

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 6 2013

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Аденовирусная инфекция • Суставной синдром • Остеопороз • Общность систем органов пищеварения и мочевого выделения • Ночной энурез • АГ у детей
- Развитие ребенка • Нарушения пищеварения у детей

Актуальная тема

- Разные формы диабетической нейропатии • Влияние кардиологических препаратов на течение остеопороза • Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи • Урогенитальные инфекции • Буллезный пемфигоид • Коморбидность • Острый ишемический инсульт • Опиосторхоз

Клинические исследования

- Метаболические пребиотики • Диетотерапия при пищевой аллергии у детей • Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией • Комплексная реабилитация у детей с иммунокомпрометированными состояниями • Обострения хронического тонзиллита и острого фарингита

ISSN 1560-5175



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

URIAGE

EAU THERMALE

МИНИМУМ ФИЛЬТРОВ, МАКСИМУМ ЭФФЕКТИВНОСТИ

БАРЬЕСАН

- Защита от UVA/UVB
- 0% октокрилена, 0% парабенов
- Защита от свободных радикалов
- Мощное увлажнение
- Для детей и взрослых



L'eau
de la

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».
Тел. (495) 721-3665, факс (495) 721-3667. www.afarm.ru

Лечащий Врач

№6/17.06.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 664

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 .

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications
Открыты для вас. 20 лет

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

От имени всего коллектива журнала «Лечащий Врач» поздравляю вас с профессиональным праздником — Днем медицинского работника!

Пусть все задуманное сбудется!

С уважением,

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/
А. И. Синопальников /Москва/
А. С. Скотников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Ю. Л. Солдатский /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
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

Medical Journal

Нам 15 лет

Июнь 2013, № 6

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

Новости Симпозиум



Коллоквиум



Актуальная тема

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Лечение аденовирусной инфекции у детей с применением ингаляций/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Е. В. Лукина, М. А. Маяцкая	7
Дифференциальная диагностика суставного синдрома при ювенильных артритах/ Е. С. Жолобова, С. Н. Чебышева, А. В. Мелешкина	10
Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией/ В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская	15
Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина	20
Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013)/ В. М. Студеникин	26
Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению/ Т. А. Бокова, Ю. В. Котова	30
Под стекло	34
Правильный выбор в пользу развития ребенка/ А. В. Суржик	36
Нарушения пищеварения у детей раннего возраста: возможности коррекции продуктами функционального питания/ Н. М. Богданова	38
Клиническое наблюдение сочетанных проявлений разных форм диабетической нейропатии: клинические проявления, подход к терапии нейропатической боли/ И. В. Друк, Е. А. Ряполова	43
Влияние кардиологических препаратов на течение остеопороза: миф или реальность?/ Д. В. Небиеридзе, И. Л. Федорченко, А. С. Сафарян, И. А. Скрипникова	50
Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова	54
Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов/ В. Н. Кузьмин, Г. А. Мурриева	60
Особенности течения буллезного пемфигоида у лиц пожилого возраста/ И. Б. Трофимова, М. М. Резникова, З. А. Фаттахетдинова, А. Ю. Путинцев, Е. В. Денисова, Д. Р. Мильдзихова	63
Коморбидность/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников	66
Возможности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия симвастатином у пациентов с острым ишемическим инсультом/ А. Ю. Малыгин, А. Л. Хохлов	69
Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста/ В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина	74
Молекулярные механизмы воздействия метаболитов пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, А. В. Лисица, Е. В. Гараско	79
Принципы диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста/ С. Н. Денисова, Т. Б. Сенцова, О. Ю. Моносова, М. Ю. Белицкая, С. Н. Вахрамеева	84
Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией/ Т. Г. Маланичева, Л. А. Хаертдинова	87
Применение мази Виферон® в комплексной реабилитации у детей с иммунокомпromетированными состояниями/ В. А. Калихман, Л. М. Резникова, Л. В. Зарицкая	90
Обзор эффективности применения препарата Мирамистин® при обострении хронического тонзиллита и острого фарингита/ И. М. Кириченко	92
Последипломное образование	94

Рекорд ради жизни

В Нидерландах установлен новый рекорд Книги рекордов Гиннеса на самый массовый тренинг по сердечно-легочной реанимации (СЛР) с использованием автоматических наружных дефибрилляторов (АНД). Мероприятие, объединившее 2 107 детей в возрасте от 10 до 12 лет, было организовано фондом AED4 ALL и больницей Canisius-Wilhelmina. Ожидается, что окончательное подтверждение мирового рекорда Книги рекордов Гиннеса будет получено в течение полутора месяцев.

Внезапная остановка сердца — самая частая непосредственная причина гибели людей, на ее счет приходится более половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом проведение дефибрилляции с использованием АНД в первые минуты после остановки сердца значительно повышает шансы на выживание. Предыдущий мировой рекорд Книги рекордов Гиннеса на самый массовый тренинг по СЛР с дефибрилляторами был установлен в Сингапуре в январе 2012 года. В нем приняло участие 1 708 человек.

«Мы гордимся, что наши юные участники добились своей цели и установили новый рекорд по оказанию сердечно-легочной реанимации с АНД. Важно, чтобы люди с самого раннего возраста владели навыками первой помощи, умели использовать автоматические дефибрилляторы, не пугались, став свидетелями остановки сердца, а знали, что могут предпринять меры и спасти жизнь. Мы рады, что Philips поддержал нашу инициативу и предоставил полностью безопасные и простые в использовании АНД», — подчеркнула Анна-Мари Виллемс, координатор по СЛР больницы Canisius-Wilhelmina.

В Варшаве прошла ежегодная конференция по противодействию коррупции в области производства медицинских изделий

15–17 мая в Варшаве (Польша) прошла ежегодная международная конференция International Medical Device Compliance Conference 2013, в которой приняли участие генеральные директора, топ-менеджеры, менеджеры по соблюдению нормативных требований крупнейших мировых производителей медицинских изделий, а также руководители ключевых отраслевых Ас-

социаций — американской AdvaMed и европейской Eucomed. Целый ряд мероприятий в рамках конференции был посвящен обсуждению ситуации в развивающихся странах, в том числе в Российской Федерации, которая представляет большой интерес для западных компаний. Модератором и главным спикером на этих сессиях стала исполнительный директор Ассоциации IMEDA Александра Третьякова.

Участники конференции обсудили вопросы развития законодательства в области противодействия коррупции, в частности, в области государственных закупок, а также вопросы этического ведения бизнеса и взаимодействия с представителями государственной власти. Необходимость уделять пристальное внимание данным темам является неоспоримой для всех участников рынка. На мероприятии также была поднята актуальная для российского бизнеса тема ограничений на общение с медицинским сообществом, введенных статьей № 74 ФЗ № 323 «Об охране здоровья граждан в РФ». Профессиональное сообщество видит серые зоны в сложившейся на данный момент ситуации, когда остается неопределенной ситуация с визитами представителей компаний в рекламных целях и в целях обучения медицинского персонала обращению с высокотехнологичными медицинскими изделиями.

Конференция International Medical Device Compliance Conference 2013 считается одним из ключевых международных событий для отрасли медицинских изделий, на ней ежегодно присутствуют представители международных компаний самого высокого уровня, поскольку вопросы соблюдения нормативных требований и гармонизации подходов к противодействию коррупции в разных странах являются основой цивилизованного бизнеса. Исполнительный директор Ассоциации IMEDA Александра Третьякова так прокомментировала важность темы для России: «Сегодня вопросы соблюдения нормативных требований очень актуальны для России, а мероприятия подобного уровня позволяют представителям российских офисов компаний обмениваться опытом с коллегами из Европы и США и лучше ориентироваться в практиках противодействия коррупции, применяемых в западных странах. В России масса нерешенных проблем, ключ к решению которых лежит в обмене опытом с международным сообществом, что позволит перенять лучшие примеры этического ведения бизнеса и обнаружить

серые зоны, над которыми необходимо работать в будущем».

Как улучшить российский инвестиционный климат?

Уиллиам Чарнецки, вице-президент по корпоративным связям подразделения «Международные рынки» компании «АстраЗенека», выступил на выездном заседании исполнительного комитета Консультативного совета по иностранным инвестициям, которое прошло в г. Светлогорске Калининградской области. Г-н Чарнецки представил взгляд международной биофармацевтической компании и инвестора в российскую экономику на возможности улучшения российского инвестиционного климата. По мнению «АстраЗенека», среди основных административных барьеров, сдерживающих развитие российского фармацевтического рынка, — это проблемы, связанные с защитой интеллектуальной собственности и возможным ограничением доступа на рынок лекарственных препаратов иностранного производства.

Одним из важнейших следствий интеграции России и ВТО стало вступление в силу ряда положений Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» о защите эксклюзивности данных. Гарантия защиты данных доклинических и клинических исследований оригинального препарата в течение 6 лет с момента его регистрации от неправомерного использования при регистрации воспроизведенного препарата — это серьезный дополнительный стимул для работающих в России международных фармацевтических компаний к проведению здесь исследований и разработок по созданию новых лекарственных средств. Однако, к сожалению, на данный момент в российском законодательстве до сих пор нет нормативных актов, регламентирующих практическое применение положения о защите эксклюзивности данных.

«Внедрение эффективных мер по защите интеллектуальной собственности окажет положительное влияние на развитие российского здравоохранения, поскольку они будут способствовать повышению доступности современных качественных инновационных препаратов для российских пациентов», — отмечает Уиллиам Чарнецки.

Еще одним фактором, способным существенно снизить инвестиционную привлекательность российской фармацев-



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90
лет

со дня
рождения
В.А.
Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru

тической отрасли, является инициатива Минпромторга России, предполагающая, что лекарственные препараты иностранного производства не будут допускаться к участию в государственных закупках в случае, если зарегистрировано два или более российских или белорусских аналога. По мнению Уиллиама Чарнецки, «создание дополнительных барьеров для доступа на рынок в виде запрета закупок импортных лекарственных препаратов вместо реализации стимулирующих мер для локализации производства зарубежными компаниями является серьезным негативным сигналом для международных производителей. Изменение законодательных требований в ходе начавшегося инвестиционного процесса может негативно повлиять на продолжение инвестиций и послужить причиной для отказа от инвестиций со стороны потенциальных инвесторов».

Уиллиам Чарнецки выступил в присутствии Игоря Шувалова, первого заместителя Председателя Правительства Российской Федерации, и представителей профильных министерств.

Консультативный совет по иностранным инвестициям в России (КСИИ) под председательством премьер-министра РФ Д. А. Медведева — это постоянно действующий орган, в составе которого представлены крупнейшие иностранные инвесторы, работающие на территории России, в том числе и «АстраЗенека». Задачей работы КСИИ является экспертная поддержка Правительства РФ со стороны иностранных инвесторов и разработка конкретных мер по стимулированию иностранных инвестиций и активизации инвестиционной деятельности в приоритетных отраслях и секторах российской экономики.

SHE — программа для женщин, живущих с ВИЧ

В России стартовала международная образовательная программа SHE. Она направлена на поддержку и повышение качества жизни женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

В последнее время рост заболеваемости ВИЧ среди женщин отмечается как во всем мире, так и в России. В Европейских странах 1/3 новых диагнозов ВИЧ ставятся женщинам, при этом возраст большинства пациенток с таким диагнозом составляет 20–39 лет. В России эта тенденция еще тревожнее. По данным Федерального научно-

методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом в 2004–2012 гг. 41–43% новых случаев инфицирования ВИЧ регистрируется среди женщин. Т. е. ситуация приближается к тому, что практически каждый второй диагноз ВИЧ ставится женщине. По состоянию на 31.12.2011 женщины составляют 36% от общего числа ВИЧ-инфицированных в России.

У этого явления комплексные причины — во многих странах женщины с правовой, социальной и психологической точек зрения уязвимее мужчин, они чаще подвергаются насилию, их организм в силу биологических особенностей иначе реагирует на инфекцию. Узнав о своем ВИЧ-положительном статусе, многие женщины испытывают растерянность и не знают, куда обращаться и как дальше жить. Программа SHE призвана устранить разрыв между диагнозом и получением необходимой медицинской, социальной и правовой помощи.

SHE — это комплексная интегрированная программа для женщин, живущих с ВИЧ, и врачей. Ее цель — повысить качество жизни пациенток с ВИЧ, вооружив их необходимыми и актуальными знаниями о болезни, лечении, доступных медицинских услугах и правовых возможностях, а также облегчить и сделать продуктивнее их диалог с медицинскими специалистами. Важно, что программа была разработана независимым экспертным советом SHE, состоящим из женщин, живущих с ВИЧ, и представителей врачебного сообщества, поэтому она направлена на максимально конкретное решение задач, с которыми женщины, живущие с ВИЧ, сталкиваются каждый день.

В 2011 г. образовательная программа SHE стартовала в нескольких европейских странах — Франции, Германии, Италии, Польше, Португалии, Испании и Великобритании. В этом году в рамках научно-практической конференции с международным участием «Женщина и ВИЧ» 30 мая в Санкт-Петербурге участники Европейского совета экспертов SHE объявили о старте программы в России и поделились опытом реализации программы в Германии и Великобритании.

Поддержка пациентов повышает приверженность к лечению

4 июня 2013 г. в Москве состоялся круглый стол «Почему россияне не слушают

врача, или Как повысить приверженность пациентов назначенному лечению?».

Проблема комплаентности — приверженности пациентов лечению — одна из ключевых для системы здравоохранения. Результаты различных исследований демонстрируют, что в зависимости от заболевания врачебные рекомендации выполняют лишь 30–50% пациентов. Очевидно, что последствия такого отношения к собственному здоровью могут быть трагичны. Так, по данным американских медиков, ежегодно из-за последствий низкой комплаентности погибает 125 000 пациентов с различными заболеваниями.

Эксперты выделяют следующие факторы, влияющие на комплаентность пациентов: демографические (пол, возраст, образование, доход); связанные с заболеванием (тяжесть симптомов, динамика симптомов на фоне лечения); связанные с приемом препарата (удобство схемы приема препарата; длительность лечения; стоимость, побочные эффекты); связанные с пациентом (понимание болезни и ее последствий; понимание выгоды лечения; мотивация больного и его семьи); связанные со взаимодействием врач–больной (степень доверия к врачу, отношение врача к больному и его болезни).

Особенно актуальна проблема комплаентности для пациентов с хроническими заболеваниями, которые требуют длительной, а иногда пожизненной терапии.

Оксана Драпкина, руководитель отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор, д.м.н.: «Наряду с такими очевидными факторами, как стоимость лечения и удобство приема препарата, на комплаентность, может, даже в большей степени влияет низкая информированность пациентов, их непонимание своего заболевания. Такие хронические болезни, как артериальная гипертензия или дислипидемия, часто протекают малосимптомно. Человек, начав принимать препарат после посещения врача, может через какое-то время почувствовать себя лучше и на этом основании сделать вывод, что больше пить таблетки не надо. При этом у него нет понимания, что механизм развития его хронического заболевания не остановлен и что, бросая назначенную терапию, он дает толчок к прогрессированию болезни, поэтому очень важно предоставлять пациенту правильную информацию, образовывать его».

Лечение аденовирусной инфекции у детей с применением ингаляций

Л. И. Васечкина¹, кандидат медицинских наук

Т. К. Тюрина, кандидат медицинских наук

Е. В. Лукина

М. А. Маяцкая

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

Ключевые слова: аденовирусная инфекция, лечение острых вирусных инфекций, иммунная защита ребенка, неспецифический иммунитет.

Аденовирусная инфекция (АВ) (МКБ-10: B57) — острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением носоглотки, конъюнктивы и лимфоидной ткани. АВ протекает с умеренной интоксикацией, лихорадкой, катаральным синдромом с выраженным экссудативным компонентом [1–3].

Аденовирусы, которые вызывают заболевание у детей, относятся к семейству *Adenoviridae*, роду *Mastadenovirus* ДНК-содержащих вирусов средних размеров. В настоящее время выделено около 50 серотипов этого вируса. Наиболее частыми возбудителями аденовирусной инфекции являются 3-й и 7-й серотипы. Аденовирусы обладают тропностью к эпителию дыхательных путей, кишечника и конъюнктивы, а также способностью поражать лимфоидную ткань. Токсичность вирусов этой группы низкая [2].

Источником инфекции является больной или вирусоноситель, пути передачи — воздушно-капельный, водный («болезнь плавательных бассейнов»), а также фекально-оральный. Наиболее восприимчивы к этому вирусу дети от 6 месяцев до 3 лет. АВ регистрируют повсеместно и круглогодично с подъемом заболеваемости в холодное время года. Заболевания наблюдаются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек, для которых характерно медленное развитие и длительное течение. Иммунитет после перенесенного заболевания типоспецифический, продолжительный. Аденовирусы относительно устойчивы в окружающей среде, сохраняются в течение нескольких недель в воде, лекарственных растворах, на предметах обихода, резистентны к эфиру. Разрушаются при температуре +56 °C в течение 30 мин, погибают под воздействием ультрафиолетового облучения и хлорсодержащих препаратов [2, 3].

При заражении вирусы проникают в организм через слизистые оболочки дыхательных путей, а также эпителий тонкой кишки. Благодаря своей лимфотропности, возбудитель внедряется в носоглотку, миндалины, конъюнктиву и вызывает формирование воспалительных очагов. В ходе заболевания увеличиваются все лимфатические узлы, в том числе мезентериальные, возникает гепатоспленомегалия. Инкубационный период длится 4–7 дней. Течение заболевания медленное, волнообразное. Характерен респираторный синдром, конъюнктивит, которые протекают с выраженным экссудативным компонентом. Диарея присоединяется обычно у детей до 2 лет и носит водянистый характер [1].

Патогномоничная форма аденовирусной инфекции — аденофарингоконъюнктивальная лихорадка. Она протекает с подъемом температуры тела до 38–39 °C на протяжении 5–10 дней, фарингитом с зернистостью задней стенки глотки, увеличением и гиперемией миндалин, конъюнктивитом. Нередко развивается тонзиллит, проявляющийся гипертрофией, отеком и умеренной гиперемией миндалин, а также аденоидит. В ряде случаев на задней стенке глотки, небных миндалинах появляются нежные белесоватые налеты (плеччатый фарингит и тонзиллит) [1, 2].

С первых дней болезни нередко развивается кашель. Характерным для аденовирусной инфекции является синдром полиаденита — увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Наблюдается увеличение печени и селезенки. Возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, для которого характерно сочетание плеччатого тонзиллита, полиаденита и гепатоспленомегалии. Длительность катарального синдрома — 10–15 дней, иногда до 3–4 недель [2, 3].

АВ — одна из распространенных респираторных вирусных инфекций, активно участвующих в формировании у ребенка адекватного противои инфекционного иммунитета, важного для всей последующей жизни.

При нормальном функционировании иммунной системы происходит эффективное взаимодействие интерферона и других лимфокинов, макрофагов, лимфоцитов, специфических антител, приводящее к элиминации возбудителя из макроорганизма и клиническому выздоровлению.

У ребенка раннего возраста направленность иммунной защиты организма изначально носит супрессивный характер. Невысокая активность собственного неспецифического звена иммунитета необходима для профилактики ярких воспалительных реакций, которые могут быстро истощить организм ребенка и привести его к развитию дезадаптации и декомпенсации систем жизнедеятельности. Специфическое звено иммунитета ребенка обуславливает пассивную иммунную защиту в виде иммуноглобулинов, транслированных через плаценту, а также попадающих к ребенку вместе с молоком матери при грудном вскармливании.

Формирование надежной и адекватной естественной защиты с преобладанием популяции Th1-лимфоцитов возможно только при непосредственном контакте ребенка с различными вирусами и «отработке» его иммунной системой паттерна воспалительной реакции, клинически выраженной чаще всего катаральным синдромом с кашлем и лихорадкой. Все проявления острых респираторных инфекций: лихорадка, ринит, кашель, гиперемия сводов зева — носят защитный характер и должны в первую очередь рассматриваться именно в этом контексте, а не представляться досадны-

¹ Контактная информация: rimmoniki@mail.ru



ми помехами, которые надо немедленно купировать. Лихорадка — защитная реакция организма. Только на фоне лихорадки организм дает адекватный иммунный ответ Т-хелперов 1-го типа — продукцию γ -интерферона, интерлейкина-2, фактора некроза опухоли- α , стимулирующих выработку IgG.

Проникновение вируса в организм ребенка запускает каскад иммунных реакций, способствующих стимуляции нейроиммунно-эндокринной системы, которая в дальнейшем регулирует процессы дифференцировки и созревания нейроэндокринной оси (рис.).

Защитные реакции кашля и выделения слизи из носовых ходов позволяют качественно осуществить очищение и увлажнение слизистой оболочки дыхательных путей, необходимые для адекватного функционирования мерцательного эпителия. Выделяемая из дыхательных путей мокрота к тому же содержит бесценный материал для выработки специфического иммунитета — фагоциты, которые определили возбудителя и экспрессировали специфические рецепторы для включения в работу высокоспециализированных клеток иммунной системы — лимфоцитов. При заглатывании ребенком мокроты лимфоидная ткань кишечника получает информацию о возбудителе и стимул к выработке регуляторных пептидов.

Покраснение сводов зева сопровождается приливом к слизистой оболочке крови, несущей компоненты гуморального и клеточного иммунитета, и искусственное «тушение» противовоспалительной местной терапией этого проявления неспецифической иммунной реакции мешает первичному этапу иммунной реакции запустить каскад иммунных реакций.

Медикаментозно «притушив» эти проявления, мы никогда не сможем заменить их лекарственными средствами, так как они индивидуальны и адекватны именно этому ребенку с его наследственностью, жизненным опытом и условиями проживания.

К сожалению, отсутствие четкого представления о необходимости некоторого временного периода, в течение которого все неспецифические иммунные процессы должны развернуться и принять участие в формировании гармоничного и полноценного иммунного ответа, в настоящее время приводит к необдуманной агрессивной терапии, целью которой является скорейшее купирование симптомов. По данным С.В.Ключникова (2012), каждому пятому ребенку в возрасте до 1 года назначались антибиотики (в том числе гентамицин, линкомицин). К возрасту 3 года число детей, получавших антибиотики, увеличивается до 28% и достигает 80% к семилетнему возрасту.

Необдуманное применение антибиотиков, недопустимо стремительное купирование естественных проявлений неспецифической иммунной защиты (лихорадка, насморк, кашель, гиперемия и отек

сводов зева) ведут к снижению качества защитной биологической пленки на слизистой оболочке дыхательных путей.

В отделении раннего возраста педиатрической клиники МОНИКИ было проведено сравнение результатов микробиологического обследования двух групп детей в возрасте от 4 до 6 лет. Группы были выделены при анкетировании родителей, которым были заданы следующие вопросы:

1. Ваш ребенок болеет чаще 6 раз в год?
2. Вы сразу даете жаропонижающее средство ребенку при лихорадке до $38,5^{\circ}\text{C}$, не стараясь выдержать ее хотя бы в течение 3–5 часов?
3. Вы применяете антибиотики почти при каждом эпизоде острого респираторного заболевания?
4. Вы с первых дней даете ребенку местные противовоспалительные препараты?
5. Вы не считаете традиционные методы лечения (выпаивание, отвлекающая терапия, щадящий режим в течение 5–7 дней?) действенными в лечении ОРВИ?

Дети, родители которых на все вопросы ответили утвердительно, составили первую группу (20 человек). Дети, родители которых ответили на все вопросы, кроме первого и последнего, отрицательно, вошли во вторую группу (15 человек).

Анализ результатов микробиологического обследования (мазки на флору из зева) выявил, что в первой группе из 20 обследованных у 11 человек (55%), то есть у каждого второго ребенка, в посеве были выделены дрожжевые грибы, а количественный и качественный состав биофлоры был представлен малочисленным и довольно однообразным биотопом (6 наименований микробов, количество нормальной флоры не превышает 2×10^3 КОЕ/мл).

Во второй группе количество детей, в мазке которых была выделена грибковая флора, не превысило 11% (2 человека из 15 обследованных), а биотоп был более разнообразным и плотным (8 наименований микробов, количество нормальной флоры $5\text{--}6 \times 10^5$ КОЕ/мл).

По этой причине агрессивное лечение острых респираторных инфекций и резкое неприятие родителями информации о существовании этапа в жизни ребенка, когда частые острые респираторные вирусные инфекции необходимы для его дальнейшего развития, в настоящее время являются базой для полипрагмазии, а организм ребенка становится полигоном для битвы многочисленных лекарственных средств.

Вместе с тем специфической противовирусной терапии при аденовирусной инфекции нет. Антибактериальная терапия в данном случае не показана. В период лихорадки назначают постельный режим, полноценное питание, обильное питье. Рекомендуются давать обильное горячее питье, чай, кисели, теплые морсы и компоты. Симптоматическое лечение включает применение жаропонижающих средств при лихорадке выше $38,5^{\circ}\text{C}$. Если температура ребенка ниже $37,5^{\circ}\text{C}$, нет необходимости в ее снижении медикаментозными препаратами. При более высокой температуре можно применять физические методы охлаждения. На внутреннюю поверхность рук, бедер, боковую поверхность шеи можно прикладывать смоченные в холодной воде компрессы. При насморке можно промывать нос слабым солевым раствором с помощью шприца или закапывать в нос сосудосуживающие капли. Следует избегать длительного применения капель (не более 5–7 дней), так как они могут вызвать временную дисфункцию слизистой оболочки [3, 4].

Оптимальными средствами для элиминации слизистой оболочки, восстановления ее влажности и создания наилучших условий для функционирования эпителия и слизистых клеток, вырабатывающих иммуноглобулин, лизоцим, лактоферрин и другие ферменты, являются изотонические растворы морской воды (Аква Марис, Физиомер, Долфин и пр.). Содержащиеся в морской воде микроэлементы (селен, йод, цинк) ускоряют регенерацию слизистой оболочки.

При выраженном сухом кашле можно начать лечение с приема грудного сбора в виде горячего отвара. Помогает также щелочное питье в виде горячего молока с небольшим количеством (на кончике ложки) соды. Если ребенок отказывается от молока, можно поить его подогретыми щелочными минеральными водами. Если кашель носит влажный характер с трудно отхаркивающейся мокротой, можно применять отхаркивающие препараты, если кашель длительный, сухой, саднящий — целесообразнее будет применять препараты, подавляющие кашель [4].

В лечении кашля при аденовирусной инфекции важно учитывать, что он может быть как сухим (характерное покашливание при гранулезном фарингите), так и с выраженным отделением мокроты. Поэтому препарат для адекватного сопровождения этого симптома должен быть направлен и на стимуляцию отделения мокроты, и на своевременную поддержку регенерации слизистой оболочки, и при этом должен иметь удовлетворяющие ребенка органолептические характеристики и удобный способ применения. Этим условиям соответствует Амбробене (амброксола гидрохлорид) — муколитический препарат с отхаркивающим действием, который обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим свойствами.

Важным достоинством препарата является продуманное разнообразие лекарственных форм. Это дает преимущества в лечении детей любого возраста, поддерживает оптимальную комплаентность родителей и позволяет достичь адекватности в терапии респираторного синдрома у детей.

Например, можно использовать амброксола гидрохлорид в виде сиропов (детям от 5 до 12 лет — 1 мерная ложка (15 мг) — 2–3 раза в день; детям от 2 до 5 лет — 1/2 мерной ложки (7,5 мг) — 3 раза в день, детям до 2 лет — 1/2 мерной ложки (7,5 мг) после еды 2 раза в день).

Ингаляционная терапия имеет преимущества перед другими формами в том, что она совмещает элиминационные свойства (очище-

ние верхних дыхательных путей от патологического содержимого), увлажнение слизистой оболочки и достаточную глубину проникновения для очищения более нижних отделов органов дыхания и таким образом профилактирует рефлекторный бронхоспазм при избытке мокроты. Лекарственное вещество распыляется и в виде аэрозоля оседает на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. При этом возрастает интенсивность всасывания в подслизистом слое верхних дыхательных путей и увеличивается его депонирование.

Раствор для ингаляций применяется в зависимости от возраста детям от 5 до 12 лет — 2 мл (15 мг) — 2–3 раза в день; детям младше 5 лет — 1 мл (7,5 мг) — 3 раза в день.

В терапии аденовирусной инфекции можно использовать также иммуностимулирующие препараты (Кипферон, Виферон, ИРС-19, Деринат), регулирующие неспецифические иммунные реакции (интерферогенез) и дополняющие реакцию организма наличием специфических антител к представителям флоры, которые могут спровоцировать осложнения в виде пневмонии, бронхитов, синуситов.

Таким образом, обдуманная и максимально индивидуальная поддержка естественных защитных реакций организма ребенка при аденовирусной инфекции позволит сохранить и приумножить защитные силы организма ребенка. ■

Литература

1. Детские инфекции. Справочник практического врача под ред. проф. Л. Н. Мазанковой. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 240 с.: ил.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002.
3. Острые инфекции дыхательных путей. Клинические варианты. Диагностика и лечение детей с частыми респираторными заболеваниями. Конспект участкового педиатра. О. И. Борисова, Т. В. Римарчук (ред), с соавт. М., 2004.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. А. Г. Чучалин (под ред.) М., 2004.

Амбробене

Жить без кашля правильней!
“Натюрлих!”*





Лекарство от кашля для детей
с 1-го дня жизни.

Разжижает мокроту,
способствует ее
откашливанию

* Естественно

Сделано в
ГЕРМАНИИ

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Дифференциальная диагностика суставного синдрома при ювенильных артритах

Е. С. Жолобова, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Чебышева¹, кандидат медицинских наук

А. В. Мелешкина, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, системная форма, полиартрикулярная форма, олигоартрикулярная форма, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, реактивный артрит.

