспективном исследовании лечения пяти пациентов, больных псориазом, с использованием лимфоцитафереза (ЛФА). У всех пациентов наблюдалось улучшение поражения кожи и, соответственно, индекса PASI. Никаких побочных эффектов, связанных с аферезом, не отмечалось. ЛФА, как считают авторы, дает хорошие результаты и при вульгарной пузырчатке [20].

ГМА полезен в лечении гангренозной пиодермии. Это лечение может быть эффективным также и для лечения других заболеваний, связанных с активированными гранулоцитами. В частности, изучалась эффективность ГМА у четырех больных с псориатическим артритом. Лечение привело к значительному снижению интенсивности боли в суставах [21].

Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — это метод ПУВА-терапии клеток крови, где клетки крови облучаются вне организма человека ультрафиолетовыми лучами спектра А (УФО спектра А) в присутствии фотосенсибилизатора (обычно — 8-метоксипсорален (8-МОП), псорален), который вводится либо непосредственно в облучаемую кровь экстракорпорально, либо после приема этого препарата внутрь. Эти фотосенсибилизирующие химические вещества в отсутствие УФО встраиваются в ДНК. Под воздействием УФО спектра А они образуют соединения с пиримидиновыми основаниями в ДНК, сшивая таким образом псорален между парными нитями

ми ДНК. Это приводит к сокращению жизнеспособности клеток, а также позитивно регулирует производство определенных цитокинов. Таким образом, эффективность ЭКФ при различных заболеваниях может зависеть от его способности подавлять функцию клеток или — рост и дифференцировку клеток. ЭКФ был разработан для лечения пациентов с первичной Т-клеточной лимфомой кожи (ТКЛК) и показал хорошую эффективность в США и ряде европейских стран. В дальнейшем использование ЭКФ показало обнадеживающие результаты в лечении системной склеродермии и реакции отторжения трансплантата (РОТ). Существует несколько теорий, выдвинутых, чтобы объяснить механизм действия ЭКФ. Среди них — продукция антиидиотипических антигенов и развитие клона специфических антиидиотипических Т-супрессоров после реинфузии лейкоцитов, которые подвергались ЭКФ. Было обнаружено увеличение числа клеток, подвергшихся апоптозу через сутки после воздействия ЭКФ, тогда как в интактных клетках периферической крови этих же пациентов не было таких отличий. Вполне возможно, индукция апоптоза обусловлена тем, что лимфоциты подвергаются изменению их функционального потенциала и экспрессии мембранных молекул [22]. Однако немногие исследователи отслеживали эффект ЭКФ на моноциты более чем в течение 24 ч после их обработки. Было замечено, что незрелые дендритные клетки, трансформированные из моноцитов, а также из периферической крови, подвергались апоптозу в результате ЭКФ, также как и лимфоциты, в течение 72 ч, большинство из них — даже раньше. Основной вопрос заключается в том, как функционируют моноциты/дендритные клетки, возвращенные пациенту после ЭКФ? Одним из объяснений эффекта ЭКФ является то, что ЭКФ вызывает цитолитический иммунитет непосредственно против клональных опухолевых клеток. Тем не менее, такая же реакция наблюдалась в отношении клеток ТКЛК, не имеющих клонального признака. Один из основных вопросов в лечении ТКЛК: способствует ли ЭКФ индукции специфической цитотоксичности в клетках лимфомы или индукции специфических или неспецифических регуляторных Т-клеток, контролирующих ТКЛК? Объяснение эффективности ЭКФ в лечении зло-

качественных заболеваний не может объяснить причины эффективности этого метода при РОТ и аутоиммунных заболеваниях. Недавно были рассмотрены несколько потенциальных механизмов действия ЭКФ при РОТ, в том числе стимуляция или подавление продукции цитокинов, подавление активированных Т-клеток или индукция регуляторных Т-клеток [23]. Обработка клеток псораленом и УФО модулирует продукцию цитокинов. Tokura Y. et al. определяли количественно ИЛ-8 как представителя хемокинов, продуцируемых моноцитами, в культуральной жидкости с мононуклеарными клетками периферической крови (МПК) человека, обработанными 8-ОП и УФО спектра А. Клетки, прошедшие процедуру фотофереза, более эффективно вырабатывали ИЛ-8 после стимуляции их липополисахаридом *in vitro*, чем необработанные или обработанные только 8-ОП или только УФО спектра А. Увеличение производства цитокинов/хемокинов моноцитами после ЭКФ может быть одним из механизмов, лежащих в основе терапевтической эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении ТКЛК. Известно, что ЭКФ индуцирует дифференциацию моноцитов в антигенпредставляющие дендритные клетки. Продукция ИЛ-8 может способствовать CD8⁺ Т-клеткам концентрироваться вокруг опухолевых лимфоцитов, предоставляя антиген дендритным клеткам, в которые дифференцируются моноциты. Это приводит к активации противоопухолевых Т-клеток и обеспечивает эффективность терапии [24]. Однако много вопросов в отношении механизма действия ЭКФ еще предстоит прояснить.

Есть также доказательства, подтверждающие успешное использование ЭКФ в предотвращении отторжения сердца после трансплантации. Британские исследователи пришли к заключению о нецелесообразности использования этого метода в лечении системной склеродермии и рассеянного склероза [25]. В то же время личный опыт авторов данной статьи говорит о том, что с помощью ЭКФ можно снимать обострение этих заболеваний посредством подавления аутоагрессивных клеток иммунной системы. Пока еще нет однозначного мнения в отношении этого вопроса [26], и поиск адекватных комбинаций с другими методами ЭГК и медикаментозной терапией может привести к усилению

Другое заболевание кожи, при котором ЭКФ может быть полезным, — это АтД. В открытое исследование были включены семь пациентов с тяжелым АтД (индекс оценки тяжести АтД — SCORAD > 45) длительно — не менее одного года, который в последние 12 месяцев был резистентен к лечению любым из трех методов лечения, относящихся к первой линии терапии для АтД: наружных стероидов, ингибиторов кальциневрина и одной из форм фототерапии или к одному из второй линии терапии (системные стероиды или циклоспорин). Лечение состояло из двух процедур ЭКФ два дня подряд каждые две недели в течение как минимум 12 недель, максимум до 20 недель. Проводилась оценка качества жизни с помощью опросника состояния здоровья (SF-36 Health Survey) и индекса функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACT-G). ЭКФ привел к значительному снижению индекса SCORAD: в среднем с 77,7 балла после 10 циклов индекс снизился до 55,6 балла. Пациенты сообщили, что они начали замечать улучшение состояния кожи после пяти циклов фотофереза. Оценка FACT-G показала значительное улучшение, с 64,8 до 72,9 ($p < 0,05$), и SF-36 Health Survey показал значительное улучшение эмоционального благополучия ($p < 0,05$) [28]. ЭКФ в лечении АД была исследована у другой ограниченной группы пациентов и оказалась эффективной при ЭКФ с 4-недельными интервалами. 2-недельные интервалы ЭКФ также привели к значительному улучшению



M. Di Renzo et al. исследовали воздействие лимфоцитов, подвергшихся ЭКФ, на культуру дендритных клеток. В результате исследования выяснилось, что при этом снижается экспрессия CD54 (ICAM-1), CD40 и CD86, что указывает на снижение функциональной активности дендритных клеток. Как известно, эти клетки играют важнейшую роль в развитии псориаза, и, значит, воздействуя на лимфоциты в крови, мы можем опосредованно подавлять функцию тканевых дендритных клеток, где бы они ни находились. В то же время, при совместном культивировании лимфоцитов после ЭКФ и дендритных клеток, повышалась продукция ИЛ-10, важнейшего противовоспалительного цитокина, тогда как продукция ИЛ-12 и ФНО осталась без изменений [31]. Эти результаты показывают, что ЭКФ можно использовать в лечении тяжелых форм псориаза как самостоятельно, так и в комбинации с биологическими препаратами,

ПА и его модификации могут с успехом использоваться при аутоиммунных пузырных дерматозах, системных коллагенозах, васкулитах, синдроме Лайелла, АтД в стадии обостре-

ния (особенно с высоким уровнем IgE), синдроме Job, артропатическом псориазе. Несмотря на то, что ПА и его модификации — весьма дорогостоящие процедуры, в связи со своей высокой эффективностью при ряде заболеваний они оплачиваются медицинскими страховыми компаниями в некоторых странах и, в частности — в Японии (рис.), Германии, США. Рекомендации по применению различных методов гемокоррекции устанавливаются на принципах доказательной медицины. Список заболеваний довольно велик, многие из которых имеют рекомендации как метод первого выбора, с высокой степенью достоверности эффективности лечения [32].

КФ и КПС эффективно используются в лечении гиперхолестеринемии и, значит, могут помочь при ее проявлениях на коже — ксантомах. При васкулитах и диабетических васкулопатиях КФ и КПС также могут быть очень полезными.

ТРА может быть эффективен при обострении БА. Возможно, этот метод будет полезен при выраженном обострении АД, однако пока нет доказательств этого предположения.

ГМА и ЛФА можно использовать для купирования обострения пустулезного псориаза, псориатического артрита, гангренозной пиодермии.

ЭКФ с успехом используется при эритродермической и других формах ТКЛК. Можно использовать ЭКФ для лечения псориатической эритродермии или упорном течении тяжелого вульгарного псориаза, РОТ, АД с низким титром IgE. Целесообразность использования ЭКФ при системных коллагенозах остается пока дискуссионной.

Наверное, это не полный перечень возможных приложений эфферентных методов хирургии крови в дерматологии. Сами методики совершенствуются и по мере их развития становятся более эффективными и безопасными. И нередко эти методы не только помогают снять обострение, но и спасают жизнь пациента. ■

Литература

- Sagi L., Baum S., Gendelman V. et al. The role of therapeutic plasma exchange in pemphigus vulgaris // JEADV. 2011 (25): 82–86.
- Meurer M., Messer G. Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulins // Dermatol Ther. 2002 (15): 333–339.
- Meyersburg D., Schmidt E., Kasperkiewicz M., Zillikens D. Immunoabsorption in Dermatology // Ther Apher Dial. 2012; 16 (4): 311–320.
- Hatano Y., Katagiri K., Arakawa S. et al. Successful treatment by double-filtration plasmapheresis of a patient with bullous pemphigoid: effects in vivo on transcripts of several genes for chemokines and cytokines in peripheral blood mononuclear cells // Br J Dermatol. 2003 Mar; 148 (3): 573–9.
- Kitabata Y., Sakurane M., Orita H. et al. Double filtration plasmapheresis for the treatment of bullous pemphigoid: a three case report // Ther Apher. 2001 Dec; 5 (6): 484–490.
- Yamada H., Takamori K., Yaguchi H., Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis // Ther Apher. 1998 May; 2 (2): 153–156.
- Yamada H., Nagaoka I., Takamori K., Ogawa H. // Artif Organs. 1995 Jan; 19 (1): 98–102.
- Van Buuren F., Kreickmann S., Horstkothe D. et al. HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures // Clin Res Cardiol Suppl. 2012, June; 7 (Suppl 1): 24–30.
- Потекаев Н. С., Курдина М. И., Горшкова Н. Н. Оценка эффективности плазмафереза в терапии псориаза // Клиническая медицина. 1991, Март; 69 (3): 80–82.
- Потекаев Н. С., Курдина М. И., Горшкова Н. Н. и др. Плазмаферез в лечении торпидных форм псориаза // Вестн. дерматол. венерол. 1990; (10): 35–37.
- Clemmensen O. J., Andresen R., Andersen E. Plasmapheresis in the treatment of psoriasis. A controlled clinical study // J Am Acad Dermatol. 1983 Feb; 8 (2): 190–192.
- Ручков В. В., Гончар-Зайкин А. П., Воробейкина Н. А. Интенсивная терапия плазмаферезом в прогрессирующей стадии псориатической болезни // Военно-медицинский журнал. 2009, декабрь; 330 (12): 24–26.
- Jorstad S., Bergh K., Iversen O. J. et al. Effects of cascade apheresis in patients with psoriasis and psoriatic arthropathy // Blood Purif. 1998; 16 (1): 37–42.
- Liumbruno G. M., Centoni P. E., Molfettini P. et al. Lymphocytapheresis in the treatment of psoriasis vulgaris // J Clin Apher. 2006; 21: 158–164.
- Watanabe Y., Yamada H. Leukocyte adsorption apheresis for the treatment of pyoderma gangrenosum // J Dermatol. 2008; 35: 792–794.
- Татарский А. Р., Алиева К. М., Бурячковская Л. И. и др. Морфологические свойства крови тромбоцитов у больных бронхиальной астмой до и после тромбоцитафереза // Терапевтический архив. 1995; 67 (3): 39–40.
- Татарский А. Р., Эмирова А. С., Алиева К. М. и др. Отдаленные результаты лечения тромбоцитафереза у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 1993; 65 (3): 19–22.
- Shukuya R., Hasegawa T., Niwa Y. et al. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis // J Dermatol. 2011 Dec; 38 (12): 1130–1134.
- Furusawa K., Hasegawa T., Ikeda S. Immunosuppressant and infliximab-resistant generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis // Ther Apher Dial. 2012, Aug; 16 (4): 379–380.
- Liumbruno G. M., Centoni P. E., Molfettini P. et al. Lymphocytapheresis in the treatment of psoriasis vulgaris // J Clin Apher. 2006; 21: 158–164.
- Kanekura T., Kawabata H., Maruyama I., Kanzaki T. Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis // J Am Acad Dermatol. 2004, Feb; 50 (2): 242–246.
- Enomoto D. N. H., Schellekens P. T. A., Yong S. et al. Extracorporeal photochemotherapy (photopheresis) induces apoptosis in lymphocytes: a possible mechanism of action of PUVA therapy // Photochem Photobiol. 1997; 65: 177–180.
- Rao V., Saunes M., Jorstad S., Moen T. In Vitro Experiments Demonstrate that Monocytes and Dendritic Cells are Rendered Apoptotic by Extracorporeal Photochemotherapy, but Exhibit Unaffected Surviving and Maturing Capacity after 30 Gy Gamma Irradiation // Scand J Immunol. 2008; 68: 645–651.
- Tokura Y., Seo N., Tomida M. et al. Augmentation of monocyte interleukin-8 production by psoralen/UVA-treated CD4+ T cells // Exp Dermatol. 2002; 11: 564–572.
- McKenna K. E., Whittaker S., Rhodes L. E. et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group // Br J Dermatol. 2006; 154: 7–20.
- «Extracorporeal photopheresis»: Medical Coverage Guidelines of the Blue Cross and Blue Shield Association of Arizona, 21/02/2012: 5 pages.
- Klosner G., Trautinger F., Knobler R., Neuner P. Treatment of Peripheral Blood Mononuclear Cells with 8-Methoxypsoralen plus Ultraviolet A Radiation Induces a Shift in Cytokine Expression from a Th1 to a Th2 Response // J Invest Dermatol. 2001; 116: 459–462.
- Bechara F. G., Radenhausen M., Tomi N. S. et al. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis // Dermatology. 2007; 215 (2): 134–138.
- Grundmann S. A., Beissert S. Modern aspects of phototherapy for atopic dermatitis // J Allergy (Cairo). 2012; 2012: 121797.
- Leung D. Y., Jain N., Leo H. L. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis // Curr Opin Immunol. 2003, Dec; 15 (6): 634–638.
- Di Renzo M., Shano P., De Aloe G. et al. Extracorporeal photopheresis affects co-stimulatory molecule expression and interleukin-10 production by dendritic cells in graft-versus-host disease patients // Clin Exper Immunol. 2008; 151: 407–413.
- Szczepiorkowski Z. M., Winters J. L., Bandarenko N. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis // J Clin Apher. 2010; 25: 83–177.

Идиопатические интерстициальные пневмонии

М. В. Вершинина, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, Омск

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатические интерстициальные пневмонии, альвеолиты, пневмониты, соединительная ткань, легочный фиброз, диагностические критерии, верификация, глюкокортикостероиды.

В группу интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) включают несколько десятков отдельных нозологических форм, отличающихся по этиологии, особенностям патогенеза и морфологической картине, имеющих различную клинику и прогноз. Терминологические и классификационные подходы к этим заболеваниям неоднократно менялись, дополнительно затрудняя и без того непростую диагностическую работу с данной категорией пациентов. Даже сегодня, несмотря на наличие общепринятой классификации ИЗЛ, термин «интерстициальная пневмония» ассоциируется у врача скорее с вирусной инфекцией, чем с заболеванием, требующим обязательной морфологической верификации и имеющим довольно серьезный прогноз [1].

Напомним основные определения.

Пневмония — группа острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Из рубрики «пневмония» исключены заболевания, вызванные физическими (лучевой пневмонит) или химическими («бензиновая» пневмония) факторами, а также имеющими аллергическое («эозинофильная пневмония») или сосудистое (инфаркт легкого вследствие ТЭЛА) происхождение.

Воспалительные процессы в легких при кори, краснухе, гриппе и др. рассматриваются не в рубрике «пневмония», а в рамках соответствующих нозологических форм [2].

Пневмонит (альвеолит) — воспалительный процесс, часто иммунного, неинфекционного характера, затрагивающий преимущественно паренхиматозный интерстиций (альвеолярные стенки) и экстраальвеолярную соединительную ткань легких без обязательной внутриальвеолярной экссудации. Ряд авторов разграничивает понятия «пневмонит» и «альвеолит», предполагая, что при альвеолите воспалительный процесс локализуется преимущественно в альвеолах, а при пневмоните воспаление затрагивает и другие структуры паренхимы легких, однако практического значения такое разделение не имеет, и термины часто используются как синонимы [3].

Термин «пневмонит» отражает не конкретную нозологическую форму, а особенности патологического процесса. Поражение легких по типу пневмонита (альвеолита) может развиваться при самых разных заболеваниях: идиопатических интерстициальных пневмониях, лекарственных поражениях легких, системных заболеваниях соединительной ткани, гиперчувствительном пневмоните, саркоидозе и др. Следует учесть, что при каждом из этих заболеваний пневмонит является обязательным, но далеко не единственным проявлением поражения легких. Причины, клинические проявления, направления лечения и прогноз при этих заболеваниях различны,

поэтому при выявлении признаков пневмонита такое большое значение имеют морфологическая верификация и дальнейшая нозологическая диагностика.

С современных позиций ИЗЛ представляют собой гетерогенную группу заболеваний, общими чертами которых являются поражение интерстициальной ткани легких по типу продуктивного пневмонита с последующим формированием фиброза, прогрессирующая одышка при нагрузке, непродуктивный кашель, крепитация, диффузные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии легких, рестриктивные вентиляционные нарушения, снижение диффузионной способности легких и нарастающая дыхательная недостаточность [4].

В настоящее время в большинстве стран, в том числе и в России, используется классификация ИЗЛ, принятая Согласительной комиссией Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2002 г.) [5]. Согласно этой классификации выделяют четыре группы ИЗЛ: ИЗЛ известной этиологии, гранулематозы, идиопатические интерстициальные пневмонии, другие ИЗЛ (рис.).

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — типичные представители группы ИЗЛ неизвестной этиологии, имеющие много сходных клинических, рентгенологических и функциональных признаков, но принципиально разную морфологическую картину, обуславливающую особенности клиники, ответ на терапию и прогноз. Принципом построения клинико-патологической клас-



Примечание (здесь и далее): ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; ИИП — идиопатические интерстициальные пневмонии; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; ОИП — острая интерстициальная пневмония; НИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; РБ-ИЗЛ — респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких; КОП — криптогенная organizing пневмония; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани; ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз; ГЦХ — гистиоцитоз Х.

Рис. Классификация интерстициальных заболеваний легких ETS/ERS 2002 г.

сификации ATS/ERS является соответствие каждой клинической форме ИИП определенного гистологического варианта ИИП (табл. 1).

Клинические особенности больных с различными видами ИИП приведены в табл. 2.

Идиопатический легочный фиброз

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы ИИП. Синонимом ИЛФ являются «идиопатический фиброзирующий альвеолит» — термин, традиционно используемый в нашей стране.

Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет. Основными жалобами больных являются нарастающая одышка и непродуктивный кашель. Начало болезни, как правило, незаметное, болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться к своей одышке и на момент обращения имеют анамнез заболевания длительностью до 1–3 лет. Лихорадка и кровохарканье для больных ИЛФ не характерны. Другими симптомами могут быть общая слабость, артралгии, миалгии, изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек». Типичным аускультативным феноменом при ИЛФ является инспираторная крепитация, которую сравнивают с «треском целлофана». По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца, снижение массы тела вплоть

до кахексии. Данные лабораторного обследования неспецифичны. ИЛФ относится к рестриктивным легочным заболеваниям, поэтому характерными функциональными особенностями заболевания является снижение статических легочных объемов, выявляемое при бодиплетизмографии. Одним из ранних признаков заболевания является снижение DL_{CO} . Спирометрический показатель FEV_1/FVC находится в пределах нормы или повышен.

Наиболее частыми рентгенографическими признаками ИЛФ являются двусторонние изменения ретикулярно-характера, более выраженные в нижних отделах легких. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу «матового стекла». При прогрессировании заболевания ретикулярный паттерн становится более грубым, тяжистым, появляются округлые кистозные просветления, отражающие формирование «сотового легкого». Для уточнения рентгенологической картины целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Поскольку возможности диагностики ИИП ограничены, а данные обследования не всегда специфичны, «золотым» диагностическим стандартом всех ИИП является биопсия легких: открытая либо торакоскопическая. Особая необходимость в выполнении биопсии возникает в случаях

наличия не вполне типичной клинической и/или рентгенологической картины, возрасте пациента менее 50 лет, наличии системных признаков заболевания, быстром прогрессировании заболевания. Необходимым условием является преобладание пользы от постановки правильного диагноза над риском хирургической манипуляции.

Существует диагностический подход, позволяющий с большой вероятностью установить диагноз ИЛФ в тех случаях, когда проведении биопсии невозможно. Для этого необходимо, чтобы у пациента имелись четыре из четырех больших критериев и хотя бы три из четырех малых критериев.

Большие критерии

1. Исключение других ИЗЛ, вызванных известными причинами, например лекарственным поражением, СЗСТ и т.д.
2. Изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена.
3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах легких с минимальными изменениями по типу «матового стекла» по данным компьютерной томографии высокого разрешения.
4. По данным трансбронхиальной биопсии или бронхоальвеолярного лаважа нет признаков, свидетельствующих об альтернативном диагнозе.

Малые критерии

1. Возраст более 50 лет.
2. Незаметное, постепенное появление диспноэ при физической нагрузке.
3. Длительность заболевания более 3 месяцев.
4. Инспираторная крепитация в базальных отделах легких.

Современная терапия ИЛФ построена, в основном, на противовоспалительной терапии (кортикостероиды и цитостатики (ЦС)), т. е. препаратах, способных воздействовать на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания. Базой такого подхода служит положение, что хроническое воспаление предшествует и неизбежно ведет к фиброзу и что агрессивное подавление воспаления может блокировать последующее формирование фиброзных изменений.

Широко используются три режима противовоспалительной терапии: монотерапия глюкокортико-

Таблица 1

Клинико-патологическая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний, ATS/ERS, 2000

Клинический диагноз	Гистологический паттерн	Гистологическая картина
ИЛФ	Обычная интерстициальная пневмония	Нарушение архитектуры легких, фиброз с «сотовыми» изменениями, фокусы фибробластов. Неоднородность данных изменений в биоптате (временная гетерогенность)
НИП	Неспецифическая интерстициальная пневмония	Вариабельное интерстициальное воспаление и фиброз. Однородность данных изменений в биоптате. Фибробластические фокусы очень редки или отсутствуют
КОП	Организирующаяся пневмония	Легочная архитектоника сохранена. Пятнистое распространение полиповидной грануляционной ткани в дистальных воздухоносных путях
ДИП	Макрофагальная интерстициальная пневмония	Равномерное поражение паренхимы легких. Альвеолярные макрофаги в просвете альвеол, минимальное поражение интерстиция
РБ-ИЗЛ	Респираторный бронхиолит	Бронхоцентричная аккумуляция альвеолярных макрофагов, минимальное воспаление и фиброз
ЛИП	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Выраженная лимфоцитарная инфильтрация интерстиция часто ассоциирована с перибронхиальными лимфоидными фолликулами (фолликулярный бронхиолит)
ОИП	Диффузное альвеолярное повреждение	Диффузный процесс. Утолщение альвеолярных перегородок, организация альвеол, гиалиновые мембраны

Таблица 2

Клинические особенности больных с идиопатическими интерстициальными пневмониями

	илф	нип	коп	дип	РБ-изл	лип	оип
Средний возраст	65	55	55	40	35	47	50
Встречается у детей	Нет	Иногда	Нет	Редко	Нет	Нет	Редко
Течение	Хроническое (> 12 мес)	Подострое или хроническое	Остро или подостро	Подострое (месяцы–годы)	Подострое (месяцы–годы)	Хроническое (> 12 мес)	Внезапное (1–2 нед)
Баранные палочки	Часто	Иногда	Нет	Часто	Нет	Редко	Нет
Лихорадка	Редко	10–30%	70%	Нет	Нет	33%	50%
Ответ на терапию ГКС и ЦС	Плохой ответ	Хороший ответ	Хороший ответ	Хороший ответ, в т. ч. на отказ от курения	Хороший ответ, в т. ч. на отказ от курения	Хороший ответ	Плохой ответ
Прогноз	5-летняя летальность 80%	5-летняя летальность 10%	5-летняя летальность < 5%	5-летняя летальность < 5%	7-летняя летальность 25%	Медиана выживаемости > 11 лет	В 60% летальность < 6 мес

стероидами (ГКС), комбинация ГКС с азатиоприном и комбинация ГКС с Циклофосфаном. ATS/ERS рекомендует комбинированные режимы как более предпочтительные [6]. Терапия проводится, как минимум, в течение 6 месяцев. Обязательно тщательное мониторирование побочных эффектов терапии. При назначении цитостатиков мониторинг больных должен включать общий анализ крови еженедельно в течение первого месяца, затем один раз каждые 2–4 недели; при терапии Циклофосфаном требуется еженедельный анализ мочи на гематурию.

В случае выбора монотерапии ГКС начальная суточная доза преднизолона составляет 1 мг/кг идеального веса

в сутки (максимум до 80 мг/сут). Через 4 недели проводится оценка переносимости такой терапии. Если произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона уменьшают. При отсутствии ответа на стероиды добавляют азатиоприн [7].

Альтернативным подходом, сфокусированным на снижении избыточной депозиции матрикса в легких или ускорении распада коллагена, является антифибротическая терапия. К числу антифибротических препаратов относятся D-пеницилламин, колхицин, интерферон гамма-1 b, пирфенидон.

Доказано повышение эффективности терапии при добавлении

к противовоспалительным препаратам N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 3 раза в сутки. В настоящее время ведущие эксперты при лечении ИЛФ отдают предпочтение схеме, включающей преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин [8].

Кроме медикаментозной терапии, как и при других заболеваниях легких, при развитии гипоксемии используется терапия кислородом. При развитии легочной гипертензии, кроме кислородотерапии, возможно использование вазодилататоров. Развитие инфекций трахеобронхиального дерева требуют использования антибактериальных и противогрибковых препаратов. Всем больным ИЛФ рекомендована регулярная вакцинация противогриппоз-

ными и антипневмококковыми вакцинами.

Другие идиопатические интерстициальные пневмонии (не-ИЛФ)

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) наряду с ИЛФ является одной из наиболее часто встречаемых форм ИИП. НИП может быть идиопатической, именно эта форма входит в группу ИИП. Однако морфологическая картина, соответствующая паттерну НИП, бывает и при поражении легких у больных с СЗСТ, гиперчувствительном пневмоните, радиационном пневмоните и т. д.

Клинические, лабораторные и функциональные показатели при НИП неспецифичны. Рентгенография грудной клетки чаще всего выявляет двусторонние изменения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения в нижних отделах легких.

Прогноз больных НИП более благоприятный, чем при ИЛФ. Клиническое течение и выживаемость больных зависят от выраженности легочного фиброза. Десятилетняя выживаемость при НИП составляет около 35%. Спонтанные случаи выздоровления без лечения при НИП неизвестны, терапия ГКС без или с добавлением цитостатиков приводит к улучшению или стабилизации приблизительно у 75% больных [9].

Криптогенная организующаяся пневмония

Синонимами криптогенной организующейся пневмонии (КОП) являются термины «облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией» и «пролиферативный бронхолит». КОП имеет четкие клинкоморфологические отличия от «изолированного» облитерирующего бронхолита: наряду с поражением бронхиол наблюдается вовлечение в воспалительный процесс альвеол с наличием в их просвете организованного экссудата. КОП в большинстве случаев является идиопатическим, т. е. причина остается неустановленной. Среди установленных причин наиболее значение имеют СЗСТ (ревматоидный артрит и др.), осложнения лекарственной терапии (амиодарон, препараты золота и др.).

Заболевание чаще всего развивается у людей в возрасте 50–60 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто. КОП характеризуется острым или подострым течением,

клиническая картина часто напоминает бактериальную пневмонию. Средняя продолжительность симптомов до момента постановки диагноза составляет 2–6 мес. Рутинные лабораторные тесты выявляют лейкоцитоз периферической крови (50%), повышение СОЭ и С-реактивного белка (70–80%).

Типичным рентгенологическим признаком КОП является наличие пятнистых, двусторонних (реже односторонних) плотных очагов консолидации субплевральной локализации. При КОП описана миграция легочных инфильтратов, чаще всего от нижних к верхним отделам. Дифференциальный диагноз КОП, кроме бактериальной пневмонии, проводят с хронической эозинофильной пневмонией, бронхоальвеолярным раком и лимфомой легких.

Спонтанное улучшение при КОП описано, но бывает редко. Терапия выбора при КОП — пероральные ГКС. Клиническое улучшение наступает уже через 1–3 суток от начала приема первой дозы, рентгенологические изменения обычно исчезают через несколько недель, общая длительность терапии ГКС составляет от 6 до 12 мес. При снижении дозы ГКС рецидивы заболевания возникают довольно часто, в такой ситуации вновь увеличивают дозы стероидов. Прогноз при КОП обычно благоприятный, большинство больных полностью излечивается при приеме ГКС. Однако в редких случаях наблюдается плохой ответ на стероиды и неуклонно прогрессирующее течение КОП. У таких больных рекомендовано использование цитостатиков [10].

Десквамативная интерстициальная пневмония

Десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) является довольно редким заболеванием из группы ИИП. Среди всех больных ДИП более 90% являлись курильщиками. Кроме того, описаны редкие случаи ДИП, ассоциированной с другими состояниями — СЗСТ, реакциями на лекарственные препараты, экспозицией к факторам внешней среды.

Клиническая картина заболевания типична для ИИП. Лабораторные, функциональные и рентгенологические показатели при ДИП не дают дополнительной информации.

При наличии сомнительной картины для исключения более агрессивных форм ИЗЛ рекомендовано проведение биопсии легких.

Отказ от курения является первым шагом лечения ДИП, так как показано, что данное мероприятие часто приводит к обратному развитию заболевания. Для большинства больных ДИП основным лечением является терапия преднизолоном в дозе 40–60 мг/сут. Начальная доза преднизолона обычно назначается на период 1–2 месяца, а затем дозу препарата постепенно снижают на протяжении 6–9 мес. На фоне терапии ГКС клиническое улучшение или стабилизация течения заболевания наблюдается приблизительно у двух третей больных ДИП. Значение цитостатиков при данной форме ИИП пока не ясно. 5- и 10-летняя выживаемость при ДИП составляет 95,2 и 69,6% соответственно [9].

Респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких

Респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких (РБ-ИЗЛ), — заболевание из группы ИИП, при котором респираторный бронхолит сочетается с поражением альвеол и легочного интерстиция.

Данное заболевание встречается у курильщиков со стажем курения более 30 пачек/лет. Средний возраст больных колеблется от 30 до 40 лет. Клиническая картина и данные лабораторно-инструментального обследования типичны для ИИЛ.

Часто прекращение курения приводит к полному разрешению заболевания, в ряде случаев могут потребоваться небольшие дозы ГКС. Прогноз при РБ-ИЗЛ более благоприятный, чем при ИЛФ, но все-таки данное заболевание в ряде случаев может иметь неуклонно прогрессирующее течение и стать причиной смерти больных [11].

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) является одним из наиболее редко встречающихся заболеваний из группы ИИП. Как следует из названия, в основе заболевания лежит распространенная гомогенная лимфоцитарная инфильтрация легочного интерстиция. Морфологический диагноз ЛИП очень сложен, так как сходную гистологическую картину имеют некоторые заболевания, ассоциированные с массивной лимфоцитарной инфильтрацией ткани легких: псевдолимфома, первичная лимфома, лимфоматозный гранулематоз и др.

ЛИП встречается чаще всего у женщин, обычно в возрасте 40–60 лет. Большинство больных ЛИП — некурящие. Начало заболевания чаще всего незаметное, постепенное. Рентгенологическая картина ЛИП неспецифична.

Для постановки диагноза ЛИП во всех случаях требуется проведение открытой биопсии легких. Основу терапии ЛИП составляют ГКС. Дозы и длительность терапии приблизительно такие же, как и при других клеточных формах ИИП, например ДИП. На фоне противовоспалительной терапии улучшение или стабилизация заболевания отмечается у большинства больных (около 80%), хотя у небольшой группы их наблюдается медленное, но неуклонное прогрессирование заболевания. Кроме ГКС, у больных ЛИП применялись попытки терапии азатиоприном, циклофосфамидом, метотрексатом и циклоспорином [12].

Острая интерстициальная пневмония

Первые упоминания ОИП относятся к 1935 г., когда Hamman и Rich описали четырех больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 6 месяцев от начала болезни. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких [13]. Длительное время синдромом Хаммена—Рича назывались и заболевания с хроническим течением (в первую очередь ИЛФ), однако в настоящее время к синдрому Хаммена—Рича можно отнести только ОИП [14].