Ревматические заболевания у детей в настоящее время широко распространены, и частота их возникновения неуклонно растет. Значительную часть этой патологии занимают заболевания суставов. Симптомы поражения суставов могут возникать постепенно или развиваться остро, а в случае хронизации процесса нередко приводят к инвалидизации ребенка, нарушая его рост, развитие и социальную адаптацию. В данной статье описаны особенности суставного синдрома при наиболее распространенных заболеваниях суставов у детей.

Ювенильный идиопатический (ревматоидный) артрит (ЮРА) определяется как артрит неустановленной причины, присутствующий в течение 6 недель, возникший у ребенка, не достигшего 16-летнего возраста, при исключении другой патологии суставов (Классификация и номенклатура ювенильных идиопатических артритов, Дурбан, 1997).

Классификация и номенклатура ЮРА включает выделение семи вариантов течения заболевания (по классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (League of Associations for Rheumatology, ILAR)):

- 1) системный артрит;
- 2) полиартрит: негативный по ревматоидному фактору (РФ);
- 3) полиартрит: позитивный по РФ;
- 4) олигоартрит: а) персистирующий, б) распространяющийся;
- 5) энтезитный артрит;
- 6) псориатический артрит;
- 7) другие артриты, которые а) не соответствуют ни одной из категорий или б) отвечают критериям более чем одной категории.

Системная форма с полиартритом (соответствует синдрому Стилла)

Этот системный вариант ЮРА был впервые описан британским педиатром Д.Ф.Стиллом в 1897 г. В настоящее время, по данным литературы и нашим наблюдениям, синдром Стилла встречается достаточно редко, всего в 12–16% от всех случаев ЮРА у детей, преимущественно раннего возраста [1–4]. Для него характерно острое, манифестное, начало; на самых ранних этапах болезни в процесс вовлекаются как крупные, так и мелкие суставы, в том числе мелкие суставы кистей и стоп. Для синдрома Стилла типично вовлечение в процесс шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов. Суставы припухшие, резко болезненные, в них могут быстро развиваться болевые контрактуры. Боль и контрактуры приводят к потере функции и вынужденному положению пораженного сустава под определенным углом, в результате чего дети теряют подвижность. Таким образом, кардинально от других вариантов ЮРА, этот вариант отличает генерализованный суставной синдром в дебюте. Для этого варианта ЮРА также характерны внесуставные проявления. Самые частые из них — лихорадочный синдром и сыпь. Лихорадка чаще фебрильная, иногда достигающая 39–40 °С, продолжающаяся, как правило, не более 3–4 недель. Сыпь при синдроме Стилла чаще мелкоточечная, напоминающая скарлатинозную, иногда — кореподобную, нестойкая, более выраженная на высоте лихорадки. Процент инвалидизации при синдроме Стилла достигает 25–30% [2].

Системная форма ЮРА с ограниченным суставным синдромом или олигоартритом, соответствующая аллергосептическому варианту

Впервые симптомокомплекс, включающий в себя лихорадку, артралгии, аллер-

гическую сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и сопровождающийся высоким нейтрофильным лейкоцитозом, был описан Висслером в 1943 г. В последующем, наблюдая около 100 подобных случаев, Висслер и Фанкони пришли к выводу, что это заболевание имеет аутоиммунную природу и нередко трансформируется в ревматоидный артрит. Он существенно отличается от синдрома Стилла, прежде всего отсроченностью суставных проявлений, что значительно затрудняет раннюю диагностику. Мы наблюдали детей, у которых стойкие симметричные изменения в суставах сформировались только через 2–3 года от начала заболевания. Локализация суставных поражений также своеобразна. Как правило, в процесс вовлекаются крупные суставы — коленные, тазобедренные, голеностопные и очень редко — суставы кистей и стоп. В них довольно быстро развиваются деструктивные изменения: разволокнение хряща, костные эрозии, причем этот процесс быстро прогрессирует, приводя к значительному разрушению, например, головки бедренной кости. Для этого варианта заболевания свойственен и особый характер лихорадки: обычно она появляется в ранние утренние часы, начиная с 5–6 часов, после сильного озноба. Продолжительность лихорадки — 3–4 часа, затем наступает гектическое падение, сопровождающееся проливными потами. Начало лихорадки часто совпадает с появлением кожных высыпаний. Сыпь при аллергосептическом синдроме носит чрезвычайно упорный характер и, также как лихорадка, может длиться месяцами. Локализуется она на туловище и разгибательных поверхностях конечностей, щеках. Сыпь может быть уртикарной, пятнисто-папулезной, но все-таки визитной карточкой этого варианта является так называемая «линейная» сыпь, представля-

¹ Контактная информация: bur@comtv.ru

шая скопления мелких элементов сыпи в виде полосок длиной до 1 до 4 см. Для этого варианта ЮРА характерен высокий лейкоцитоз, тромбоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом до 15–20%. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) может достигать 80 мм/час [2].

Из висцеральных поражений при аллергосептическом варианте довольно часто развивается миокардит и миоперикардит, значительно утяжеляющий клиническую картину болезни.

В том случае, когда аллергосептический синдром протекает без поражения суставов, можно говорить о болезни Висслера–Фанкони без трансформации в ЮРА. Под нашим наблюдением находится ряд детей, у которых отмечался однократно или повторно аллергосептический синдром, иногда с преходящими экссудативными изменениями в суставах, однако рентгенологических признаков поражения суставов не отмечалось в течение длительного времени (более 10 лет). Проведенное иммуногенетическое обследование показало ряд особенностей иммуногенетических ассоциаций аллергосепсиса Висслера–Фанкони, отличных от аллергосептического варианта ЮРА [5]. Клинико-иммуногенетическое проспективное обследование больных с системными формами ЮРА позволяет предположить, что аллергосептический вариант ЮРА и аллергосепсис Висслера–Фанкони являются родственными, но не тождественными заболеваниями [2, 5].

Олигоартикулярный вариант ЮРА

По клиническим, иммунологическим и иммуногенетическим особенностям выделяется наблюдаемый преимущественно у девочек вариант ЮРА, начинающийся с моно- или олигоартрита в раннем детском возрасте.

Средний возраст начала заболевания составляет 2,5 года (от 6 месяцев до 6 лет), в дебюте у всех детей с этим вариантом ЮРА отмечается моно- или ассиметричный олигоартрит, преимущественно суставов ног. Чаще всего поражается коленный сустав. При олигоартикулярном начале помимо коленного сустава может поражаться голеностопный и/или лучезапястный суставы. В дальнейшем у 40% больных суставной синдром распространяется и принимает характер ограниченного полиартрита, у остальных пациентов продолжает рецидивировать в виде олигоартрита. Внесуставные проявления, такие как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия нетипичны для данного варианта ЮРА. Наиболее частым и неблагоприятным внесустав-

ным проявлением этого варианта ЮРА является иридоциклит. Развитие увеита при этой форме заболевания отмечается у 50% больных. Однако в течение последних 10 лет частота развития увеита у этих больных снизилась до 20–30%. Вероятно, активное проведение ранней иммуноподавляющей терапии, которое все шире стало использоваться у больных с олигоартикулярным вариантом ЮРА, предотвращает развитие увеита у большинства пациентов. Иммунологическими особенностями этого варианта являются отсутствие РФ и довольно частое (у 40%) выявление антинуклеарного фактора (АНФ) в невысоких титрах (1:40–1:80). Этот вариант олигоартрита часто называют «олигоартритом маленьких девочек», и, по мнению А. М. Prier, он не имеет аналогов у взрослых при ревматоидном артрите [1].

По нашим данным, согласующимся с результатами большинства иммуногенетических обследований аналогичных групп, приведенных в литературе, иммуногенетическими маркерами этого варианта ЮРА являются антигены HLA-A2 и HLA-DR5. Антиген гистосовместимости HLA-A2 выявлен у 80% больных с этим вариантом ЮРА. Даже при высокой частоте распространенности HLA-A2 в популяции, составляющей 49%, этот антиген гистосовместимости может рассматриваться как маркер олигоартрита маленьких девочек.

Среди антигенов гистосовместимости II класса наиболее высокой по нашим данным была частота HLA-DR5-антигена, который был выявлен у 80% больных этим вариантом ЮРА, при популяционной частоте этого антигена 30%.

Второй вариант олигоартрита характерен для мальчиков препубертатного, пубертатного возраста. Он характеризуется ассиметричным олигоартритом преимущественно суставов нижних конечностей, сопровождается поражением суставов свода стопы, болями в пятках (талалгиями), болями или болезненностью при пальпации в области прикрепления связок и сухожилий (энтезитами), вовлечением крестцово-подвздошных сочленений. Суставной синдром отличается торпидностью, прогрессирующим характером, особенно неблагоприятно протекает поражение тазобедренных суставов. Этот вариант по классификации ILAR может быть отнесен к энтезиту варианту ювенильного идиопатического артрита и, по сути, может рассматриваться как начальная стадия ювенильного спондилоартрита. Для этого варианта заболевания характерна ассоциация с HLA-B27,

который выявляется у 50–80% пациентов этой группы. У 10% больных может развиваться передний увеит, сопровождающийся болью, покраснением глаз, светобоязнью [2, 5].

Полиартикулярный вариант ЮРА

Выделяют два субтипа полиартикулярного варианта ЮРА: серопозитивный по РФ и серонегативный по РФ.

Серопозитивный по ревматоидному фактору субтип ЮРА развивается преимущественно у девочек подросткового возраста, по своим клиническим, иммунологическим, иммуногенетическим особенностям он не отличается от серопозитивного по РФ полиартрита у взрослых. Клинически при этом субтипе ЮРА характерно симметричное поражение проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов, а также голеностопных и мелких суставов стопы. Больные отмечают утреннюю скованность, нарастающее ограничение подвижности суставов. Лабораторная активность умеренная, выявляется ревматоидный фактор. Иммуногенетическим маркером этого субтипа, как и при РА взрослых, является HLA-DR4. Кроме того, поражение суставов характеризуется быстрым развитием деструктивно-пролиферативных изменений.

Серонегативный по РФ субтип полиартрита также чаще встречается у девочек, характерно симметричное поражение крупных и мелких суставов с прогрессирующим течением заболевания. Течение артрита у большинства — относительно доброкачественное, однако у ряда пациентов могут развиваться тяжелые деструктивные изменения в суставах. Большинство ревматологов считает, что РФ-негативный полиартрит у детей соответствует РФ-негативному РА взрослых [2].

Для диагностики ЮРА чаще всего используют диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации (ARA). К ним относятся следующие критерии:

- начало заболевания до достижения 16-летнего возраста;
- поражение одного и более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом либо имеющее как минимум два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений не менее 6 недель;
- исключение других ревматических заболеваний.

Для постановки определенного диагноза необходимо наличие всех 4 признаков.

Диагностика ЮРА наиболее сложна в случае развития аллергосептического синдрома, когда суставной синдром отсутствует или слабо выражен, а в клинической картине доминирует гектическая лихорадка, сыпи, поражения внутренних органов. Так как этот симптомокомплекс присущ не только ревматоидным, но и другим заболеваниям, диагноз системной формы ЮРА ставится методом исключения следующих патологий:

- сепсис;
- инфекции (иерсиниоз, токсоплазмоз и др.);
- гематоонкологические заболевания, солидные опухоли;
- диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, идиопатический дерматомиозит, системные васкулиты);
- периодическая болезнь;
- хронические заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

В проведении дифференциальной диагностики необходимо использовать следующие методы:

- посевы биологических сред на флору с определением чувствительности;
- серологические методы для исключения инфекций;
- иммунологические исследования;
- биопсия костного мозга;
- компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография грудной, брюшной полостей, головного мозга;
- эндоскопические исследования;
- прокальцитонинный тест.

Особое значение в последние годы приобрел метод определения прокальцитонина, который позволяет дифференцировать воспалительные реакции, связанные с ЮРА, от воспалительных реакций, обусловленных бактериальной инфекцией. Известно, что при сепсисе и даже при локальном инфекционном процессе отмечается повышение уровня прокальцитонина, в то время как при ЮРА, даже в случае высокой клинико-лабораторной активности системной формы ЮРА, уровень прокальцитонина остается в норме [2].

Псориатический артрит

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, которое развивается примерно у трети больных псориазом.

Классическими проявлениями псориатического артрита у детей являются эритематозные

папулы, покрытые серебристыми чешуйками, которые сливаются в бляшки различной формы. Чаще всего поражается кожа локтей, коленей, паховой области, волосистой части головы [6–8].

У большинства больных ПсА отсутствует четкая хронологическая зависимость между поражением кожи и суставов. Примерно у 75% пациентов поражение кожи предшествует развитию артрита, у 10–15% больных они возникают одновременно, однако еще в 10–15% случаев артрит развивается раньше псориатического артрита [6–8].

У детей артрит в 50% случаев предшествует появлению псориатического артрита. Однако даже при наличии у ребенка симптомов данного дерматоза, он обычно не столь явно выражен, как у взрослых, поэтому врачи нередко не замечают его [6–8].

Под нашим наблюдением находилось 28 пациентов с ПсА, у 29,4% детей заболевание началось с поражения кожи (поражение суставов у них развилось в среднем через $2,4 \pm 0,3$ года от начала заболевания), а у 70,6% пациентов в дебюте наблюдался суставной синдром (поражение кожи присоединилось в среднем через $4,5 \pm 0,8$ года), причем одна больная страдала артритом без кожных изменений в течение 8 лет.

ПсА может начинаться постепенно, исподволь (первые симптомы: повышенная утомляемость, миалгии, артралгии, энтезопатии, потеря массы тела). Приблизительно у трети детей в дебюте заболевания отмечается приступообразная резкая болезненность, отек и скованность в суставах, выраженная в утренние часы [6–8].

У подавляющего большинства (80%) больных ПсА чаще проявляется артритом дистальных, проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей, коленных суставов, реже — пястно-плюсневых суставов, а также плечевых суставов [6–9].

По нашим сведениям, в дебюте заболевания у 17,6% пациентов отмечался аллергосептический синдром с лихорадкой, типичной сыпью, лимфаденопатией, гепатолиенальным синдромом (по литературным данным, для ПсА нехарактерно вовлечение в процесс внутренних органов); у 11,8% — генерализованное поражение суставов, включая шейный отдел позвоночника, по типу синдрома Стилла; у 70,6% — олигоартикулярный асимметричный суставной синдром, причем процесс начинался с поражения голеностопных, коленных, проксимальных межфаланговых кистей и тазобедренных суставов.

Наиболее распространено деление ПсА на 5 классических форм [9]:

- 1) асимметричный олигоартрит;
- 2) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- 3) симметричный ревматоидноподобный артрит;
- 4) мутилирующий артрит;
- 5) псориатический спондилит.

Эта классификация очень условна, формы заболевания нестабильны и могут со временем переходить одна в другую.

В 70% случаев ПсА проявляется асимметричным моно- или олигоартритом (асимметричность — характерная черта этого заболевания). Данной патологии свойственно также вовлечение в дебюте болезни так называемых суставов-исключений (межфалангового сустава I пальца и проксимального межфалангового — V пальца кисти). Особенностью ПсА является поражение всех суставов одного пальца кисти — аксиальный, или осевой, артрит. Нередко при этом наблюдается тендовагинит сухожилий сгибателей, что придает пораженному пальцу сосискообразный вид. Кожа над пораженными суставами, особенно пальцев кистей и стоп, нередко приобретает багровую или багрово-синюшную окраску [6–8].

В разгар заболевания (через 5–6 лет от начала болезни) у 41,2% пациентов диагностировался симметричный ревматоидноподобный артрит, у 23,5% — асимметричный олигоартрит, у 23,5% — спондилоартрит с поражением периферических суставов (голеностопных, коленных, межфаланговых), у 11,8% — мутилирующий артрит.

Для постановки диагноза ПсА имеют значение асимметричный моно-, олигоартрит, особенно с поражением пальцев кистей или стоп, аксиальный артрит, вовлечение в дебюте болезни дистальных межфаланговых суставов или суставов-исключений, асимметричный сакроилеит. Определенные трудности диагностики возникают при отсутствии у больных кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать пациента с целью поиска даже минимальных проявлений псориатического артрита [6, 7, 10].

Для постановки диагноза используются Ванкуверские диагностические критерии ювенильного ПсА (1989). Определенный ювенильный ПсА выявляется при наличии:

- 1) артрита и типичной псориатической сыпи;
- 2) артрита и хотя бы трех из следующих «малых» признаков:

Критерии ЮАС Гармиш–Партенкирхен (1987 г.)		Таблица 1
Основные критерии	Дополнительные критерии	
1. Асимметричный пауциартрит (воспаление 5 суставов и менее) преимущественно нижних конечностей в дебюте заболевания (в первые 3 мес) 2. Энтезопатия 3. Боли в пояснично-крестцовой области 4. Острый иридоциклит	1. Полиартрит (воспаление более 4 суставов) в дебюте заболевания 2. Мужской пол 3. Возраст начала заболевания старше 6 лет 4. Наличие HLA-B27-антигена 5. Семейная агрегация заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов	

Берлинские диагностические критерии реактивного артрита		Таблица 2
Показатель	Диагностические критерии	
Периферический артрит	1. Асимметричный 2. Олигоартрит (поражение до 4 суставов) 3. Преимущественное поражение суставов ног	
Инфекционные проявления	1. Диарея 2. Уретрит 3. Время возникновения: в течение 4 недель до развития артрита	
Лабораторное подтверждение инфекции	1. Необязательно, но желательно при наличии выраженных клинических проявлений инфекции 2. Обязательно — при отсутствии явных клинических проявлений инфекции	

- изменений ногтей (синдром «наперстка», онихолизис);
- псориаза у родственников 1-й или 2-й степени родства;
- псориазоподобной сыпи;
- дактилита.

Вероятный ювенильный ПсА определяется при наличии артрита и хотя бы двух из «малых» признаков.

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) — это заболевание с наследственной предрасположенностью, характеризующееся хроническим воспалительным процессом в суставах как периферических, так и в суставах осевого скелета, часто сочетающееся с энтезитами, серонегативностью по РФ и АНФ. Поскольку поражение суставов позвоночника может быть отсрочено на годы, обязательным критерием диагноза в детском возрасте является поражение крестцово-подвздошных сочленений [11].

Наиболее ранними проявлениями ЮАС является артрит одного или нескольких периферических суставов, обычно нижних конечностей, сочетающийся с энтезопатиями чаще пяточных костей. Системные проявления выражены минимально, но может иметь место субфебрильная лихорадка. Признаки поражения позвоночного столба обычно либо отсутствуют, либо слабо выражены и развиваются только во взрослом (редко в подростковом) возрасте, причем их

прогрессирование происходит медленно и типичные рентгенологические изменения формируются позже обычного.

Чаше (до 80% случаев) в дебюте может отмечаться изолированный периферический артрит или изолированный энтезит. В 25% случаев ЮАС начинается с одновременного поражения периферических суставов и осевого скелета [12–14]. И очень редко с изолированного вовлечения в процесс осевого скелета или глаз.

Для артрита при ЮАС характерно преимущественное поражение суставов нижних конечностей; асимметричность суставного синдрома. Суставной синдром чаще представлен моно- или олигоартикулярным поражением, в редких случаях полиартритом. Для ЮАС характерно относительно доброкачественное течение с возможностью полного обратного развития и склонностью к длительным, в том числе многолетним, ремиссиям, неструктивным характером артрита (за исключением тарзита и коксита). Периферический артрит при ЮАС часто сочетается с энтезитом [11].

Чаше всего артрит развивается в коленных, тазобедренных и голеностопных суставах и очень редко в суставах верхних конечностей (локтевых, лучезапястных, мелких суставов кистей). Кроме того, типичным считается при поражении мелких суставов вовлечение в процесс первых пальцев [11].

Наиболее приемлемыми для постановки диагноза являются диа-

гностические критерии Гармиш–Партенкирхен (табл. 1).

Вероятному ЮАС соответствуют 2 основных критерия или 1–2 основных + 2 дополнительных критерия.

Определенному ЮАС соответствуют те же критерии + рентгенологически достоверный сакроилеит (двусторонний сакроилеит II стадии или односторонний сакроилеит не менее III стадии).

Реактивный артрит

Реактивный артрит (РеА) — это асептическое воспалительное заболевание суставов, развивающееся в ответ на внесуставную инфекцию, преимущественно кишечную и урогенитальную.

Синдром Рейтера

Классическим клиническим проявлением реактивного артрита является болезнь Рейтера или уретроокулосиновиальный синдром, который характеризуется классической триадой клинических симптомов — уретритом, конъюнктивитом, артритом [24–27]. Синдром Рейтера развивается в хронологической связи с перенесенной инфекцией мочеполового тракта или кишечника или на фоне персистирующей инфекции.

Синдром Рейтера, развивающийся на фоне хламидийной инфекции, у детей имеет ряд особенностей. В дебюте чаще всего отмечаются симптомы поражения урогенитального тракта (уретрит, баланит, баланопостит). В последующем присоединяются симптомы поражения глаз (чаще конъюнктивит) и суставов. Встречается так называемый неполный синдром Рейтера, при котором может отсутствовать поражение глаз или мочеполового тракта, но присутствует суставной синдром [15].

Поражение опорно-двигательного аппарата характеризуется развитием ограниченного асимметричного, моно-, олиго- и полиартрита. Отмечается преимущественное вовлечение в процесс суставов ног, с наиболее частым поражением коленных, голеностопных суставов, плюснефаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов пальцев стоп. Артрит может начинаться остро, с выраженными экссудативными изменениями. У некоторых пациентов повышается температура, вплоть до фебрильных цифр.

Экссудативный артрит может протекать без боли, скованности, выраженного нарушения функции, с большим количеством синовиальной жидкости, непрерывно рецидивируя. Поражение суставов при этом характеризуется длительным отсутствием деструктивных изме-

нений, несмотря на рецидивирующий синовит. Типичным для РеА является поражение первого пальца стопы, формирование «сосискообразной» деформации пальцев стоп (за счет выраженного отека и гиперемии пораженного пальца), развитие теносиновита и бурсита, развитие ахиллобурсита [15].

У ряда больных отмечается развитие энтезита и энтезопатий (боли и болезненность при пальпации в местах прикрепления сухожилий к костям), частые боли в пятках, боли, скованность, ограничение подвижности в шейном и поясничном отделе позвоночника. Эти клинические симптомы характерны для мальчиков подросткового возраста, с наличием HLA-B27. У этих детей имеется высокий риск формирования ювенильного спондилоартрита.

При затяжном (6–12 месяцев) или хроническом (более 12 месяцев) течении болезни характер суставного синдрома меняется. Увеличивается число пораженных суставов, артрит становится более симметричным, чаще вовлекаются суставы верхних конечностей и позвоночник.

Часто классические симптомы синдрома Рейтера хронологически не связаны между собой, что затрудняет диагностику.

Синдром Рейтера, ассоциированный с кишечной инфекцией

Синдром Рейтера, ассоциированный с кишечной инфекцией, протекает более остро, агрессивно, чем ассоциированный с хламидийной инфекцией. При постэнтероколитическом синдроме Рейтера обнаруживается более явная хронологическая связь с перенесенной кишечной инфекцией. Заболевание может протекать с выраженными симптомами интоксикации, лихорадкой, острым суставным синдромом, высокой лабораторной активностью. Все внесуставные проявления также носят более выраженный характер. При иерсиниозном РеА конъюнктивит может быть гнойным, тяжелым. У 1/3 больных может развиться острый иридоциклит, угрожающий слепотой. Уретрит характеризуется острым течением, поражения слизистых оболочек также более выражены, чем при хламидийном синдроме Рейтера [15].

Вероятный реактивный артрит (без отчетливых внесуставных поражений)

В ряде случаев РеА протекает без отчетливых внесуставных проявлений, относящихся к симптомокомплексу синдрома Рейтера (конъюнктивит, уретрит, кератодермия). В таких случаях ведущим в клинической картине явля-

ется суставной синдром, который характеризуется преимущественным поражением суставов нижних конечностей, асимметричного характера. По количеству пораженных суставов преобладает моно-, олигоартрит. В целом характер и течение артрита аналогичны таковым при синдроме Рейтера. Типичным для РеА является поражение первого пальца стопы, формирование «сосискообразной» деформации пальцев стоп. У ряда больных возможно развитие энтезита и энтезопатий. Вне зависимости от наличия внесуставных проявлений у этих детей имеется высокий риск формирования ювенильного спондилоартрита.

В случае отсутствия полной клинической картины синдрома Рейтера, даже при характерном суставном синдроме диагноз РеА представляет значительные трудности. Наличие характерного моно-, олигоартрита, с преимущественным поражением суставов ног, выраженной экссудацией, связанного с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией или с наличием серологических признаков перенесенной инфекции позволяет отнести заболевание к вероятному реактивному артрит [15].

Диагноз РеА ставится на основании диагностических критериев, принятых на III Международном совещании по реактивным артритам в Берлине в 1996 г. (табл. 2) [16].

Согласно этим критериям диагноз РеА можно поставить лишь в том случае, если у больного имеет место типичный периферический артрит, протекающий по типу асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей [15].

Необходимо также наличие клинических признаков инфекции (диареи или уретрита), перенесенной за 2–4 недели до развития артрита. Лабораторное подтверждение в этом случае желательно, но не обязательно. При отсутствии клинических проявлений инфекции учитываются лабораторные данные, ее подтверждающие. Диагноз синдрома Рейтера или РеА ставится на основании данных о предшествующей инфекции, анализа особенностей клинической картины и данных лабораторных и инструментальных методов обследования и результатов этиологической диагностики [15].

Знание особенностей суставного синдрома при различных видах артритов у детей сокращает время постановки диагноза и позволяет проводить раннее начало антиревматической терапии, определить правильную тактику лечения и улучшить прогноз и качество жизни наших пациентов. ■

Литература

1. Cassidi J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto, W.B. Saunders Company. 819 p. 2002.
2. Жолотова Е. С., Шахбазян И. Е., Улыбина О. В., Афонина Е. Ю. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит: руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 162–244.
3. Шахбазян И. Е. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. М.: Медицина, 2002. С. 271–310.
4. Prier A. M. Systemic forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical course // Press Med. 2000. V. 29. P. 503–509.
5. Жолотова Е. С. Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов. Автореф. дисс. на соиск. ... д.м.н. М., 2005.
6. Бунчук Н. В., Бадюкин В. В., Коротаева Т. В. Псориатический артрит: ревматология национального руководства/Под ред. Е. Л. Насоновой, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 355–366.
7. Бурдейный А. П. Псориатический артрит: ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. М.: Медицина, 1997. С. 314–324.
8. Чебышева С. Н. Псориатический артрит: руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 285–299.
9. Moll J. M., Wright V. Psoriatic arthritis // Semin. Arthritis Rheum. 1973. № 3. P. 55–78.
10. Southwood T. R. Psoriatic arthritis // Textbook of pediatric rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company, 2002. P. 345–354.
11. Жолотова Е. С., Чебышева С. Н. Ювенильный спондилоартрит: руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 245–264.
12. Ross E., Petty R. E., Cassidi J. T. Juvenile Ankylosing Spondylitis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto, W.B. Saunders Company. 2002. 819 p.
13. Никушина И. П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит: кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Шербаковой. М.: ИД Медпрактика-Мб, 2004.
14. Burgos-Vargas R., Pacheco-Tena C., Vazquez-Mellado J. A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies // Clin Exp Rheumatol. 2002, Sep-Oct; 20 (5): 727–731.
15. Жолотова Е. С. Реактивный артрит: руководство по детской ревматологии / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 265–284.
16. Kingsley G., Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis: an overview // Ann Rheum Dis. 1996. Vol. 55. P. 564–570.

Остеопороз у детей и подростков с эндокринной патологией

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. Г. Зубовская

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

Ключевые слова: дети, подростки, остеопороз, остеопения, костная масса, резорбция, терапия глюкокортикостероидами, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет.

Часть 1

Остеопороз (ОП) — системное метаболическое заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани.

Снижение костной массы влечет за собой нарушение механической прочности, вызывая повышенную ломкость кости. В детском возрасте остеопения и ОП протекают скрытно и не диагностируются в течение длительного времени. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что наибольшая частота переломов приходится на периоды ростовых скачков (возраст 5–7 и 12–14 лет) и при отставании накопления костной массы.

Установлено, что риск развития ОП у взрослых определяется состоянием кости в детском и подростковом возрасте.

Максимальная масса костной ткани, которая формируется в пубертатном периоде, определяется генетическими факторами. Важную роль в развитии ювенильной остеопении играет недостаточная физическая активность.

Уменьшение костной массы при ОП связано с дисбалансом процессов костного моделирования. С одной стороны, оно может протекать с активной резорбцией и недостаточностью процессов остеогенеза, с другой — процессы резорбции могут быть на нормальном уровне, но активность костеобразования снижена.

Патоморфологической основой ОП является истончение трабекул и нарушение их структуры. Образование резорбционных полостей ведет к истончению кортикального слоя, что вызывает порозность кости с возможным развитием переломов.

Кости являются структурной основой скелета, от их прочности зависит ее опорная функция, а следовательно, социальная активность человека.

Костная ткань представлена компактной костью (корковый слой) и трабекулярной (губчатой) костью.

Наружная (периостальная) и внутренняя (эндокостальная) костные поверхности выстланы костеобразующими клетками, образующими периост и эндост.

Структурные различия между кортикальной и трабекулярной костью заключаются в степени кальцификации, а именно, кортикальная кость кальцифицирована в среднем на 85%, трабекулярная — на 17%.

В костной ткани в течение всей жизни происходят взаимосвязанные процессы разрушения и созидания, которые объединены понятием ремоделирования. Кость представлена клетками, которые погружены в твердое вещество (костный матрикс). Последний состоит из коллагеновых волокон.

Костный матрикс — это активные белковые комплексы, обладающие высокой ионосвязывающей способностью, что ускоряет фиксацию кальция и кристаллов гидроксиапатита к коллагеновым фибриллам [1].