В современных руководствах ОИП рассматривается как заболевание, характеризующееся прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приводящей в большинстве случаев к летальному исходу. Клиническая картина напоминает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), однако при ОИП неизвестна причина заболевания и отсутствует вовлечение в процесс других систем организма (полиорганная недостаточность). В настоящее время в мировой литературе описано около 150 случаев ОИП, что связано не столько с редкостью заболевания, сколько со сложностью его диагностики [15].

Для ОИП характерно очень быстрое нарастание симптомов заболевания. Период от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью у большинства больных составляет не более 3 недель и очень редко превышает 2 месяца. Заболевание может развиваться в любом

возрасте и встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Наиболее частыми симптомами ОИП являются непродуктивный кашель и диспноэ, лихорадка, миалгии, головная боль, слабость. При осмотре обращает на себя внимание тахипноэ, тахикардия, цианоз. При аускультации выслушивают крепитацию, реже — сухие свистящие хрипы.

Функциональные тесты неспецифичны и выявляют картину, характерную для других ИИП, однако полноценное функциональное исследование удастся провести далеко не всегда. Характерным признаком ОИП является выраженная гипоксемия, часто рефрактерная к кислородотерапии, поэтому большинство больных, описанных в литературе, требовали проведения механической вентиляции легких.

Рентгенологическая картина при ОИП выявляет двусторонние пятнистые ретикулонодулярные тени, распространяющиеся практически на все легочные поля, за исключением реберно-диафрагмальных синусов, и плотные инфильтраты (консолидации). Типичными находками компьютерной томографии легких являются участки пониженной прозрачности паренхимы по типу «матового стекла», дилатация бронхов и нарушение легочной архитектоники. Изменения по типу «матового стекла» чаще всего имеют пятнистое распространение («географическая карта»).

Для морфологической верификации диагноза возможно проведение открытой или торакоскопической биопсии легких. Однако, к сожалению, из-за крайней тяжести больных с ОИП проведение данной диагностической процедуры чаще всего бывает невозможно. Все описанные в литературе морфологические изменения ОИП основаны на данных аутопсии или открытой биопсии легких, выполненной во время проведения больным ИВЛ.

Заболевание характеризуется fulminantным течением, прогноз плохой, летальность больных ОИП крайне высока и составляет, в среднем, 70% [16]. Дифференциальный диагноз ОИП чаще всего проводится с двусторонней бактериальной пневмонией или ОРДС. При ОРДС, как правило, известна причина (сепсис, травма, шок и т.д.); кроме того, ОРДС чаще всего бывает одной из составных частей полиорганной недостаточности.

Эффективной терапии ОИП в настоящее время не существует.

Обязательными компонентами терапии ОИП являются кислородотерапия и респираторная поддержка. ■

Литература

1. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4. С. 15–19.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 80 с.
3. Илькович М. М. Интерстициальные болезни легких. В кн.: Заболевания органов дыхания. СПб, 1998. С. 109–318.
4. Авдеев С. Н. Интерстициальные идиопатические пневмонии. В кн. Респираторная медицина. Под ред. А. Г. Чучалина. М.: «Гэотар», 2007. Т. 2. С. 217–250.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. V. 165. P. 277–304.
6. Johnson M. A., Kwan S. et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis // *Thorax*. 1989. V. 44. P. 280–288.
7. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. V. 161. P. 646–664.
8. Behr J., Maier K. et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression // *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. V. 156. P. 1897–1901.
9. Carrington C. B., Gaensler E. A. et al. Usual and desquamative interstitial pneumonia // *Chest*. 1976. V. 69. P. 261–263.
10. Cordier J. F. Cryptogenic organising pneumonia // *Eur Respir J*. 2006. V. 28. P. 422–446.
11. Epler G. R., Colby T. V. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // *N Engl J Med*. 1985. V. 312. P. 152–158.
12. Cha S. I., Fesler M. B. et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis // *Eur Respir J*. 2006. V. 28. P. 364–369.
13. Hamman L., Rich A. R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs // *Trans Am Clin Climat Assoc*. 1935. V. 51. P. 154–163.
14. Olson J., Colby T. V., Elliott C. G. Hamman-Rich syndrome revisited // *Mayo Clin Proc*. 1990. V. 65. P. 1538–1548.
15. Bonaccorsi A., Cancellieri A., Chilosi M., Trisolini R., Boaron M., Crimi N., Poletti V. Acute interstitial pneumonia: report of a series // *Eur Respir J*. 2003. V. 21. P. 187–191.
16. Qufateh A., Stone C. H. et al. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia // *Chest*. 2003. V. 124. P. 554–559.

Ибупрофен в практике врача-терапевта:

ВОЗМОЖНОСТИ В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

С. М. Рыкова, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: боль, болевой синдром, хронические боли, зубная боль, мигрень, цефалгия, обезболивающие препараты, анальгетики, НПВС, ибупрофен, тизанидин, топические формы, безопасность.

Болевые синдромы различного происхождения часто встречаются в повседневной практике врача-терапевта, что определяет растущие потребности в эффективных обезболивающих препаратах. По данным независимого исследовательского центра DSM Group анализ фармацевтического рынка в 2012 г. показал, что болеутоляющие средства оказались одними из самых популярных групп фармацевтических препаратов [1]. Именно анальгетики являются наиболее широко востребованной категорией препаратов на фармацевтическом рынке [2].

Ощущение боли знакомо каждому человеку. Наверное, нет людей, которые в течение жизни не пережили бы чувство боли. Разнообразие причин боли обуславливает высокую обращаемость пациентов по этой причине к врачу. Следует отметить, что распространенность болевых синдромов за последние годы, несмотря на развитие фармации, нисколько не уменьшилась [3], напротив, даже наблюдается тенденция к ее росту, особенно это относится к хронической боли [4].

Верификация причины боли является одним из залогов ее успешного лечения. Среди болевых синдромов наибольший процент составляют головные боли, распространенность которых достигает 90% в популяции. Среди них несомненно доминируют головные боли напряжения (до 60%) и мигрень (до 23%). Глобальное обследование состояния здоровья, проведенное в 54 странах с участием 27000 респондентов, пока-

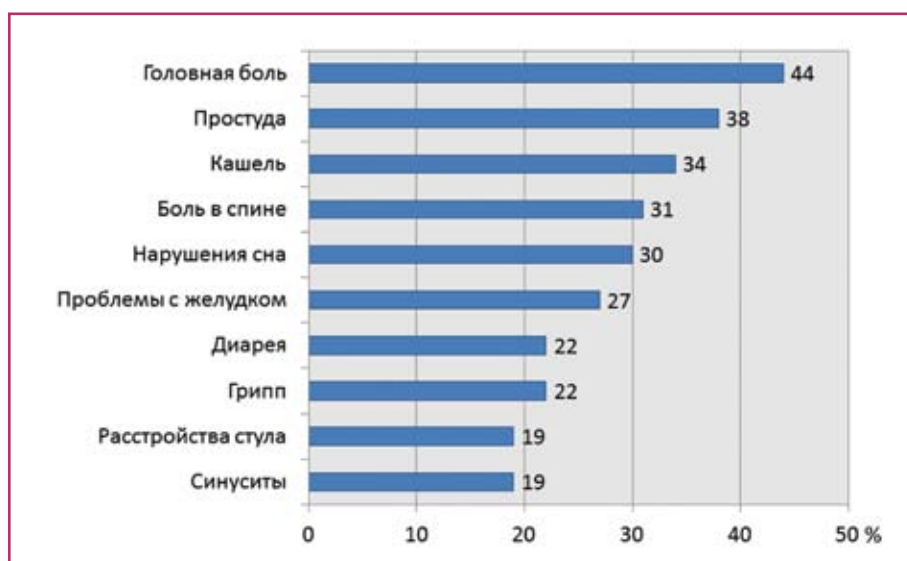


Рис. 1. Ведущие жалобы пациентов при обращении за медицинской помощью [1]

зало, что головные боли являются самой частой причиной обращения за медицинской помощью и приема лекарственных средств (ЛС) (рис. 1). Распространенность первичной головной боли в России (2725 респондентов из 35 городов) достигает 62,9% с некоторым преобладанием в городской популяции, причем более чем у 10% головная боль наблюдается на протяжении более 15 дней в месяц. О самостоятельном применении безрецептурных лекарств указали 68,1% респондентов [5]. Именно головные боли являются наиболее распространенными жалобами на здоровье среди потребителей ЛС во всем мире.

В первую десятку жалоб, наряду с головной болью, входят также боли в спине, боли в горле и другие виды боли. Около 20% взрослого населения страдает от периодически повторяющихся болей в спине длительностью

более трех дней, из них у 20% боли длятся более месяца и носят хронический характер. Не менее острой проблемой является и мышечная боль, которая в целом встречается 30–85% в популяции. При этом миалгии могут сопровождать вертеброгенные боли в спине (у 60% больных), но могут носить и первичный характер [6].

Рост распространенности и встречаемости болевых синдромов связывают как с изменением образа жизни, так и с общим старением населения (рис. 2).

Основной тенденцией в предпочтениях пациентов является возможность самолечения, т. е. самостоятельный выбор обезболивающего средства. Поэтому, как показывают и данные эпидемиологических исследований, большинство пациентов с самыми распространенными формами болевых синдромов остаются вне поля зре-



Рис. 2. Рост распространенности хронической головной боли с возрастом [7]

ния специалистов. Так, лишь около 10% больных с болями в спине обращается за помощью к специалистам. Похожая ситуация наблюдается и при головных болях. Так, среди больных с одной из самых распространенных форм цефалгий — мигренью — лишь 1/6 часть обращается к специалистам, остальные пациенты находятся вне их поля зрения, предпочитая лечиться самостоятельно [6].

Экономическое бремя болевых синдромов

Рост распространенности болевых синдромов в популяции является существенным бременем для работников, работодателей и общества, ведущим к недополучению прибыли и дополнительным затратам и выплатам [8]. Парадокс в фармакоэкономике боли связывают с тем, что стоимость является потенциальным барьером для оптимального ведения боли, даже субоптимальное ведение боли показывает повышение общих затрат здравоохранения [9].

Так, только в США ежегодные затраты, направленные на облегчение боли, а также судебные издержки и компенсации, связанные с болевым синдромом, оцениваются почти в 100 млрд долларов США [10]. А, к примеру, в Швеции среднегодовые затраты на лечение заболеваний, связанных с хроническим болевым синдромом ($n = 840\,000$), составляют 6400 евро на одного пациента. Большую часть расходов (59%) составляют не прямые затраты (выплаты по больничным листам и досрочный выход на пенсию), в то время как

затраты на анальгетические препараты составляют лишь около 1%. В целом социально-экономическое бремя заболеваний, связанных с хроническим болевым синдромом, только в Швеции достигает 32 млрд евро в год [11].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Практический опыт показывает, что для купирования субъективных болевых проявлений наиболее часто используются НПВС. Наличие универсальных механизмов возникновения боли обуславливает возможность применения лекарственных средств этой группы в различных клинических ситуациях. В Европе НПВС назначают 82% врачей общей практики и 84% ревматологов поликлиники, в стационаре их применяют у 20% больных [12].

Благодаря изученным анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим механизмам действия различные представители НПВС нашли широкое практическое применение.

НПВС способны купировать боли различной локализации — в опорно-двигательном аппарате, головную, зубную, менструальную боль. Кроме того, все НПВС обладают жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Многообразие лечебных эффектов НПВС, а также большая распространенность клинических ситуаций, в которых они эффективны, делают препараты данной группы наиболее часто назначаемыми пациентам. Особенно возрастает потреб-

ность в НПВС у лиц пожилого возраста, нередко имеющих сопутствующие заболевания.

Основные эффекты НПВС связаны с механизмом подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан. Различия в выраженности противовоспалительного, анальгетического эффектов и токсического действия препаратов этого класса связаны с их различной способностью влиять на две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Анальгетический и противовоспалительный эффекты преимущественно связаны с ингибированием ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов — с подавлением ЦОГ-1. Поэтому выбор конкретного представителя определяется его способностью преимущественного влияния на ЦОГ-2.

Профиль анальгетической эффективности ибупрофена

Одним из наиболее известных представителей класса НПВС является ибупрофен, который успешно применяется в клинической практике более 30 лет и более 10 лет в безрецептурной форме (Нурофен). Высокая клиническая эффективность данного препарата подтверждается и высоким спросом на него среди потребителей. Так, только за последние полгода по доли от стоимостного объема продаж на территории России препарат Нурофен переместился с 8-го на 3-е место, занимая при этом лидирующие позиции по Москве [13].

Анальгетическая эффективность ибупрофена убедительно доказана на различных моделях болевого синдрома — при зубной боли [14–16], при головной боли [17–23], при боли в горле [14], при мышечно-скелетной боли [14–16] и пр.

Зубная боль является хорошо распознаваемой и достаточно чувствительной для оценки анальгетического эффекта препаратов. Ибупрофен в дозировке 200–400 мг является «золотым стандартом» при лечении умеренного болевого синдрома при послеоперационной зубной боли [14]. В мета-анализе была продемонстрирована высокая эффективность ибупрофена по сравнению с плацебо по результатам 72 исследований. Ибупрофен значительно снижал боль у всех пациентов не менее чем на 50%, в среднем на 4,7 часа. Повторная анальгезия

требовалась всего у 48% пациентов, принявших ибупрофен в дозе 200 мг и у 42% — в дозе 400 мг [15]. В другом метаанализе, на основании 33 исследований, было выявлено преимущество ибупрофена (400 мг) в купировании болевого синдрома после экстракции зуба по сравнению с парацетамолом (1000 мг), а также комбинацией парацетамола (600–650 мг) и кодеина (60 мг) [16].

При головной боли ибупрофен как препарат первого ряда входит в перечень анальгетиков, рекомендованных ВОЗ, а также Европейской федерацией неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) для терапии приступа мигрени легкой и средней тяжести (класс А) [17, 18]. Эффективность ибупрофена в терапии цефалгий доказана во многих плацебо-контролируемых клинических исследованиях, а также нескольких метаанализах, в том числе у детей и подростков [19–23].

При боли в горле, обусловленной тонзиллофарингитом, в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивали анальгетическую эффективность ибупрофена (400 мг) или парацетамола (1000 мг). Оценивали выраженность боли при глотании, затруднение глотания, изменение интенсивности боли каждые 6 часов после приема первой дозы препаратов. Ибупрофен по сравнению с парацетамолом оказался значимо более эффективным по влиянию на выраженность боли и затруднение глотания, при этом действие ибупрофена начиналось существенно раньше, чем у парацетамола. Переносимость лечения была сопоставима в обеих группах, серьезных побочных эффектов в ходе исследования не наблюдалось. Таким образом, исследование показало, что ибупрофен является более эффективной альтернативой парацетамолу при лечении боли в горле [24].

Ибупрофен, обладая высокой эффективностью и низкой токсичностью, широко применяется при длительном лечении различных воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Эффективность ибупрофена и его преимущества были неоднократно продемонстрированы в крупномасштабных исследованиях. Показательным примером является многоцентровое рандомизированное исследование IPSO (Ibuprofen, Paracetamol Study in

Osteoarthritis), проведенное в 2004 г. с участием 222 пациентов, страдающих остеоартрозом (ОА) тазобедренного (30% пациентов) или коленного (70%) сустава. В течение двух недель по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) оценивалось влияние ибупрофена (400–1200 мг/сут) и парацетамола (1000–3000 мг/сут) на выраженность болевого и суставного синдромов. Результаты исследования продемонстрировали более значительное уменьшение боли в первые 6 часов после приема препарата и более выраженное дальнейшее ее снижение в течение 14 дней в группе ибупрофена по сравнению с парацетамолом. Авторами был сделан вывод, что ибупрофен при однократном (400 мг) или многократном (до 1200 мг) приеме обладает лучшим соотношением «эффективность/безопасность», нежели парацетамол [25]. Большая эффективность НПВС, в том числе ибупрофена, по сравнению с парацетамолом в лечении ОА была также продемонстрирована в Кокрановском обзоре [26].

По современным рекомендациям прием НПВС в качестве симптоматического лечения показан всем больным ревматоидным артритом (РА). Пациентам с ОА рекомендован прием НПВС только в период усиления болей и в меньших дозировках, нежели при воспалительных артритах [27, 28].

Ибупрофен возможно использовать как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в сочетании с другими ЛС. Так, добавление к ибупрофену миорелаксанта центрального действия тизанидина способно не только повысить эффективность терапии, но и снизить частоту нежелательных явлений от применения НПВС. Тизанидин оказывает защитное действие на слизистую желудка от действия НПВС [29]. Этот эффект был убедительно продемонстрирован в работе Berry H. et al., в которой изучалось добавление к терапии ибупрофеном 400 мг трижды в день тизанидина 4 мг больным с острой болью в поясничной области. Общая эффективность лечения в обеих группах оказалась практически одинаковой, однако безопасность лечения была выше при сочетанном применении ибупрофена и тизанидина. Пациенты, получавшие комбинированную терапию ибупрофен/тизанидин, значимо реже отмечали побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

по сравнению с группой плацебо/ибупрофен ($p < 0,002$) [30].

Топические формы ибупрофена

Высокая востребованность препаратов ибупрофена обусловлена и разнообразием его лекарственных форм. У больных с острой или хронической мышечно-суставной болью, особенно при локальном поражении скелетно-мышечной системы и при травматических поражениях мягких тканей, возможно местное применение НПВС в виде гелей и мазей, что снижает системный эффект, а следовательно, и побочные реакции.

Эффективность данной лекарственной формы не уступает таблетированной. В ряде исследований показано, что ибупрофен, независимо от лекарственной формы, является высокоэффективным представителем НПВС с хорошим профилем безопасности.

Широкое использование топических форм ибупрофена обусловлено тем, что у пациентов, длительно принимающих пероральные формы НПВС, в 22–68% случаев могут развиваться эрозивно-язвенные поражения слизистых ЖКТ, в том числе с перфорацией и кровотечением. При этом до 30% дополнительных затрат при лечении артритов может приходиться на лечение желудочно-кишечных побочных явлений, вызываемых приемом пероральных НПВС [31, 32]. Учитывая, что топические формы НПВС так же эффективны, как и пероральные, наличие более благоприятного профиля их переносимости делает их предпочтительными в определенных клинических ситуациях, например при болях в коленных суставах. Так, назначение пероральных и топических форм ибупрофена имеет эквивалентный эффект на коленную боль в течение года. Вследствие более благоприятного профиля переносимости, топические формы НПВС могут назначаться в качестве альтернативы пероральным формам [33]. По результатам Кокрановского обзора 47 исследований авторами был сделан вывод, что при использовании топических форм НПВС наблюдается хороший эффект по сравнению с энтеральным использованием и значительно меньшее количество осложнений [34].

Одинаковая эффективность применения топической формы ибупрофена (5% гель) и перорального приема ибупрофена 400 мг (1200 мг в сутки) доказана и при остром повреждении мягких тканей минимум в течение

7 дней. В обеих группах полное улучшение отмечалось между 3-м и 6-м днем терапии. Следует отметить хорошую переносимость лечения в обеих группах (выявленные случаи нежелательных явлений были не связаны с проводимым лечением) [35].

При несколько больших затратах на применение топических форм ибупрофена по сравнению с пероральными формами общие расходы на лечение сокращаются за счет уменьшения частоты побочных эффектов, что было показано при обработке результатов исследования TOIB (Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people) [36].

Профиль безопасности терапии ибупрофеном

Главной проблемой пациентов с хронической болью является безопасность используемого препарата при длительном применении. Ни для кого не секрет, что основным серьезным побочным эффектом всех НПВС является желудочно-кишечное кровотечение (ЖК-кровотечение). Во многих исследованиях отмечается, что использование ибупрофена в низких дозах (до 1200 мг/день) вызывает лишь минимальные повреждения слизистой оболочки ЖКТ даже при длительном применении. Ибупрофен как препарат с хорошо изученными фармакологическими эффектами считается «золотым стандартом» по безопасности использования, что особенно важно при лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами. Ибупрофен в низких дозах (800–1200 мг в сутки) во многих странах одобрен для безрецептурного применения, при этом он обладает хорошим профилем безопасности, сравнимым с парацетамолом.

Увеличение рекомендованных доз (до 1800–2400 мг в день) используется при долгосрочном лечении ревматических и некоторых других заболеваний опорно-двигательного аппарата. На основании метаанализа обсервационных эпидемиологических исследований за 2000–2008 гг. установлено влияние различных НПВС на риск возникновения кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Как изначально предполагалось, наименьшая частота ЖК-кровотечений была отмечена в группе коксибов (соотношение рисков (ОР) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,96–3,71), среди неселективных НПВС лучшие результаты были получены у ибупрофена (ОР 2,69;

95% ДИ 2,17–3,33), наибольший риск наблюдался у кеторолака (ОР 14,54; 95% ДИ 5,87–36,04) и пироксикама (ОР 9,94; 95% ДИ 5,99–16,50). Авторами были сделаны выводы, что частота кровотечений зависит от нескольких факторов: селективности лекарственного средства в отношении ЦОГ, дозировки и длительности применения, а также времени полувыведения или использования пролонгированной формы препарата [37]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в ряде более ранних метаанализов, в соответствии с которыми ибупрофен характеризовался наиболее низким риском возникновения ЖК-кровотечения по сравнению с диклофенаком, напроксеном, индометацином, пироксикамом и кетопрофеном [37–40].

Дозозависимый эффект ибупрофена на возникновение серьезных желудочно-кишечных осложнений подтвержден и в ряде других исследований. Риск серьезных желудочно-кишечных неблагоприятных событий при лечении НПВС сравнительно низок, последние отмечаются у 1% пациентов в год преимущественно при использовании их в высоких дозах при длительном лечении хронических состояний. Частота побочных эффектов при применении ибупрофена в рекомендованных дозах у детей и взрослых сопоставима с таковой у парацетамола. Из всех НПВС ибупрофен, как представляется, имеет один из лучших желудочно-кишечных профилей безопасности [41, 42].

Можно сделать однозначный вывод, что ибупрофен обладает лучшим профилем безопасности в отношении ЖКТ среди неселективных НПВС, а также относительно низким риском развития кардиоваскулярных осложнений при длительном применении.

В соответствии с существующими рекомендациями, достоверно не выявлено преимуществ в эффективности различных НПВС между собой, в том числе селективных, при лечении ревматических заболеваний, поэтому выбор препарата следует производить, основываясь на его профиле безопасности и индивидуальных особенностях пациента. Пациентам, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, прием коксибов противопоказан. Для снижения риска желудочно-кишечных осложнений, совместно с неселективным НПВС рекомендовано использовать мизопростол или блокаторы протонной помпы.

В настоящее время проводится первое крупное рандомизированное исследование (n = 20000 пациентов), целью которого является установление профиля безопасности целекоксиба, ибупрофена и напроксена у больных, страдающих ОА или РА с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений [43]. Данное исследование позволит дать более четкие рекомендации в отношении введения таких пациентов.

Заключение

Таким образом, клинический опыт использования ибупрофена при самых частых формах болевых синдромов демонстрирует его эффективность не только как средства для купирования болевых эпизодов, но и для курсового лечения хронической боли. Дополнительным преимуществом данного препарата является существование его в нескольких лекарственных формах.

Применение ибупрофена (Нурофен) отвечает современным стандартам терапии боли. Удобство применения, разнообразие лекарственных форм препарата и его доступность обуславливают высокую комплаентность пациентов предписанной терапии, что является залогом успешного лечения.

Более чем 50-летний опыт успешного применения ибупрофена в широкой клинической практике более чем в 80 странах мира в качестве безрецептурного препарата служит наглядным примером высокого профиля его эффективности и безопасности [44]. ■

Литература

1. Фармацевтический рынок России. Май 2012 г. DSMGroup. Доступно на: http://www.dsm.ru/content/file/cpravka_may_2012.pdf.
2. Global Healthcare Calls for Target Marketing. Available on: <http://blog.nielsen.com/nielsenwire/consumer/global-healthcare-calls-for-target-marketing/>.
3. Friessem C. H., Willweber-Strumpf A., Zenz M. W. Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006 // BMC Public Health. 2009; 9: 299.
4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur J Pain. 2006; 10: 287–333.
5. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey // Cephalalgia. 2012; 32 (5): 373–381.
6. Табеева Г. Р. Ибупрофен в лечении нейрогенных болевых синдромов // Consilium Medicum. 2006; 8 (2): 28–32.

7. Blyth F. M., March L. M., Brnabic A. J., Jorm L. R., Williamson M., Cousins M. J. // Pain. 2001; 89 (2–3): 127–134.
8. Patel A. S., Farquharson R., Carroll D. The Impact and Burden of Chronic Pain in the Workplace: A Qualitative Systematic Review // Pain Pract. 2012 [Epub ahead of print].
9. Chandler S., Payne R. Economics of unrelieved cancer pain // Am J Hosp Palliat Care. 1998; 15 (4): 223–226.
10. National institute of health. The NIH Guide: new direction in pain research I. Washington (DC): US Government Printing Office; 1998.
11. Gustavsson A., Bjorkman J., Ljungerantz C. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain — register data of 840,000 Swedish patients // Eur J Pain 2012; 16 (2): 289–299.
12. Топчий Н. В., Топорков А. С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике // PMJ. 2011; 19 (2): 27–32.
13. Фармацевтический рынок России. Май 2012 г. DSMGroup. Доступно на: http://www.dsm.ru/content/file/cpravka_may_2012.pdf.
14. Derry C., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009, Jul 8; (3): CD001548. Review. PubMed PMID: 19588326.
15. Hersh E. V., Kane W. T., O'Neil M. G., Kenna G. A., Katz N. P., Golubic S., Moore P. A. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry // Compend Contin Educ Dent. 2011, Apr; 32 (3): 22, 24–30; quiz 31–2. PubMed PMID: 21560740.
16. Ahmad N., Grad H. A., Haas D. A., Aronson K. J., Jokovic A., Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis // Anesth Prog. 1997, Fall; 44 (4): 119–26. PubMed PMID: 9481955; PubMed Central PMCID: PMC2148941.
17. Aids for management of common headache disorders in primary care 2007 www.who.int/entity/mental_health/neurology/who_ehf_aids_headache.pdf.
18. Evers S., Afra J., Frese A., Goadsby P. J., Linde M., May A., Sandor P. S. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force // Eur J Neurol. 2009, Sep; 16 (9): 968–981. PubMed PMID: 19708964.
19. Rabbie R., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2010, Oct 6; (10): CD008039. Review. PubMed PMID: 20927770.
20. Verhagen A. P. et al. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review // Ned Tijdschr Geneesk. 2010; 154: A1924. Review. Dutch. PubMed PMID: 20699021.
21. Suthisang C., Poolsup N., Kittikuluth W., Pudchakan P., Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis // Ann Pharmacother. 2007, Nov; 41 (11): 1782–91. Epub 2007 Sep 18. Review. PubMed PMID: 17878396.
22. Silver S., Gano D., Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy // J Paediatr Child Health. 2008, Jan; 44 (1–2): 3–9. Epub 2007, Sep 14. Review. PubMed PMID: 17854415.
23. Damen L. et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials // Pediatrics. 2005, Aug; 116 (2): e295–302. Review. PubMed PMID: 16061583.
24. Boureau F., Pelen F., Verriere F. et al. Evaluation of Ibuprofen/Paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model // Clin Drug Invest. 1999; 17 (1): 1–8.
25. Boureau F., Schneid H., Zeghari N., Wall R., Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip // Ann Rheum Dis. 2004 Sep; 63 (9): 1028–34. PubMed PMID: 15308513; PubMed Central PMCID: PMC1755112.
26. Towheed T. E., Maxwell L., Judd M. G., Catton M., Hochberg M. C., Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. 2006, Jan 25; (1): CD004257. Review. PubMed PMID: 16437479.
27. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 288 с.
28. Zhang W. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. 2007, Mar; 66 (3): 377–388. Epub 2006 Oct 17. PubMed PMID: 17046965; PubMed Central PMCID: PMC1856004
29. Watanabe K., Watanabe H., Maeda Hagiwara M. et al. Influence of a muscle relaxant, tizanidine, on gastric acid secretion and ulcers in the rat // Folia Pharmacol Jpn. 1983; 82: 237–245.
30. Berry H., Hutchinson D. R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice // J Int Med Res. 1988; 16 (2): 83–91.
31. Aabakken L. NSAID-associated gastrointestinal damage: methodological considerations and a review of the experience with enteric coated naproxen // Eur J Rheumatol Inflamm. 1992; 12 (2): 9–20.
32. Russell R. I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal damage-problems and solutions // Postgrad Med J. 2001; 77 (904): 82–88.
33. Underwood M., Ashby D., Cross P. et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study // BMJ. 2008; 336 (7636): 138–142.
34. Tiso R. L., Tong-Ngork S., Fredlund K. L. Oral versus topical Ibuprofen for chronic knee pain: a prospective randomized pilot study // Pain Physician. 2010; 13 (5): 457–467.
35. Whitefield M., O'Kane C. J., Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study // J Clin Pharm Ther. 2002; 27 (6): 409–417.
36. Castelnovo E. et al. TOIB study team. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study Rheumatology (Oxford) 2008; 47 (7): 1077–1081.
37. Masso Gonzalez E. L. et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding // Arthritis Rheum. 2010 Jun; 62 (6): 1592–1601. PubMed PMID: 20178131.
38. Lewis S. C. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data // Br J Clin Pharmacol. 2002, Sep; 54 (3): 320–326. PubMed PMID: 12236853; PubMed Central PMCID: PMC1874428.
39. Henry D. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // BMJ. 1996, Jun 22; 312 (7046): 1563–1566. PubMed PMID: 8664664; PubMed Central PMCID: PMC2351326.
40. Richy F. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach // Ann Rheum Dis. 2004, Jul; 63 (7): 759–766. Review. PubMed PMID: 15194568; PubMed Central PMCID: PMC1755051.
41. Doyle G., Furey S., Berlin R. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose // Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13 (7): 897–906.
42. Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon // J R Soc Med. 2007; 100 Suppl 48: 11–14.
43. Becker M. C. et al. PRECISION Investigators. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis // Am Heart J. 2009, Apr; 157 (4): 606–612. Epub 2009, Feb 25. PubMed PMID: 19332185.
44. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen // Inflammopharmacology. 2011, Dec; 19 (6): 293–297. PubMed PMID: 22120888.

Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей

М. Л. Бабаян, кандидат медицинских наук

А. И. Хавкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственный гепатит, гепатопротекторная терапия.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой современной педиатрии. Следует отметить, что в последние годы отмечается рост числа детей, страдающих НАЖБП. При этом в 23–53% случаев развитие НАЖБП у детей связано с избыточной массой тела или ожирением [1–3].

НАЖБП представлена двумя клиническими формами: жировая дистрофия печени (стеатогепатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Неалкогольный стеатогепатит — это хроническое заболевание печени с гистологическими признаками алкогольного гепатита у лиц, не употребляющих алкоголь в значимых гепатотоксических дозах [2–5].

Согласно современным представлениям выделяют первичную и вторичную НАЖБП. Первичная НАЖБП наиболее часто развивается при наличии сахарного диабета 2-го типа, ожирения и гиперлипидемии, может являться проявлением метаболического синдрома [6].

Причинами вторичного стеатоза печени и НАСГ у детей могут являться [7]:

- лекарственные препараты (глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, противоопухолевые, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты и др.);
- синдром мальабсорбции вследствие хирургического вмешательства (как последствия наложения илеоюноанального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции тонкой кишки и др.);
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит);
- длительное (более 2 недель) парентеральное питание;
- быстрое снижение массы тела;
- абеталипопротеинемия, липодистрофия конечностей, болезнь Вебера–Крисчена, болезнь Вильсона–Коновалова;
- синдром избыточного бактериального роста.

Надо отметить, что при НАЖБП у детей в 48–100% случаев могут отсутствовать симптомы, характерные для патологии печени. При этом у 20–30% могут наблюдаться неопределенный дискомфорт, тяжесть, ноющие боли в правом подреберье, астенический синдром. Некоторые дети жалуются на отрыжку и изжогу, что чаще всего связано с ожирением. Гепатомегалия может выявляться в 75% случаев.

В крови обычно наблюдается повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При этом

соотношение АСТ/АЛТ обычно ниже 1, а возрастание данного соотношения наблюдается при развитии фиброза печени. Кроме того, возможно незначительное повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы до двух норм, гипербилирубинемия до 1,5–2 норм и дислипидемия. Гипоальбуминемия и удлинение протромбинового времени могут свидетельствовать о развитии цирроза печени [5, 8, 9].

При ультразвуковом исследовании выявляется дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками и нечеткость сосудистого рисунка.

Проведение компьютерной томографии при НАЖБП позволяет выявить снижение рентгеноплотности печени до 3–5 ед (при норме 50–75 ед). При этом рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки. Визуализация внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен как более плотных структур по сравнению с печеночной тканью. Для очаговой жировой дистрофии характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности [8, 9].

К основным гистологическим признакам НАСГ относятся: 1) жировая дистрофия гепатоцитов (крупно- и мелкокапельная); 2) смешанная воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги); 3) фиброз (преимущественно перивенулярный); 4) дополнительные (непостоянные) признаки — тельца Мэллори, фокальные центроlobулярные некрозы, отложения железа [8, 9]. Прежде чем говорить о НАЖБП, необходимо провести комплексное обследование ребенка [5].

При подтверждении НАЖБП у ребенка важно подобрать эффективный и безопасный метод лечения для предотвращения прогрессирования заболевания и терапии уже имеющихся нарушений.

Основной целью терапии при НАЖБП является предотвращение прогрессирования болезни и развития цирроза. В настоящее время не существует единого стандарта лечения пациентов с НАЖБП. Основные направления терапии: коррекция ожирения и инсулинорезистентности; уменьшение перекисного окисления липидов и окислительного стресса (табл. 1).