К неколлагеновым белкам костного матрикса относятся остеокальцин и другие отдельные протеины (остеопонтин, фибронектин).

Минеральные вещества представлены на 90–95% кристаллами гидроксиапатита и фосфата кальция.

Клетки костной ткани, остециты, разбросаны по всему основному веществу кости. Молодые остеобластообразующие клетки — остеобласты — синтезируют межклеточное вещество — костный матрикс. Одной из функций остеобластов является участие в процессе отложения солей кальция в межклеточном веществе. Остеобласты также секретируют специфический белок — остеокальцин, который является маркером метаболизма костной ткани. Предположительно, он участвует в регуляции процесса резорбции кости. Остеокальцин является витамин К-зависимым белком. Внедряясь в толщу костного матрикса, остеобласты превращаются в остециты. Увеличение содержания остеокальцина и щелочной фосфатазы в крови свидетельствует о высокой синтетической активности остеобластов. Остеокальцин является чувствительным показателем костного метаболизма, в частности, маркером костеобразования, когда процессы ремоделирования костной ткани нарушены.

Остеобласты имеют рецепторы к паратиреоидному гормону (ПТГ), кальцитриолу, глюкокортикоидам (ГКС), половым гормонам, соматотропному гормону (СТГ), тиреоидным гормонам, интерлейкину (ИЛ), инсулиноподобному фактору роста (ИФР), простагландинам, которые влияют на ремоделирование кости.

Остеокласты рассасывают костные структуры. Они имеют большое количество лизосом, которые вызывают резорбцию основного вещества кости. Взаимодействие остеобластов и остеокластов способствует поддержанию постоянства структуры костной ткани.

В детском возрасте формирование костной ткани преобладает над ее разрушением. Рост костей в организме человека

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

прекращается с завершением периода полового созревания, но костная ткань в течение всей жизни человека постоянно обновляется в результате процессов разрушения старой кости и образования новой. У взрослых ежегодно обновляется от 2% до 10% костной массы. Если нарушается процесс остеогенеза, то масса костной ткани снижается, и следовательно, и ее плотность. Основным патогенетическим звеном в развитии остеопении у детей является дефицит кальция.

Постоянно происходящие в организме процессы резорбции и ремоделирования костной ткани регулируются системными и общими факторами. Основными системными регуляторами являются ПТГ, кальцитриол и кальцитонин. На метаболизм костной ткани влияют и другие гормоны: соматотропин, глюкокортикоиды, тиреоидные и половые гормоны. Местное воздействие оказывают цитокины и простагландины.

Основная функция ПТГ заключается в поддержании постоянного уровня ионизированного кальция в крови, которая опосредуется через влияние его на кости, почки, кишечник. Исследованиями показано, что в костной ткани имеются рецепторы к паратгормону. Он влияет на резорбцию костной ткани. Действие паратгормона на кость характеризуется двумя фазами. На ранней возрастает метаболическая активность остеокластов и мобилизация кальция из костей до восстановления его уровня в крови и других жидкостях. В поздней стадии при продолжающейся резорбции кости происходит образование новых клеток. Влияние паратгормона на костную ткань опосредуется СТГ и ИФР-1. Результирующим эффектом паратгормона является повышение содержания кальция в крови путем мобилизации его из глубоких, стабильных зон кости.

Воздействие паратгормона на костную ткань происходит только в присутствии витамина D₃ (холекальциферола), в то время как влияние паратгормона на почки и кишечник не зависит от витамина D₃.

В костной ткани кальциферол мобилизует кальций и использует его для процессов минерализации вновь образовавшейся кости. Наряду с этим он влияет на синтез коллагена, участвующего в образовании матрикса костной ткани.

Паратгормон и витамин D, мобилизуя кальций и фосфор из костей, влияют на углеводный обмен, приводя к образованию повышенного количества цитрата.

Механизм действия паратгормона в почечных канальцах прямо противоположен механизму действия витамина D. Первый подавляет реабсорбцию и усиливает секрецию фосфора, витамин D усиливает реабсорбцию [2].

Кальцитонин синтезируется в парафолликулярных клетках, или С-клетках, щитовидной железы, в вилочковой и околотимических железах. Биологическое действие кальцитонина проявляется снижением уровня кальция и фосфора в крови посредством воздействия на костную ткань и почки. Кальцитонин ингибирует активность остеокластов и снижает их количество, тем самым угнетая резорбцию кости. Основной его функцией является защита костной ткани от потери кальция при повышенной потребности в нем.

Кальцитонин и паратгормон являются антагонистами, опосредуя свое действие через влияние на остеокласты [2].

Под влиянием кальцитонина кальций покидает остеоциты и откладывается, как и аморфный фосфат, в органической матрице кости, превращаясь далее в кристаллический апатит. После выхода кальция из остеоцитов его содержание восстанавливается за счет поступления кальция из внеклеточной жидкости.

Таким образом, кальцитонин оказывает гипокальцемический эффект.

Глюкокортикоиды повышают резорбцию костной ткани, снижают активность остеобластов и скорость остеогенеза, а также повышают экскрецию кальция и снижают реабсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте.

Соматотропный гормон активирует остеобласты и минерализацию образующейся костной ткани, увеличивает активность остеокластов и деминерализацию в ранее образовавшейся кости. Гормон роста усиливает экскрецию кальция с мочой. Это влияние опосредовано ИФР-1.

Избыток гормонов щитовидной железы стимулирует резорбцию костной ткани и повышает выделение кальция почками. Дефицит этих гормонов задерживает образование и созревание костной ткани.

Андрогены влияют на минеральный обмен, способствуя отложению кальция на костной белковой матрице. Эстрогены повышают включение кальция и фосфора в основное вещество кости и способствуют увеличению ее массы. В пубертатном возрасте эстрогенам принадлежит ведущая роль в процессе дифференцировки костного скелета. Основные эффекты андрогенов на костную ткань опосредованы их периферической конверсией в эстрогены. Половые стероиды оказывают непосредственное влияние на ростовые зоны, кроме того, способствуют повышению секреции СТГ, вызывая пубертатное ускорение роста (до 10–15 см в год) [3].

В период пубертата окончательно формируется минерализация костной ткани. Пик костной минерализации достигается после достижения ростового скачка: у девочек в 14–16 лет, у мальчиков к 17–18 годам. Степень минерализации костной ткани в этот период обусловлена, главным образом, влиянием половых гормонов. Своевременное начало пубертата является важным фактором, обеспечивающим достижение пика костной массы.

Наиболее частой причиной задержки пубертата у подростков является конституциональная задержка роста и полового развития (КЗРП). У подростков с задержкой пубертата и гипогонадизмом имеется значительное снижение минеральной плотности костной ткани. Об этом свидетельствуют данные, что позднее менархе у женщин являлось фактором риска ОП. У подростков с КЗРП даже после наступления пубертата сохраняется сниженная минеральная плотность костной ткани. Причины нарушения прироста костной массы при отсроченном пубертате остаются недостаточно изученными. Предполагается, что это связано с генетическими факторами, то есть программируется внутриутробно.

ОП у детей (ювенильный), также как и у взрослых, бывает первичным (идиопатическим) и вторичным. ОП, выявленный без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, относят к идиопатическому ювенильному ОП. Доля идиопатического ювенильного ОП от общего числа составляет 85%. К вторичному ювенильному ОП относят все случаи ОП у детей, которые выявляются на фоне других патологических состояний, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани [4]. К ним относятся заболевания эндокринного генеза.

Стероидный остеопороз

Наиболее распространенной формой вторичного ОП является стероидный ОП. Это обусловлено тем, что ГКС

активно используются в терапевтических целях для лечения широкого спектра патологических состояний у детей: аутоиммунных, болезней желудочно-кишечной и бронхолегочной систем, а также для иммуносупрессии при трансплантации органов и лечении злокачественных новообразований. По данным многочисленных источников, ОП при эндогенном гиперкортицизме (болезни или синдроме Иценко—Кушинга) развивается у 50–90% больных, а при экзогенном гиперкортицизме при приеме ГКС в терапевтических целях этот показатель составляет 30–50%.

Глюкокортикоидные гормоны оказывают прямое и опосредованное действие на развитие костных структур. Под прямым действием подразумевают влияние на клетки костной системы: остеобласты и остеокласты. Влияние ГКС на костеобразование можно условно разделить на две фазы: быструю и медленную. Быстрая фаза связана с прогрессирующей резорбцией костной ткани, а медленная — с длительным негативным воздействием на костеобразование.

ГКС уменьшают количество остеобластов в костной ткани, а также снижают их функциональную активность. ГКС ингибируют активность репликации клеток-предшественниц остеобластов, уменьшая пул клеток, которые впоследствии дифференцировались бы в остеобласты. В присутствии избытка ГКС клетки-предшественницы либо прекращают дифференцировку, либо они превращаются впоследствии в клетки-адипоциты. Кроме этого, стероиды оказывают также отрицательное воздействие на функциональную активность уже зрелых клеток. ГКС подавляют синтез остеобластами коллагена первого типа, главного вещества внеклеточного костного матрикса, таким образом, снижая количество матрикса для последующей минерализации. Стероидные гормоны стимулируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, активируя каспазу-3. Таким образом, все вышеперечисленное приводит к уменьшению количества клеток-остеобластов и снижению костеобразования.

ГКС действуют и на остеокласты. Под действием гормонов увеличивается продукция ИЛ-6, положительно влияющего на функцию остеокластов, и снижается продукция интерферона-бета, имеющего противоположный эффект, к тому же стероиды увеличивают продолжительность жизни остеокластов и уменьшают их апоптоз.

Стероидные гормоны снижают экспрессию ИФР-1, который усиливает синтез коллагена первого типа, снижает его деградацию и уменьшает активность апоптоза остеобластов [5].

Стероидные гормоны оказывают опосредованное влияние на костеобразование, являясь антагонистами витамина D, ингибируя всасывание кальция в ЖКТ и снижая экспрессию специфических кальциевых каналов в двенадцатиперстной кишке. Стероидные гормоны вызывают распад в кишечной клетке $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ ($1,25$ -дигидроксивитамина D_3 , кальцитриола) до неактивных метаболитов, которые не могут всасываться ввиду отсутствия к ним чувствительности клеток кишечного эпителия. Воздействие глюкокортикоидов на почечные каналцы сходно по их влиянию на энтероциты, происходит усиленная потеря ионов кальция с мочой путем ионной диффузии. ГКС оказывают катаболическое действие на скелетную мускулатуру, что, в свою очередь, снижает минерализацию костной ткани и повышает риск развития ОП согласно механостатической теории [6].

Нельзя забывать и о том, что заболевания, при которых назначена гормонотерапия, могут отрицательно влиять на развитие ОП и повышать риск переломов. Так, при рев-

матоидном артрите (РА) имеется хронически повышенный уровень провоспалительных цитокинов, которые нарушают нормальный процесс костеобразования и усиливают резорбцию костной ткани. При заболеваниях кишечника отмечается снижение абсорбции витамина D, не связанное с действием ГКС.

Хотя переломы костей могут случаться уже на ранних стадиях глюкокортикоидной терапии, есть прямая корреляция между длительностью и дозой приема стероидных гормонов. При ежедневном приеме 2,5–7,5 мг эквивалентов преднизолона, риск переломов позвоночника (компрессионных) увеличивается в 2,5 раза. При ежедневном приеме 10 мг и более эквивалентов преднизолона в день в течение более чем 90 дней, риск переломов бедренной кости и тел позвонков увеличивается в 7 и 17 раз соответственно [5]. В детском возрасте стероидный ОП имеет длительное бессимптомное течение и манифестирует преимущественно задержкой роста. Кроме задержки возможно также и уменьшение уже достигнутого ребенком роста, обусловленное деформациями тел позвонков и снижением их высоты. Потеря костной массы и деформации тел позвонков длительное время остаются незамеченными. Первым симптомом может оказаться боль в грудной клетке, обусловленная небольшими переломами ребер. При развитии асептического некроза головок бедренных костей у больных нарушается походка — она становится «утиной».

Для диагностики ОП, вызванного избыточным приемом ГКС, достаточно сделать рентгеновский снимок области лучезапястного или голеностопного суставов, костей таза или позвоночника, а также черепа. При этом учитывают изменение соотношения между диаметром кости и толщиной расширения костномозгового канала, повышение прозрачности костей, истончение костных трабекул и замыкательных пластинок суставных впадин. Степень выраженности варьирует от небольшого ОП костей до исчезновения костной структуры. В телах позвонков выявляют повышенную контрастность замыкательных пластинок и вертикальную исчерченность за счет утолщения остаточных, наиболее нагруженных трабекул. Возможно также изменение высоты тел позвонков за счет их уменьшения, а также компрессионные переломы. При стероидном ОП на рентгенограммах также встречаются зернистые очаги просветления в костях черепа и кистей рук. Недостатком обзорной рентгенографии является то, что первые изменения становятся видимыми при потере 30–40% костного вещества, что снижает ценность данного метода для ранней диагностики.

Вклад изучения биохимических маркеров ОП для диагностики неоднозначен. С одной стороны, они имеют значение как показатели активности процессов ремоделирования костной ткани и могут использоваться для стратификации риска переломов. С другой стороны, имеется тенденция к изменению уровня содержания маркеров с течением патологического процесса, что впоследствии может затруднять диагностику.

Остеопороз при патологии парашитовидных желез

ПТГ увеличивает содержание кальция в плазме крови, способствуя всасыванию его в кишечнике (влияя на синтез $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$) и стимулируя реабсорбцию кальция в почечных каналцах, а также воздействуя на костную резорбцию.

Нарушения обмена паратгормона являются одной из частых причин эндокринного ОП у детей. Гиперпаратиреоз

подразделяется на первичный, вторичный и третичный. Первичный гиперпаратиреоз у детей встречается нечасто, причиной его могут быть аденома и, реже, гиперплазия паращитовидной железы (или желез). Гиперпаратиреоз встречается у новорожденных при мутации обоих аллелей гена кальций-чувствительных рецепторов, что проявляется гипокальциемией и гиперкальциемией.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоз наблюдаются чаще. Вторичный развивается в ответ на снижение уровня кальция в крови при заболеваниях печени, почек, кишечника, а также при дефиците витамина D. Третичный гиперпаратиреоз развивается у тех пациентов, у которых длительное время существует вторичная форма, и к ней впоследствии присоединяется автономный синтез ПТГ в организме, даже при устранении фактора, стимулировавшего избыточную секрецию ПТГ.

Гиперпаратиреоз у детей проявляется: избыточной активностью остеокластов, фиброзом и образованием кистоподобных полостей (фиброзно-кистозный остеоит). Это классический вариант изменения костей, однако, ввиду все более широкого применения современных диагностических методик и ранней диагностики, такие изменения обнаруживаются все реже. Чаще обнаруживают диффузную деминерализацию костной ткани, сходную с таковой при старческом ОП [7]. В большей степени в процесс вовлекается компактное вещество кости. Резорбция костей происходит в растущих концах длинных трубчатых костей и субпериостально, особенно на медиальной стороне фаланг пальцев кистей. У больных могут отмечаться жалобы на болезненные ощущения в костях, малоболезненные, не заживающие в течение длительного времени патологические переломы различной локализации. На месте переломов обычно образуется состоятельная костная мозоль, почему повторных переломов в одном и том же месте не отмечается. У пациентов изменяется походка по типу «утиной». Клиника характеризуется множественными деформациями осевого скелета: уменьшается высота тел позвонков, они деформируются по типу «рыбьих», вследствие компрессионных переломов развиваются кифозы и кифосколиозы. При первичном гиперпаратиреозе показано хирургическое лечение.

Гипопаратиреоз может развиваться как при недостаточной секреции ПТГ, так и при нарушении структуры гормона или рецепторов к нему. Гипопаратиреоз может встречаться уже в неонатальном периоде: транзиторные, спорадические, семейные формы заболевания. При псевдогипопаратиреозе концентрация ПТГ в крови нормальная, но клетки-мишени в результате мутации G-белка нечувствительны к нему. Это сопровождается гипокальциемией и гиперфосфатемией. Типичным считается наличие у таких больных отставания в физическом и умственном развитии, развитие ранней катаракты и подкожных оссификатов. Характерны также изменения скелета, которые проявляются в костях стоп и кистей укорочением 4 и 5 метакарпальных и/или метатарсальных костей. Это изменение скелета легко обнаружить при обследовании пациента, стоит лишь попросить его согнуть руку в кулак, и ясно будет видно, что костяшки пальцев расположены не на одной линии. Кроме патологии скелета при всех вариантах гипопаратиреоза отмечается наличие и других симптомов, связанных с гипокальциемией: тонические судороги скелетных мышц, преимущественно группы разгибателей верхних конечностей, которым предшествует

стадия предвестников (бегание мурашек, парестезии и др.), спазм лицевой мускулатуры («сардоническая улыбка»), спазм по типу «руки акушера», спазмы гладкой мускулатуры кишечника, проявляющиеся абдоминальными болями, и спазмы дыхательной мускулатуры (ларингоспазм). Иногда спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов имитируют клиническую картину многих заболеваний: аппендицита, холецистита, язвы желудка, бронхиальной астмы, мигрени и т.д. Длительный ларингоспазм может привести к летальному исходу вследствие асфиксии.

При длительном течении гипопаратиреоза дети отстают в росте, у них нарушается образование зубов, развивается кариес. Вследствие пониженной мобилизации кальция из костей его содержание в сыворотке крови остается пониженным. Рентгенодиагностика и определение минеральной плотности костной ткани указывает на снижение содержания кальция в костях.

В лечении применяют препараты кальция, витамин D и его аналоги. Наилучшим препаратом считается кальцитриол — аналог активного метаболита витамина D — $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$.

Остеопороз при сахарном диабете

Частота выявления ОП у больных сахарным диабетом составляет, по данным разных авторов, от 60% до 70%. Это зависит от метода, используемого для оценки плотности костной ткани. С помощью традиционной рентгенографии, компьютерной томографии, простой фотонной абсорбциометрии показано, что при сахарном диабете первого типа плотность костной ткани снижается на 10–12%. Потери костной плотности у больных с сахарным диабетом второго типа более выражены, колебание составляет от 10% до 26% и зависит от возраста, длительности и тяжести заболевания и массы тела. Согласно данным Института детской эндокринологии, у каждого пятого ребенка или подростка с длительностью заболевания более 5 лет выявляется снижение костной массы [8].

Уменьшение минерализации костной ткани приводит к снижению костной массы. Снижается толщина кортикального и трабекулярного слоев кости, наблюдается снижение содержания в них кальция и фосфора.

Дефицит инсулина, являющегося анаболическим гормоном, приводит к уменьшению выработки остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации. Кроме того, недостаток инсулина вызывает нарушение образования активных метаболитов витамина D, вследствие чего снижается всасывание кальция в кишечнике и усиливается выведение его с мочой. Гипокальциемия стимулирует выработку паратгормона, что вызывает резорбцию костной ткани. Способствует развитию остеопении высокая концентрация глюкозы в крови, а также такие осложнения сахарного диабета, как микроангиопатия (нарушение микроциркуляции в кости), ацидоз (кислая среда способствует резорбции кости), гипогликемия и др., которые при неадекватном лечении могут вести к гипогонадизму и соматотропной недостаточности. Примером тому являются дети, больные сахарным диабетом с синдромом Мориака, который характеризуется избыточным отложением жира на лице и животе, гепатомегалией, склонностью к кетоацидозу, гипогликемией и отставанием в физическом и половом развитии. Со стороны костной системы развивается ОП и значительно запаздывает появление ядер окостенения [4].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, выявление остеопении второй степени у больных сахарным диабетом 1-го типа является неблагоприятным прогностическим признаком, требующим коррекции терапии.

В основе лечения остеопении при сахарном диабете 1-го типа является хорошая компенсация заболевания. В диету следует включать продукты, богатые кальцием (молочные). В качестве медикаментозной терапии широко используются комбинации витамина D с кальцием.

В исследованиях показано, что только назначение диеты и препаратов, повышающих минеральную плотность костной ткани, как и только строгая компенсация углеводного обмена без вышеуказанной терапии, не могут привести к нормализации минеральной плотности костной ткани, хотя степень остеопении снижается. ■

Литература

1. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П., Захарова И. Н., Тупкина Н. В. Остеопороз у детей. Учебное пособие. М., 2002.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002, 752 с.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студия, 2002, 232 с.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации / Под. ред. О. Лесняк, Л. Беневоленской, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с.
5. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy Published online 14 June 2007.
6. Актуальные проблемы остеопороза / Под ред. В. И. Струкова. Типография «Ростра», 2009. С. 342.
7. Benson M., Fixsen J., Macnicol M., Parsch K. Children's Orthopaedics and Fractures. Originally published by Churchill Livingstone, 2002, 2009, XVI, 868 p.
8. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. И. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002, 391 с.
9. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism // Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19: 35–63.
10. Дедов И. И., Тюляков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт, 1998, 312 с.
11. Hogler W., Shaw N. Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence // Clinical Endocrinol. 2010; 72 (3): 281–289.
12. Biller B. M., Sesmilo G., Baum H. B. et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000, 85, 970–976.
13. Дедов И. И., Петеркова В. А., Волеводз Н. Н., Семичева Т. В. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Метод. рекомендации. М.: Pharmacia. 2002. 48 с.
14. Breuil V., Euler-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism // Joint Bone Spine. 2001, 68: 26–33.
15. Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C., Garolla A., Di Mambro A. et al. Bone Mass in Subjects with Klinefelter Syndrome: Role of Testosterone Levels and Androgen Receptor Gene CAG Polymorphism, MHR: Basic science of reprod. medicine. Vol. 16, Issue 6, p. 402–410.
16. Насыбуллина Ф. А., Ваганова Г. Р. Проблемные вопросы диагностики и лечения пролактином // Лечащий Врач. 2013 № 3, 23–27 с.
17. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. 1964. 1104 с.

Инфезол® 40

Аминокислоты для парентерального питания

Инфезол® 100

Аминокислоты для парентерального питания

Когда важна каждая деталь



Лечение и профилактика белково-энергетической недостаточности

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

123317, г. Москва, Пресненская набережная, д.10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б

Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01

<http://www.berlin-chemie.ru>

Полная информация о препаратах содержится в инструкции по применению (от 06.09.2011). Отпуск по рецепту.



Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность

С. В. Бельмер¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: кишечник, почки, эмбриогенез, кишечное всасывание, канальцевая реабсорбция, болезнь Хартнапа, целиакия, оксалурия.

Практическая деятельность и научные данные однозначно указывают на единство физиологических и патологических процессов в организме человека. «Лечить следует не болезнь, а больного», — говорили врачи прошлого, и отечественная школа медицины всегда придерживалась этого принципа. Нередко эта связь имеет глубокие корни, лежащие в общности процессов внутриутробного и постнатального развития, структуры и функции. Примером такой общности могут служить система органов пищеварения и система мочевого выделения. И это не случайно, т. к. первичная кишка дает начало многим системам организма, являясь отправной точкой их

эмбрионального развития и, без преувеличения, основой основ.

Выделительная система человека в процессе эмбриогенеза формируется из дивертикула первичной кишки и мезенхимальной бластемы. В связи с этим она отчасти сохраняет с кишкой общий план строения, функционирования и регуляции, тесную взаимосвязь в норме и патологии, равно как и общие принципы развития патологического процесса. Можно отметить общую схему строения органов рассматриваемых систем: наличие эпителия с щеточной каймой и со сходными транспортными структурами (транспортёры для углеводов, аминокислот, олигопептидов, ксенобиотиков, натрия и калия), сходной регуляцией функции и пролиферации (включая соматостатин, гуанилин/урогуанилин, эпидермальный фактор роста и эндотелины), общие физиологические (всасыва-

ние/реабсорбция, секреция, моторная активность) и патологические (нарушения всасывания/реабсорбции, секреции, моторные дисфункции, микробиологические и иммунологические нарушения) процессы. Изучение межсистемных параллелей позволяет представить организм как единое целое, как систему, построенную и функционирующую по единым для всех подсистем законам.

Формирование мочевого выделительной системы начинается на 5-й неделе внутриутробного развития, когда у нижнего края вольфова протока от клоаки появляется дивертикул, дающий начало будущей окончательной почке, метанефросу. В процессе его канализации и дихотомического ветвления нижняя часть выраста дает начало мочеточнику, из первых ветвлений формируются лоханки, а из последующих — чашечки и собирательные

¹ Контактная информация:
belmersv@mail.ru

трубочки. Вокруг этих разветвлений сгущается так называемая нефрогенная мезенхима, в которой формируются сигмовидные каналы (будущий канальцевый аппарат), один конец которого соединяется с собирательными трубочками, а другой становится вогнутым внутрь, формируя почечный клубочек с врастающими в него сосудами. В последующем происходит окончательное формирование почечных структур и их дифференцировка, полностью завершающаяся уже после рождения. Таким образом происходит естественное наследование мочевыводящей системой черт, характерных для кишечной трубки.

Сходный путь развития проходит поджелудочная железа, которая закладывается на 3-й неделе эмбрионального развития в виде двух выростов эпителиальной выстилки формирующейся двенадцатиперстной кишки. Из дивертикулов в ходе их дихотомического деления и канализации образуются протоки и ацинусы экзокринной части органа. В скоплениях клеток выростов, в которых просвет не образуется, формируются эндокринные островки. Хотя ацинарные клетки и клетки протоков имеют общее происхождение, в дальнейшем первые выполняют исключительно секреторную функцию, а вторые — как секреторную, так и всасывающую. Аналогичным образом закладывается и печень в виде выпячивания эпителия кишечной трубки, из передней части которого формируются протоки и паренхима органа, а из задней — желчный пузырь.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой систему полых трубчатых органов, стенки которых построены по единому плану и состоят из слизистого, подслизистого, мышечного и серозного слоев. Основными функциями ЖКТ являются секреторная и переваривающая, всасывающая, моторная. Для повышения эффективности процессов переваривания и всасывания кишечник (особенно тонкая кишка) имеет значительную площадь активной поверхности, что достигается наличием складок и ворсинок слизистой оболочки и микроворсинок на апикальной поверхности энтероцитов. Энтероциты — высокие цилиндрические клетки с широкой щеточной каймой, которая состоит из микроворсинок, — составляют примерно 90% популяции клеток покровного эпителия тонкой кишки. Оставшиеся почти 10% приходятся на бокаловид-

ные клетки, продуцирующие слизь, и около 0,5% приходится на энтероэндокринные клетки. Энтероциты характеризуются сильно извитой боковой плазматической мембраной и многочисленными митохондриями. В клетках, лежащих у основания ворсинок, хорошо развиты цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулаума и мешочки комплекса Гольджи.

Эпителиальные клетки проксимальных канальцев почек имеют цилиндрическую форму, характеризуются наличием аналогичной энтероцитам щеточной каймы, увеличивающей площадь канальцевой поверхности и исчерченностью базальной части, связанной с наличием инвагинаций клеточной стенки и большим количеством в этой зоне митохондрий. В дистальных канальцах клетки, выстилающие внутреннюю поверхность, имеют кубовидную форму, у большинства из них имеется щеточная кайма и у всех — исчерченность базальной части. Часть цилиндрических клеток собирательных трубочек имеет ворсинки и по структуре отчасти напоминает обкладочные клетки желудка. Наконец, мочеточник, как и кишка, имеет слизистый и подслизистый слои, мышечный слой и адвентицию.

Основной системой всасывания глюкозы и галактозы в кишечнике, также как и реабсорбции глюкозы и галактозы в почечных канальцах, является так называемый глюкозо-натриевый транспортер, или натрий-зависимый транспортер глюкозы, относящийся к SGLT-семейству транспортных белков и локализованный на апикальной мембране эпителиоцита. Вторым транспортером глюкозы является белок GLUT-2, облегчающий диффузию глюкозы и расположенный на базолатеральной мембране энтероцита, клеток почечного канальца, а также на поверхности β -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Экспрессия указанных транспортеров определяется концентрацией глюкозы и гормональными регуляторами [3].

Аминокислоты всасываются в кишечнике и реабсорбируются в почках при участии сходных Na^+ - и Cl^- -зависимых котранспортеров и калий-зависимого обменного механизма [4].

Эпителиальные клетки тонкой кишки и почечных канальцев имеют сходные транспортные системы, предназначенные для всасывания (реабсорбции) ди- и трипептидов. Аналогичные транспортеры выявлены

также у бактерий, грибов и некоторых растений, что указывает на их древнее происхождение [5]. Эпителиоциты почечных канальцев характеризуются высокой дипептидазной активностью, хотя в отличие от энтероцитов она сконцентрирована не в щеточной кайме, а внутриклеточно. Основными транспортными системами для олигопептидов в почках являются белки Pept-1 и Pept-2. Первый является низкоаффинным, но высокоактивным белком, тогда как второй — высокоаффинным, но с низкой пропускной способностью [6]. У крыс хорошо изучен транспортер Pept-1, обеспечивающий абсорбцию пептидных и подобных им ксенобиотиков (в том числе β -лактамных антибиотиков) в тонкой кишке и почечных канальцах [7].

Идентичные каналы транспорта натрия, чувствительные к альдостерону и играющие ключевую натрий-сохраняющую роль, существуют как в собирательных трубочках почек, так и в дистальных отделах толстой кишки. В обоих органах альдостерон повышает экспрессию указанных транспортеров на апикальной поверхности соответствующих клеток. Мутация, приводящая к нарушению структуры двух из трех субъединиц этой транспортной системы (как в почках, так и в кишке), приводит к развитию синдрома Лидлла (Liddle), характеризующегося врожденной артериальной гипертензией [8].

Рецепторы к 1,25-дигидроксивитамину D присутствуют на клетках в кишечнике, костях и почках. Показано, что 1,25-дигидроксивитамин D стимулирует всасывание кальция как в кишечнике, так и в почках [9]. Возможно, при врожденной идиопатической гиперкальциурии, часто сочетающейся с кальциевым уролитиазом, у человека имеет место повышенная экспрессия названных рецепторов, как это было показано у экспериментальной линии крыс с гиперкальциурией [10].