Наиболее важным при лечении НАЖБП является снижение массы тела. При этом не рекомендована резкая потеря веса, которая может способствовать усилению воспалительного процесса и образованию фиброза печени. Необходимо отметить, что часть препаратов, разрешенных для лечения взрослых пациентов, для применения в педиатрии не зарегистрирована, а некоторые разрешенные препараты не обладают достаточной эффективностью.

Так, например, в России орлистат не разрешен для применения у детей. Метформин, который в зарубежной практике применяется

Таблица 1

Терапия при НАЖБП		
Цель	Терапия	Возрастные ограничения*
Ожирение	Снижение массы тела: • диетотерапия с или без физических нагрузок; • фармакотерапия — ингибиторы липазы	С 18 лет
Инсулинорезистентность	Препараты, повышающие чувствительность к инсулину, — метформин и др.	С 18 лет
Дислипидемия	Препараты, снижающие уровень липидов: • фибраты; • статины	С 18 лет С 18 лет
Окислительный стресс	Антиоксиданты: • силимарин; • витамин Е; • витамин С; • бетаин; • липоевая кислота	Нет возрастных ограничений
Провоспалительные цитокины	Препараты, подавляющие освобождение фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) (пентоксифиллин, адипонектин)	С 12 лет
Гепатопротекция	Гепатотропные препараты: • силимарин; • урсодезоксихолевая кислота; • адеметионин; • эссенциальные фосфолипиды	Нет возрастных ограничений С трех лет С 18 лет С трех лет

*По данным <http://www.rlsnet.ru>; <http://medi.ru>.

Таблица 2

Фармакологические свойства препарата Легалон [15]	
Дезинтоксикационный	Снижает концентрацию токсических метаболитов: • ускоряет инактивацию токсических метаболитов глутатионом; • стимулирует реакции конъюгации метаболитов с глюкуроновой кислотой; • облегчает элиминацию метаболитов и конъюгатов
Антиоксидантный	Восстанавливает запасы эндогенных антиоксидантов (глутатиона). Связывает свободные радикалы. Ингибирует перекисное окисление липидов
Противовоспалительный	Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов: • липооксигеназа (лейкотриены); • циклооксигеназа (простагландин E2); • ФНО-альфа. Подавляет активацию ядерного фактора NF-каппа-B — регулятора воспалительно-иммунных реакций
Мембраностабилизирующий	Тормозит абсорбцию токсинов через мембраны клетки. Конкурентно замещает токсины на мембране. Поддерживает внутриклеточный ионный гомеостаз (препятствует повышению концентрации Ca^{2+}). Антиоксидантные и противовоспалительные свойства
Регенеративный	Стимулирует синтез структурных и функциональных белков. Активизирует синтез фосфолипидов. Ускоряет регенерацию поврежденных гепатоцитов
Антифиброзный	Снижает коллагенообразование: • предотвращает действие ФНО-альфа на клетки Купфера; • ингибирует активацию звездчатых клеток; • подавляет прогрессирование воспалительных и иммунных реакций

с 10-летнего возраста при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа, не всегда эффективен. Согласно последним исследованиям, 6-месячный курс терапии данным препаратом улучшал метаболический профиль, но не оказывал влияния на гистологическую картину печени [5].

Достаточно эффективным препаратом, который применяется при НАЖБП, тормозит прогрессирование заболевания и обладает антифибротическим действием, является стандартизированный силимарин — Легалон. Легалон — лекарственное средство из растительного сырья. Активная субстанция выделена из плодов и млечного сока расторопши пятнистой (чертополох молоч-

ный). Расторопша в течение тысячелетий использовалась как лекарственное средство, и только в 1968 г. в Мюнхенском институте фармацевтики был расшифрован биохимический состав расторопши пятнистой. Главным составляющим компонентом лекарственного растения расторопша являются флавоноиды с гепатопротекторными свойствами: силибинин, силидианин, силикристин (общее название смеси этих соединений — силимарин). Экстракт силимарина водорастворим и плохо всасывается в кишечнике. Для повышения биодоступности активного вещества лекарственного препарата Легалон используется запатентованный процесс совместной преципитации, при котором

Таблица 3

Основные типы острых лекарственных поражений печени [12]

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	> 2	Норма	Высокое (> 5)
Холестатический	Норма	> 2	Низкое (< 2)
Смешанный	> 2	> 2	2-5

• В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей, в среднем, в течение двух недель;
 • при холестатическом или смешанном типе поражения положительная динамика может отсутствовать в течение 4 недель;
 • биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т. д.).

биодоступность эталонного силимарина повышается до 85% (биодоступность других силимаринов не более 20%). Во всех странах действует международный патент на галеновую форму стандартизированного силимарина, увеличивающую всасывание активного вещества.

Доказано, что эффективность и безопасность силимарина зависит от соотношения флаволигнанов в лекарственном препарате и дозы силибинина. Отличие состава приводит к изменению в фармакинетике и, следовательно, клинической эффективности при лечении заболеваний печени различной этиологии.

Анализ силимаринсодержащих лекарственных препаратов (профиль высокоэффективной жидкостной хроматографии) установил, что по общему содержанию биологически активных веществ (флаволигнанов) первое место занимает Легалон, а последнее — Карсил, который содержит флавонолигнанов в 5 раз меньше, чем Легалон.

В составе препарата Легалон, по сравнению с другими препаратами, более высокое содержание силикрестина и силибинина [15].

Силибинин является основным фармакологически активным веществом. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили уточнить механизм действия и клиническую эффективность силимарина при острых и хронических заболеваниях печени. В результате установлено, что эталонный силибинин (Легалон) обладает антифибротической, антиоксидантной, антиоксидантной, цитопротекторной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, противоопухолевой активностью (табл. 2) [10, 11].

Легалон рекомендован для лечения токсических и лекарственных поражений печени.

В Западной Европе на острый лекарственный гепатит приходится 15–20% молниеносных гепатитов, в Японии — 10%, в России — 5%. В этиологическом плане на первом месте находятся противотуберкулезные и антибактериальные средства, затем нестероидные противовоспалительные препараты, лекарства, регулирующие функции нервной системы, гормональные, цитостатические, гипотензивные, антиаритмические препараты.

Патологический процесс начинается при действии гепатотоксикантов — стеатоз, некроз, холестаз, фиброз (цирроз). Лекарственное вещество при биотрансформации недостаточно теряет свою токсичность и/или в процессе метаболизма исходно нетоксичного соединения возникают промежуточные или конечные гепатотоксичные метаболиты. Болезнь возникает при передозировке лекарств, дефиците субстратов конъюгации, коферментов и ферментов, необходимых для детоксикации. При этом токсическое вещество может непосредственно воздействовать на структуру гепатоцита (например, токсический метаболит парацетамола — N-ацетил-p-бензохинон) и/или оказывать опосредованное влияние на специфические метаболиче-

ские реакции (например, торможение синтеза белка при применении цитостатических антибиотиков). Классическим препаратом с облитеративным гепатотоксическим действием является парацетамол. С другой стороны, поражение печени может быть вызвано генетически детерминированными особенностями метаболизма или повышенной восприимчивостью организма к лекарственному веществу, который не является гепатотоксикантом. Этот вид патологии не воспроизводится в эксперименте и не носит дозозависимый характер [12].

У детей наиболее часто наблюдаются поражения печени по типу острого гепатита (приблизительно в 80% случаев). Хроническое лекарственное поражение печени может быть самостоятельным заболеванием, но чаще развивается как исход острого гепатотоксического патологического процесса (при длительном поступлении лекарств). Тяжесть течения лекарственно-индуцированных заболеваний печени варьирует от бессимптомного повышения трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности. У детей чаще наблюдается бессимптомное повышение трансаминаз. Реже, при серьезных поражениях печени, может наблюдаться желтуха, кожный зуд, «печеночные знаки», кровоточивость, увеличение печени и болезненность при ее пальпации. При иммуноопосредованном поражении могут наблюдаться миалгии и артралгии, конъюнктивит, ринит, кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка. Лекарственные поражения печени могут возникать уже через 48 часов на фоне приема препаратов. В некоторых случаях заболевание может проявиться через несколько недель или месяцев. Некоторые лекарственные реакции транзиторные и разрешаются самопроизвольно.

В зависимости от степени повышения уровней АЛТ и ЩФ острое повреждение печени классифицируют как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное, сочетающее признаки холестаза и цитолиза (табл. 3).

В детском возрасте чаще встречается гепатоцеллюлярный тип повреждения (в 2/3 случаях).

Повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом ранней диагностики лекарственного гепатита. При митохондриальных гепатоцитопатиях может повышаться и активность аспартатамино-трансферазы (АСТ). При коэффициенте де Ритиса (АСТ/АЛТ) меньше 1 повышение трансаминаз трактуется как воспалительный тип ответа, больше 1 — как некротический тип.

Особенностью холестатических форм лекарственного поражения печени является нередкое отсутствие гипертрансаминаземии. При этом развиваются желтуха и зуд кожи, но общее самочувствие, как правило, не страдает.

Обычно для профилактики и лечения лекарственного гепатита применяются гепатопротекторы. Учитывая механизмы действия, Легалон является препаратом выбора при лекарственном гепатите.

В педиатрии используется следующая схема подбора дозы Легалона: стандартизированный силимарин — 5 мг/кг/сут (3 раза в день с едой, водой). Детям до 40 кг — 70 мг/сут (1 капсула Легалона по 70 мг) в сутки; 41–60 кг — 240 мг/сут (2 капсулы Легалона по 70 мг в сут); 61–70 кг — 320 мг/сут (3 капсулы Легалона по 70 мг в сут) [14].

Клиническое наблюдение

В отделении гастроэнтерологии МНИИ педиатрии и детской хирургии наблюдались дети с НАЖБП — 9 детей (6 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 11 до 15 лет. При поступлении у 4 детей (44%) отмечались периодические боли в животе, у 3 (33%) — изжога, у 5 (56%) — отрыжка. Ожирение наблюдалось у 7 детей (78%). При этом средний индекс массы тела (ИМТ) в данной группе детей равнялся $97,5 \pm 1,2$ перцентиле.

Все дети были тщательно обследованы с целью уточнения характера поражения печени. В результате обследования у 7 детей был выявлен стеатогепатит, у двоих детей наблюдался стеатогепатоз

Оригинальный усовершенствованный

силимарин + селективное

действие на гепатоциты + *АНТИТОКСИЧЕСКИЕ*

СВОЙСТВА + **препятствует**

фиброзированию ткани +

предотвращает развитие жирового гепатоза +

останавливает прогрессирование

заболеваний печени + доказательства

эффективности в многочисленных РКИ +

одобрен FDA



В России идет регистрация инъекционной формы ЛЕГАЛОН®SIL – силибина дигидросукцинат 350 мл во фл., №4

Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

Регистрационное удостоверение П №011358/01 от 26.06.2009 и П №011359/02 от 24.06.2009

117198, г. Москва, Ленинский пр-кт, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 933-67-94

www.rottaparm-madaus.ru

на фоне гиперлипидемии. При этом у всех детей со стеатогепатитом наблюдалось повышение уровня АЛТ в крови ($105 \pm 19,5$ Ед/л) и только у 5 (71%) наблюдалось повышение уровня АСТ ($75,2 \pm 11,4$ Ед/л). У 4 (57%) детей наблюдалось повышение ЩФ и у 1 (14%) — повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в пределах 1,5 норм. Уровень общего билирубина был незначительно повышен у 3 детей (43%).

У одного ребенка со стеатогепатозом наблюдалось повышение уровня холестерина в крови, у второго — повышение холестерина и триглицеридов. При ультразвуковом исследовании у всех детей выявлялись признаки стеатоза — дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени, нечеткость сосудистого рисунка. При этом у 5 (56%) из них была гепатомегалия.

Всем детям была назначена диетотерапия и Легалон в возрастной дозировке от 5 до 10 мг/кг/сут (1–3 капсулы в сут) на 1,5 месяца. В качестве критериев эффективности рассматривалась динамика клинических (улучшение общего состояния, уменьшение диспепсических расстройств, размеров печени), биохимических (нормализация уровней АЛТ, АСТ, ГГТП) и ультразвуковых (уменьшение размеров печени, улучшение эхоструктуры) показателей.

При обследовании пациентов через 1,5 месяца боли в животе сохранялись у 2 детей (22%), изжога — у 1 ребенка (11%), отрыжка — у 2 детей (22%). Масса тела несколько снизилась у 4 детей (57%) с ожирением, у 3 детей (43%) — масса тела не изменилась. При этом средний ИМТ в данной группе детей составил $96,6 \pm 1,0$ перцентилей. При исследовании биохимических показателей выявлялось достоверное снижение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ — $51,1 \pm 18,2$ Ед/л, АСТ — $43,5 \pm 6,6$ Ед/л). При этом у 5 детей (56%) уровень АЛТ нормализовался, а у 2 (22%) снизился. Уровень АСТ нормализовался у 3 детей (33%) и у 2 (22%) — снизился. Уровень ГГТП после лечения был нормальным у всех детей. ЩФ снизилась до нормальных показателей у 2 детей, билирубин — у одного ребенка. У остальных детей данные показатели (ЩФ и билирубин) существенно не менялись.

Что касается детей с гиперлипидемией, у одного пациента после лечения нормализовался уровень холестерина, у второго — уровень триглицеридов.

Более того, на фоне лечения Легалоном наблюдалась положительная динамика ультразвуковой картины в виде уменьшения размеров печени у 3 детей из 5 (60%), а у 5 детей из 9 (56%) — выявлялось улучшение ее эхогенности.

Таким образом, Легалон является эффективным гепатопротекторным препаратом, который способствует достоверному уменьшению трансаминаз в крови и улучшению ультразвуковой картины печени у детей с НАЖБП.

В связи с выраженной положительной динамикой терапия, включающая диету и Легалон, была продолжена еще на 3 месяца с назначением последующего контрольного исследования крови и проведения УЗИ брюшной полости.

Также в нашем отделении наблюдались 4 детей с лекарственным гепатитом, трое из них получали длительную противосудорожную терапию и один ребенок получал парацетамол в течение трех дней, затем ему была назначена антибактериальная терапия на 10 дней. На фоне терапии у детей отмечалось бессимптомное повышение трансаминаз в крови. При этом у всех четверых наблюдалось повышение уровня АЛТ в крови ($104,3 \pm 14,1$ Ед/л), у двоих — повышение АСТ ($87,5 \pm 11,5$ Ед/л). Остальные показатели были в норме.

В связи с этим всем детям на фоне основного лечения был назначен Легалон в качестве гепатопротекторного средства в возрастной дозировке 5 мг/кг/сут.

У ребенка, получавшего парацетамол и антибактериальную терапию, повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ) было обнаружено на второй день антибактериальной терапии (лекарственный гепатит мог

быть связан и с приемом парацетамола, и с приемом антибактериальной терапии), и в тот же день была назначена гепатопротекторная терапия препаратом Легалон. Через 2 недели (через неделю после окончания приема антибиотика) при повторном исследовании биохимического анализа уровень трансаминаз в крови был в норме. Легалон способствовал более быстрому восстановлению функции печени.

Что касается детей, получавших противосудорожную терапию, то через месяц на фоне приема Легалона уровень трансаминаз полностью нормализовался. С профилактической целью данные дети продолжали получать Легалон на фоне противосудорожной терапии и после нормализации показателей.

Таким образом, стандартизированный силимарин (Легалон) является рациональным гепатопротекторным препаратом, который рекомендуют применять детям с различными заболеваниями печени с профилактической и с лечебной целью. Продолжительность терапии зависит от тяжести заболевания и проводится от месяца и более. ■

Литература

1. *Tominaga K., Kurata J. H., Chen Y. K.* et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey // *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2002–2009.
2. *Schwimmer J. B., Deutsch R. K., Kahen T.* et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics.* 2006; 118: 1388–1393.
3. *Arslan N. B., Buyukgebiz B., Ozturk Y.* et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia // *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 23–27.
4. *Paul Angulo.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *N Engl J Med.* 2002; 346: 1221–1231.
5. *Каганов Б. С.* Детская гепатология. М.: Издательство «Династия», 2009. 576 с.
6. *Burt A. D., Mutton A., Day C. P.* Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin Disgn Pathol.* 1998; 15: 246–258.
7. *Hassink S. G.* A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity. Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 114–129.
8. *Pinto H. C., Baptista A., Camilo M. E., Valente A., Saragoca A., de Moura M. C.* Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 172–179.
9. *Perrie E., Pardee B. S., Joel E. Lavine, Jeffrey B. Schwimmer.* Diagnosis and Treatment of Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis and the Implications for Bariatric Surgery. *Seminars in Pediatric Surgery.* Volume 18, Issue 3, Pages 144–151, August 2009.
10. *Saller R., Meier R., Brignoli R.* The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs.* 2001; 61: 2035–2063.
11. *Буторова Л. И., Цибизова Т. А., Калинин А. В.* Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 5. С. 69–75.
12. *Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф.* Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2010. 64 с.
13. *DeLeve L. D., Kaplowitz N.* Mechanisms of drug-induced liver disease // *Gastroenterol Clin N Am.* 1995; 24: 787–810.
14. *Ladas E. J., Kroll D. J., Oberlies N. H.* et al. A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) // *Cancer.* 2010, Jan 15; 116 (2): 506–513.
15. *Матвеев А. В., Коняева Е. И., Курченко В. П., Щекатихина А. С.* Гепатопротективные свойства силимарина // *Клиническая фармакология.* 2011, № 2.