Сходные транспортные системы для всасывания оксалатов существуют в почках и кишечнике. В образовании оксалатных камней, помимо нарушенной реабсорбции оксалатов из почечных канальцев, определенную роль может играть повышенное всасывание оксалатов в кишечнике [11], механизмы развития которого будут описаны ниже.

Механизмы абсорбции фосфора в кишке схожи с таковыми в почках. При этом всасывание фосфора как

в кишке, так и в почках повышается при низкофосфатной диете и снижается — при высокофосфатной [12].

Идентичные транспортные белки, обеспечивающие всасывание и реабсорбцию цинка, так называемые ZnT-1 и ZnT-2, присутствуют на мембранах энтероцитов и тубулярных клеток [13].

У человека экскреция ксенобиотиков, хорошо изученная на примере гепатоцитов, обеспечивается транспортными гликопротеинами типа mdr1, выявленными на люминальной поверхности транспортного эпителия печени, энтероцитов, почечных канальцев и некоторых других органов [14], которые играют ключевую роль в элиминации ксенобиотиков.

Хорошо известно, что ураты в основном секретируются почками, однако аналогичной способностью обладают энтероциты, выявленной, в частности, при почечной недостаточности, когда включаются нефункционирующие до времени соответствующие транспортеры тонкой кишки [15].

Между ЖКТ и почками есть много общего и в принципах регуляции их функции и пролиферативных процессов. Также как и в кишечнике, в почках важную регуляторную роль играет соматостатин. Как в кишечнике, так и в почках он продуцируется локально, обеспечивая паракринную регуляцию многих функций, в частности, подавляя пролиферативные процессы, секрецию воды и натрия, обладает вазоконстрикторным эффектом.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР), полипептид, первоначально изолированный S. Cohen из мышинных подчелюстных желез, состоит из 53 аминокислот и идентичен урогастрону — полипептиду, выделенному из мочи. ЭФР секретируется слюнными, панкреатическими и бруннеровыми железами. Показано, что прием пищи приводит к значительному повышению ЭФР в плазме. Сам ЭФР значительно подавляет секрецию кислоты и пепсина в желудке, однако основной эффект ЭФР — стимуляция пролиферативных (репаративных) процессов в желудочно-кишечном тракте.

Повышение концентрации ЭФР в крови не сказывается на его концентрации в моче. ЭФР, стимулирующий пролиферативные процессы в почках, вырабатывается почечным эпителием, и именно он обнаруживается в моче [10]. Рецепторы к нему локализованы на базолатеральных мембранах эпителиальных клеток [16]. Как

и в кишечнике, в почках ЭФР обладает митогенным эффектом в отношении эпителия [17], повышая пролиферацию, стимулируя гликолиз, пентозный цикл и подавляя глюконеогенез при снижении потребления кислорода.

Структурно-функциональный параллелизм неизбежно находит свое отражение в параллелизме патологических процессов, что наиболее отчетливо проявляется при врожденных заболеваниях почек и кишечника. Так, при первичной мальабсорбции глюкозы (врожденная глюкозо-галактозная мальабсорбция) имеет место снижение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах.

При наследственно обусловленных дефектах транспортных систем, обеспечивающих всасывание аминокислот, повреждения всегда носят сочетанный характер, захватывая и кишечник, и почки. Клинические же проявления этих заболеваний в основном связаны с нарушенной канальцевой реабсорбцией тех или иных аминокислот. Транспортные системы эпителиоцитов тонкой кишки и проксимальных почечных канальцев таковы: (1) для всасывания нейтральных (моноаминокарбоновых) аминокислот, (2) для всасывания основных (диаминокарбоновых) аминокислот (аргинин, лизин, орнитин) и цистина, (3) для транспорта кислых (моноаминодикарбоновых) аминокислот (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), (4) для всасывания аминокислот (пролин, гидроксипролин, саркозин, бетаин) и глицина. Помимо этого, как уже указывалось выше, существуют транспортные системы для всасывания олигопептидов.

При болезни Хартнапа, которая передается по аутосомно-рецессивному типу (распространенность — 1:26000–1:200000) в кишечнике и в почках нарушается транспорт нейтральных аминокислот, в связи с чем у больного наблюдается генерализованная аминоацидурия. При этом уровень всех аминокислот в крови остается в пределах нормы, за исключением триптофана. Невсосавшийся в кишечнике триптофан подвергается бактериальному разложению с образованием индола и индоксила, которые всасываются, подвергаются в печени детоксикации и в виде метаболитов экскретируются с мочой. Основным клиническим проявлением болезни является фотосенсибилизация кожных покровов,

а также может наблюдаться мозжечковая атаксия, поражение пирамидных путей, возможны немотивированные подъемы температуры тела и незначительная умственная отсталость.

Конечным метаболитом всосавшегося из кишечника индола является образующийся в печени индикан. Индиканурия характерна для многих состояний, связанных со стазом в кишечнике, а также для фенилкетонурии, но максимально выражена при врожденных метаболических дефектах обмена триптофана. Уже в моче индикан может образовывать синий индиго, придающий соответствующий цвет моче и детским пеленкам. Семейное заболевание, именуемое «синдромом голубых пеленок», характеризуется мальабсорбцией триптофана, гиперкальциурией и нефрокальцинозом с последующей почечной недостаточностью.

Семейная иминоглицинурия — аутосомно-рецессивное состояние (распространенность — 1:15000), при котором нарушены кишечное всасывание и канальцевая реабсорбция пролина, гидроксипролина и глицина, но которое не имеет клинических проявлений.

При цистинурии (аутосомно-рецессивный тип, распространенность — 1:7000) нарушается всасывание в кишечнике и реабсорбция в почках основных аминокислот и цистина. Дефект проявляется дисметаболической нефропатией с образованием цистиновых камней.

Лизинурия (аутосомно-рецессивный тип, распространенность — 1:60000–1:80000), при которой также нарушается функция транспортера для основных аминокислот, но всасывание цистина практически не нарушено, может клинически не проявляться, но, в манифестных случаях, характеризуется задержкой умственного и физического развития.

Мальабсорбция метионина описана в единичных случаях и характеризуется задержкой умственного развития, диареей, судорогами, тахипноэ. Характерным является своеобразный запах мочи — запах жженого хмеля.

При отдельных видах лактазной недостаточности выявляется глюкозурия, указывающая на сочетанное поражение двух систем. При первичной экссудативной энтеропатии, характеризующейся потерей белка через кишечник в связи с дефектом лимфатических сосудов тонкой кишки, может наблюдаться и протеинурия [18].

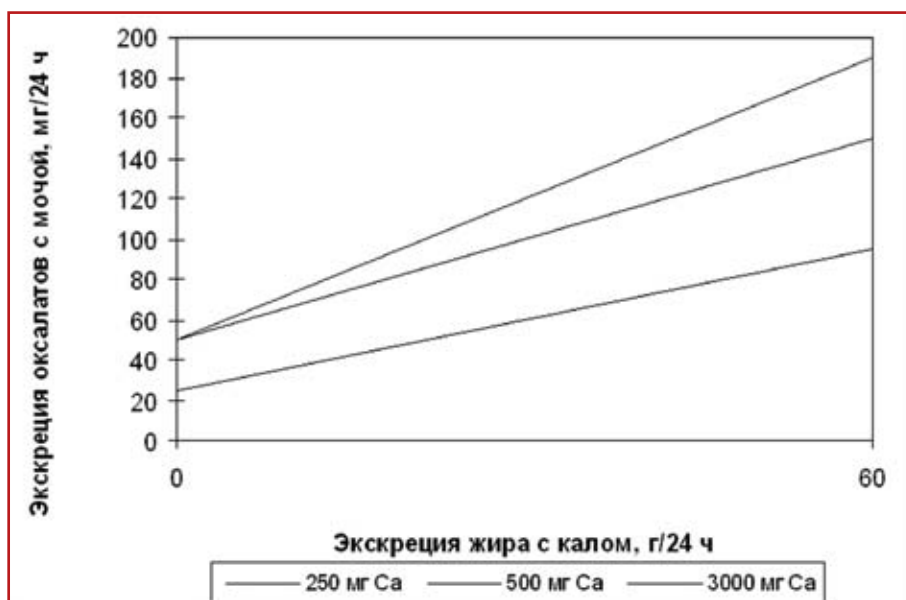


Рис. Сопоставление уровня мочевого экскреции оксалатов с экскрецией жира с калом у 14 пациентов со стеатореей, обусловленной панкреатической недостаточностью, илеозкотмией или еюноилеальным анастомозом. Поступление оксалатов (500 мг/день) и жиров (100 г/день) было постоянным, в то время как содержание кальция колебалось от 250 до 3000 мг [21]

Нарушение процессов всасывания в тонкой кишке может быть серьезной причиной дисметаболической нефропатии (в т. ч. оксалатной). Канальцевые дисфункции с гиперфосфатурией, оксалурией, цистинурией, а также рахитоподобным синдромом у больных целиакией детей известны относительно давно [18].

Неспецифическим фактором, способствующим формированию дисметаболической нефропатии при целиакии, является диарея. С одной стороны, диарея приводит к потере жидкости и уменьшению объема мочи с повышением ее концентрации, а с другой стороны — к потере бикарбонатов, развитию ацидоза и закислению мочи, что снижает стабильность солей, способствуя кристаллурии.

Нарушение всасывания жирных кислот и кальция приводит к образованию кальциевых мыл, а не оксалата кальция (как это наблюдается в норме), в результате чего ставшие растворимыми оксалаты интенсивно всасываются в толстой кишке, поступают в кровь и в повышенных количествах оказываются в моче. Данный механизм, видимо, играет ключевую роль в развитии оксалатной кристаллурии. В ряде исследований было показано, что всасывание оксалатов значительно усиливается при фекальной потере липидов свыше 20 г в сутки, а основным местом их всасывания является толстая кишка [21, 22]. При этом была

выявлена линейная зависимость между выведением жира со стулом и содержанием оксалатов в моче. Данный феномен был хорошо изучен у больных с резекцией тонкой кишки после травмы живота, а также при выполнении еюно-илеального анастомоза [19, 20]. Интересно, что ограничение кальция в питании ведет к увеличению экскреции оксалатов с мочой, что указывает на большое значение формирования оксалатов кальция в кишечнике для ограничения их всасывания (рис.) [21].

Оксалаты могут всасываться пассивно во всех отделах кишечника, причем этот процесс в значительной степени зависит от проницаемости кишечной стенки. Желчные кислоты (дезоксихолевая кислота) и жирные кислоты (олеиновая кислота) в эксперименте повышают проницаемость тонкой и толстой кишки и всасывание оксалатов [22].

В тонкой кишке человека всасывание оксалатов обусловлено также активным транспортом, опосредованным белком SLC26A6, общим транспортером органических анионов.

В кишечнике всасывается 3–8% оксалатов пищи, что составляет примерно 150–250 мг в день. Стимулируют всасывание оксалатов присутствие в просвете лактата, никотината, короткоцепочечных жирных кислот. Кальций и магний связывают оксалаты в кишечнике, причем кальций — в большей степени, чем магний. В значительной

степени оксалаты связываются также пищевыми волокнами [23].

Особую роль в метаболизме оксалатов играет кишечная микрофлора, в частности, грамотрицательный микроорганизм *Oxalobacter formigenes*, облигатный анаэроб, обитающий в толстой кишке. Для обеспечения его энергетического метаболизма требуются углеводы и оксалаты. При этом метаболизм оксалатов усиливается в кислой среде. На первом году жизни наблюдается увеличение численности популяции *O. formigenes*, в 6–8 лет он обнаруживается практически у всех детей, а у взрослых — в 60–80% случаев. Активно утилизируя оксалаты, этот микроорганизм уменьшает их содержание в кишечном содержимом, снижая его поступление в организм из толстой кишки [24].

Связь *O. formigenes* с особенностями метаболизма оксалатов у больных и здоровых лиц была показана во многих исследованиях. В частности, у лиц, у которых данный микроорганизм отсутствовал в кишечном микробиоценозе, экскреция оксалатов с мочой была достоверно выше, по сравнению с лицами, чей кишечник был им заселен. При этом среди лиц с оксалурией *O. formigenes* выявляется не более чем в 45% случаев [25, 26]. Следовательно, отсутствие в толстой кишке *O. formigenes* является определенным фактором риска развития оксалурии.

Утилизировать оксалаты способен не только *O. formigenes*. Лактобактерии, энтерококки, эубактерии также их метаболизируют, однако низкая концентрация оксалатов не является критической для их жизнедеятельности [27].

Таким образом, нарушения кишечного микробиоценоза также способны привести к увеличению доли поступивших в организм оксалатов.

Кроме того, при тяжелой мальабсорбции нарушение всасывания витаминов, в частности, витаминов группы В (в первую очередь, витамина В₆), приводит к нарушению обмена глицина и глиоксиловой кислоты, способствуя повышенному экзогенному синтезу оксалатов.

Следовательно, лечение оксалурии должно включать нормализацию кишечного всасывания и кишечного микробиоценоза. Безусловно, важно также в лечение больных с оксалатной нефропатией включать особые диетический и водный режимы, медикаментозную терапию. Назначается картофельно-капустная диета, при которой снижается поступление окса-

латов с пищей и нагрузка на тубулярный аппарат. Необходимо исключить экстрактивные мясные блюда, богатые оксалатами шавель, шпинат, клюкву, свеклу, морковь, какао, шоколад и др. «Подщелачивающий» эффект оказывают курага, чернослив, груши. Важно обеспечить высокожидкостный режим, до 2 л в сутки, с обязательным употреблением жидкости в ночное время для снижения концентрации мочи и уменьшения склонности к кристаллообразованию. Из минеральных вод используются воды типа «Славяновской» и «Смирновской» по 3–5 мл/кг/сут в 3 приема курсом 1 месяц 2–3 раза в год. Медикаментозная терапия включает мембранотропные препараты и антиоксиданты (витамины А, Е, В₆, ксидифон, димефосфон, цистон, окись магния или комбинированный препарат Магне-В₆ и др.). Лечение должно быть, как правило, длительным.

С другой стороны, при синдроме мальабсорбции большое значение для поражения почек имеют вторичные метаболические нарушения, неспецифическим образом влияющие на функцию мочеиспускания. Механизмы этих нарушений можно представить следующим образом:

- дефицит энергетического материала (углеводов и жиров);
- дефицит белков как пластического материала;
- снижение почечного кровотока и уменьшение клубочковой фильтрации в результате:
 - уменьшения объема циркулирующей жидкости;
 - спазма периферических сосудов на фоне уменьшения объема циркулирующей жидкости;
 - сгущения крови;
- гипоксия почки как результат снижения почечного кровотока.

Результатом перечисленных выше механизмов является нарушение функции почек различной степени выраженности: от транзиторных до тяжелой почечной недостаточности.

Система мочеиспускания не уникальна в своей тесной связи с ЖКТ. Аналогичные параллели можно провести, например, между ЖКТ и респираторной системой. Системы организма, несмотря на многие отличия, построены по единому функциональному плану с использованием общих («типовых») структур и функций. Представленные данные вновь показывают, что организм функционирует как единое целое, и все процессы,

как физиологические, так и патологические, следует оценивать с точки зрения межсистемных взаимоотношений. Патология со стороны одной системы в большей или меньшей степени приводит к вовлечению всех систем организма. Со всей очевидностью это проявляется в тяжелых, запущенных случаях хронических заболеваний, однако имеет место даже при, казалось бы, легких состояниях. Поэтому, обследуя пациента с гастроинтестинальной патологией, следует уделить внимание состоянию почек и наоборот. С другой стороны, познание единых принципов функционирования организма приближает нас к пониманию процессов на более высоком обобщающем уровне. ■

Литература

1. Olson A. L., Pessin J. E. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family // *Annu Rev Nutr.* 1996. Vol. 16. P. 235–256.
2. Takata K. Glucose transporters in the transepithelial transport of glucose // *J Electron Microsc.* (Tokyo). 1996. Vol. 45. № 4. P. 275–284.
3. Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes // *Am J Physiol.* 1996. Vol. 270. № 4. Pt 1. P. G541–G553.
4. Castagna M., Hediger M. A., Harvey W. R., Sacchi V. F., Trotti D., Shayakul C. Molecular characteristics of mammalian and insect amino acid transporters: implications for amino acid homeostasis // *J Exp Biol.* 1997. Vol. 200. Pt 2. P. 269–286.
5. Daniel H., Herget M. Cellular and molecular mechanisms of renal peptide transport // *Am J Physiol.* 1997. Vol. 273. № 1. Pt 2. P. F1–F8.
6. Adibi S. A. Renal assimilation of oligopeptides: physiological mechanisms and metabolic importance // *Am J Physiol.* 1997. Vol. 272. № 5. Pt 1. P. E723–E736.
7. Saito H. Molecular and cell biological analyses for intestinal absorption and renal excretion of drugs // *Yakugaku Zasshi.* 1997. Vol. 117. № 8. P. 522–541.
8. Schoeneich G., Muller S. C., Frohlich G., Albers P., Winter P. Management of complete ureteral replacement. Experiences and review of the literature // *Scand J Urol Nephrol.* 1997. Vol. 31. № 4. P. 383–388.
9. Kumar R. Calcium transport in epithelial cells of the intestine and kidney // *J Cell Biochem.* 1995. Vol. 57. № 3. P. 392–398.
10. Bushinsky D. A. Genetic hypercalciuric stone forming rats // *Semin Nephrol.* 1996. Vol. 16. № 5. P. 448–457.
11. Verkoelen C. F., Romijn J. C. Oxalate transport and calcium oxalate renal stone disease [editorial] // *Urol Res.* 1996. Vol. 24. № 4. P. 183–191.
12. Loughman–Adham M. Adaptation to changes in dietary phosphorus intake in health and in renal failure // *J Lab Clin Med.* 1997. Vol. 129. № 2. P. 176–188.
13. McMahon R. J., Cousins R. J. Mammalian zinc transporters // *J Nutr.* 1998. Vol. 128. № 4. P. 667–670.
14. Schinkel A. H. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins // *Semin Cancer Biol.* 1997. Vol. 8. № 3. P. 161–170.
15. Sekine T., Endou H. The mechanisms of urate transport in the kidney and the intestine // *Nippon Rinsho.* 1996. Vol. 54. № 12. P. 3237–3242.
16. Hobert M. E., Carlin C. R., Medof M. E., Kil S. J. The cytoplasmic juxtamembrane domain of the epidermal growth factor receptor contains a novel autonomous basolateral sorting determinant // *J Biol Chem.* 1997. Vol. 272. № 52. P. 32901–32909.
17. Ennulat D., Brown S. A., Brown C. A. Mitogenic effects of epidermal growth factor and platelet-derived growth factor on canine and equine mesangial cells in vitro // *Am J Vet Res.* 1997. Vol. 58. № 11. P. 1308–1313.
18. Фадеева М. А., Лебедев В. П., Вербицкий В. И., Вельтищева И. И., Юшков С. А. Патология мочевой системы при синдроме нарушенного кишечного всасывания // *Синдром нарушенного кишечного всасывания у детей.* Сб. науч. тр. М., 1985. С. 51–55.
19. Eversmann J. J., Farmer R. G., Brown C. H. et al. Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism // *Arch. Internal Med.* 1967. Vol. 119. P. 605.
20. Saunders D. R., Sillery J., McDonald G. B. Regional differences in oxalate absorption by rat intestine: evidence for excessive absorption by the colon in steatorrhea // *Gut.* 1975. Vol. 16. P. 543.
21. Stauffer J. Q. Hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis after jejunioileal bypass // *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30. P. 64–71.
22. Dobbins J. W., Binder H. J. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate // *Gastroenterology.* 1976. Vol. 70. P. 1096.
23. Massey L. K. Dietary influences on urinary oxalate and risk of kidney stones // *Front Biosci.* 2003. Vol. 8. P. s584–s594.
24. Mittal R. D., Kumar R. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: role in calcium oxalate urolithiasis // *J. Endourol.* 2004. Vol. 18 (5). P. 418–424.
25. Kwak C., Kim H. K., Kim E. C., Choi M. S., Kim H. H. Urinary oxalate levels and the enteric bacterium *Oxalobacter formigenes* in patients with calcium oxalate urolithiasis // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44 (4). P. 475–481.
26. Troxel S. A., Sidhu H., Kaul P., Low R. K. Intestinal *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate // *J. Endourol.* 2003. Vol. 17 (3). P. 173–176.
27. Weese J. S., Weese H. E., Yuricek L., Rousseau J. Oxalate degradation by intestinal lactic acid bacteria in dogs and cats // *Vet Microbiol.* 2004. Vol. 101 (3). P. 161–166.



Bebi®

PREMIUM



На правах рекламы

Первый фруктовый вкус Вашего малыша



Hergestellt
in Deutschland®
Произведено в Германии



www.bebi.ru



Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012–2013)

**В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ
ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва**

Ключевые слова: дети, ночной энурез, диагностика, методы терапии, стандартизация подходов, мигрень, патофизиологическая связь, психологические проблемы, десмопрессин, оксибутинин, индометацин.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 5, 2013 г.

В первой части обзора литературы были рассмотрены физиологические аспекты мочеиспускания, а также географические/эпидемиологические особенности и некоторые этиологические факторы ночного энуреза. Во второй части представлены данные международной литературы, касающиеся диагностики и прогностических аспектов ночного энуреза, его лечения и подходов к стандартизации диагностических и терапевтических методов при этом распространенном расстройстве мочеиспускания у детей.

Диагностика ночного энуреза

Подходы к диагностике первичного ночного энуреза не слишком сложны и известны на протяжении многих лет. Тем не менее, у исследователей из разных стран постоянно возникают дополнения и альтернативные предложения для оптимизации протоколов диагностики ночного энуреза.

М. Naseri и М. Hiraifar (2012) указывают на высокую частоту уродинамических нарушений у детей, страдающих ночным энурезом, что в ряде случаев является показанием к проведению полного уродинамического исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря, урофлоуметрия, цистометрография, электронейромиография) [1]. В свою

очередь, J. M. Kim (2012) подчеркивает диагностическую значимость определения функциональной емкости мочевого пузыря, осмотической концентрации (осмоляльности) мочи и выявления симптомов дневного накопления мочи (англ. daytime storage symptoms) для определения выраженности ночного энуреза [2].

При обследовании детей и подростков с рефрактерным ночным энурезом М. Elmissiry и соавт. (2012) отдают предпочтение сочетанному применению урофлоуметрии и электромиографии как оптимальному методу исследования уродинамики, нацеленному на выявление дисфункционального опорожнения мочевого пузыря у таких пациентов [3].

При определении максимального объема мочеиспускания у корейских детей S. O. Kim и соавт. (2012) предлагают пользоваться следующей формулой: емкость мочевого пузыря (мл) = $12 \times [\text{возраст (в годах)} + 1]$, поскольку, по их мнению, в этой стране емкость мочевого пузыря меньше, чем в европейских странах [4].

М. Okur и соавт. (2012) отмечают, что максимальный объем мочеиспускания является определяющим показателем в прогнозировании ответа пациентов с первичным моносимптоматическим ночным энурезом на терапию десмопрессином — наиболее широко используемым в мире препаратом для лечения ночного энуреза [5].

S. J. Hodges и E. Y. Anthony (2012) считают, что радиографическое исследование органов живота является простым и неинвазивным методом диагностики мегаректума, обнаружение которого может улучшить терапию ночного энуреза [6].

Основываясь на большей частоте встречаемости гиперкальциемии у детей с ночным энурезом, A. Nikibakhsh и соавт. (2012) предлагают включить исследование в моче содержания кальция, креатинина, а также кальций-креатининового коэффициента в число дополнительных диагностических методов [7].

Подчеркивая, что моносимптоматический энурез является следствием нарушения созревания центральной нервной системы с отсутствием пробуждения и ингибиции рефлекса мочеиспускания, S. Schulz-Juergensen и соавт. (2013) рекомендуют применять одновременно электромиографию (с *m. orbicularis oculi*) и функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) [8]. По-прежнему остается неясным, является ли аномальная предпульсовая ингибиция стартового рефлекса при энурезе следствием ингибиторного дефицита на уровне ствола головного мозга или кортикального уровня. Основываясь на результатах собственного исследования, немецкие исследователи склонны считать, что при моносимптомном ночном энурезе в большей степени задействованы механизмы кортикального контроля на префронтальном уровне [8].

Прогностические аспекты ночного энуреза

Представляют интерес результаты исследования, выполненного T. Ronen и соавт. (2013) [9]. Оказалось, что дети,

заполнявшие специальные опросники с указанием предполагаемой эффективности лечения каждую неделю, продемонстрировали гораздо лучшие результаты, чем пациенты, заполнявшие аналогичные опросники только в начале терапии или совсем не отвечавшие на вопросы анкет. По-видимому, это указывает на роль адекватной мотивации и нацеленности на результат лечения в реализации эффективности проводимой терапии [9].

О существовании взаимосвязи между ночным энурезом в детском возрасте и синдромом ночной полиурии по достижении совершеннолетия сообщают H. Ciftci и соавт. (2012) [10]. Достоверность статистических различий между пациентами с синдромом ночной полиурии с указаниями в анамнезе на наличие энуреза в детстве и без таковых составила $p < 0,0001$ [10]. С. A. D'Ancona и соавт. (2012) также подтверждают связь ночного энуреза в детском возрасте с дисфункцией мочевого пузыря (стрессовое и смешанное недержание мочи) у взрослых [11].

Мигрень и ночной энурез обладают определенным сходством. Так, их патофизиология окончательно не изучена и считается мультифакториальной, действующей нейробиологические, генетические и поведенческие аспекты. Те же структуры нервной системы, которые предположительно вовлечены в патогенез мигрени, ассоциированы и с ночным энурезом. Проведя соответствующие исследования, J. Lin и соавт. (2012) обнаружили наличие стойкой корреляции между указаниями на ночной энурез в анамнезе и мигренью [12]. Это обстоятельство позволило бразильским авторам заключить, что ночной энурез является предшественником мигрени и состояний, коморбидных мигрени. Данные J. Lin и соавт. (2012) поддерживают гипотезу о существовании патофизиологической связи между ночным энурезом и мигренью [12].

Как оказалось, с ночным энурезом у детей сопряжены также проблемы со сном и поведением. В ходе наблюдения 100 детей, страдающих ночным энурезом, M. K. Abou-Khadra и соавт. (2013) обнаружили значительное число пациентов с нарушениями сна (наиболее часто — дневная сонливость, нежелание засыпать и тревожный сон), что сопровождалось поведенческими проблемами в дневное время [13]. По мне-

нию египетских исследователей, именно нарушениями сна объясняется взаимосвязь между ночным энурезом и расстройствами поведения.

На проблемы психического здоровья у детей с ночным энурезом обращают внимание E. E. Ellington и T. M. McGuinness (2012) из США [14]. Y. Kanaheswari и соавт. (2012) отмечают низкий уровень самооценки у пациентов (возраст 6–16 лет), страдающих моносимптоматическим ночным энурезом [15]. По их данным, снижение самооценки было особенно выраженным среди девочек, подростков и пациентов с количеством «мокрых» ночей, превышающим 10/14 (по сравнению со здоровыми сверстниками) [15].

Имеющее отношение к здоровью качество жизни у детей с моносимптоматическим ночным энурезом и их матерей изучали Y. Naitoh и соавт. (2012) [16]. Обследовав 139 пар «ребенок–мать» (с использованием протокола Kid-KINDL — для детей; шкал SF-36, SDS и STAI — для матерей), исследователи пришли к выводу, что ночной энурез, как и другие хронические болезни в детском возрасте, оказывает негативное влияние на качество жизни, имеющее отношение к здоровью, — у самих пациентов и их матерей, а имеющиеся нарушения можно корректировать в ходе успешного лечения [16]. Исследование, нацеленное на оценку качества жизни матерей детей, страдающих моносимптоматическим ночным энурезом, провели E. A. Meydan и соавт. (2012) [17]. Как их японские коллеги, турецкие исследователи использовали шкалы SF-36 и STAI, а также BDI, получив подтверждение снижения качества жизни матерей пациентов с энурезом. Особое внимание E. A. Meydan и соавт. (2012) обращают на сниженные показатели всех подшкал SF-36 (за исключением социального функционирования), повышенную тревожность по шкале STAI ($p < 0,001$), а также высокий средний балл по шкале депрессии BDI ($p < 0,001$) [17].

Наконец, задаваясь вопросом в отношении возможностей прогнозирования исходов терапии ночного энуреза, P. Hoebeke и J. Vande Walle J. (2012) основное значение придают такому фактору, как индивидуализация лечения [18].

Лечение ночного энуреза

Современные возможности терапии ночного энуреза в различных странах

подробно описаны в доступной литературе [19, 20].

В соответствии с представленными публикациями, десмопрессин продолжает оставаться лидером в лечении ночного энуреза во всех странах мира. В статье J. W. Chang и соавт. (2012) подчеркивается роль снижения экскреции антидиуретического гормона (АДГ) в ночное время как причинного фактора первичного ночного энуреза у детей [21]. По их мнению, именно этим обстоятельством объясняется высокая эффективность препарата десмопрессин (дезамино-D-аргинин вазопрессин) в лечении ночного энуреза.

Исходя из того, что у части пациентов с моносимптоматическим ночным энурезом может отмечаться снижение антидиуретического ответа на десмопрессин, L. H. Tauris и соавт. (2012) рекомендуют индивидуализировать терапию, основываясь на показателе максимальной емкости мочеиспускания [22, 23].

Результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования по использованию десмопрессина (таблетки растворимые) и оксибутинина в лечении моносимптоматического ночного энуреза представили P. Montaldo и соавт. (2012) [24]. Исследователи отмечают, что у детей, реагирующих на комбинацию десмопрессина/оксибутинина, отмечались значительно сниженные емкость мочевого пузыря и индекс толщины стенок. По мнению итальянских авторов, антихолинергические препараты могут иметь важное значение у части детей с ночным энурезом, обусловленным ограниченной емкостью и истончением стенки мочевого пузыря [24].

Публикации, посвященные применению индометацина при ночном энурезе, представили K. Kamperis и соавт. (2012) и B. A. Kogan (2012) [25, 26]. В частности, K. Kamperis и соавт. (2012) оценивали влияние индометацина (50 мг 1-кратно per os) при сочетании моносимптоматического ночного энуреза с десмопрессин-резистентной ночной полиурией, обнаружив у обследуемых детей выраженное снижение выделения с мочой натрия, мочевины, а также осмотической экскреции [25]. У пациентов, прореагировавших на назначение индометацина уменьшением ночного диуреза, отмечалось наступление «сухих» ночей; предполагается, что ингибция простагландина

сопровождается антидиуретическим эффектом. В свою очередь, комментируя феномен повышенной экскреции нитритов с мочой при первичном ночном энурезе и ее существенное уменьшение при назначении индометацина (мощного ингибитора простагландинового синтеза), B. A. Kogan (2012) указывает, что концепция о роли оксида азота (NO) в этиологии первичного ночного энуреза заслуживает внимания [26]. Взаимодействие между NO и простагландинами общеизвестно, как и влияние простагландинов на уровень антидиуретического гормона. Хотя применение индометацина сопровождается снижением экскреции нитритов, частоты эпизодов недержания мочи и микций в случаях ночного энуреза с низкой/нормальной функциональной емкостью мочевого пузыря, показания к применению индометацина при ночном энурезе требуют дальнейшего уточнения [26].

Свой опыт применения трициклического антидепрессанта нортриптилина в лечении ночного энуреза у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности представили A. Ghanizadeh и R. Haghighat (2012) [27]. В условиях рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования нортриптилин получали 53 ребенка (возраст 5–14 лет) в комбинации с метилфенидатом. Применение нортриптилина сопровождалось статистически достоверным снижением частоты эпизодов ночного энуреза. Тем не менее, исследователи указывают на возобновление эпизодов ночного энуреза по завершении приема нортриптилина (но на фоне лечения метилфенидатом) [27].

Из новых методов альтернативной терапии ночного энуреза внимания заслуживает применение мелатонина. Так, B. T. Merks и соавт. (2012) описывают первый опыт применения экзогенного (синтетического) мелатонина в лечении фармакорезистентного моносимптоматического ночного энуреза [28]. В их исследовании участвовали 24 ребенка, у которых анализировали мелатониновый профиль в слюне, а также частоту эпизодов энуреза (через 3 и 6 месяцев). Хотя на фоне проводимой терапии исследователи отметили положительные изменения в мелатониновом профиле, различий в частоте эпизодов ночного энуреза или изменений в цикле «сон-бодрствование» зарегистрировано не было [28].

Пилотное исследование, посвященное изучению роли стимуляции заднего большеберцового нерва (*n. tibialis posterior*) в терапии рефрактерного моносимптоматического ночного энуреза, провели A. A. Raheem и соавт. (2013) [29]. Египетские ученые оценивали клинические и уродинамические показатели у 28 пациентов, рандомизированных на две равночисленные группы (группа 1 — стимуляция *n. tibialis posterior* 1 раз в неделю в течение 12 недель, группа 2 — плацебо). По завершении курса терапии у 11 пациентов группы 1 (78,6%) отмечался частичный или полный ответ на стимуляцию заднего большеберцового нерва (в группе 2 — у 2 пациентов, то есть в 14,3% случаев, $p = 0,002$). Авторы указывают, что у детей группы 1 существенно улучшились все уродинамические показатели, а по прошествии 3 месяцев число пациентов с частичным или полным ответом на лечение снизилось до 6 (42,9%). На основании результатов выполненных исследований A. A. Raheem и соавт. (2013) заключают, что стимуляция заднего большеберцового нерва может оказаться ценной опцией при лечении некоторых пациентов с рефрактерным моносимптоматическим ночным энурезом [29].

Особенности нейродетологического подхода к ночному энурезу суммированы в нашей недавней публикации [30].

Стандартизация подходов к диагностике и лечению ночного энуреза

Наступление XXI века характеризуется в клинической медицине появлением стандартизации и протоколизации методов диагностики и лечения многих видов патологии, включая ночной энурез.

J. Vande Walle и соавт. (2012) опубликовали «Практические консенсусные рекомендации по лечению энуреза», подготовленные Американской академией педиатрии, Европейским обществом детских урологов, Европейским обществом детской нефрологии и Международным обществом по проблемам недержания мочи у детей (ICCS) [31].

Значимой публикацией в обсуждаемом аспекте проблемы ночного энуреза является статья австралийских детских урологов A. V. Deshpande и P. H. Caldwell (2012) [32]. В этом обзоре обсуждаются современные пред-

ставления о диагностике и лечении ночного энуреза с использованием новой терминологии и дефиниций, рекомендуемых ICCS [32]. Необходимо отметить, что единственный в 2012 г. систематический обзор, посвященный фармакологическим методам лечения ночного энуреза у детей (помимо десмопрессина и трициклических антидепрессантов), также представили A.V. Deshpande и соавт. (2012) [33]. Среди рассматриваемых препаратов фигурировали индометацин, диазепам, местеролон, атомоксетин и диклофенак. Хотя эффективность применения индометацина и диклофенака превышала таковую плацебо, эти препараты были менее эффективны, чем десмопрессин, а число нежелательных явлений на фоне их использования было больше. Комбинированное лечение имипрамином и оксибутинином было эффективнее, чем монотерапия имипрамином [33].

Наконец, в 2013 г. появилась статья I. Franco и соавт. (2013), подготовленная под эгидой ICCS [34]. Эта работа представляет собой стандартизованный документ, посвященный оценке и лечению немоносимптоматического ночного энуреза.

Группой российских детских урологов, неврологов и нефрологов, занимающихся проблемой ночного энуреза, под эгидой Департамента здравоохранения Правительства Москвы в 2012 г. подготовлены методические рекомендации «Основные принципы диагностики и лечения недержания мочи у детей и подростков». ■

Литература

- Naseri M., Hiraifar M. Abnormal urodynamic findings in children with nocturnal enuresis // Indian Pediatr. 2012; 49 (5): 401–403.
- Kim J. M. Diagnostic value of functional bladder capacity, urine osmolality, and daytime storage symptoms for severity of nocturnal enuresis // Korean J. Urol. 2012; 53 (2): 114–119.
- Elmissiry M., Abdelkarim A., Badawy H. et al. Refractory enuresis in children and adolescents: How can urodynamics affect management and what is the optimum test? // J. Pediatr. Urol. 2012. Jun 7. [Epub ahead of print].
- Kim S. O., Kim K. D., Kim Y. S. et al. Evaluation of maximum voided volume in Korean children by use of a 48-h frequency volume chart // BJU Int. 2012; 110 (4): 597–600.
- Okur M., Ozen S. F., Kocabay K. et al. The effect of maximum voided volume on response to desmopressin therapy in children with enuresis // J. Nippon Med. Sch. 2012; 79 (4): 255–258.
- Hodges S. J., Anthony E. Y. Occult megarectum: a commonly unrecognized cause of enuresis // Urology. 2012; 79 (2): 421–424.
- Nikibakhsh A., Poostindooz H., Mahmoodzadeh H. et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? // Indian J. Nephrol. 2012; 22 (2): 88–93.
- Schulz-Juergensen S., Wunberg D., Wolff S. et al. Simultaneous EMG-fMRI during startle inhibition in monosymptomatic enuresis: an exploratory study // Eur. J. Pediatr. 2013; 172 (1): 23–30.
- Ronen T., Hamama L., Rosenbaum M. Enuresis — children's predictions of their treatment's progress and outcomes // J. Clin. Nurs. 2013; 22 (1–2): 222–232.
- Ciftci H., Savas M., Altunkol A. et al. The relations between enuresis in childhood and nocturnal polyuria syndrome in adult life // Int. Neurourol. J. 2012; 16 (1): 37–40.
- D'Ancona C. A., Lopes M. H., Faleiros-Martins A. C. et al. Childhood enuresis is a risk factor for bladder dysfunction in adult life? // Neurourol. Urodyn. 2012; 31 (5): 634–636.
- Lin J., Rodrigues Masruha M., Prieto Peres M. F. et al. Nocturnal enuresis antecedent is common in adolescents with migraine // Eur. Neurol. 2012; 67 (6): 354–359.
- Abou-Khadra M. K., Amin O. R., Ahmed D. Association between sleep and behavioural problems among children with enuresis // J. Paediatr Child Health. 2013; 42 (2): E160–166.
- Ellington E. E., McGuinness T. M. Mental health considerations in pediatric enuresis // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. 2012; 50 (4): 40–45.
- Kanaheswari Y., Poulsaeman V., Chandran V. Self-esteem in 6-to 16-year-olds with monosymptomatic nocturnal enuresis // J. Paediatr. Child Health. 2012; 48 (10): E178–182.
- Naitoh Y., Kawauchi A., Soh J. et al. Health related quality of life for monosymptomatic enuretic children and their mothers // J. Urol. 2012; 188 (5): 1910–1914.
- Meydan E. A., Civilibal M., Elevli M. et al. The quality of life of mothers of children with monosymptomatic enuresis nocturna // Int. Urol. Nephrol. 2012; 44 (3): 655–659.
- Hoebek P., Vande Walle J. Predicting treatment outcomes of nocturnal enuresis — is it possible? // J. Urol. 2012; 187 (2): 383–384.
- Kaneko K. Treatment for nocturnal enuresis: the current state in Japan // Pediatr. Int. 2012; 54 (1): 8–13.
- Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. и др. Ночной энурез в нейрорепедиатрии: современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012; 4: 44–49; 76–78.
- Chang J. W., Yang L. Y., Chin T. W. et al. Clinical characteristics, nocturnal antidiuretic hormone levels, and responsiveness to DDAVP of school children with primary nocturnal enuresis // World J. Urol. 2012; 30 (4): 567–571.
- Tauris L. H., Andersen R. F., Kamperis K. et al. Reduced anti-diuretic response to desmopressin during wet nights in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis // J. Pediatr. Urol. 2012; 8 (3): 285–290.
- Tauris L. H., Kamperis K., Hagstroem S. et al. Tailoring treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis: the role of maximum voided capacity // J. Urol. 2012; 187 (2): 664–669.
- Montaldo P., Tafuro L., Rea M. et al. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors // BJU Int. 2012; 110 (8 PtB): 381–386.
- Kamperis K., Rittig S., Bower W. F. et al. Effect of indomethacin on desmopressin resistant nocturnal polyuria and nocturnal enuresis // J. Urol. 2012; 188 (5): 1915–1922.
- Kogan B. A. Increased urinary nitrite excretion in primary enuresis: effects of indomethacin treatment on urinary and serum osmolality and electrolytes, urinary volumes and nitrite excretion // Int. Braz. J. Urol. 2012; 28 (4): 385–386.
- Ghanizadeh A., Haghighat R. Nortriptyline for treating enuresis in ADHD: a randomized double-blind controlled clinical trial // Pediatr. Nephrol. 2012; 27 (11): 2091–2097.
- Merks B. T., Burger H., Willemsen J. et al. Melatonin treatment in children with therapy-resistant monosymptomatic nocturnal enuresis // J. Pediatr. Urol. 2012; 8 (4): 416–420.
- Raheem A. A., Farahat Y., El-Gamal O. et al. Role of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of refractory monosymptomatic nocturnal enuresis: a pilot study // J. Urol. 2013; 189 (4): 1514–1518.
- Студеникин В. М., Горюнова А. В., Гривакин С. Г. и др. Ночной энурез. Гл. 19 в кн.: Нейродиетология детского возраста / Под ред. Студеникина В. М. М.: «Династия»; 2012; 265–269.
- Vande Walle J., Rittig S., Bauer S. et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis // Eur. J. Pediatr. 2012; 171 (6): 971–983.
- Deshpande A. V., Caldwell P. H. Medical management of nocturnal enuresis // Paediatr. Drugs. 2012; 14 (2): 71–77.
- Deshpande A. V., Caldwell P. H., Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics) // Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 12: CD002238.
- Franco I., von Gontard A., De Gennaro M. et al. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: A standardization document from the International Children's Continence Society // J. Pediatr. Urol. 2013; 9 (2): 234–243.

Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению

Т. А. Бокова¹, кандидат медицинских наук

Ю. В. Котова, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, коррекция пищевого поведения, гипотензивная терапия.

В последние годы все чаще врачам различных специальностей приходится сталкиваться с таким симптомом, как метаболический синдром (МС). На сегодняшний день в него включены инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией, сахарный диабет 2-го типа и другие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминальное (висцеральное) ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогения у мужчин, гиперурикемия, микроальбуминурия и др. [1, 2].

Следует отметить, что нарушения работы органов и систем, обусловленные данным симптомокомплексом, формируются постепенно, задолго до своей клинической манифестации, поэтому МС начинает признаваться актуальной педиатрической проблемой. По разным данным он диагностируется у 30–50% детей с ожирением, большинство из которых — подростки [2, 3–6].

Согласно классификации Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), 2007 г., о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 90 пер-

центили) в сочетании с не менее двумя из следующих признаков:

- уровень триглицеридов в крови $> 1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности в крови $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления $> 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак до уровня $> 5,6$ ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена [6].

В связи с тем, что самыми часто сочетаемыми компонентами МС являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия, механизм их формирования в настоящее время является наиболее изученным.

Так, установлено, что при ожирении в результате повышенного липолиза из висцеральной клетчатки в кровоток, а затем и в печень поступает огромное количество свободных жирных кислот, в результате чего нарушается процесс их β -окисления, происходит активация глюконеогенеза и образование избыточного количества глюкозы. На этом фоне в гепатоцитах увеличивается синтез триглицеридов и их секретиция в виде липопротеидов очень низкой плотности. Это приводит к избыточному отложению липидов в тканях и снижению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. При гипергликемии в эндотелии сосудов активируется фермент протеинкиназа-С, увеличивающий проницаемость сосудов и процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяю-

щим действием, что приводит в конечном итоге к развитию артериальной гипертензии.

Кроме того, в результате увеличения поглощения глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет снижения капиллярной сети и количества медленно-сокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребителем глюкозы. Кроме того, гиперсимпатикотония стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, тем самым способствуя прогрессированию ИР [1, 7] (рис.).

Доказано, что при своевременно начатом комплексном лечении с обязательным включением диетических мероприятий, направленных на стабилизацию веса, адекватной физической нагрузки при постоянном контроле уровня артериального давления (АД) удается замедлить прогрессирование патологического процесса. При этом снижение массы тела у детей на 8–10% от исходной сопровождается уменьшением массы висцерального жира, что, как правило, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД [8].

Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат. При необходимости медикаментозная терапия должна проводиться параллельно.

¹ Контактная информация: bta2304@mail.ru



Следует помнить, что фармакологические препараты — это лишь дополнение, а не альтернатива изменению режима питания и физической активности, а спектр лекарственных средств, используемый для коррекции нарушений липидного и углеводного обмена в детском возрасте, очень ограничен. В частности, в качестве гипохолестеринемических средств у взрослых используются препараты различных фармакологических групп: статины, дериваты фиброевой кислоты, секвестранты желчных кислот, пробукол, никотиновая кислота и ее производные [9]. Однако действие этих препаратов у детей еще недостаточно изучено. Средства, снижающие аппетит (мазиндол, пондерал и др.), противопоказаны в детском возрасте, так как они могут вызвать нежелательные психотические эффекты.

Для коррекции пищевого поведения возможно назначение в индивидуальном порядке детям старшего возраста ингибитора активности липазы (орлистат), аноректика центрального действия (сибутрамин), однако бесконтрольное применение этих средств в педиатрической практике может быть сопряжено с вредными для здоровья последствиями.

Для повышения чувствительности к инсулину назначаются бигуаниды — метформин (Сиофор, Глюкофаж и др.), которые понижают глюконеогенез, тормозят всасывание глюкозы в кишечнике, снижают ИР и улучшают секрецию инсулина, оказывают благоприятное влияние на липидный обмен.

Целесообразно проведение коррекции гипоталамо-гипофизарных нарушений, нормализации внутричерепного давления. Для этого используются препараты, улучшающие микроциркуляцию и трофику головного мозга — Ноотропил (пирацетам), Кавинтон (винпоцетин), глютаминовая кислота, Пикамилон и др., а также средства дегидратационной терапии (Диакарб). С целью коррекции вегетативных нарушений назначаются комплексные препараты барбитуратов, эрготамина и алкалоидов красавки (Беллоид, Беллатаминал), седативные средства растительного происхождения (настойки пустырника, валерианы, боярышника, пиона; препараты Ново-пассит, Персен и др.).

Общеизвестно, что без адекватной гипотензивной терапии больные с МС подвергаются большому риску инвалидизации и смерти в молодом воз-

При назначении диетотерапии необходимо соблюдать принципы сбалансированного питания — диета должна содержать достаточное количество белков, жиров растительного происхождения, микроэлементов и витаминов. Кроме того, важно помнить, что нельзя полностью исключать из рациона детей и подростков животные жиры, так как холестерин является источником синтеза всех стероидных гормонов, включая половые. Следует ограничить прием поваренной соли, а также потребление специй и различных приправ (кетчуп, майонез, соусы и др.). Целесообразно постепенно приучать ребенка к субкалорийной диете, чтобы ограничения в еде, способные вызвать депрессивные изменения настроения, не были бы слишком травматичными. Рекомендуется 5-разовый прием пищи: на завтрак должно приходиться 25–30% суточного калоража, на обед — 35–40%, на ужин — 10–15%. Второй завтрак и полдник должны укладываться в 10%. Рацион составляется с учетом «пищевой пирамиды»: чувство насыщения обеспечивают продукты, употребляемые без ограничения (нежирное мясо, рыба, свежие овощи и др.), потребность в сладком — ягоды, фрукты. Кроме того, рекомендуется употребление продуктов, обладающих липолитическим эффектом (ананас, огурец, лимон), усиливающих термогенез (зеленый чай, минеральная вода, морепродукты). Следует перейти на низкожирные молочные продукты (1% молоко и кефир, обезжиренные творог и йогурты), нежир-

ные сыры (Адыгейский, Сулугуни, Ольтерманни 17% и пр.), исключить потребление быстровсасываемых углеводов (шоколад, мороженое, сдоба, лимонад и др.), а также продуктов, содержащих «скрытые» жиры (колбасные изделия, разнообразные консервы). Важно устранить привычку есть на ночь (прекращать прием пищи за 2–3 ч до сна) и «на ходу» — бутерброды, чипсы, сухарики и т. п. Для снижения веса можно рекомендовать еженедельные разгрузочные дни, особенно коллективные (семейные), которые могут быть кефирными, творожными, мясо-овощными, рыбо-овощными. Такие дни малокалорийны, поэтому их желательнее проводить в выходные дни. Полное голодание строго противопоказано, так как оно провоцирует стресс и усугубляет метаболические нарушения.

Большое значение имеет лечебная физкультура. Для людей с ожирением, которым сложно выполнять многие физические упражнения, рекомендуются танцы, плавание, водная аэробика, катание на велосипеде, лыжах, а также обычная утренняя зарядка, прогулки и туризм. Противопоказаны занятия тяжелой атлетикой, боксом, участия в кроссах и соревнованиях. Наиболее эффективными являются регулярные (не реже 1 раза в 2 дня), длительные (не менее 45–60 мин), низкоинтенсивные, несиловые тренировки. Не утрачивают своего значения физиопроцедуры — контрастный душ, гидромассаж и пр.

расте в результате развития почечной и сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и патологии магистральных артерий [1, 9, 10]. При этом существует мнение, что для детей и подростков не типично стойкое повышение давления, в связи с чем термин «гипертоническая болезнь» в данной когорте пациентов не применяется. Данное утверждение подразумевает, что у больных до 18 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) I и II степени достаточно короткого курса низкодозовой антигипертензивной терапии [11]. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о недостаточном ответе и быстром возврате АГ у детей с МС при ранней отмене антигипертензивной терапии [12].

Проблема при выборе лекарственных средств у детей с АГ обусловлена отсутствием данных контролируемых педиатрических исследований в отношении большинства групп препаратов, педиатрических протоколов диагностики и лечения АГ, возрастными ограничениями в инструкциях фирм-производителей [8, 13].

Данные мировой литературы, касающиеся антигипертензивных средств разных групп препаратов, в частности антагонистов кальция, свидетельствуют о том, что препараты дигидропиридинового ряда короткого действия усиливают спазм выносящей артериолы клубочка почки. Учитывая тот факт, что при МС развиваются дисфункция эндотелия и, как следствие, микроальбуминурия, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда короткого действия в этом случае противопоказаны. β -адреноблокаторы не считаются препаратами выбора у больных с МС, поскольку отрицательно влияют на липидный спектр крови и усиливают ИР. Тиазидные диуретики при ИР также следует применять с особой осторожностью. Метаболически нейтральным является индапамид, что позволяет использовать его у пациентов с МС. Спиронолактон оказывает антиандрогенное действие и уменьшают клинические проявления гиперандрогении у девочек. Помимо гипотензивного эффекта, применение этих препаратов позволяет снизить вес пациента за счет потери жидкости [7].

В настоящее время в педиатрической практике у детей и подростков с АГ и МС чаще используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермен-

та (АПФ). Основными ожидаемыми эффектами у препаратов этой группы являются подавление сердечно-сосудистых и нейрогуморальных эффектов ренин-ангиотензиновой системы, развитие системной артериальной вазодилатации. Снижение артериального давления ингибиторами АПФ не сопровождается ухудшением регионарного кровотока и компенсаторной активацией симпатoadrenalовой системы. При длительном применении ингибиторов АПФ имеет место обратное развитие структурных изменений сердца и артериальных сосудов и улучшение функционального состояния эндотелия сосудов [8, 13–15].

К препаратам I класса ингибиторов АПФ относится каптоприл (Капотен), один из первых препаратов, разрешенный в использовании в педиатрии. Однако этот препарат неудобен в использовании, поскольку длительность его действия не более 8 часов, что требует его назначения 3 раза в сутки. Ко II классу относятся так называемые липофильные пролекарства. Они поступают в организм в неактивной форме, но отличаются более продолжительным периодом действия (до 18 ч), поэтому их можно назначать один раз в сутки. Это часто применяемые препараты — эналаприл (Энап, Ренитек), фозиноприл (Моноприл). К сожалению, они имеют недостатки, ограничивающие их применение при МС, при котором часто формируется НАЖБП, а препараты этой группы требуют активации в печени. Кроме того, эти препараты способны накапливаться в жировой ткани, что снижает их эффективность у больных с ожирением. Это объясняет частый недостаточный ответ на монотерапию, даже при назначении «взрослых» доз препарата.

Ингибиторы АПФ III класса являются готовыми лекарственными формами, которые не требуют активации в печени и не откладываются в жировой ткани, поэтому их можно рекомендовать больным с МС. К препаратам этого класса относится лизиноприл (Диротон), длительность действия которого достигает 24 ч.

В заключение следует отметить, что нормализация веса является основным терапевтическим принципом лечения АГ у детей с МС. Длительность антигипертензивной терапии и дозы препаратов подбираются индивидуально и зависят от выраженности клинического ответа. ■

Литература

1. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: Медпресс-информ. 2007. 223 с.
2. Jessup A., Harrell J. S. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents // *Clinical Diabetes*. 2005; 23, 1: 26–32.
3. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 2008. № 3. С. 4–16.
4. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Казакова Л. М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // *Педиатрия*. 2010. Т. 89. № 4. С. 111–115.
5. Weiss R., Dziura J., Burgert T. S. et al. Obesity and the Metabolic syndrome in children and Adolescents // *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 2362–2374.
6. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents // *Lancet*. 2007. 369: 2059–2061.
7. Бекезин В. В., Козлова Л. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования артериального давления // *Вестник ВолГМУ*. 2006. № 1. С. 45–49.
8. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. М., 2003. С. 23–25.
9. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents // *Pediatrics*. 1992; 89: 525–574.
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
11. Landray M. J., Edmunds E. et al. Abnormal low density lipoprotein subfraction profile in patients with untreated hypertension // *Q. J. Med*. 2002; 95: 165–171.
12. Автандилов А. Г. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. М., 2004. 5 с.
13. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации экспертов ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России (II пересмотр). М., 2008. С. 26–30.
14. Кисляк О. А., Петрова Е. В., Чиркова Н. Н. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте // *Сердце*. 2006. Т. 5. № 4. С. 190–199.
15. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Тарасова А. А., Кучерова В. В., Попандопуло Г. Г. Эффективность низкодозовой комбинированной антигипертензивной терапии у подростков // *Педиатрия*. 2008. Т. 87. № 2. С. 36–39.

Kabrita® GOLD – новая смесь на основе натурального козьего молока Сделано в Голландии

Грудное молоко – лучшее питание для малыша. Однако иногда маме вместе с лечащим врачом приходится выбирать заменитель грудного молока. Как правило, первое, что приходит в голову – смеси на основе коровьего молока. Однако существует и альтернатива – смеси на основе козьего молока.

Известно, что сывороточный белок преобладающий в грудном молоке, в очень значительной степени определяет уровень адаптации смесей, поэтому он обязательно входит в состав адаптированных формул для детей раннего возраста. Этот белок обеспечивает лучшую перевариваемость и усваиваемость смесей. В молоке животных также присутствует и более тяжелый казеиновый белок. И хотя казеиновый белок козьего молока усваивается легче коровьего, белковый состав смесей на основе козьего молока целесообразно адаптировать добавлением сывороточных белков.

Кроме того, козье молоко богаче коровьего по содержанию некоторых природных витаминов и минералов, а фолиевая кислота, витамин В₁₂ и Zn обладают более высокой биодоступностью.

Большинство смесей производятся из молока, которое в процессе переработки адаптируется по своему белковому, углеводному, жировому и витаминно-минеральному составу. С целью максимальной возможной адаптации смеси **Kabrita® GOLD** в натуральное козье молоко добавляются:

- Сывороточные белки натурального козьего молока – для адаптации белкового состава
- Комплекс DigestX® - для адаптации жирового состава
- Лактоза – для адаптации углеводного состава
- Витаминно-минеральный комплекс – для достижения рекомендованного уровня витаминов, минералов и микронутриентов.

Преимущества козьего молока в смесях Kabrita® GOLD дополняются комплексом современных ингредиентов, которые подобны ингредиентам грудного молока и способствуют гармоничному росту, развитию и защите малыша.

- **Белковый состав начальных и последующих смесей Kabrita® GOLD адаптирован к грудному молоку (Kabrita 1® GOLD - 60:40 ; Kabrita 2® GOLD - 47:53; Kabrita 3® GOLD - 37:63).**

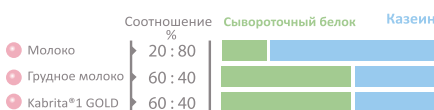


Рис.1 Соотношение сывороточных белков и казеинов в коровьем, грудном молоке и смеси Kabrita® Gold

- **Комплекс DigestX®** - улучшает пищеварение, энергообмен, усвоение кальция и снижения риска запоров. Комплекс представляет собой смесь растительных жиров. Особый процесс ферментации изменяет структуру этих жиров, в результате чего насыщенная пальмитиновая кислота занимает на пальмитиновом каркасе такую же, как и в грудном молоке, sn-2 позицию. **Содержание пальмитиновой кислоты в sn-2 позиции в смеси Kabrita® GOLD достигает 42%!** Таким образом, жировой профиль смеси максимально приближен к жировому профилю грудного молока. Клинически доказано, что DigestX® способствует лучшему усвоению кальция и энергообмену.

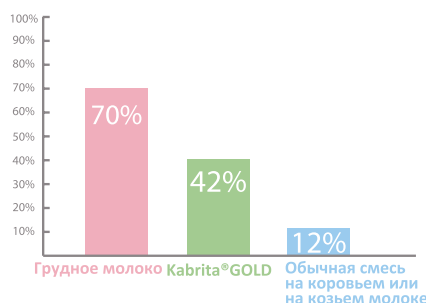


Рис. 2 Процент пальмитиновой кислоты в позиции sn-2 в грудном молоке, смеси Kabrita® Gold и обычных смесях на основе коровьего или козьего молока



- **Омега кислоты DHA (ω-3) и ARA (ω-6)** способствуют развитию мозга и зрения.
- **Пять основных нуклеотидов грудного молока**, входящие в состав смеси Kabrita® GOLD, положительно влияют на повышение иммунного ответа у детей младшего возраста.
- **Пребиотики ГОС и ФОС в сочетании с живыми бифидобактериями BB-12®** способствуют поддержанию здоровой микрофлоры кишечника, развитию и укреплению иммунной системы.

Важно отметить, что формула для малышей от 12 месяцев обогащена таким же богатым комплексом полезных нутриентов, что способствует комфортному пищеварению.

Смеси Kabrita® GOLD обладают мягким сливочным вкусом. В их составе отсутствуют соевый лецитин, мальтодекстрин, кристаллический сахар, вкусовые добавки и ароматизаторы. Такое бережное отношение к созданию рецептур для малышей снижает риск развития аллергии.

При аллергии на белки коровьего молока смеси на основе козьего молока могут быть рекомендованы на этапе расширения меню после питания специализированными лечебными смесями и только после консультации с лечащим врачом.

Таким образом, детские молочные смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold имеют сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащены эссенциальными факторами питания, соответствуют санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, что позволяет рассматривать их как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании здоровых детей раннего возраста.*

Таблица

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

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

* В. В. Смирнов, Н. В. Макажан. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение // Лечащий Врач. 2012. № 1.