Повышение эффективности терапии пациентов с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами

Е. А. Чихачева*

П. В. Селиверстов*, кандидат медицинских наук

Н. П. Ерофеев**, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Добрица*, доктор медицинских наук, профессор

В. Г. Радченко*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ,

** ГБОУ ВПО СПбГУ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: бутират, печень, толстая кишка, микробиота, детоксикация, избыточный бактериальный рост, пребиотики.

В настоящее время известно, что на состояние микробиоценоза кишечника влияют различные факторы, среди которых заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические заболевания печени (ХЗП) [4, 8, 9, 12].

Самым представительным и сложным в организме человека является кишечный микробиоценоз. В его состав входят представители 17 семейств, 45 родов и свыше 1500 видов микроорганизмов, а некоторые исследователи сообщают о 150 000 видов. Бактерии содержатся в количестве 10^{12} КОЕ на 1 г содержимого толстой кишки. При этом общее количество микробных тел достигает 10^{14} – 10^{15} . Важно, что число анаэробных микроорганизмов в 100–1000 раз превышает число аэробных. Анаэробные микроорганизмы в процессе своего метаболизма образуют большое количество разнообразных органических кислот, в первую очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) или летучие жирные кислоты (ЛЖК) [3, 8, 9, 12].

Эти ЛЖК (уксусная, пропионовая, масляная) являются важнейшими регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. КЦЖК — монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода образуются в результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки, а также углеводного, липидного метаболизма в печени и других тканях (рис. 1, 2). В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [16]. Пропионовая кислота транспортируется в печень и включается в процесс гликонеогенеза, а уксусная поступает в ткани в качестве энергетического субстрата. Основная функция масляной кислоты — снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их основных функций. Существуют два физиологических пути поставки энергетических субстратов для колоноцита: 30% энергетических нужд обеспечивается через системную циркуляцию



Рис. 1. Происхождение и путь КЦЖК в желудочно-кишечном тракте человека

глюкозы, 70% энергетической потребности удовлетворяется КЦЖК, главным образом бутиратом. На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты не исчерпывается ее ролью как энергетического источника для колоноцитов, а заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике [1]. Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция pH внутрикишечного содержимого и обеспечивается колонизационная резистентность. Кроме того, КЦЖК принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [18]. Доказана их роль в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов гли-



Рис. 2. Схема образования короткоцепочечных жирных кислот

конеогенеза, поддержании ионного и газового обменов, активации местного и системного иммунитета и многом другом [5]. Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами.

В макроорганизме КЦЖК находятся как в адгезированном к поверхностям состоянии, так и в виде свободных кислот. Исследование антагонизма в отношении кишечных бактерий показало, что рост 14 из 15 исследованных видов микроорганизмов ингибировался исключительно за счет эффекта ЛЖК. Для проявления антимикробного действия этих кислот определяющим моментом являлось pH смеси, поскольку при нейтральной реакции происходила диссоциация кислот и снятие их антимикробного действия, в то время как в присутствии масляной кислоты при pH 6,0 происходила быстрая гибель сальмонелл. Помимо масляной антимикробным действием в отношении аэробных бактерий обладают также пропионовая, уксусная, молочная и другие органические кислоты, образующиеся в процессе анаэробного метаболизма. Антимикробный эффект ЛЖК более выражен в отношении псевдомонад, чем грамотрицательных энтеробактерий; отмечена четкая корреляция концентрации ЛЖК в кишечном содержимом с численностью популяций клебсиелл, протеев и других потенциально патогенных энтеробактерий [9, 10, 12].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта выполняет ряд метаболических функций, среди которых особая роль отводится поддержанию колонизационной резистентности. Нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь печени, так как после всасывания в кишечнике всего ферментированного многообразия антигенов, гаптогенов, питательных и биологически активных веществ поступает именно в печень. При манифестации патологии какого-либо органа трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические нарушения объединяются в единый дисметаболический процесс [14, 15].

Кратковременные изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта называют дисбактериальными реакциями, а стойкие — дисбиозом или дисбактериозом, хотя более правильно (и это согласуется с мировой практикой зарубежных исследователей) такие изменения эндоэкологии человека называть нарушениями микробиоценозов слизистых желудочно-кишечного тракта с клиническими или другими симптомами проявлений или без них.

У больных хроническими заболеваниями печени нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко прямо связывают с выраженностью изменений микробиоценологии кишечника [2, 4, 12, 19]. Кишечная микрофлора

и печень являются основными системами, при взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы [6, 7]. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Вследствие этого гепатозентральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения приписать к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. Обсеменение кишечника условно-патогенной и патогенной флорой у больных хроническими заболеваниями печени ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатозентральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Иными словами, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотягивающее поражение как кишечника, так и печени. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и в конечном итоге к нарушениям функционирования внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений развития внутренней микробной дисгармонии.

Сложность патогенеза, этапное включение отдельных патологических факторов при развитии того или иного клинко-лабораторного синдрома заболевания, разнонаправленные изменения со стороны углеводного, липидного, белкового обмена организма человека, роли иммунной системы существенно затрудняют диагностику и адекватную фармакологическую коррекцию ХЗП. Несмотря на достижения в изучении этиологии и патогенеза ХЗП, вопросы их лечения на современном этапе окончательно не решены. При этом клинические проявления дисбиоза кишечника выявляются у большинства больных с патологией гепатобилиарной системы, причем тяжесть течения ХЗП не всегда коррелирует с выраженностью нарушений микробиоценологии кишечника [8, 9, 12].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с нарушениями микробиоценозов кишечника, включают в себя как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют экзогенные факторы риска — избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и эндогенные — повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, который усиливается при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, накопление в гепатоцитах триглицеридов, относительный или абсолютный дефицит апопротеинов В, компонентов комплемента C1–C3. Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена: повышением продукции провоспалительного цитокина ФНО-альфа жировой тканью, увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активирует цитохром P450–2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет наличие избыточного бактериального роста

Таблица 1

Биохимические показатели до лечения и через 1 месяц

Показатели	Основная группа, n = 22		p	Группа сравнения, n = 10		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Общий белок	73,0 ± 3,0	76,0 ± 5,1	p > 0,05	70,3 ± 3,1	72,1 ± 4,0	p > 0,05
АЛТ	97,6 ± 12,0	47,2 ± 14,1	p < 0,05	88,3 ± 9,2	73,4 ± 11,2	p > 0,05
АСТ	86,4 ± 15,3	49,1 ± 12,2	p < 0,05	76,0 ± 7,7	61,3 ± 9,8	p > 0,05
Билирубин	26,4 ± 2,1	17,1 ± 8,4	p < 0,05	36,5 ± 5,3	22,0 ± 4,4	p > 0,05
Гамма-глутамилтранспептидаза	47,5 ± 3,0	34 ± 7,1	p < 0,05	49,8 ± 10,1	41,2 ± 12,8	p > 0,05
ЩФ	162,2 ± 18,1	147,3 ± 15,0	p < 0,05	169,4 ± 24,3	154,6 ± 21,2	p > 0,05
Холестерин	6,1 ± 0,1	5,4 ± 0,4	p < 0,05	6,2 ± 0,4	5,8 ± 0,3	p > 0,05
Протромбин	95 ± 4,7	97 ± 3,4	p < 0,05	92 ± 5,3	96 ± 4,2	p < 0,05

в кишечнике [10, 12, 13]. Так, по результатам водородного дыхательного теста у 50–75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных неалкогольным стеатогепатитом с исходом в цирроз печени.

Терапия дефицита КЦЖК при хронических заболеваниях печени

Изменение микрофлоры кишечника при хронических заболеваниях печени сопровождается нарушением процессов ферментации КЦЖК, что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете. В частности, недостаток масляной кислоты приводит к структурным и функциональным изменениям на уровне колоноцита и организма в целом. В связи с этим разработан ряд лечебных мероприятий по коррекции дефицита жирных кислот с короткой цепью: назначение препаратов пробиотической группы или применение препаратов пробиотической группы.

Пробиотики в своем составе содержат микроорганизмы, участвующие в синтезе КЦЖК. Монотерапия пробиотиками в лечебной практике имеет ряд недостатков. Пробиотики не всегда могут быстро обеспечить восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза; инактивируются под действием желудочного сока, желчи, ферментов; могут воздействовать лишь на отдельные микробиоценозы; часто имеют невысокую исходную концентрацию микроорганизмов в назначаемых препаратах из-за нарушения условий их хранения. Наряду с пробиотиками и для потенцирования их активности используются для коррекции дефицита КЦЖК и пребиотики. Пребиотики способны при правильном назначении селективно стимулировать рост и/или размножение, а также метаболическую активность одного вида или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры хозяина.

Пребиотическим эффектом обладают: пищевые волокна (Мукофальк); полисахариды (инулин, пектины, декстрин); олигосахариды (лактитол, лактулоза, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота); экстракты различных водорослей и пребиотические комплексы (Флоролакт).

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В толстой кишке пребиотики служат дополнительным «топливом» для интенсификации естественных процессов ферментации, кото-

рые были нарушены в результате заболевания. Образовавшиеся в результате этого летучие жирные кислоты: масляная, уксусная и пропионовая оказывают положительные клинические эффекты, которые описаны выше. Пребиотики, в отличие от пробиотиков, не изменяют свою активность при воздействии агрессивных сред пищеварительной системы, селективно стимулируют рост собственной эндогенной микрофлоры и являются лечебным энергетическим субстратом для нарушенной заболеванием собственной микрофлоры хозяина [11].

Пребиотики по лечебным воздействиям обеспечивают более стойкий клинко-бактериологический эффект. Иными словами, про- и пребиотики как лечебные препараты не до конца компенсируют нарушенные патологией звенья ферментативных процессов синтеза КЦЖК, а значит, и их терапевтические эффекты.

В России с 2011 года зарегистрирован и широко применяется для лечения ряда заболеваний ЖКТ препарат Закофальк. В его состав входит масляная кислота и инулин в дозе по 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX.

Масляная кислота в норме образуется в толстой кишке в результате расщепления нормальной микрофлорой кишки неперевариваемых углеводов, поступающих вместе с пищей. Основная функция масляной кислоты — снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их в здоровом функциональном состоянии.

Инулин является растворимым пищевым волокном, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулирует рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

Нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова было проведено исследование Закофалька. Обследовано 32 пациента, средний возраст которых составил 58,24 ± 10,8 года. Основную группу (ОГ) составили 22 пациента, дополнительно получающие Закофальк с целью коррекции микрофлоры кишечника. Группу сравнения (ГС) составили 10 пациентов с ХЗП. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса. Распределение больных в зависимости от нозологии: 16 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатогепатита (50%), с перекрестным синдромом (ПС) (первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит) 4 пациента (12,5%), с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) — 4 пациента (12,5%), хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — 6 пациентов (18,8%), криптогенным гепатитом (КГ) — 2 пациента (6,2%).

Пациентам обеих групп назначался двухнедельный курс инфузионной терапии, включающей глюкозу 5% раствор, — ежедневно

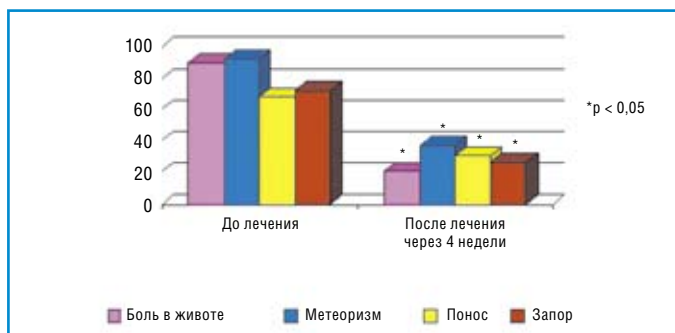


Рис. 3. Изменение клинических симптомов на фоне терапии Закофальком

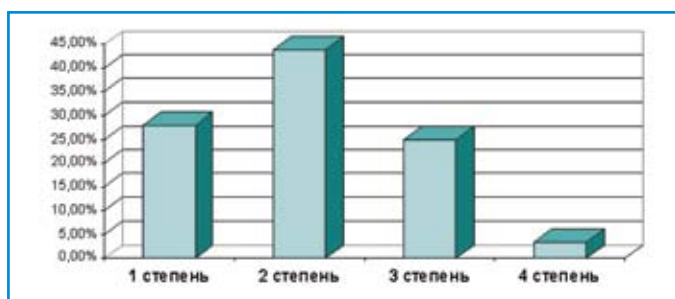


Рис. 4. Частота встречаемости и степени дисбиоза толстой кишки у пациентов хроническими заболеваниями печени

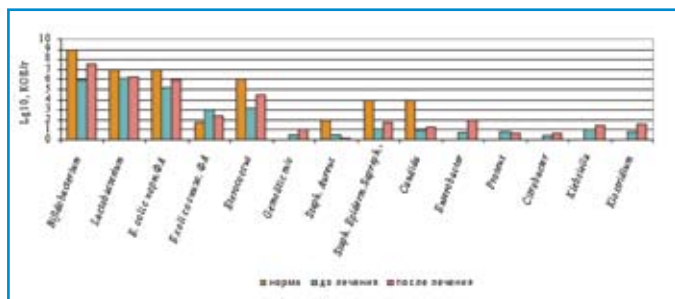


Рис. 5. Количественные и качественные показатели состава микрофлоры на фоне терапии

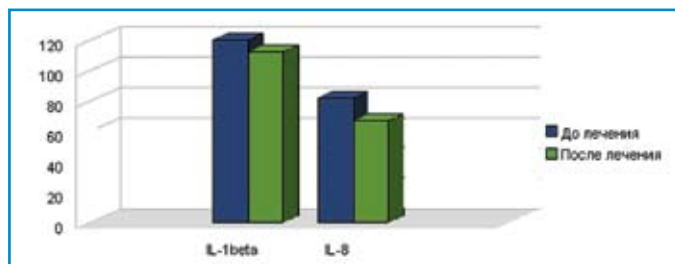


Рис. 6. Показатели динамики в сыворотке IL-1-бета, IL-8 до и после проводимой терапии

внутривенно капельно — 500,0, тиамин бромид (витамин B1) 3% раствор — ежедневно внутримышечно — 2,0, пиридоксин гидрохлорид (витамин B6) 5% раствор — ежедневно внутримышечно — 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин C) 5% раствор — ежедневно внутривенно струйно — 5,0. Внутрь назначался гепатопротектор, по стандартной схеме в течение 4 недель.

Пациенты основной группы помимо традиционной терапии дополнительно получали Закофальк по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в течение 1 месяца.

Для оценки эффективности изучалась динамика жалоб, объективного статуса пациентов, биохимических и клинических анализов

крови, уровень нарушенного сознания (тест связи чисел (ТСЧ)), качество жизни, исследования кишечного микробиоценоза, уровень фекального кальпротектина.

Полученные результаты

До лечения все пациенты (100%) предъявляли жалобы на астеновегетативный синдром, нарушение стула, боли в животе, в области пупка или по ходу толстой кишки, которые имели тянущий, ноющий характер, реже — схваткообразный или колющий. Из них у 19 пациентов (59,3%) до лечения отмечалась склонность к запорам — стул 4–5 раз в неделю; у 8 пациентов (25%) — отмечались эпизоды непоследовательной диареи — стул 1–2 раза в сутки. У 5 пациентов (16,7%) отмечалось чередование поносов и запоров. Практически все пациенты (97,7%) отмечали вздутие живота, метеоризм, урчание.

Установлено, что через 5–7 дней от начала приема Закофалька отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение астенического синдрома и диспепсического синдрома, купирование либо смягчение метеоризма, нормализация частоты и регулярности стула отмечена у 13 (72%) больных. Однако у 3 пациентов отмечалась медленная нормализация нарушения стула, в связи с чем нами было рекомендовано увеличение дозы Закофалька до 4–6 таблеток в сутки. В результате чего у всех больных основной группы через 2 недели от начала терапии отмечалось улучшение процесса дефекации — появление более мягкого стула, уменьшение натуживания при дефекации у лиц со склонностью к констипации и уменьшение частоты эпизодов диареи у пациентов со склонностью к послаблениям. Боли в животе регрессировали у 19 пациентов (59%), у остальных значительно уменьшилась их интенсивность и частота. Ощущение вздутия полностью прошло у 15 (47%) больных, у 7 (22%) пациентов интенсивность вздутия уменьшилась (рис. 3).

В группе сравнения в процессе лечения интенсивность болей в животе уменьшалась у 7 пациентов (22%), вздутие живота сохранялось у 4 (12,5%), нормализация стула отмечалась у 1 пациента (3,1%).

1. Динамика показателей крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

Через 1 месяц на фоне приема Закофалька у больных ХЗП отмечалось более выраженное снижение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержания билирубина и холестерина, по сравнению с контрольной группой. Тогда как выраженных изменений уровня общего белка при приеме Закофалька не наблюдалось. В группе контроля достоверных различий не было получено практически ни по одному показателю (табл.).