Таблица

Степени выраженности полового оволосения и развития наружных гениталий у мальчиков и подростков (J. Tanner, 1966)*

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

* В. В. Смирнов, Н. В. Макажан. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение // Лечащий Врач. 2012. № 1.

Таблица

Классификация гипотрофий (по Е. В. Неудахину, 2001)*

Форма	Степень гипотрофии в зависимости от дефицита массы тела (%)
Пренатальная (внутриутробная) Постнатальная (приобретенная)	I степень 15–20% II степень 20–30% III степень 30% и более

* В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребко. Нарушение питания у детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Таблица

Классификация белково-энергетической недостаточности у детей (по Waterlow J. C., 1992)*

Степень/форма	Острая БЭН % от должествующей массы по росту	Хроническая БЭН % от должествующего роста по возрасту
0 (норма)	> 90	> 95
I (легкая)	81–90	90–95
II (среднетяжелая)	70–80	85–89
III (тяжелая)	< 70	< 85

* В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребко. Нарушение питания у детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Таблица

Диетическое лечение гипотрофии*

Период	Длительность периода	Число кормлений (n)	Калорийность, ккал/кг/день	Белки, г/кг/день	Углеводы, г/кг/день	Жиры, г/кг/день
Гипотрофия I степени						
Репарационный	7–10 дней и более	По возрасту n = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			0–3 мес 115	2,2	13	6,5
			4–6 мес 115	2,6	13	6,0
			7–12 мес 110	2,9	13	5,5
Гипотрофия II степени						
Адаптационный	2–5 дня	n + 1, n + 2	Расчеты в соответствии с возрастом и фактической массой тела			
Репарационный	1–4 недели	n + 1, n + 2, затем n = 5–6 (7)	В соответствии с возрастом и должествующим весом			На фактический вес
			В соответствии с возрастом и должествующим весом			
Усиленного питания	6–8 недель	По возрасту n = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			130–145 ккал/кг/день	5 г/кг/день	14–16 г/кг/день	6,5 г/кг/день
Гипотрофия III степени						
Адаптационный	10–14 дней	1–2 день n = 10 3–5 день n = 7 6–7 дней и > n = 5–6	120 ккал/кг/день	1–2 г/кг/день	Расчеты в соответствии с возрастом и фактическим весом	
Репарационный	2–4 недели	По возрасту n = 5–6 (7)	В соответствии с возрастом и должествующим весом			На фактический вес
			В соответствии с возрастом и должествующим весом			
Усиленного питания	6–8 недель	По возрасту n = 5–6 (7)	Расчеты в соответствии с возрастом и должествующим весом			
			130–145 ккал/кг/день	5 г/кг/день	14–16 г/кг/день	6,5 г/кг/день

* В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребко. Нарушение питания у детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2011. № 1.

Nutrilon с PronutriPlus – правильный выбор в пользу развития!

интеллект
физическое развитие
здоровый иммунитет

БОЛЕЕ 30 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ грудного молока

Nutrilon 1 2

С рождения

- Помогает развитию интеллекта и способности к обучению¹
- Укрепляет иммунитет²
- Обеспечивает рост и физическое развитие³

Nutrilon PronutriPlus

Ее будущее начинается сегодня!

Посетите наш сайт для профессионалов: www.NutriciaProfessional.ru

Реклама

NmP1096/04.13

Смеси Nutrilon – питание при отсутствии возможности грудного вскармливания или недостатке грудного молока. Грудное молоко – лучшее питание для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением продукта необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

16+

1. Willatts P., 1998, Drover J., 2009, Birch E., 2000, 2007, 2010. 2. Arslanoglu S., 2007, Bruzzese E., 2009, Gruber C., 2010, Scholtens P., 2008, Pastor N., 2008, Damsgaard C., 2007, Nagakura T., 2000. 3. Moro, 2006, Arslanoglu, 2008, 2012, Карташева, 2010.

Правильный выбор в пользу развития ребенка

А. В. Суржик, кандидат медицинских наук

ООО «Нутриция», Москва

Ключевые слова: дети первого года жизни, вскармливание, заменители грудного молока, детские питательные смеси, развитие, иммунитет, когнитивные функции.

Весной 2013 г. компания Nutricia, лидер по производству детского питания, провела ряд уникальных мероприятий — научно-популярных телешоу, охвативших 14 крупнейших городов России: Москву, Екатеринбург, Казань, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Иркутск, Уфу, Новосибирск, Омск, Красноярск, Санкт-Петербург, Сыктывкар, Псков и Калининград. Темой трех научно-популярных телешоу стало обсуждение вопросов правильного развития современного ребенка. В мероприятиях приняли участие крупнейшие специалисты в области педиатрии, детской неврологии и иммунологии — профессор, д. м. н. Е. М. Булатова, профессор, д. м. н. Н. Н. Заваденко, профессор, д. м. н. И. Н. Захарова, профессор, к. м. н. Ю. Е. Нестеровский, д. м. н. А. П. Продеус, профессор, д. м. н. П. В. Шумилов. Телемосты связывали несколько городов, поочередно предоставлявших слово своим лекторам. Слушателями трех образовательных семинаров стали более 2000 врачей из городов-участников.

Все выступавшие отметили, что питание представляет собой ключевой и самый управляемый процесс, определяющий развитие ребенка. В настоящее время известно, что недостаток или избыток эссенциальных нутриентов в период с рождения до 3 лет может иметь непоправимые краткосрочные и долгосрочные последствия. Особое внимание при обсуждении уделялось развитию головного мозга и когнитивных способностей ребенка в раннем возрасте, особенностям становления иммунитета, связи между здоровой иммунной системой и развитием когнитивных функций у детей. Современные исследования доказали участие в этих процессах важных компонентов грудного молока — пребиотических олигосахаридов, длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК), витаминов и микроэлементов.

Одним из уникальных свойств грудного молока является его способность модулировать иммунный ответ ребенка, в том числе за счет формирования адекватной микрофлоры кишечника, ведь кишечник является одним из главных органов иммунной защиты человека. В последнее время все больше внимания уделяется возможности предотвращения инфекционных и аллергических заболеваний путем воздействия на кишечную микробиоту с помощью иммуноактивных пребиотических олигосахаридов (короткоцепочечных галактоолигосахаридов (кцГОС) и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (дцФОС)). Основанием заявления об иммуноактивном действии пребиотиков кцГОС/дцФОС является наличие тесной взаимосвязи функции кишечника (как самого большого «иммунного органа») и иммунной системы. В клинических исследованиях доказана эффективность пребиотиков кцГОС/дцФОС по снижению инфекционной и аллергической заболеваемости путем воздействия на рост кишечной микрофлоры и непосредственного влияния на иммунные клетки кишечника [1, 2].

Еще одним важным иммуноактивным компонентом грудного молока являются ДЦПНЖК, способствующие созреванию иммунной системы и правильному становлению антиинфекционной и антиаллергической защиты. Наличие ДЦПНЖК в мембранах иммунокомпетентных клеток влияет на межклеточные взаимодействия и модулирует процесс презентации антигенов. Текучесть мембран, которая обеспечивается ДЦПНЖК, является важнейшим регулятором фагоцитоза. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и их производные — докозагексаеновая кислота (ДКГ) и эйкозапентаеновая кислота могут усиливать Th1-ответ, тем самым способствуя созреванию и укреплению иммунной защиты, и снижать активность Th2-клеток, что уменьшает риск развития аллергических реакций. На протяжении последних 20 лет в исследованиях получены доказательства эффекта обогащения рациона беременной женщины, а также ребенка первого года жизни на снижение частоты и тяжести развития инфекционных и аллергических заболеваний у детей [3, 4].

Обсуждая значение питания для правильного развития головного мозга, который в процессе своего развития оказывается чувствителен к различным влияниям, выступавшие отметили, что ДЦПНЖК являются важным структурным компонентом клеточных мембран, обуславливают их пластичность, регулируют активность встроенных в мембрану ферментов, позволяют поддерживать правильную

Контактная информация: Aleksandra.SURZHYK@danone.com

конформацию клеточных рецепторов, участвуют в процессах роста нейронов и синапсов, влияют на передачу сигналов от нервных клеток по синапсам. Высокие концентрации ДГК и арахидоновой кислоты (АК) в сетчатке глаза и ткани головного мозга привели исследователей к гипотезе о положительном влиянии ДЦПНЖК на зрительную и познавательную функции, что послужило поводом для проведения многочисленных клинических исследований. Так, показано, что обогащение детской питательной смеси АК и ДГК достоверно улучшает показатели когнитивного развития детей (память, внимание, способность к обучению, раннее речевое развитие и психомоторное развитие), социальную адаптацию и остроту зрения. Важным открытием стало наличие пролонгированного действия обогащения диеты ребенка первого года жизни эссенциальными жирными кислотами [5–8].

Исследования, проведенные по принципам доказательной медицины, выявили дозозависимый эффект обогащения заменителей грудного молока ДЦПНЖК. Показано, что значимый эффект на когнитивное развитие и зрение, сопоставимый с эффектом грудного молока, оказывает содержание ДГК в количестве не менее 0,3% от всех жирных кислот. Этот уровень был отражен в рекомендациях Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA).

Особое внимание экспертов было уделено содружественному и однонаправленному действию всех перечисленных нутриентов, обеспечивающему правильное физическое развитие, крепкую противомикробную и противоаллергическую защиту, становление интеллектуальных и высших психических функций ребенка. Выступавшие отметили, что при невозможности или недостаточности грудного вскармливания необходимо обеспечить поступление эссенциальных нутриентов в составе современных детских питательных смесей, обогащенных функциональными компонентами с доказанными в международных исследованиях свойствами.

Собравшимся была представлена Формула нового поколения Nutrilon® с комплексом PronutriPlus. Новый Nutrilon® содержит все необходимые компоненты для развития ребенка — иммуноактивные пребиотики (кцГОС и дцФОС), ДЦПНЖК, комплекс витаминов и микроэлементов. Содержание активных компонентов в новом Nutrilon® PronutriPlus соответствует всем современным требованиям и рекомендациям международных экспертов. Так, содержание ДГК в новом Nutrilon® составляет 0,32% от всех жирных кислот, что соответствует рекомендациям EFSA.

Все специалисты, принимавшие участие в научно-образовательном телемосте, сходятся в одном — закладывая основы правильного развития наших детей сегодня, мы вносим неоценимый вклад в его завтрашнюю жизнь, способствуя успехам в будущем. Nutrilon® с комплексом PronutriPlus способствует прогрессу ребенка на каждом этапе его роста. Nutrilon® PronutriPlus — правильный выбор в пользу развития.

Информация о компании Nutricia

Nutricia — международная инновационная компания, признанный лидер рынка продуктов детского питания в мире. С 2007 г. Nutricia входит в подразделение детского питания глобальной компании Danone (Danone Baby Nutrition).

Nutricia представляет на российском рынке молочные смеси и напитки Nutrilon®, молочные смеси и каши Малютка®, молочные смеси Малыш®, а также продукты прикорма под маркой Nutricia. На сегодняшний день Nutrilon® является заменителем грудного молока № 1 в 13 странах Европы.

Nutricia поддерживает грудное вскармливание и соблюдает Международный свод правил сбыта заменителей грудного молока, принятый Всемирной Организацией Здравоохранения в 1981 г. для безопасного и правильного питания младенцев. ■

Литература

1. Bruzzese E. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study // Clin Nutr. 2009, Apr; 28 (2): 156–161.
2. Arslanoglu S. et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life // J Biol Regul Homeost Agents. 2012, Jul-Sep; 26 (3 Suppl): 49–59.
3. Nagakura T. et al. Dietary supplementation with fish oil rich in v-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma // Eur Respir J. 2000; 16: 861–865.
4. Pastor N. et al. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life // Clin Pediatr (Phila). 2006, Nov; 45 (9): 850–855.
5. Jensen C.L. et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants // J Pediatr. 2010, Dec; 157 (6): 900–905.
6. Willatts P. et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age // Lancet. 1998; 352: 688–691.
7. Drover J.R. et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid // Early Hum Dev. 2011, Mar; 87 (3): 223–230.
8. Birch E.E. et al. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula // Early Human Development. 2007. 83.

Nutrilon с PronutriPlus – правильный выбор в пользу развития!

БОЛЕЕ 30 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ ГРУДНОГО МОЛОКА

С 12 месяцев

С 18 месяцев

- Помогает развитию интеллекта и способности к обучению¹
- Укрепляет иммунитет²
- Обеспечивает рост и физическое развитие³

Ее будущее начинается сегодня!

Посетите наш сайт для профессионалов:
www.NutriciaProfessional.ru

Реклама

Смеси Nutrilon – питание при отсутствии возможности грудного вскармливания или недостатке грудного молока. Грудное молоко – лучшее питание для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением продукта необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

NMP1096/04.13

16+

1. Willatts P., 1998, Drover J., 2009, Birch E., 2000, 2007, 2010. 2. Arslanoglu S., 2007, Bruzzese E., 2009, Gruber C., 2010, Scholtens P., 2008, Pastor N., 2008, Damsgaard C., 2007, Nagakura T., 2000. 3. Moro, 2006, Arslanoglu, 2008, 2012, Крапашева, 2010.

Нарушения пищеварения у детей раннего возраста: возможности коррекции продуктами функционального питания

Н. М. Богданова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дети раннего возраста, пищеварение, функциональные нарушения, коррекция, диетотерапия, продукты функционального питания.

Традиционно нарушения, возникающие в любой системе человеческого организма, подразделяют на органические и функциональные. Органическая патология связана с повреждением структуры органа, степень выраженности которой может колебаться в самых широких пределах от грубой аномалии развития до минимальной энзимопатии. Если органическая патология исключается, то можно говорить о функциональных нарушениях (ФН). Функциональные нарушения — это симптомы физических недомоганий, вызванные не заболеваниями органов, а нарушениями их функций.

Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ) — одна из самых распространенных проблем, особенно среди детей первых месяцев жизни. По данным различных авторов, ФН ЖКТ сопровождают от 55% до 75% младенцев этой возрастной группы [1, 2].

По определению D. A. Drossman (1994), функциональные нарушения пищеварения представляют собой «разнообразную комбинацию гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений» функции самого органа [3].

С учетом данного определения, диагностика ФН зависит от уровня наших знаний и возможностей методов исследования, которые позволяют выявить у ребенка те или иные структурные (анатомические) нарушения и тем самым исключить их функциональный характер.

В соответствии с Римскими критериями III, предложенными Комитетом по изучению функциональных рас-

стройств у детей и Международной рабочей группой по разработке критериев функциональных расстройств (2006), к ФН ЖКТ у младенцев и детей второго года жизни относят:

- G1. Синдром срыгивания;
- G2. Синдром руминации;
- G3. Синдром циклической рвоты;
- G4. Младенческие кишечные колики;
- G5. Синдром функциональной диареи;
- G6. Болезненность и затруднения при дефекации (дисхезия);
- G7. Функциональный запор.

Из представленных синдромов наиболее часто встречаются такие состояния, как срыгивание (23,1% случаев), младенческие кишечные колики (20,5% случаев) и функциональный запор (17,6% случаев). Наиболее часто данные синдромы наблюдаются в различных комбинациях, реже — как один изолированный синдром [1].

В клинической работе, выполненной под руководством профессора Е. М. Булатовой, посвященной изучению частоты встречаемости и причин развития ФН пищеварения у младенцев первых месяцев жизни, отмечена такая же тенденция. На амбулаторном приеме у врача-педиатра родители часто предъявляли жалобы на то, что их ребенок срыгивает (57% случаев), беспокоится, сучит ножками, у него отмечается вздутие живота, схваткообразные боли, крик, то есть эпизоды кишечных колик (49% случаев). Несколько реже были жалобы на жидкий стул (31% случаев) и затруднение дефекации (34% случаев). Следует отметить, что основная часть младенцев с затрудненной дефекацией страдала синдромом младенческой дисхезии (26%) и только в 8% случаев — запором. Наличие двух и более синдромов ФН пищеварения было зафиксировано в 62% случаев.

В основе развития ФН ЖКТ можно выделить ряд причин, как со стороны ребенка, так и со стороны матери. К причинам со стороны ребенка относят:

- перенесенную ante- и перинатальную хроническую гипоксию;
- морфологическую и (или) функциональную незрелость ЖКТ;
- более поздний старт развития вегетативной, иммунной и ферментных систем пищеварительной трубки, особенно тех ферментов, которые ответственны за гидролиз белков, липидов, дисахаридов;
- несоответствующее возрасту питание;
- нарушение техники вскармливания;
- насильственное кормление;
- недостаток или избыток питья и т. д.

Со стороны матери основными причинами развития ФН ЖКТ у ребенка являются:

- повышенный уровень тревожности;
- гормональная перестройка в организме кормящей женщины;
- асоциальные условия жизни;
- серьезные нарушения режима дня и питания.

Отмечено, что ФН ЖКТ значительно чаще встречаются у первенцев, долгожданных детей, а также у детей пожилых родителей [4].

Причины, лежащие в основе развития функциональных нарушений ЖКТ, оказывают влияние на моторную, секреторную и всасывающую способность пищеварительной трубки и негативно сказываются на формировании микробиоценоза кишечника и иммунного ответа.

Изменения микробного баланса характеризуются индуцированием роста условно-патогенной протеолитической микробиоты, продукцией патологических метаболитов (изоформы короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК)) и токсичных газов (метан, аммиак, серо-

содержащие), а также развитием у малыша висцеральной гипералгезии, которая проявляется выраженным беспокойством, плачем и криком. Такое состояние обусловлено сформированной еще антенатально ноцицептивной системой и низкой активностью антиноцицептивной системы, которая начинает активно функционировать после третьего месяца постнатальной жизни малыша [5].

Избыточный бактериальный рост условно-патогенной протеолитической микробиоты стимулирует синтез нейротрансмиттеров и гастроинтестинальных гормонов (мелинина, серотонина, мелатонина), меняющих моторику пищеварительной трубки по гипо- или гиперкинетическому типу, вызывая спазм не только пилорического сфинктера и сфинктера Одди, но и анального сфинктера, а также развитие метеоризма, кишечных колик и нарушения дефекации.

Адгезия условно-патогенной флоры сопровождается развитием воспалительной реакции слизистой оболочки кишки, маркером которой является высокий уровень белка кальпротектина в копрофильtrate. При младенческих кишечных коликах, некротическом энтероколите его уровень резко возрастает по сравнению с возрастной нормой [6].

Связь воспаления и кинетики кишки осуществляется на уровне взаимодействия иммунной и нервной системы кишечника, причем эта связь двунаправленная. Лимфоциты собственной пластинки кишки обладают рядом нейропептидных рецепторов. Когда иммунные клетки в процессе воспаления высвобождают активные молекулы и медиаторы воспаления (простагландины, цитокины), то энтеральные нейроны экспрессируют рецепторы для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина) рецепторы, активируемые протеазами (protease-activated receptors, PARs) и др. Обнаружено, что толл-подобные рецепторы, распознающие липополисахариды грамотрицательных бактерий, представлены не только в подслизистом и мышечном сплетении ЖКТ, но и в нейронах задних рогов спинного мозга. Таким образом, энтеральные нейроны могут отвечать как на воспалительные стимулы, так и непосредственно быть активированы бактериальными и вирусными компонентами, участвуя в процессе взаимодействия организма с микробиотой [7].

Научная работа финских авторов, выполненная под руководством А. Лура (2010), демонстрирует аберрантное формирование кишечной микробиоты при функциональных нарушениях пищева-

рения, так, микробиоценоз при синдроме раздраженной кишки характеризуется сниженным уровнем *Lactobacillus* spp., повышением титра *Cl. difficile* и клостридий XIV кластера, обильным ростом аэробов: *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *E. coli* и нестабильностью микробиоценоза при динамической его оценке [8].

В клиническом исследовании профессора Е. М. Булатовой, посвященном изучению видового состава бифидобактерий у младенцев, находящихся на разных видах вскармливания, автор показала, что видовое разнообразие бифидобактерий можно рассматривать как один из критериев нормальной моторной функции кишки. Отмечено, что у детей первых месяцев жизни без ФН (вне зависимости от вида вскармливания) видовой состав бифидобактерий достоверно чаще представлен тремя и более видами (70,6%, против 35% случаев), с доминированием младенческих видов бифидобактерий (*B. bifidum* и *B. longum*, *bv. infantis*). Видовой состав бифидобактерий младенцев с ФН ЖКТ преимущественно был представлен взрослым видом бифидобактерий — *B. adolescentis* ($p < 0,014$) [9].

ФН пищеварения, возникшие в первые месяцы жизни малыша, без своевременного и правильного лечения, могут сохраняться на протяжении всего периода раннего детства, сопровождаться существенным изменением в состоянии здоровья, а также иметь отдаленные негативные последствия.

У детей с синдромом упорных срыгиваний (оценка от 3 до 5 баллов) отмечаются отставание в физическом развитии, заболевания ЛОР-органов (средние отиты, хронический или рецидивирующий стридор, ларингоспазм, хронические синуситы, ларингиты, стенозы гортани), железодефицитная анемия. В возрасте 2–3 лет эти дети имеют более высокую частоту респираторных заболеваний, беспокойный сон и повышенную возбудимость. К школьному возрасту у них нередко формируется рефлюкс-эзофагит [10].

B. D. Gold (2006) и S. R. Orenstein (2006) отметили, что дети, страдающие в первые два года жизни патологическими срыгиваниями, составляют группу риска по развитию у них хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также пищевода Барретта и/или эзофагеальной аденокарциномы в более старшем возрасте [11, 12].

В работах P. Rautava, L. Lehtonen (1995) и M. Wake (2006) показано, что младенцы,

пережившие кишечные колики в первые месяцы жизни, в последующие 2–3 года жизни страдают нарушением сна, которое проявляется в трудности засыпания и частых ночных пробуждениях [13, 14]. В школьном возрасте эти дети значительно чаще, чем в общей популяции, проявляют приступы гнева, раздражения, плохого настроения во время еды [13]; имеют снижение общего и вербального коэффициента интеллектуального развития [15], пограничную гиперактивность и нарушения поведения [16]. Кроме того, у них чаще отмечаются аллергические заболевания и абдоминальные боли, которые в 35% случаев носят функциональный характер, а 65% требуют стационарного лечения [17, 18].

Последствия нелеченных функциональных запоров зачастую трагичны. Нерегулярное, редкое опорожнение кишечника лежит в основе синдрома хронической интоксикации, сенситизации организма и может служить предиктором колоректальной карциномы [19–21].

Для предупреждения таких серьезных осложнений детям с ФН ЖКТ необходимо оказывать своевременную помощь и в полном объеме.

Лечение ФН ЖКТ включает разъяснительную работу с родителями и их психологическую поддержку; использование позиционной (постуральной) терапии; лечебный массаж, упражнения, музыка-, арома- и аэроионотерапию; при необходимости назначение медикаментозной патогенетической и посиндромной терапии и, конечно же, диетотерапию.

Основная задача диетотерапии при ФН — координация двигательной активности ЖКТ и нормализация микробиоценоза кишечника.

Решить данную задачу возможно путем введения в рацион ребенка продуктов функционального питания.

Согласно современным воззрениям, функциональными называют продукты, которые за счет их обогащения витаминами, витаминоподобными соединениями, минералами, про- и (или) пребиотиками, а также другими ценными пищевыми веществами приобретают новые свойства — благоприятно влиять на различные функции организма, улучшая не только состояние здоровья человека, но и предупреждая развитие различных заболеваний [22].

Впервые о функциональном питании заговорили в Японии, в 1980-х гг. Впоследствии это направление получило широкое распространение в других развитых странах. Отмечено, что 60%

всех функциональных продуктов питания, особенно обогащенных про- или пребиотиками, направлены на оздоровление кишечника и иммунной системы [23].

Новейшие исследования по изучению биохимического и иммунологического состава грудного молока, а также лонгитудинальные наблюдения за состоянием здоровья детей, получавших грудное молоко, позволяют считать его продуктом функционального питания.

С учетом имеющихся знаний, производители детского питания для детей, лишенных грудного молока, выпускают адаптированные молочные смеси, а для детей старше 4–6 месяцев — продукты прикорма, которые можно отнести к продуктам функционального питания, поскольку введение в состав этих продуктов витаминов, витаминоподобных и минеральных соединений, полиненасыщенных жирных кислот, а именно докозагексаеновой и арахидоновой, а также про- и пребиотиков придает им функциональные свойства.

Про- и пребиотики хорошо изучены и широко используются как у детей, так и у взрослых для профилактики таких состояний и заболеваний, как аллергия, синдром раздраженного кишечника, метаболический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника, снижение минеральной плотности костной ткани, химически индуцированные опухоли кишечника [24–27].

Пробиотики — апатогенные живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве оказывают прямое положительное воздействие на состояние здоровья или физиологию организма-хозяина [28]. Из всех изученных и производимых промышленностью пробиотиков подавляющее большинство относится к бифидобактериям и лактобациллам.

Сущность «пребиотической концепции», которая впервые была представлена G. R. Gibson и M. B. Roberfroid (1995), направлена на изменение кишечной микробиоты под действием пищи за счет избирательной стимуляции одного или нескольких видов потенциально полезных групп бактерий (бифидо- и лактобактерий) и уменьшения численности патогенных видов микроорганизмов или их метаболитов, что существенно образом улучшает состояние здоровья пациента [29].

В качестве пребиотиков в питании детей грудного и раннего возраста используют инулин и олигофруктозу,

которые часто объединяют под термином «фруктоолигосахариды» (ФОС), или «фруктаны» [29].

Инулин — полисахарид, который содержится во многих растениях (корне цикория, репчатом луке, луке порее, чесноке, топинамбуре, бананах), имеет линейное строение, с широким разбросом по длине цепи, и состоит из фруктозильных звеньев, связанных между собой β -(2-1)-гликозидной связью.

Инулин, используемый для обогащения продуктов детского питания, в промышленном масштабе получают из корней цикория путем экстракции в диффузоре. Этот процесс не изменяет молекулярную структуру и состав природного инулина.

Для получения олигофруктозы «стандартный» инулин подвергают частичному гидролизу и очистке. Частично гидролизованный инулин состоит из 2–8 мономеров, имеющих на конце молекулу глюкозы — это короткоцепочечный фруктоолигосахарид (кцФОС). Из «стандартного» инулина образуют длинноцепочечный инулин. Возможны два способа его образования: первый — ферментативное удлинение цепи (фермент фруктозидаза) путем присоединения мономеров сахарозы — «удлиненные» ФОС, второй — физическое отделение кцФОС от инулина цикория — длинноцепочечный фруктоолигосахарид (длФОС) (22 мономера с молекулой глюкозы на конце цепи).

Физиологические эффекты длФОС и кцФОС различаются. Первый подвергается бактериальному гидролизу в дистальных отделах толстой кишки, второй — в проксимальных, в результате комбинация этих составляющих обеспечивает пребиотический эффект на протяжении всего толстого кишечника. Кроме того, в процессе бактериального гидролиза синтезируются разные по составу метаболиты жирных кислот. При сбраживании длФОС образуется в основном бутират, а при сбраживании кцФОС — лактат и пропионат [30].

Фруктаны являются типичными пребиотиками, поэтому практически не расщепляются α -гликозидазами кишечника, а в неизменной форме достигают толстой кишки, где служат субстратом для сахаролитической микробиоты, не влияя на рост других групп бактерий (фузобактерии, бактероиды и др.) и подавляя рост потенциально патогенных бактерий: *Clostridium perfringens*, *Clostridium enterococci*. То есть фруктаны, способствуя увеличению численности бифидобактерий и лактобацилл в толстом кишечнике, по-видимому,

являются одной из причин адекватного формирования иммунного ответа и устойчивости организма к кишечным патогенам [31, 32].

Подтверждением пребиотического эффекта ФОС служит работа E. Menne (2000), показавшая, что после прекращения приема активного ингредиента (кцФОС/длФОС) число бифидобактерий начинает убывать и состав микрофлоры постепенно возвращается к исходному состоянию, наблюдавшемуся до начала эксперимента [33]. Отмечено, что максимальный пребиотический эффект фруктанов наблюдается для дозировок от 5 до 15 г в сутки [34]. Определен регулирующий эффект фруктанов: для людей с исходно низким уровнем бифидобактерий характерно явное увеличение их численности под действием ФОС по сравнению с людьми, имеющими изначально более высокий уровень бифидобактерий [35].

Положительное влияние пребиотиков на устранение функциональных нарушений пищеварения у детей установлено в ряде исследований. Первые работы по нормализации микробиоты и моторной функции пищеварительного тракта касались адаптированных молочных смесей, обогащенных галакто- и фруктоолигосахаридами [36, 37].

В последние годы доказано, что внесение в состав молочных смесей и продуктов прикорма инулина и олигофруктозы оказывает благоприятное действие на спектр кишечной микробиоты и улучшение процессов пищеварения.

В мультицентровом исследовании, проведенном в 7 городах России, приняли участие 156 детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. В основную группу вошли 94 ребенка, получавшие адаптированную молочную смесь с инулином, в группу сравнения — 62 ребенка, получавшие стандартную молочную смесь. У детей основной группы на фоне приема продукта, обогащенного инулином, было установлено достоверное увеличение количества бифидо- и лактобактерий и тенденция к снижению уровня как кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами, так и лактозонегативной кишечной палочки [38].

В исследовании, выполненном в отделе детского питания НИИ питания РАМН, было показано, что ежедневный прием детьми второго полугодия жизни каши с олигофруктозой (0,4 г в одной порции) оказывает позитивное влияние на состояние микробиоты кишечника и нормализацию стула [39].