2. Динамика количественных и качественных изменений состава микрофлоры у пациентов с хроническими заболеваниями печени до и после проведения терапии Закофальком

Бактериологическое исследование испражнений на дисбиоз проводилось до лечения и повторно всем пациентам на 31-й день лечения.

Было установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза (КМ) выявлялись у всех обследованных. При этом дисбиоз 1-й степени — у 9 человек (28%), 2-й степени — у 14 человек (43,8%), 3-й степени — у 8 человек (25%), 4-й степени — у 1 человека (3,2%) (рис. 4).

До лечения у пациентов основной группы отмечалось снижение количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью) и рост представителей условно-патогенной флоры (*Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, стафилококки, грибы рода *Candida*), после проведенного лечения это соотношение изменилось — отмечалась положительная динамика.

Наблюдалось снижение степени дисбиоза у 20 человек (62,5%), повышение количества бифидо-, лактобактерий и общего количества кишечной палочки, снижение лактозонегативной кишечной палочки у всех пациентов основной группы. Также отмечалась тенденция к уменьшению количества условно-патогенных штаммов (*Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*). Пост стафилококка и грибов рода *Candida* отсутствовал (рис. 5).

У пациентов группы сравнения картина была несколько иной — как и в основной группе до лечения, отмечалось снижение представителей нормальной микрофлоры толстой кишки и рост условно-патогенной, но после проведенного лечения уровень показателей количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки практически не изменился. Отмечалась тенденция к увеличению количества условно-патогенных штаммов.

3. Динамика иммунологических показателей у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

Выявлено положительное влияние на состояние иммунного статуса у 82% больных, получавших Закофальк в течение 1 месяца. Отмечена тенденция к снижению содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов IL-1-бета, IL-8 и незначительное увеличение противовоспалительного цитокина IL-4, IL-10 (рис. 6).

Кроме того, отмечается снижение показателей IL-1-альфа, IL-6, IL-8, ФНО-альфа в спонтанной, индуцированной продукции и содержание в сыворотке (рис. 7).

4. Динамика печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

На фоне приема Закофалька у больных ХЗП отмечалось более выраженное снижение проявлений печеночной энцефалопатии (ПЭ). Так, время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность у всех больных основной группы (ОГ) уменьшилось: ТСЧ от 51 ± 4 сек до 37 ± 2 сек ($p < 0,01$). Тогда как в группе сравнения (ГС) ($p > 0,05$) ТСЧ с 57 ± 4 сек до 47 ± 3 сек. При этом у пациентов в ОГ отмечалась достоверная корреляция ТСЧ и количества лактозонегативной кишечной палочки и грибов рода *Candida* $r = 0,7$ ($p < 0,05$). На фоне дополнительной терапии Закофальком уменьшение проявления ПЭ через 4 недели диагностировано у 12 (67%) человек, тогда как в ГС — у 4 (40%) человек. Результаты психометрического обследования представлены на рис. 8.

5. Динамика показателей качества жизни на фоне приема Закофалька

До лечения у 100% пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. Анализ данных представлен на рис. 9 и показал улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

6. Динамика уровня фекального кальпротектина на фоне приема Закофалька

Фекальный кальпротектин является одним из биомаркеров «фекального воспаления», поскольку он наиболее стабилен и медленно разлагается протеазами микроорганизмов, что позволяет исследовать его концентрацию в кале. Кальпротектин — продукт нейтрофильных гранулоцитов, обладающий противомикробными и антипролиферативными свойствами. При желудочно-кишечном иммунном ответе с участием нейтрофилов, кальпротек-

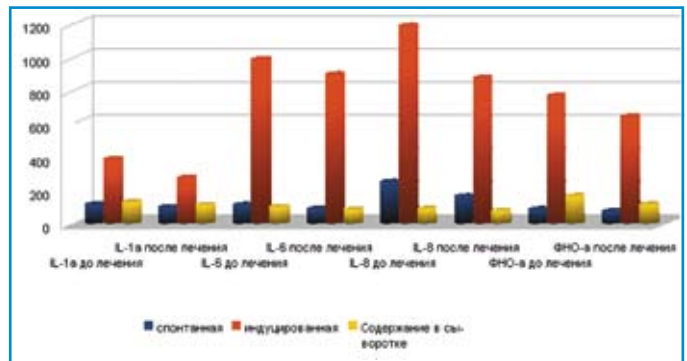


Рис. 7. Показатели динамики IL-1-альфа, IL-6, IL-8, ФНО-альфа до и после проводимой терапии

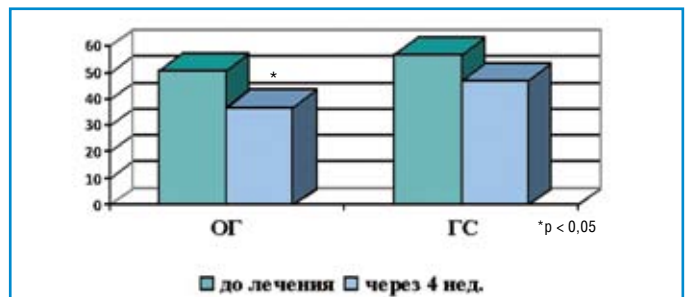


Рис. 8. Показатели теста связи чисел у пациентов с хроническими заболеваниями печени

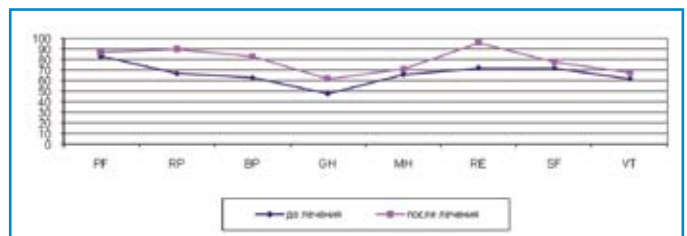


Рис. 9. Изменение показателей качества жизни у больных на фоне терапии Закофальком

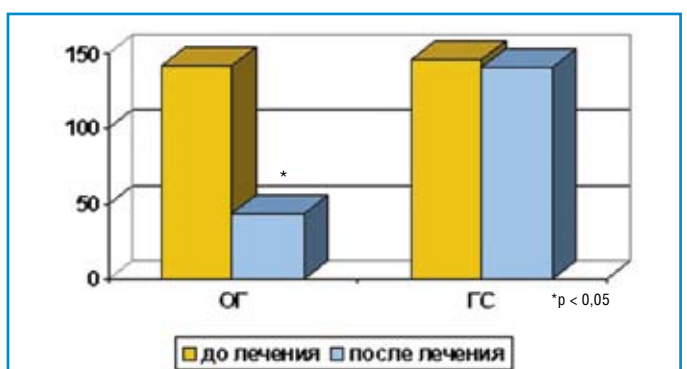


Рис. 10. Уровень фекального кальпротектина у больных с дисбиозом кишечника на фоне терапии Закофальком

тин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [17]. В результате прямое обнаружение кальпротектина в фекалиях отражает степень воспалительного иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте, а его концентрация позволяет дифференцировать функциональную или органическую причины поражения кишечника. В норме концентрация фекального кальпротектина менее 50 мкг/г стула. Средний уровень фекального кальпротектина в начале исследования не имел

достоверных различий у пациентов обеих групп и составил в первой группе $142,1 \pm 21,3$ мг/л, во второй — $146,3 \pm 27,3$ мг/л. Через 1 месяц средний уровень фекального кальпротектина в группе, получавшей Закофальк, достоверно снизился и составил $43,6 \pm 17,5$ мг/л, в контрольной группе снизился незначительно ($p > 0,05$) и достиг $141,1 \pm 32,4$ мг/л, различия между показателями групп достоверны ($p < 0,05$) (рис. 8).

Заключение и выводы

Лечение нарушения микрофлоры кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени по сей день остается сложной задачей. После проведенного исследования мы можем констатировать, что для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки, в клинической картине которых преобладают диспепсические явления, болевой синдром, вздутие живота, эффективность Закофалька является достаточно высокой. Закофальк может быть рекомендован для приема больным с нарушениями микрофлоры толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени.

Закофальк способствует нормализации микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени за счет снижения количества представителей потенциально опасных бактерий условно-патогенной микрофлоры (стафилококков, грибов рода *Candida*) и роста количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*). После проведенного лечения отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшилась интенсивность и частота болей, интенсивность вздутия живота, нормализовался стул. Улучшая микрофлору кишечника, Закофальк положительно влияет на течение хронических заболеваний печени, являясь не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом кишечника, в клинической картине которых преобладают боли, метеоризм, диспепсические проявления.

Закофальк, содержащий масляную кислоту и инулин, проявил себя как средство с многогранной клинической эффективностью. В составе комплексной терапии способствует улучшению результатов лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе печени и коррекции дисбиоза кишечника, это становится возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ. Применение Закофалька в значительной степени снижает выраженность диспепсических расстройств, улучшает кишечное пищеварение, эффективно оптимизирует состав кишечного микробиоценоза, оказывает положительное иммуномодулирующее действие, повышает качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, терапевтический потенциал Закофалька связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижается интенсивность воспалительных процессов, нормализуются основные показатели общего и местного звеньев иммунного ответа. Эти данные являются основанием для расширения клинического использования Закофалька при лечении больных с различными воспалительными заболеваниями как печени, так и кишечника.

За время наблюдения побочных эффектов или нежелательных явлений получено не было. Все пациенты отмечали хороший клинический эффект. Закофальк хорошо переносится пациентами, может назначаться длительно — в течение месяца по 1 таблетке 2 раза в день до еды. Пациентам на стадии цирроза

печени класса А, В может быть рекомендовано увеличение дозы препарата до 4–6 таблеток в сутки, с цирротической стадией класса С до 8 таблеток. ■

Литература

1. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001, № 3, с. 20–29.
2. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Добрынин В. М., Захарченко М. М., Богданов И. В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // СПб, 2003. С. 36.
3. Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб, 2012.
4. Закиров И. Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. С. 86.
5. Клеменов А. В., Мартынов В. Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана // Аллергология. 2003; (1): 23–26.
6. Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2000. С. 44.
7. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. 2004. Т. 6, № 6, с. 406–409.
8. Радченко В. Г., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб, 2010. 36 с.
9. Радченко В. Г., Суворов А. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Возможности применения синбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени. СПб, 2010. 30 с.
10. Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб, 2009. 28 с.
11. Радченко В. Г., Суворов А. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне дисбиоза толстой кишки. СПб, 2010. 40 с.
12. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2011. 23 с.
13. Чихачева Е. А., Тетерина Л. А., Селиверстов П. В., Добрица В. П., Радченко В. Г. Нарушение микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Врач. 2012, № 7, с. 34.
14. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 112–117.
15. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 141–156.
16. Husebye E., Hellstrom R., Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility // Microbiol Therapy. 1990; 20: 389–394.
17. Konikoff M. R., Denson L. A. Role of Fecal Calprotectin as a Biomarker of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Inflammation Bowel Disease, 2006. 12 (6).
18. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol mark. Influence of antibiotics // Acta Path Microbiol. 1990; 98: 967–981.
19. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // Hepatology. 1999. Vol. 31, suppl. 1. P. 9–16.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



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

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



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

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



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

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

Нейропротекторная терапия в лечении синдрома вегетативных дисфункций у детей и подростков

М. Ю. Галактионова*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Воронина*

А. Л. Рахимова**

О. И. Миронова**

*** ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,**

**** МБУЗ Городская детская больница № 8, Красноярск**

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, дети, подростки, вагоинсулярный криз, симпатикоадреналовый криз, нестабильность пульса, жалобы астеноневротического характера, нейрометаболические свойства, нейропротективные свойства, вегетативный гомеостаз, мозговое кровообращение, системное кровообращение.

За последние десятилетия характер сердечно-сосудистой патологии существенно изменился: значительно уменьшилась частота ревматических поражений сердца и бактериальных эндокардитов и увеличился удельный вес артериальной гипертензии, кардиомиопатий, нейроциркуляторных дистоний, нарушений ритма сердца и проводимости [1–6].

Нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма представляют собой одну из наиболее активно изучаемых в настоящее время проблем в кардиологии. Это связано с тем, что сердечный ритм отражает фундаментальные соотношения в функционировании не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма в целом [7–11]. Исследования отечественных и зарубежных ученых показали, что сердечный ритм в физиологических условиях — результат ритмической активности пейсмекеров синусового узла и влияния, главным образом, симпатической и парасимпатической иннервации. Одним из фундаментальных положений, необходимых для понимания динамики нервной регуляции сердечного ритма, является концепция баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), которая соотно-

Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Возраст	Основная группа (n = 123)		Контрольная группа (n = 133)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
9–11 лет	26	28	24	32
12–15 лет	30	39	37	40
Всего	56	67	61	72

сится с тем наблюдением, что в большинстве физиологических условий активация любого из этих отделов сопровождается торможением другого [12, 13]. Доказано, что синхронизация симпатической и парасимпатической ВНС обеспечивает высший уровень адаптации ритма сердца к потребностям организма и предупреждает возникновение поврежденных миокарда [14–16].

В настоящее время актуален поиск новых методов лечения синдрома вегетативных дисфункций, функциональных аритмий в детском возрасте, когда наряду с традиционными методами используются лекарственные препараты с эффективными нейрометаболическими и нейропротекторными свойствами. К таким лекарственным средствам относится отечественный препарат Кортексин, представляющий собой комплекс сбалансированных нейропептидов, витаминов и микроэлементов [17]. Это и определило

цель и задачи настоящего исследования: оценить эффективность препарата Кортексин в лечении детей и подростков с синдромом вегетативной дисфункции (СВД).

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное открытое контролируемое исследование эффективности препарата Кортексин при лечении синдрома вегетативных дисфункций в детском возрасте. В исследование были включены 256 детей с СВД (117 мальчиков и 139 девочек), находившихся на лечении в условиях круглосуточного и дневного стационаров МБУЗ «Городская детская больница № 8» г. Красноярск. Критериями включения в исследование были возраст от 9 до 15 лет, отсутствие органических и воспалительных заболеваний сердца.

При включении в исследование все дети были рандомизированы в две группы: основную

Таблица 2

Частота встречаемости жалоб у пациентов обследованных групп (%)

Жалобы	Основная группа (n = 123)		Контрольная группа (n = 133)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Головная боль	66,7	13,01*	57,1	20,3**
Головокружение	33,3	4,06*	30,8	8,3**
Вестибулопатии	23,6	6,5*	26,3	8,3
Боли в области сердца	26,8	3,25*	26,3	10,5
Ощущение перебоев в работе сердца	16,3	–	12,8	3,7
Повышенная утомляемость	33,3	6,5*	36,8	14,2
Снижение работоспособности	49,6	13,01*	42,1	16,5**
Лабильность артериального давления	82,9	13,01*	76,07	33,1
Вегетативная лабильность	66,7	16,26*	63,9	20,3
Эмоциональная лабильность	83,7	16,26*	80,4	26,3**
Синкопальные состояния	3,25	–	3,7	–
Боли в животе	45,5	33,3	42,8	36,8

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий частоты встречаемости жалоб до и после лечения у детей основной подгруппы; ** $p < 0,05$ — достоверность различий частоты встречаемости жалоб до и после лечения у детей контрольной подгруппы (согласно критерию χ^2).

и контрольную. Родителям и пациентам было предложено в качестве терапии выбрать либо традиционный подход с назначением пирacetama, либо монотерапию Кортексином. Было получено информированное согласие родителей на лечение и комплексное обследование детей.

Пациенты основных групп получали монотерапию препаратом Кортексин. Дети и подростки с СВД получали Кортексин в дозе 10 мг 1 раз в сутки внутримышечно, курс лечения составил 10 дней. В контрольных группах дети получали сочетанную терапию, включающую пирacetam. Длительность терапии составила 21 день.

Группы больных не различались по основным демографическим и клиническим показателям; длительность заболевания до включения в исследование была сопоставимой в обеих группах и составила в среднем $4,56 \pm 0,95$ года.

Распределение по возрасту и полу представлено в табл. 1.

При включении в исследование фиксировали клинические симптомы, характерные для СВД, параметры функционального состояния вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Оценка эффективности и переносимости препарата Кортексин осуществлялась после лечения и в течение трех последующих визитов через 6, 12 и 24 мес. Значительным улучшением считали положительную динамику

всех показателей, улучшением — превышение числа показателей с положительной динамикой над числом показателей с отрицательной динамикой на 1 и более или положительную динамику хотя бы одного показателя при отсутствии отрицательной динамики других. Об отсутствии эффекта свидетельствовало ухудшение — отрицательная динамика хотя бы одного показателя при отсутствии положительной динамики других или превышение числа показателей с положительной динамикой на 1 и более. При этом учитывалось мнение врача, пациента и его родителей. Переносимость лечения оценивали врач и пациент по трем градациям: хорошая, удовлетворительная и плохая. Оценка нежелательных реакций терапии осуществлялась в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

Результаты и обсуждение

Наиболее ранние энергетические и метаболические сдвиги отражаются в изменениях нейровегетативной регуляции, которые определяют характер адаптивных реакций, возможность возникновения и тяжесть течения соматических заболеваний [5].