Примером продуктов прикорма, обогащенных пребиотиками растительного

Новинка



ТОЛЬКО натуральные фрукты



- ✓ без крахмала
- ✓ без сахара
- ✓ без консервантов, красителей и ГМО
- ✓ производство в Италии



www.heinz-baby.ru

Грудное молоко – самое полезное для вашего малыша. Перед введением прикорма посоветуйтесь с педиатром. Товар сертифицирован. На правах рекламы.
Фруктовые пюре «Сочное яблочко» с 4 месяцев, «Спелая грушка» с 4 месяцев, «Чернослив» с 5 месяцев, «Яблочно-банановый салатик» с 6 месяцев и «Фруктовый микс» с 6 месяцев.

происхождения — инулином и олигофруктозой, могут служить каши транснациональной компании Heinz, вся линейка каш — низкоаллергенные, безмолочные, молочные, лакомые, «Любобышки» — содержит пребиотики.

Кроме того, пребиотик включен в состав монокомпонентного пюре из чернослива, и создана специальная линейка десертных пюре с пребиотиком и кальцием. Количество пребиотика, вносимого в продукты прикорма, широко варьируется. Это позволяет индивидуально подобрать продукт прикорма и добиться хороших результатов в профилактике и лечении функциональных нарушений у детей раннего возраста. Изучение продуктов, содержащих пребиотики, продолжается. ■

Литература

- Iacono G., Merolla R., D'Amico D., Bonci E., Cavataio F., Di Prima L., Scalici C., Indinnimeo L., Averna M. R., Carroccio A. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // *Dig Liver Dis.* 2005, Jun; 37 (6): 432–438.
- Rajindrajith S., Devanarayana N. M. Constipation in Children: Novel Insight Into Epidemiology // *Pathophysiology and Management J Neurogastroenterol Motil.* 2011, January; 17 (1): 35–47.
- Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. Boston/New York/Toronto/London. 1994; 370.
- Конь И. Я., Сорвачева Т. Н. Диетотерапия функциональных нарушений органов ЖКТ у детей первого года жизни // *Лечащий Врач.* 2004, № 2, с. 55–59.
- Hyman P. E., Milla P. J., Bennig M. A. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // *Am. J. Gastroenterol.* 2006, v. 130 (5), p. 1519–1526.
- Gisbert J. P., McNicholl A. G. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease // *Dig Liver Dis.* 2009, Jan; 41 (1): 56–66.
- Barajon I., Serrao G., Arnaboldi F., Opizzi E., Ripamonti G., Balsari A., Rumio C. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia // *J Histochem Cytochem.* 2009, Nov; 57 (11): 1013–1023.
- Lyra A., Krogus-Kurikka L., Nikkila J., Malinen E., Kajander K., Kurikka K., Korpela R., Palva A. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes // *BMC Gastroenterol.* 2010, Sep 19; 10: 110.
- Булатова Е. М., Волкова И. С., Нетребенко О. К. Роль пребиотиков в состоянии кишечной микрофлоры у грудных детей // *Педиатрия.* 2008, т. 87, № 5, с. 87–92.
- Сорвачева Т. Н., Пашкевич В. В. Функциональные нарушения ЖКТ у грудных детей: методы коррекции // *Лечащий Врач.* 2006, № 4, с. 40–46.
- Gold B. D. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? // *Am J Gastroenterol.* 2006, Mar; 101 (3): 641–644.
- Orenstein S. R., Shalaby T. M., Kelsey S. F., Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy // *Am J Gastroenterol.* 2006, Mar; 101 (3): 628–640.
- Rautava P., Lehtonen L., Helenius H., Sillanpaa M. Infantile colic: child and family three years later // *Pediatrics.* 1995, Jul; 96 (1 Pt 1): 43–47.
- Wake M., Morton-Allen E., Poulakis Z., Hiscock H., Gallagher S., Oberklaid F. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study // *Pediatrics.* 2006, Mar; 117 (3): 836–842.
- Rao M. R., Brenner R. A., Schisterman E. F., Vik T., Mills J. L. Long term cognitive development in children with prolonged crying // *Arch Dis Child.* 2004, Nov; 89 (11): 989–992.
- Wolke D., Rizzo P., Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood // *Pediatrics.* 2002, Jun; 109 (6): 1054–1060.
- Savino F. Prospective 10-year study on children who had severe infantile colic // *Acta Paediatr Suppl.* 2005, Oct; 94 (449): 129–132.
- Caniver C., Jakobsson I., Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional» // *Acta Paediatr.* 2000, Jan; 89 (1): 13–171.
- Kotake K., Koyama Y., Nasu J., Fukutomi T., Yamaguchi N. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study // *Jpn J Clin Oncol.* 1995, Oct; 25 (5): 195–202.
- Pool-Zobel B., van Loo J., Rowland I., Roberfroid M. B. Experimental evidences on the potential of prebiotic fructans to reduce the risk of colon cancer // *Br J Nutr.* 2002, May; 87, Suppl 2: S273–281.
- Шемеровский К. А. Запор — фактор риска колоректального рака // *Клиническая медицина.* 2005, т. 83, № 12, с. 60–64.
- Cantor L., Asp N. G. Process for the assessment of scientific support for claims on foods (PASSCLAIM) phase two: moving forward // *Eur J Nutr.* 2004, Jun; 43 Suppl 2: II3–II6.
- Cummings J. H., Antoine J. M., Azpiroz F., Bourdet-Sicard R., Brandtzaeg P., Calder P. C., Gibson G. R., Guarner F., Isolauri E., Pannemans D., Short C., Tuijthelaars S., Watzl B. PASSCLAIM — gut health and immunity // *Eur J Nutr.* 2004 Jun; 43 Suppl 2: II118–II173.
- Bjorkström B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy // *Springer Semin Immunopathol.* 2004, Feb; 25 (3–4): 257–270.
- Bezirtzoglou E., Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora // *Anaerobe.* 2011, Dec; 17 (6): 369–374.
- Guarino A., Wudy A., Basile F., Ruberto E., Buccigrossi V. Composition and roles of intestinal microbiota in children // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, Apr; 25 Suppl 1: 63–66.
- Jirillo E., Jirillo F., Magrone T. Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system // *Int J Vitam Nutr Res.* 2012, Jun; 82 (3): 200–208.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization (FAO-WHO) (2002) Guidelines for the evaluation of probiotics in food. FAO of the United Nations and WHO working group report.
- Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J Nutr.* 1995, Jun; 125 (6): 1401–12.
- Rossi M., Corradini C., Amaretti A., Nicolini M., Pompei A., Zannoni S., Matteuzzi D. Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures // *Appl Environ Microbiol.* 2005 Oct; 71 (10): 6150–6158.
- Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr Suppl.* 2003, Sep; 91 (441): 64–67.
- Fanaro S., Boehm G., Garssen J., Knol J., Mosca F., Stahl B., Vigi V. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review // *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct; 94 (449): 22–26.
- Menne E., Guggenbuhl N., Roberfroid M. Fn-type chicory inulin hydrolysate has a prebiotic effect in humans // *J Nutr.* 2000, May; 130 (5): 1197–1199.
- Bouhnik Y., Achour L., Paineau D., Riottot M., Attar A., Bornet F. Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers // *Nutr J.* 2007, Dec 5; 6: 42.
- Euler A. R., Mitchell D. K., Kline R., Pickering L. K. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005, Feb; 40 (2): 157–164.
- Moro G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002, Mar; 34 (3): 291–295.
- Savino F., Cresi F., Maccario S., Cavallo F., Dalmaso P., Fanaro S., Oggero R., Vigi V., Silvestro L. «Minor» feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharide // *Acta Paediatr Suppl.* 2003, Sep; 91 (441): 86–90.
- Конь И. Я., Куркова В. И., Абрамова Т. В., Сафронова А. И., Гулькикова О. С. Результаты мультицентрового исследования клинической эффективности сухой адаптированной молочной смеси с пищевыми волокнами в питании детей первого года жизни // *Вопросы практической педиатрии.* 2010; 5 (2): 29–37.
- Конь И. Я., Сафронова А. И., Абрамова Т. В., Пустограев Н. Н., Куркова В. И. Каши с инулином в питании детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 3: 106–110.

Клиническое наблюдение сочетанных проявлений разных форм диабетической нейропатии: клинические проявления, подход к терапии нейропатической боли

И. В. Друк*, ¹, кандидат медицинских наук

Е. А. Ряполова**

*ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, ** Клиника ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, дислипидемии, метаболический синдром, проксимальная моторная нейропатия, дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия, диагностика, алгоритм терапии.

Диабетическая нейропатия (ДН) — комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон вследствие сахарного диабета (СД) [1]. ДН — одно из самых частых поздних осложнений сахарного диабета и одна из основных причин заболеваемости и смертности при СД [2]. Это гетерогенная группа нарушений с широким спектром расстройств, истинная распространенность которой неизвестна. Отмечено, что естественное течение ДН характеризуется нарастанием проявлений с увеличением длительности диабета и ухудшением компенсации заболевания [3]. Выявление ДН среди пациентов с дислипидемиями на фоне предиабета, метаболического синдрома, а также отрицательная корреляция между уровнем триглицеридов и плотностью миелиновых нервных волокон предполагают вклад гипертриглицеридемии в развитие ДН независимо от уровня гликемии [4, 5]. ДН — нарушение, преобладающей аномалией которого является потеря аксонов со снижением амплитуды нервной проводимости. При этом первыми поражаются короткие, а затем и более длинные нервные волокна [2].

ДН может быть классифицирована на основе клинических проявлений и характера поражений нервных волокон [1]. Различают симметричные и асимметричные нейропатии.

Симметричные нейропатии:

- дистальная сенсорная и сенсомоторная нейропатия;
- нейропатия длинных нервных волокон;
- хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

Асимметричные нейропатии:

- мононейропатия;
- множественная мононейропатия;
- радикулопатия;
- поясничная плексопатия или радикулоплексопатия;
- хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

ДН часто не диагностируется и еще чаще не лечится [6, 7]. Клинические симптомы в некоторых случаях из-за своей неспецифичности и развития у пациентов старшей возрастной группы зачастую расцениваются врачом как проявления остеоартроза суставов нижних конечностей, остеохондроза позвоночника, что определяет неверную лечебную тактику и, в конечном счете, неудовлетворенность пациента лечением.

Пациент М., 1947 г. р., обратился в январе 2012 г. в клинику с жалобами на длительные, ноющие, периодически сильные, нестерпимые жгучие боли в ногах (стопы, голени, бедра, несколько больше слева) в покое; неустойчивость при ходьбе, слабость в ногах («иду и ноги подкашиваются, падаю на колени», «не могу ходить один, без поддержки», «не могу самостоятельно встать с постели»); ощущения жжения, покалывания, онемения в ногах, уменьшение окружности бедер («похудели ноги», «мышцы совсем не стало»), снижение массы

тела (на 7 кг за 3 последних месяца). Из анамнеза болезни: ощущения жжения, покалывания, онемения в ногах, ноющие боли в ногах беспокоят периодически достаточно давно (несколько лет), в связи с малой выраженностью особого внимания на эти симптомы не обращал. Около 6 месяцев назад остро появились боли в пояснице, ягодицах, больше слева, левом бедре. Обратился за медицинской помощью, консультирован неврологом с рекомендациями применения противовоспалительных мазей и сухого тепла местно на область поясницы. В связи с отсутствием эффекта и постепенным в течение 2–3 месяцев появлением и нарастанием до выраженной слабости в ногах, увеличением длительности болей (практически постоянные) и нарушением сна на этом фоне неоднократно консультирован ревматологом, неврологом, терапевтом. Принимал длительно с обезболивающей целью нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с незначительным кратковременным эффектом, а также получил 2 курса физиотерапевтических процедур (терапия озокеритом на область коленных суставов). В течение последних 2 месяцев из-за слабости в ногах, неустойчивости при ходьбе, затруднений при подъеме по лестнице, неоднократных падений ходит с тростью только при поддержке близких, двигательная активность ограничена пространством квартиры. Снижение массы тела связывает со снижением аппетита на фоне болевого синдрома.

Из анамнеза жизни известно, что пациент не курит и отрицает злоупотребление алкоголем, не отмечает воздействие профессиональных вредных фак-

¹ Контактная информация:
drukinna@yandex.ru

Таблица 1

Шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score)

Симптом	Выраженность, баллы	Пациент М.
Жжение, онемение, покалывание	2	2
Утомляемость, судороги, боли	1	1
Локализация:		
Стопы	2	2
Икры	1	1
Другая	0	0
Время возникновения:		
Только ночью	2	—
Ночью и днем	1	1
Днем	0	—
Сразу после пробуждения	1	—
Уменьшение симптомов:		
При ходьбе	2	2
Стоя	1	—
Лежа	0	—
Сумма баллов		9
Интерпретация результатов: 3–4 балла — умеренная нейропатия, 5–6 баллов — выраженная нейропатия, 7–9 баллов — тяжелая нейропатия.		

Таблица 2

Опросник DN4 для диагностики вида боли

Вопрос	Результат пациента М.	
	Да (1 балл)	Нет (0 баллов)
1. Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений? • Ощущение жжения • Болезненное ощущение холода • Ощущение, как от ударов током	1 1	0
2. Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации? • Пощипыванием, ощущением ползания мурашек • Покалыванием • Онемением • Зудом	1 1	0 0
3. Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома? • Пониженная чувствительность к прикосновению • Пониженная чувствительность к покалыванию	1	0
4. Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации? • Проведя в этой области кисточкой		0
Сумма баллов		5
Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).		

торов в течение жизни. Наследственный анамнез по неврологической и эндокринологической патологии не отягощен, у ближайших родственников (2 родных брата, сестра) — ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркты в возрасте старше 65 лет). С конца 1990-х гг. наблюдается по поводу ИБС, в 1998 г. перенес инфаркт миокарда, в 2010 г. проведена операция аортокоронарного шунтирования. С 2000 г. выявлена артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) max 150/100 мм рт. ст.), в постоянном режиме пациент получает периндоприл 5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут (по дневнику АД чаще — 100–110/60–70 мм рт. ст., периодически — 90/60 мм рт. ст.), Аспирин 75 мг/сут. 15 лет назад впервые при профилактическом обследовании

выявлен СД 2-го типа. С этого времени строго соблюдает диету с исключением легкоусвояемых углеводов, ограничением суточного потребления жира. Принимает метформин 1,7 г/сут, гликлазид 30 мг/сут. Самоконтроль гликемии проводит нерегулярно. Гликемия по дневнику (за 2 недели) средняя натощак 8,62 ммоль/л, постпрандиально 12,41 ммоль/л. Гипогликемии, кетоацидоз, комы отрицает.

Особенности клинического статуса (осмотр). Состояние удовлетворительное. Пациент повышенного питания, индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м². Окружность талии 125 см, окружность бедра слева 50 см, справа 51 см. «Утиная походка». Кожные покровы: обычной окраски, сухость, субатрофия кожи

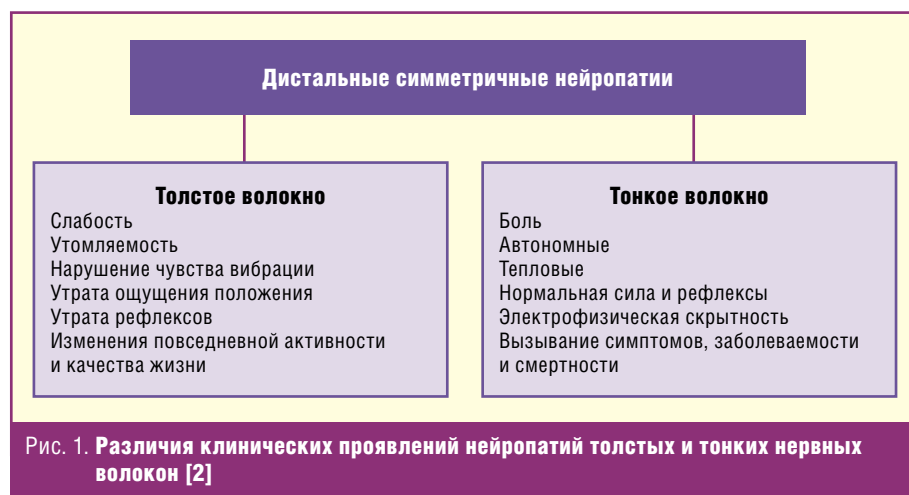
стоп, голеней, в области колен — ссадины, синяки, подошвенный гиперкератоз. Границы относительной сердечной тупости: верхняя — 3 ребро, правая — по правому краю грудины, левая — 1,5 см от среднеключичной линии влево. Акцент 2 тона на аорте. Тоны сердца ритмичные, значительно приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 54 в минуту. Систолическое артериальное давление (АДс) 110/75 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (АДд) 105/65 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный. Нижний край печени — 2 см от края реберной дуги, безболезненный, ровный. Стопы теплые, пульсация на артериях тыла стоп снижена, на подколенных артериях сохранена. Периферических отеков нет. Оценка периферической чувствительности, рефлексов, силы мышц: чувствительность болевая сохранена (колесико Вартенберга), тактильная снижена на подошвенной поверхности стоп (монофиламент 1 г Земмеса–Вейнштейна), температурная снижена на подошвенной и тыльной поверхностях стоп, голенях (до верхней трети), снижена вибрационная чувствительность на 1-м пальце стопы (медицинский камертон) — 5 баллов. Гипотрофия мелких мышц стоп, гипотония, гипотрофия мышц бедер. Сухожильные рефлексы снижены. «На носочки» поднимается при поддержке, медленно, с трудом, невысоко (около 5 см), при этом неустойчив, отмечается дрожь в ногах; положение «на пятках» не предъявляет, неустойчив. Проба Говерса: встает, опираясь обеими руками на стол. Тесты диагностики кардиальной формы автономной нейропатии отрицательны. Из результатов лабораторных и инструментальных обследований: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 9,0%, гликемия натощак 9,4 ммоль/л, постпрандиально 11,7 ммоль/л. Данные биохимического анализа крови: белок общий 65 г/л, билирубин общий 10,1 мкмоль/л, билирубин прямой 4,5 мкмоль/л; холестерин общий 4,5 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 2,5 ммоль/л, АлАТ 24 Ед/мл, АсАТ 31 Ед/мл, креатинин 97 ммоль/л, кальций ионизированный 1,13 ммоль/л, калий 3,7 ммоль/л, магний 1,1 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л, железо 19,5 ммоль/л. ОАК, ОАМ — без отклонений от нормы. Анализ мочи на микроальбуминурию: 16,7 мг/л. Осмотр глазного дна: диабетическая ретинопатия 1-й стадии обоих глаз. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

адбминальное: признаки жирового гепатоза. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): поверхностный гастрит, патологические изменения умеренные, дуоденит. Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника: остеохондроз позвоночника. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале — 8. Электронейромиография (ЭНМГ) (исследованы бедренный, малоберцовый нерв; мышцы — прямая мышца бедра, передняя большеберцовая, короткий разгибатель пальцев стопы, аппарат «Нейро-МВА-4», «Нейрософт»): электромиография (ЭМГ) поверхностными электродами — со всех исследованных мышц получена разреженная низкоамплитудная интерференционная кривая; ЭНМГ — процент полифазных и псевдополифазных потенциалов действия двигательной единицы (ПДДЕ) повышен; скорость проведения возбуждения по нервам: по бедренному нерву справа — 4,4 мс, слева — 4,5 мс (М-ответ полифазный, низкоамплитудный, неправильной формы), по малоберцовому нерву справа — 4,75 мс, 47 м/с (М-ответ правильной формы, достаточной амплитуды), слева 6,3 мс, 40 м/с (М-ответ низкоамплитудный, полифазный). F-волна: процент выпадений справа 25%, слева 60%. Заключение: по данным ЭНМГ получены признаки синдрома нейропатии бедренных нервов преимущественно аксонального характера, малоберцового нерва справа — преимущественно по типу миелопатии в дистальных отделах, слева — смешанный характер поражения. Денервация выраженная, реиннервация недостаточно выражена.

Характер жалоб пациента с 15-летним анамнезом СД ориентирует на наличие выраженной (тяжелой) диабетической нейропатии (табл. 1) [1].

Дистальная симметричная полинейропатия (ДСПН) — пример диффузной нейропатии, наиболее распространенная форма ДН, выявляемая более чем у 50% пациентов с диабетом, при этом в 20% случаях — на момент диагностики СД [8]. ДСПН может быть как сенсорной, так и моторной, с поражением тонких и/или толстых волокон (рис. 1).

Хроническая симметричная сенсомоторная полинейропатия является примером группы «типичных» диабетических нейропатий: развивается на фоне длительной хронической гипергликемии, ассоциирована с метаболическими нарушениями (полиоловый шунт, накопление конечных продуктов



гликирования, окислительный стресс, дислипидемии), кардиоваскулярными факторами риска, микроангиопатиями (нефропатия, ретинопатия), прогрессирование может быть предупреждено при тщательном контроле гликемии [9].

Жалобы, ориентирующие на нейропатический характер предъявляемых симптомов, следующие:

- онемение, покалывание, жжение;
- гиперестезия кожи (преувеличение болезненных ощущений);
- аллодиния (восприятие неболевых раздражителей как боль);
- ощущения «укола иглы», «удара тока», «укола ножом», «ледяной воды», «стреляющие» боли;
- длительные, «тянущие», «глубокие» боли, наподобие зубной боли.

Для дифференциальной диагностики нейропатической боли существует множество опросников, часть из которых прошла лингвистическую валидацию для русского языка (табл. 2) [10, 11].

Помимо анализа характера жалоб пациента, диагностика ДСПН требует проведения оценки периферической чувствительности (тактильной — с применением монофиламента; температурной — тип-терма; болевой — колесика Вартенберга; вибрационной — камертона Риделя—Сейфферу), ахиллова рефлекса и силы периферических мышц. Наличие нарушений вибрационной чувствительности, снижение сухожильных рефлексов и сенсорная атаксия («утиная походка») — признаки нейропатии толстых волокон. Слабость периферических мышц может проявляться в выраженных случаях неспособностью стоять на пальцах или на пятках.

ДСПН — осложнения СД, которое нельзя диагностировать, ориентируясь только на предъявляемые жалобы или на отдельно взятые симптомы и тесты. Используя минимальные кри-

терии диагностики, диагноз ДН можно оценить как возможный, вероятный, установленный или определить субклиническую ДН (табл. 3) [9].

Таким образом, у пациента М. выявляется дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия с заинтересованностью тонких и толстых волокон. Однако, возвращаясь к анализу жалоб, анамнеза и данных осмотра, следует обратить внимание на острое начало (6 месяцев назад) асимметричного болевого синдрома, характер которого первоначально был расценен как проявление поясничной радикулопатии, отсутствие стойкого эффекта от длительной (бесконтрольной) противовоспалительной терапии, а также на выраженную слабость проксимальных мышц нижних конечностей (пациент предъявляет положительную пробу Говерса), длительное сохранение указанных жалоб в сочетании с прогрессирующим уменьшением объема мышц бедер и тенденцией к снижению массы тела. Подобная клиническая картина у пациента с СД может быть проявлением проксимальной моторной нейропатии.

Проксимальная моторная нейропатия (ПМН) (синонимы: диабетическая амиотрофия, диабетическая нейропатическая кахексия, бедренная нейропатия, диабетическая люмбосакральная радикулопатия) — одна из более редких форм диффузной ДН. Первое описание было сделано немецким невропатологом Л. Брунсом в 1890 г. [12], позже стал применяться термин «диабетическая амиотрофия» наравне с термином «синдром Брунса—Гарланда» [13]. ПМН — вариант существенно менее изученной группы атипичных ДН, характеризующихся острым или подострым началом, монофазным или рецидивирующим течением и развитием при любой длительности СД [9].

ПМН чаще встречается среди людей пожилого возраста с СД 2-го типа (меди-

Таблица 3

Диагностические критерии ДСПН	
Диагноз ДСПН	Критерии
Возможная ДСПН	Симптомы или признаки. Симптомы включают снижение чувствительности, онемение, колющие или пронзающие боли, жгучие или ноющие боли в пальцах ног, стопах, голених. Признаки включают симметричное снижение дистальной чувствительности или снижение/отсутствие ахиллова рефлекса
Вероятная ДСПН	Комбинация симптомов и признаков дистальной сенсомоторной нейропатии с любыми двумя и более проявлениями: нейропатические симптомы, снижение дистальной чувствительности, снижение/отсутствие ахиллова рефлекса
Установленная ДСПН	Патологические результаты исследований нервной проводимости и симптомы/синдромы или признак/признаки сенсомоторной полинейропатии
Субклиническая ДСПН	Патологические результаты исследований нервной проводимости, нет признаков или симптомов полинейропатии

ана возраста оставляет 65 лет) [14]. Характеризуется различными вариантами начала — от острого внезапного болевого синдрома с выраженной слабостью мышц до постепенного развития. Боль, по литературным данным, чаще асимметричная, в бедрах или ягодицах, различного характера — ноющая, колющая, жгучая, также характерна аллодиния. При длительном течении проявления становятся двусторонними и могут распространяться дистально, вовлекая всю конечность. К начальному выраженному болевому синдрому с течением времени присоединяется мышечная слабость, которая, также начинаясь с одной конечности, со временем становится симметричной. Проявлением слабости проксимальных мышц является положительная проба Говерса — неспособность пациента подняться без дополнительной опоры руками. Большинство пациентов по мере развития клинической картины имеют двусторонний (симметричный) характер проявлений. Среднее время от дебюта до формирования билатеральности проявлений — 3 месяца. Часто сочетается с преимущественно сенсорной ДСПН. Описаны случаи дебюта с дистальных проявлений в виде мышечной слабости при отсутствии болевого синдрома и большей симметричностью проявлений [15].

Отмечено, что у пациентов с ПМН отмечается лучший контроль гликемии, более низкий индекс массы тела, меньшая частота сопутствующих осложнений СД (ретинопатия, макрососудистые осложнения), чем в общей популяции пациентов с СД, что предполагает меньшую патогенетическую роль гипергликемии. Одним из проявлений ПМН может быть снижение массы тела (медиана снижения — около 14 кг). До 50% пациентов имеют проявления автономной нейропатии [2, 14].

Оценка цереброспинальной жидкости демонстрирует повышение уровня

белка (медиана 89 мг/дл) при нормальном содержании клеточного компонента, что предполагает некую неспецифическую воспалительную этиологию [9]. Исследования нервной проводимости выявляют снижение нервно-мышечных потенциалов на уровне малоберцового и большеберцового нервов, снижение потенциала чувствительного икроножного нерва. При игольчатой электромиографии выявляется мультифокальный процесс с вовлечением люмбосакрального сплетения и периферических нервов.

Точные причины развития неизвестны. Есть данные об ишемическом повреждении нервных волокон вследствие микроваскулита (фокальные или мультифокальные повреждения нервных волокон, периневральной дегенерации или утолщения периневрия, эпиневральной неоваскуляризации, некротизирующий васкулит — по данным кожной биопсии) [16–18].

Естественное течение характеризуется обратимостью, чаще неполной, с остаточным болевым синдромом и некоторой степенью мышечной слабости в течение длительного времени. По данным P.J.B. Dyck и соавт. (1999 г.) при проспективном наблюдении 33 пациентов с ПМН в половине случаев требовалось применение инвалидного кресла, у 3 пациентов — длительно, в 16 случаях требовалось применение других вспомогательных средств (ходунки, трости, ортопедические скобы) длительно (до 2 лет). Данные немногочисленных плацебо-контролируемых исследований иммуносупрессивной терапии демонстрируют некоторое сокращение сроков наступления улучшения симптоматики (с разностью в 30 дней в сравнении с группой плацебо) [16]. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют дать окончательное заключение об эффективности иммуносупрессивной терапии [19].

ПМН у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции, хотя может быть следствием множества причин, помимо СД [2], что определяет сложность дифференциальной диагностики. СД, как причина нейропатии, диагностируется методом исключения.

Дифференциальная диагностика ПМН проводится с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией (ХВДП), моноклональной гаммапатией неизвестного происхождения, васкулитом, синдромом стеноза позвоночного канала и может вызывать значительные затруднения. В связи с недостаточностью представлений о развитии указанных состояний, включая ПМН, их рассматривают как отдельные синдромы [2]. Во же время отмечается отсутствие достоверных различий в данных биопсий между демиелинизацией вследствие СД и вследствие воспалительных причин (ХВДП) [20]. Ряд исследователей не рекомендуют при дифференциальной диагностике использовать исследование спинномозговой жидкости и биопсию n. suralis из-за инвазивности процедур и недостаточной специфичности результатов [21]. Кроме того, клиническая оценка в некоторых случаях может осложняться сочетанием указанных состояний. Так, ХВДП встречается в 11 раз чаще среди больных с СД, чем у пациентов без СД [22]. Дифференциальная диагностика с синдромом стеноза позвоночного канала (компрессия нервных корешков) может быть основана на характерных для последнего признаках: тупая сильная боль в ягодицах и нижней части спины (в 60% случаях иррадирует в одну или обе ноги, сочетается с парестезиями, слабостью нижних конечностей, нарушениями чувствительности), провоцирующаяся ходьбой, особенно вниз; уменьшается при сидении, наклоне вперед или отдыхе [2].

В рассматриваемом клиническом случае результаты ЭНМГ (патологические результаты стимуляционной миографии, латерализация патологии F-волны, смешанный (аксональный и миелопатический) характер поражения исследованных нервов) не позволили дать однозначное заключение о патогенезе выявленных изменений. С учетом анамнеза, клинической картины заболевания, включая данные физикального обследования, была сформулирована следующая диагностическая гипотеза: сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия.