Исходно пациенты предъявляли жалобы преимущественно астеновегетативного и невротического характера. Превалирующими жалобами явились головные боли давящего, пульсирующего характера в лобно-височных областях (61,32% пациентов); эмоциональная

лабильность, нарушения сна (81,6% детей); кардиалгии и ощущения перебоев в области сердца (41,4%). Гипергидроз ладоней, стоп, стойкий красный дермографизм, акроцианоз отмечались у 61,3% детей. Клинические проявления синдрома раздраженного кишечника (запоры, метеоризм, боли в животе) отмечались у 46,4% из общего числа обследованных подростков.

Кризисы состояния в анамнезе имели место у 162 (62,5%) обследованных лиц. Вагоинсулярный криз на момент поступления диагностирован у 11 детей основной и 9 пациентов контрольной группы. Кризы смешанного характера отмечались соответственно у 16 и 12 детей, симпатико-адреналовый криз имел место при поступлении лишь у 3 детей основной группы. В клинической картине у всех обследованных отмечались нестабильность пульса и артериального давления.

По окончании курса лечения у большинства обследованных детей обеих групп отмечались уменьшение числа и интенсивности жалоб астеноневротического характера, снижение выраженности болевого синдрома (головных болей, кардиалгий, болей в животе) (табл. 2).

При этом у 81,3% больных основной группы положительная динамика отмечалась уже к концу второй недели от начала лечения (на 10–14 день). Наиболее отчетливая положительная динамика соматического

Таблица 3

Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Показатели	Основная группа (n = 123)		Группа сравнения (n = 133)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АД 25–75%	34,1	67,5*	33,8	63,9**
АД 10–24%	5,7	2,4*	7,3	4,5
АД 76–90%	51,2	30,1*	51,8	36,1**
АД выше 90%	6,5	–	5,26	1,5**
АД ниже 10%	2,4	–	2,25	0,7

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий доли детей до и после лечения в основной подгруппе; ** $p < 0,05$ – достоверность различий доли детей до и после лечения в контрольной подгруппе (согласно критерия χ^2).

Таблица 4

Характеристика электрокардиографических показателей у детей основной группы на фоне лечения Кортексином (n = 123, M ± m)

Показатели ЭКГ	До лечения	После лечения
ЧСС (уд/мин)	79,46 ± 1,55	83,27 ± 1,89
RR (сек)	0,729 ± 0,0012	0,684 ± 0,0023
P (сек)	0,089 ± 0,0006	0,084 ± 0,0007
PQ (сек)	0,119 ± 0,0003	0,176 ± 0,0020
QRS (сек)	0,078 ± 0,0011	0,090 ± 0,0012
QT (сек)	0,358 ± 0,0230	0,322 ± 0,0212

и вегетативного статуса имела место у детей с гиперсимпатико-тоническим исходным вегетативным тонусом (ИВТ), получающих Кортексин. Улучшение психоэмоционального фона, исчезновение тревожности, значительное повышение работоспособности, концентрации внимания и нормализация сна отмечалась к 16-му дню у 89 (72,4%) пациентов основной группы, что указывало на ноотропный эффект действия препарата, тогда как аналогичная динамика вышеизложенных клинических симптомов у детей контрольной группы отмечалась на момент выписки из стационара (на 21-й день) лишь в 65 (48,8%) случаях.

На этапе объективного осмотра у детей обследованных групп достоверных различий по средней величине частоты сердечных сокращений (ЧСС) не выявлено. При этом после лечения ЧСС в подгруппе детей, получивших лечение Кортексином, достоверно уменьшилась ($p < 0,05$).

Достоверных различий между детьми по уровню систолического и диастолического артериального давления на момент поступления в стационар не наблюдалось (табл. 3).

Показатели артериального давления (АД) у подавляющего числа пациентов обеих групп к окончанию курса лечения стабилизировались и соответствовали возраст-

ным нормам. При этом до лечения повышенный уровень АД (больше 75 перцентиля) был зарегистрирован у 147 (57,4%) человек из общего числа детей, причем 15 (10,2%) из них имели показатели АД больше 90 перцентиля. Артериальная гипотензия (меньше 25 перцентиля) регистрировалась у 23 (8,9%) детей.

Необходимо отметить, что артериальная гипер- и гипотензия в 37,4% случаев стабилизировалась лучше на фоне лечения Кортексином.

Комплексный подход к оценке ВНС позволил выявить более чем у половины пациентов парасимпатическую направленность ИВТ. Изучение вегетативной реактивности у детей с СВД показало преобладание гиперсимпатико-тонической вегетативной регуляции (47,2% детей основной и 44,3% — контрольной группы), свидетельствующей о напряженности адаптационных механизмов вегетативной регуляции. У 35,2% обследованных наблюдалась асимпатико-тоническая вегетативная регуляция, указывающая на истощение компенсаторных механизмов. Симпатико-тоническая реактивность отмечалась у 28,1% пациентов и, как правило, сочеталась с повышенной эмоциональной лабильностью. Показатели вегетативной обеспеченности деятельности подростков с вегетативной дисфункцией указывали на нару-

шение функционального состояния ВНС. Так, в половине всех случаев исходно регистрировалась избыточная вегетативная обеспеченность деятельности (ВОД).

По завершении курса лечения нормализация показателей вегетативного гомеостаза отмечалась у большинства пациентов, о чем свидетельствовало изменение направленности ИВТ ($p < 0,001$) и вегетативной реактивности ($p < 0,05$). Число детей с дезадаптивными вариантами клиноорто статической пробы (КОП) значительно снизилось, что указывало на положительную динамику параметров ВОД. Так, число детей с избыточным (42,3%) ВОД и недостаточным ВОД (25,2%) после лечения Кортексином составило 25,2% и 8,94% соответственно. Число детей с нормальным вегетативным обеспечением увеличилось в 2 раза (с 40 до 81 человека).

Нормализация показателей вегетативного гомеостаза отмечалась у 87,8% детей основной и 42,8% — контрольной группы.

Положительная динамика со стороны жалоб (головная боль, вестибулопатии, утомляемость, кардиалгии, ощущение перебоев в сердце, эмоциональная лабильность) отмечалась у всех пациентов основной группы к 5–7-му дню от начала лечения Кортексином. В контрольной группе положительная динамика отмечена только к концу 14-го дня. Кризовые состояния купировались в течение первых двух суток у пациентов основной группы и на 5-й день — в контрольной (табл. 4).

Повторная госпитализация на первом году диспансерного наблюдения по поводу кризовых состояний имела место лишь у 4 пациентов основной группы, в контрольной группе в повторных курсах терапии нуждались 18 подростков. В течение второго года наблюдения за медицинской помощью обратились 27 пациентов из основной и 42 пациента контрольной группы.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с СВД составила $19,1 \pm 2,1$ дня: при этом в основной подгруппе дети проводили достоверно меньшее число койко-дней при стационарном лечении ($16,4 \pm 1,6$ дня против $20,1 \pm 2,3$ дня в контрольной подгруппе). В динамике установлено уменьшение среднего числа койко-дней, проводимых пациентами, получившими курс лечения Кортексином, при повторных госпитализациях.

Выводы

1. Показана высокая эффективность Кортексина в виде монотерапии при лечении СВД у детей и подростков.

2. Кортексин положительно воздействует на вегетативные нарушения: нормализует вегетативный гомеостаз, мозговое и системное кровообращение.
3. Кортексин характеризуется хорошей переносимостью, частота развития побочных явлений не выходит за рамки общепринятых для данной категории препаратов и может использоваться в лечении функциональных кардиопатий.
4. Положительный эффект применения Кортексина подкрепляется более коротким курсом лечения (10 дней) по сравнению с пирасетамом (21 день), что благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов. ■

Литература

1. Александров А. А., Розанов В. Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология. 1995. № 7. С. 4–8.
2. Антонова Л. К. Роль социальных факторов риска в формировании синдрома вегетативной дистонии у детей пубертатного возраста // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2003. № 6. С. 7–9.
3. Лебедькова С. Е., Капцова Г. Б., Бобкова О. П. Распространенность и структура артериальных гипертензий в популяции детей 6–15 лет // Педиатрия. 1990. № 1. С. 61–63.
4. Ковалев И. А., Попов С. В., Антонченко И. В. и др. Нарушения ритма сердца у детей: основные принципы диагностики и лечения. Под ред. И. А. Ковалева, С. В. Попова. Томск: STT, 2006. 272 с.
5. Луценко Я. В., Кантемирова М. Г., Цукерман В. С. и др. Частота встречаемости различных нарушений ритма и проводимости сердца при соматической патологии / Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. V Рос. конгр. М., 2006. С. 174.
6. Школьников М. А., Леонтьева И. В. Современная структура сердечно-сосудистых заболеваний у детей, лечение и профилактика // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1997. № 6. С. 14–20.
7. Ардашев В. Н., Ардашев А. В., Стеклов В. И. Лечение нарушений сердечного ритма. 2-е изд., исправл. и доп. М.: Медпрактика, 2005. 228 с.
8. Артюхов И. П., Галактионова М. Ю. Роль медико-социальных факторов риска в формировании нарушений ритма и проводимости сердца у детей // Сиб. мед. журн. 2006. № 2. С. 41–46.
9. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика. М., 2005. 536 с.
10. Tygesen H., Eisenhofer G., Elam M. Heart rate variability measurements correlates with sympathetic nerve activity in congestive heart ailure // Eur Heart J. 1997. Suppl. 18. P. 592.
11. Барышникова Г. А. Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях // Клинич. вестн. 1994. № 1. С. 28–31.
12. Розенштраух Л. В., Зайцев А. В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий // Кардиология. 1994. № 5. С. 47–54.
13. Malliani A., Pagani M., Furlan R. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture // Circulation. 1997. V. 96. P. 4143–4145.
14. Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1993. V. 4, № 3. P. 338–355.
15. Ferrari A. U. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate // Cardioscience. 1993. V. 4, № 1. P. 9–13.
16. Tavernier R., Jordaens L., Haerynck F. Changes in the QT interval and its adaptation to rate, assessed with continuous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias // Eur. Heart J. 1997. V. 18, № 6. P. 994–999.
17. Платонова Т. Н., Скоромец А. П., Шабалов Н. П. Кортексин — многолетнее применение в педиатрической практике. В кн.: Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб: Наука, 2005. С. 1–9.

КОРТЕКСИН®

Работу мозга —
в здоровое русло



Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломииелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомотормного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru



Рег. номер ЛС-003190/09 от 27.04.2009

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ

Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора И. М. Воронцова ФПК И ПП на 2013 год

*Зав. кафедрой д. м. н., профессор
Новик Геннадий Айзикович*

№	Наименование циклов	Слушатели	Вид обучения	Дата проведения	Продолжительность (мес)
1.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	14.01–09.02	1
2.	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	14.01–04.05	4
3.	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	14.01–04.05	4
4.	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	24.01–25.04 (прерывистый)	1
5.	Ревматология детского возраста	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	25.03–20.04	1
6.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	25.03–20.04	1
7.	Педиатрия	Педиатры	ОУ-серт	13.05–24.06	1,5
8.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	09.09–05.10	1
9.	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	09.09–28.12	4
10.	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	09.09–28.12	4
11.	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	19.09–26.12 (прерывистый)	1
12.	Ревматология	Детские кардиологи. Ревматологи	ОУ-серт	07.10–02.11	1
13.	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	18.11–14.12	1
14.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	14.01–09.02	1
15.	Нефрология	Педиатры	ПП	14.01–04.05	4
16.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	18.02–19.03	1
17.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	13.05–08.06	1
18.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	09.09–05.10	1
19.	Нефрология	Педиатры	ПП	09.09–28.12	4
20.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	07.10–02.11	1
21.	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	18.11–14.12	1

Примечание: ПП — профессиональная переподготовка; ОУ — общее усовершенствование

**Внимание! С 25.03 по 20.04 будут проведены параллельно циклы по детской кардиологии и ревматологии.
В сентябре планируется проведение школы ревматологов с участием зарубежных специалистов.
Сроки и тематика будут уточнены.**

The Practitioner
Лечащий Врач

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

Оформи подписку и получи бонус- СКИДКУ 20%
на все товары в интернет-магазине медицинской одежды

MedicalService

Чтобы принять участия в акции:

- Оформите подписку на год
- Пришлите заявку на получение скидки по e-mail: esergeeva@osp.ru

Сроки проведения акции:
с 1 ноября 2012 г. по 1 февраля 2013 г.



Подписка на журналы издательства «Открытые системы»

Хочу получать журнал с

текущего месяца

☒ 12 месяцев

☐ 6 месяцев

☒ Печатный

☐ PDF

Стоимость подписки: **1210 руб.**

Оплатить сейчас!

индекс
деньги



ROBOX

WebMoney



VISA



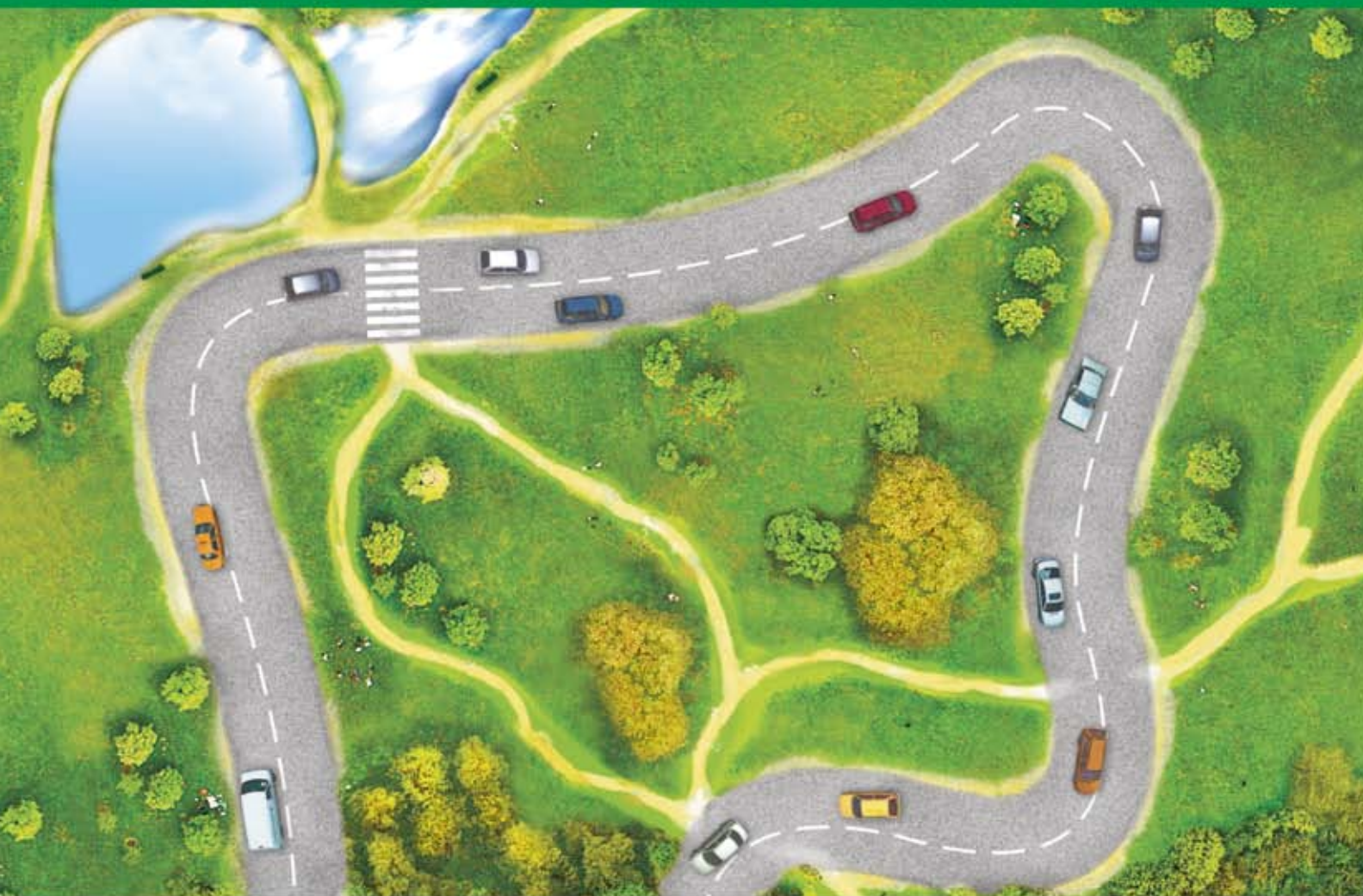
MasterCard
Worldwide

QIWI
КИВИ

Распечатать квитанцию



КИШЕЧНИК БЕЗ ПРОБОК



НОРМАЗЕ®

лактолоза

НОРМАЗЕ® — средство для нормализации микрофлоры кишечника, лечения запоров и печеночной недостаточности

- Для лечения запоров любого происхождения
- Стимулирует рост полезной микрофлоры кишечника
- Выводит токсические вещества при заболеваниях печени
- Для детей с первых дней жизни
- Не вызывает привыкания и не требует увеличения дозы



Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908;
www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