Таблица 4

Фармакологические методы терапии болевой формы ДПН

Группа, препарат	Рекомендуемый режим приема	Особенности назначения	Регистрация показаний FDA, EMA
Трициклические антидепрессанты			
Амитриптилин	25–75 мг/сут	В связи с частым развитием сонливости, антихолинергических эффектов у пожилых пациентов лучше начинать с 10 мг/сут. Так как в дозе > 100 мг/сут повышен риск внезапной сердечной смерти, необходимо проявлять осторожность у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, контролировать QT-интервал. Противопоказаны при глаукоме, ортостатической гипотензии, склонности к падениям. Нежелательный эффект — прибавка массы тела	Нет
Имипрамин	25–75 мг/сут		Нет
Ингибиторы обратного захвата серотонина			
Дулоксетин	60–120 мг/сут	Дулоксетин сохраняет эффективность в течение не менее 12 недель, минимум 50% уменьшение боли отмечается примерно у 50% пациентов; при применении не отмечено увеличение массы тела [23]; имеет фармако-экономические преимущества перед прегабалином [24]. Противопоказан при печеночной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности. Эффективность повышается при сопутствующей депрессии. Побочные эффекты венфаксина со стороны сердечно-сосудистой системы ограничивают его применение при СД	Да
Венлафаксин	150–225 мг/сут		Нет
Антиконвульсанты			
Габапентин	900–3600 мг/сут	Данные об эффективности карбамазепина ограничены. Прегабалин назначается вне зависимости от приема пищи, эффективность зависит от дозы, интервал титрации дозы по эффекту составляет 3–7 дней. Отмена препарата производится постепенно, в течение одной недели. Наиболее частыми побочными эффектами (как правило, транзиторными) для прегабалина являются головокружение, сонливость, периферические отеки, головная боль и увеличение веса. Нет гепатотоксичности. Применение топирамата ограничено нежелательными эффектами	Нет
Прегабалин	300–600 мг/сут		Да
Карбамазепин	200–800 мг/сут		Нет
Топирамат	25–100 мг/сут		Нет
Опиаты			
Трамадол	200–400 мг/сут	Эффективность продемонстрирована в краткосрочных исследованиях. Риски, связанные с формированием толерантности и зависимости, в долгосрочных исследованиях не изучались. Применение может быть обосновано неэффективностью других методов лечения. Комбинация морфина и габапентина в низких дозах более эффективна, чем монотерапия высокими дозами [25]	Нет
Оксикодон	20–80 мг/сут		Нет
Морфина сульфат, длительного высвобождения	20–80 мг/сут		Нет
Капсаицин	0,075% крем, аппликации 3–4 раз/сут	Возможно усиление нейропатической боли в первые дни применения	Нет
Альфа-липоевая кислота	600 мг/сут	Данные об эффективности противоречивы. 3-недельная терапия может быть эффективна в отношении нейропатической боли [26]. Влияние на прочие признаки и симптомы нейропатии может быть ограничено [27]. Результаты долгосрочных исследований отсутствуют	Нет

Диабетическая проксимальная моторная нейропатия. Синдром нейропатической боли. Диабетическая макроангиопатия: ИБС, стенокардия напряжения. Функциональный класс-2. Постинфарктный кардиосклероз (1998 г.). Аортокоронарное шунтирование (2010 г.). Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4 (очень высокий). ХСН 2а. Функциональный класс-3. Целевой HbA_{1c} 7,5–8,0% (достигнутый HbA_{1c} 9%). Ожирение 1-й ст. (ИМТ 30), абдоминальный тип. Дислипидемия.

Была проведена коррекция сахароснижающей, липидснижающей (целевой ЛПНП < 1,8 ммоль/л), гипотензивной (целевое АД < 140/90 мм рт. ст.) терапии. Выбор медикаментозной терапии ДН проводился с учетом существующих рекомендаций.

Терапия ДН направлена на уменьшение симптомов и профилактику про-

грессирования. Основа патогенетической терапии ДПН — контроль уровня глюкозы крови в пределах индивидуально рассчитанного целевого диапазона, повышение физической активности и снижение массы тела [1]. К обсуждаемому средству патогенетической терапии относятся препараты альфа-липоевой кислоты, данные об эффективности которых на данный момент противоречивы. Необходима оценка результатов долгосрочных клинических исследований [21].

Фармакологические методы лечения болевой ДПН, имеющие достаточно высокий уровень доказательности, включают применение антиконвульсантов, трициклических антидепрессантов или ингибиторов обратного захвата серотонина (иОЗС) как средств первого выбора (рис. 2).

Из достаточно большого списка фармакологических средств терапии боле-

вой ДН только дулоксетин и прегабалин имеют одобренное Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) и Европейским агентством по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) соответствующее показание (табл. 4).

Контроль боли — одна из наиболее значимых проблем медицинского сопровождения пациента с ДН. Возможным способом оптимизации выбора препарата для терапии болевых форм ДН может быть предположительная оценка генеза болевого синдрома [2].

Дизестезическая боль (боль, опосредованная С-волоками): онемение, ощущения жжения, чувство покалывания, гиперестезия, аллодиния, боль в стопах и нижней части ног (в состоянии покоя и ночью). Патогенетически

Таблица 5

Факторы, определяющие выбор препарата для контроля боли при ДПН		
Фактор	Рекомендовано	Противопоказано
Сопутствующая патология		
Глаукома	Любой другой препарат первого выбора*	ТЦА
Ортостатические реакции	Любой другой препарат первого выбора	ТЦА
Сердечно-сосудистая патология или ЭКГ-изменения	Любой другой препарат первого выбора	ТЦА
Артериальная гипертензия	Любой другой препарат первого выбора	ТЦА
Почечная недостаточность	Любой препарат первого выбора*	ТЦА
Печеночная недостаточность	Любой другой препарат первого выбора	Дулоксетин
Снижение устойчивости и склонность к падениям	Любой другой препарат первого выбора	Прегабалин, ТЦА
Депрессия	Дулоксетин, ТЦА**	Оксикодон CR, прегабалин
Тревога	Любой другой препарат первого выбора	Оксикодон CR
Суицидальные идеи	Дулоксетин, прегабалин	ТЦА, Оксикодон CR
Соматические особенности		
Сон	Любой препарат первого выбора	
Эректильная дисфункция	Препарат второго выбора венлафаксин	Любой препарат первого выбора
Другие факторы		
Цена	ТЦА, Оксикодон CR	Дулоксетин, прегабалин
Лекарственные взаимодействия	Оксикодон CR, прегабалин	Дулоксетин, ТЦА
Увеличение массы тела	Дулоксетин, Оксикодон CR	ТЦА, прегабалин
Отеки	Любой другой препарат первого выбора	Прегабалин
<i>Препараты первого выбора — трициклические антидепрессанты (ТЦА), прегабалин, дулоксетин, Оксикодон CR. * Дулоксетин противопоказан при неконтролируемой закрытоугольной глаукоме, не рекомендуется при клиренсе креатинина < 60 мл/мин. ** До начала терапии должно быть исключено биполярное расстройство.</i>		
Примечание: адаптировано из <i>Peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. Supplement to The Journal of Family Practice. 2006 г. P. 3–19.</i>		

оправдано применение кремов с капсаицином. Капсаицин высокоселективен в отношении афферентных немиелинизированных С-волокон и тонких миелинизированных волокон. Длительное применение истощает запасы нейромедиаторов, участвующих в передаче

болезненных сигналов [2, 21]. В реальной практике применяется редко в связи с известными недостатками применения наружных средств. Дизестетическая боль может контролироваться применением габапентина, механизм действия которого не до конца ясен. Помимо влия-

ния на выраженность боли, габапентин положительно влияет на настроение и качество жизни [2].

Парестетическая боль (боль, обусловленная Аδ-волоконками): ощущение укола иглы, удара тока, укола ножом, ощущения «ледяной воды», «стреляющие» и острые боли. Препараты первого выбора — трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, ингибиторы обратного захвата серотинина. Выбор между указанными средствами осуществляется в зависимости от сопутствующей патологии, учитывая противопоказания и ограничения применения препаратов (табл. 5).

Пациенту М. было рекомендовано: альфа-липоевая кислота 600 мг/сут внутривенно 2 недели, далее 600 мг/сут per os длительно до 2 мес; нейромидин 5 мг 2 раза/сут подкожно 10 дней, далее 20 мг per os 2 раза/сут до 2 месяцев; Лирика (прегабалин) 150 мг/сут в 2 приема длительно. Применение нейромидина было обосновано выявленными при ЭНМГ нарушениями проведения. Результаты терапии: в течение первой недели терапии интенсивность болевого синдрома снизилась до 4 баллов (визуальная аналоговая шкала), в связи с чем доза прегабалина далее



Рис. 2. Алгоритм терапии болевой формы ДПН [21]

не наращивалась; к концу 4-й недели терапии — пациент отметил положительную субъективную динамику в виде значительного ослабления боли, улучшения сна, повышения устойчивости и уменьшения общей слабости. К концу 3-го месяца наблюдения пациент отметил повышение силы мышц ног (при пробе Говерса — слегка опирается одной рукой при вставании из положения сидя), расширился двигательный режим, не было падений. Сохранились периодически возникающие парестезии в нижних конечностях, по оценке пациента проявления были незначительными. Пациент продолжал пользоваться при передвижениях вспомогательными средствами (тростью), но обходился без помощи родственников. В целом изменения клинического статуса характеризовались положительной динамикой с сохранением умеренно выраженных остаточных нейропатических проявлений.

Заключение

ДН — частое осложнение СД, одной из наиболее распространенных форм которого является периферическая нейропатия. Распространенность других форм ДН точно не установлена, что отчасти обусловлено низкой выявляемостью, в свою очередь связанной с недостаточной настороженностью врачей терапевтов, эндокринологов, а также объективными трудностями проведения и анализа результатов дифференциально-диагностического поиска. В частности, проявления проксимальной нейропатии, хронической демиелинизирующей нейропатии у пациентов пожилого возраста с СД особенно на ранних стадиях развития указанных осложнений без проведения дополнительного обследования (в частности, ЭНМГ) могут расцениваться как проявления остеоартропатий, вертеброгенного корешкового синдрома, астенического синдрома, что, к сожалению, и наблюдалось в рассмотренном клиническом случае.

Согласно современным рекомендациям диагноз ДН не может быть установлен при наличии одного-единственного симптома или признака, необходимо минимум два неврологических нарушения (симптомы, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов). Следует также помнить, что отсутствие симптомов нейропатии не является основанием исключения

диагноза. Понимание этого определяет необходимость планового целенаправленного неврологического обследования пациентов с момента установления диагноза СД 2-го типа, регулярные ежегодные обследования в последующем, что может облегчить клиническую оценку симптомов, которые могут появиться впоследствии. ■

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 5-й выпуск. М., 2011, 115 с.
2. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Кегнет С. Полонски, Ларсен П. Рид. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Пер. с англ. Под ред. И. И. Дедова, Г. И. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 448 с.
3. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J. et al. Natural History of Peripheral Neuropathy in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *N Engl J Med*. 1995; 333: 89–94.
4. Wigin T. D., Sullivan K. A., Pop-Busui R. et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2009; 58 (7): 1634–1640.
5. Smith A. G., Ramachandran P., Tripp Sh., Singleton J. R. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy // *Neurology*. 2001, vol. 5 (9): 1701–1704.
6. Herman W. H., Kennedy L. Underdiagnosis of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. 2005, June, 28: 1480–1481.
7. Daouci C., MacFarlane I. A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // *Diabet Med*. 2004; 21: 976–982.
8. Galer B. S., Ganas A., Jensen M. P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 47 (2): 123–128.
9. Dyck P. J., Albers J. W., Andersen H. et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 620–628.
10. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. 2005; 114: 29–36.
11. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Диагностические шкалы для оценки невропатической боли // *Боль*. 2007, № 3 (16), с. 11–15.
12. Bruns L. Ueberneurtsche lahmungen beim diabetes mellitus // *Berl Klin Wochenschr*. 1890; 27: 509–515.
13. Garland H. Diabetic amyotrophy // *Br Med J*. 1955; Nov 26, 2 (4951): 1287–1290.
14. Tracy J. A., Dyck P. J. B. The Spectrum of Diabetic Neuropathies // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008, Feb; 19 (1): 1–v. doi: 10.1016/j.pmr.2007.10.010.
15. Garces-Sanchez M., Laughlin R. S., Dyck P. J. et al. Painless diabetic motor neuropathy: a variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus Neuropathy? // *Ann Neurol*. 2011; 69 (6): 1043–1054.
16. Dyck P. J. B., Norell J. E., Dyck P. J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *Neurology*. 1999; 53: 2113–2121.
17. Younger D. S. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: a postmortem studied patient and review of the literature // *J Neurol*. 2011, Jul; 258 (7): 1364–1367.
18. Tracy J. A., Engelstad J. K., Dyck P. J. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy // *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009; 11 (1): 44–48.
19. Chan Y. C., Lo Y. L., Chan E. S. Immunotherapy for diabetic amyotrophy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (3): CD006521.
20. Latov N. Biomarkers of CIDP in patients with diabetes or CMT1 // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011. V. 16, Is. Suppl. s1, p. 14–17.
21. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011. V. 27, Is. 7. P. 629–638.
22. Sharma K., Cross J., Farronay O. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus // *Arch Neurol*. 2002. № 59. P. 758–765.
23. Kajdasz D. K., Iyengar S., Desai A. D. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies // *Clin Ther*. 2007; 29 (Suppl 2): 536–546.
24. Bellows B. K., Dahal A., Jiao T., Biskupiak J. A Cost-Utility Analysis of Pregabalin Versus Duloxetine for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy // *J. of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012, vol. 26, № 2. P.153–164.
25. Gilron I., Bailey J. M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain // *N Engl J Med*. 2005. 352. P. 1324–1334.
26. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Varga P., Low P. A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Med*. 2004; 21: 114–121.
27. Ziegler D., Low P. A., Litchy W. J. et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. The NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. V. 34, № 9. P. 2054–2060.
28. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment // *Supplement to The Journal of Family Practice*. 2006. P. 3–19.

Влияние кардиологических препаратов на течение остеопороза: миф или реальность?

Д. В. Небиеридзе¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Л. Федорченко

А. С. Сафарян, кандидат медицинских наук

И. А. Скрипникова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, взаимосвязь, патогенез, микроциркуляция крови, минеральная плотность костной ткани, риск переломов, β -адреноблокаторы.

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) взрослого населения [1]. Не менее актуальной проблемой является остеопороз (ОП), занимающий 4-е место в структуре смертности — вслед за ССЗ, онкопатологией и сахарным диабетом. По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, сегодня данное заболевание приобретает масштабы эпидемии. ССЗ и ОП относятся к заболеваниям с высокой степенью риска преждевременной смерти. Они могут быть в полной мере отнесены к числу социально значимых заболеваний.

В последнее время получены доказательства, свидетельствующие о взаимосвязи и возможных общих механизмах развития этих патологических процессов. В настоящее время есть основания признать существование общих медиаторов патологии костной и сердечно-сосудистой систем, вклад которых в формирование заболеваний сердца и сосудов можно считать частично доказанным или косвенно свидетельствующим о возможной взаимосвязи.

ОП является одним из компонентов сердечно-сосудистого континуума, в первую очередь, по причине тесной патогенетической взаимосвязи с развитием ССЗ. По данным зарубежных публикаций, у пациентов, перенесших остеопоротический перелом

шейки бедра, в 70% имеется патология сердечно-сосудистой системы [2].

Сердечно-сосудистая патология ассоциирована с дефицитом оксида азота (NO), роль которого уже доказана в патогенезе данных заболеваний, а появление ОП связано со снижением синтеза и дифференцировки остеобластов [3–6]. Следует подчеркнуть, что ряд авторов относят потерю минеральной плотности костной ткани (МПК) к категории предикторов ССЗ, а именно поражений коронарных артерий [7].

Объяснением этого может быть определенное сходство патогенеза ОП и атеросклероза, при которых поврежденные моноцитарные клетки в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, в другом — в остеокласты. Более того, костная и сосудистая ткани имеют ряд других общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: солями кальция, костным морфогенным белком, коллагеном типа I, остеонектином, остеокальцином и др. [8, 9].

Общность патогенеза АГ и ОП отмечена в ряде исследований. Например, активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) вызывает, с одной стороны, вазоконстрикцию микроциркуляторного русла за счет влияния на локальный кровоток и кровоснабжение костей, а с другой — оказывает непосредственное влияние на выработку ангиотензина II. Ангиотензин II, в свою очередь, является фактором роста, непосредственно стимулирующим пролиферацию остеокластов

и увеличивающим уровень эндотелина-1, содержание которого не только в эндотелии, но и в остеокластах увеличивается при активации РАС [10]. Эти данные клинически подтверждают остеопротективным действием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [11]. В свою очередь, иАПФ оказывают остеопротективное действие, подавляя активность ангиотензина II, способствуют меньшей резорбции остеокластов костной ткани, снижая потери МПК [12]. В статье R. Peters и соавт. анализировались результаты исследования HUYET и было показано, что лечение иАПФ и тиазидными диуретиками пожилых пациентов не увеличивает, а, возможно, даже снижает риск переломов [13].

Кроме того, на развитие как ССЗ, так и ОП оказывают влияние масса тела пациента, его физическая активность, особенности питания и др. У женщин старше 45 лет происходят изменения обменных процессов в организме, в значительной степени обусловленные возрастным дефицитом эстрогенов. После 50 лет у большинства женщин наступает менопауза, характеризующаяся низким уровнем секреции эстрогенов и прогестерона.

Гормональная перестройка приводит к целому ряду расстройств, повышающих риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и скелета. К последним относится ОП.

Уровень эндотелийзависимого релаксирующего фактора в постменопаузе низкий [14]. Дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением вазодилаторных свойств артерий (что приводит к повышению сосудистого тонуса), — один из наиболее значимых механиз-

¹ Контактная информация:
DNeberidze@gnicpm.ru

мов развития АГ. Сосудорасширяющий эффект эстрадиола обусловлен стимуляцией выработки клетками эндотелия NO и подавления продукции ингибиторов синтеза NO.

ОП — системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением микроархитектоники ее строения, что снижает прочность кости и увеличивает риск переломов. По мнению экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ОП сегодня — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое, наряду с инфарктом миокарда, инсультом, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [15]. Эпидемиологические исследования показали, что нет расы, нации, страны, свободной от ОП. Так, по данным J. Melton (1997 г.), в США с населением 240 млн человек низкая МПК (критерии ВОЗ) обнаружена у 18,6 млн человек: 15 434 000 женщин и 3 123 000 мужчин. ОП страдают 8 021 000 женщин (21% из них в возрасте 50 лет и старше) и 2 082 000 мужчин. Риск переломов бедра составляет для белых женщин 17%, мужчин — 6%.

ОП и атеросклероз — наиболее частые причины снижения качества жизни и летальности женщин старше 50 лет [16, 17]. В этой возрастной группе риск остеопоротических переломов позвоночника и/или бедренной кости в течение оставшейся жизни составляет около 20%, а сосудистых осложнений, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов, — почти 50%.

Низкая МПК является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у пожилых мужчин и женщин.

Среди нарушений, приводящих как к ОП, так и к ССЗ, следует отметить повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и дисфункцию эндотелия (ДЭ), что, в свою очередь, приводит к нарушениям в системе микроциркуляции крови (МЦ). Важнейшим механизмом снижения МПК считается ухудшение перфузии костной ткани, связанное с нарушениями в системе МЦ [18–22].

К микроциркуляторному руслу относят мелкие артериолы, венулы, капилляры, а также систему анастомозов между ними. Основная задача МЦ заключается в оптимальной доставке питательных веществ и кислорода

к тканям в зависимости от их потребностей и удалении продуктов обмена. Другая задача состоит в том, чтобы избежать слишком сильного повышения гидростатического давления в капиллярах, что может обусловить развитие отеков. Именно состояние МЦ определяет величину периферического сосудистого сопротивления. При АГ происходит целый ряд изменений МЦ — нарушается вазомоторный тонус артериол в виде усиления вазоконстрикции и/или ослабления вазодилатации; нарушается структура капиллярных артериол с увеличением соотношения толщины стенки/просвета сосуда; появляется феномен «рарификации» (уменьшение плотности капилляров и сокращение суммарной поверхности обменных сосудов). Результатом расстройств МЦ является перераспределение потоков крови — феномен «обкрадывания», когда необходимая часть крови движется не по капиллярному руслу, а по сосудам с гораздо большим диаметром, что приводит к метаболическим расстройствам соответствующих органов [23]. Таким образом, расстройства МЦ в достаточной степени влияют на состояние перфузии внутренних органов, в том числе костной ткани.

Исследование, проведенное на крысах, показало изменение параметров МЦ в костной ткани при моделировании остеопороза после овариоэктомии и экспериментальных переломов [24].

ОП и экспериментальные переломы моделировались на самках крыс линии Wistar массой 200–220 г ($n = 30$). У одной группы животных выполнялись овариоэктомии, что вызывало системные остеопоротические изменения в костной ткани. Во второй группе крыс производились остеотомии бедренных костей в верхней трети, тем самым моделировались открытые переломы проксимального метафиза бедренной кости. Через 2–3 недели содержания в условиях вивария оценивали состояние МЦ в костной ткани и надкостнице проксимального отдела бедренной кости крыс при переломах метафиза бедра, а через 8 недель снимались показатели процесса МЦ в костной ткани и надкостнице крыс после овариоэктомии.

Через 8 недель после овариоэктомии у всех подопытных животных определялось снижение показателей МЦ: базального уровня микроциркуляции перфузионных единиц в надкостнице и в костной ткани проксимального

метафиза бедренной кости. У данной группы животных морфологически были выявлены остеопоротические изменения.

Таким образом, системный остеопороз, вызванный овариоэктомией, сопровождался снижением уровня МЦ в надкостнице и костной ткани в среднем более чем на 50%, а при консолидации переломов наблюдается увеличение параметров МЦ, особенно в костной ткани метаэпифиза бедра, на 30%. Полученные результаты подтверждают значительную роль МЦ в остеогенезе.

В настоящее время существует большой арсенал методов изучения МЦ: капилляроскопия, термометрия, термография, артериолосфигмография, тахиосциллография и др. [25]. Однако они трудоемки, дорогостоящи и обременительны для больного, многие из них используются лишь в экспериментальной медицине. Методом, применимым в клинической практике, является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Метод ЛДФ обладает неоспоримыми достоинствами, так как измерения осуществляются *in vivo* неинвазивным путем [26].

Современное представление о ведении пациентов с ССЗ, в том числе больных АГ, предусматривает многофакторный метод лечения, направленный не на один или несколько, а на все существующие факторы риска у конкретного пациента. Такой подход диктует необходимость совместного применения препаратов с различной фармакологической направленностью, что создает определенные трудности в достижении необходимого терапевтического эффекта. Появление в распоряжении практикующего врача препарата с плеiotропными свойствами (сочетание одновременного воздействия на различные факторы риска) будет способствовать повышению приверженности пациентов к лечению.

В схемы лечения ССЗ прочно вошли иАПФ, β -адреноблокаторы, статины и диуретики. Установлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств, что позволило предположить вероятность влияния этих препаратов на МПК и, как следствие, на развитие ОП.

Сейчас кардиологию невозможно представить без препаратов группы β -адреноблокаторов. За последние 50 лет клинической практики β -адреноблокаторы заняли прочные позиции в терапии сердечно-

сосудистых заболеваний: АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Существуют два основных типа β -адренорецепторов — β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Одни β -адреноблокаторы действуют в одинаковой степени на оба типа β -адренорецепторов, они называются неселективными, другие, в большей степени, влияют на β_1 -адренорецепторы, расположенные, главным образом, в сердце, — они называются селективными. Степень селективности β -адреноблокаторов различна, но она всегда существенно уменьшается с увеличением дозы препарата.

Недавно проведенные исследования показали, что β_2 -адренорецепторы имеются и в костных клетках (остеобластах). На основании этого открытия возникло предположение, что костный метаболизм может регулироваться СНС [27].

При стимулирующем воздействии СНС на β_2 -адренорецепторы остеобластов опосредованно активируется созревание остеокластов, что приводит к усиленному разрушению костной ткани и увеличению скорости костного обмена [28].

На сегодняшний день проводятся исследования, в которых изучается воздействие β -адреноблокаторов на развитие остеопороза. Существуют работы, в которых показано положительное влияние β -адреноблокаторов на костную ткань.

В крупномасштабном 20-летнем исследовании австралийских авторов, в которое было включено 3488 пациентов (2203 женщины и 1285 мужчин) в возрасте от 50 лет и старше, было показано, что регулярный прием β -адреноблокаторов, в особенности селективных, позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [29].

В Роттердамском исследовании, где принимало участие 7892 пациента, влияние регулярного приема β -адреноблокаторов на костную ткань оценивалось ретроспективно. Было показано, что β -адреноблокаторы снижают риск периферических переломов [30].

В крупное исследование «случай-контроль», проведенное швейцарскими учеными, был включен 30 601 пациент в возрасте от 30 до 79 лет с переломами в анамнезе и 120 819 пациентов в контрольной группе, которые не имели переломов. β -адреноблокаторы исполь-

зовались в качестве монотерапии либо в сочетании с диуретиками. Прием β -адреноблокаторов в качестве монотерапии, также как и прием β -адреноблокаторов в сочетании с диуретиками, снижал риск возникновения переломов на 23% и 29% соответственно [11].

Еще одно исследование «случай-контроль» проводилось в Дании. Было проанализировано 124 656 случаев переломов и терапия, проводившаяся в течение 5 лет до этого. В качестве контрольной группы — 373 962 пациента без переломов в анамнезе. Выявлено небольшое, но статистически значимое снижение риска переломов, в том числе переломов шейки бедра, при приеме β -адреноблокаторов [31]. При анализе национальных баз Великобритании (GPRD) и Дании (RLS) — суммарно 55 351 пациент — было выявлено снижение риска перелома шейки бедра на материале GPRD на 13% и на 18% у пациентов из RLS при регулярной терапии β -адреноблокаторами, причем эффект не был дозозависимым [32].

М. Weins и соавт. в метаанализе исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований (всего 54 исследования) показали достоверное снижение риска переломов любой локализации на фоне терапии β -адреноблокаторами и тиазидными диуретиками [33].

Исследование MONICA, включавшее 1793 человека старше 55 лет со сроком наблюдения более 10 лет, показало снижение количества переломов на 40% у лиц, принимавших селективные β -адреноблокаторы [34].

S. Turker и соавт. в проспективном исследовании типа «случай-контроль» при анализе уровня МПК у женщин постменопаузального периода выявили достоверно более высокий уровень МПК у пациенток, принимавших β -адреноблокаторы, в сравнении с пациентками, не принимавшими таковых [35].

При исследовании 499 пациентов, 158 из которых принимали β -адреноблокаторы, а 341 составлял контрольную группу, N. Bonnet и соавт. удалось установить, что прием β -адреноблокаторов ассоциировался с более высоким уровнем МПК в шейке бедра и поясничных позвонках L1-L4 [36].

Крупномасштабное исследование Study of osteoporotic fracture (SOF) длилось 7 лет и включало 8412 женщин,

1099 из которых регулярно принимали β -адреноблокаторы. По его результатам прием β -адреноблокаторов не снижает риск переломов. Однако при отдельном анализе β_1 -селективных препаратов было выявлено снижение риска переломов шейки бедра на 34% [37].

В наблюдательное исследование J. A. Pasco и соавт. было включено 197 женщин в возрасте 50–59 лет в основную группу и 175 женщин в контрольную группу. При анализе уровня карбоксиконцевого перекрестно-связывающего телопептида костного коллагена (CTX) (продукт распада коллагена I типа, который, в свою очередь, составляет более 90% органического матрикса кости) в плазме крови его уровень был значительно ниже у пациенток, регулярно принимавших β -адреноблокаторы [38].

Стоит отметить, что некоторые исследования не выявили влияния приема β -адреноблокаторов на костную ткань. Например, работа группы датских ученых, в которой принимали участие 2016 женщин перименопаузального периода, показавшая, что длительный прием β -адреноблокаторов увеличивает риск переломов [39]. Заслуживает внимания рандомизированное плацебо-контролируемое исследование I. R. Reid и соавт. — в нем не было получено доказательств стимуляции β -адреноблокаторами формирования костной ткани у женщин постменопаузального периода. Кроме того, было показано, что пропранолол снижает активность остеобластов [40].

Учитывая роль повышения активности СНС и ДЭ как в развитии ССЗ, так и остеопороза, особое внимание привлекает небиволол. Как известно, небиволол является β_1 -селективным β -адреноблокатором, который обладает дополнительным вазодилатирующим свойством за счет выделения оксида азота, улучшая тем самым микроциркуляцию, что, в свою очередь, способствует повышению МПК. Кроме того, оксид азота оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты, что также может положительно влиять на костную массу. Оксид азота также может препятствовать вазоконстрикции путем улучшения эндотелиальной функции. На сегодняшний день уже существует обзорная публикация группы ученых во главе с A. Toker, в которой высказывается предположение о том, что среди β -адреноблокаторов именно небиволол может обладать максимальным положительным влиянием

на костную ткань [41]. Вполне возможно, что небиволол, нашедший широкое применение в кардиологии, прежде всего в лечении больных с АГ, ИБС и ХСН, может оказаться эффективным и в предупреждении прогрессирования остеопороза у пациентов с сниженной МПК. В настоящее время отделом профилактики метаболических нарушений проводится исследование, посвященное влиянию небиволола на прогрессирование остеопороза у постменопаузальных женщин с остеопенией.

Заключение

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что атеросклероз и ОП имеют общие механизмы развития, среди которых наиболее важными являются повышение активности СНС и ДЭ. В связи с этим можно предположить, что ряд кардиологических препаратов, которые влияют на эти механизмы, могут замедлять прогрессирование развития ОП. Вместе с тем большинство исследований в данной области носят ретроспективный характер. Основной целью этих работ не являлось выявление влияния кардиологических препаратов на костную ткань. Поэтому для окончательных выводов необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований, способных более объективно оценить влияние кардиологических препаратов на предупреждение развития остеопороза. ■

Литература

- Оганов Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики // Тер. архив. 1997. Т. 69. № 8. 66–69.
- Diamond H., Thornley S., Smerdely R. P. 1997.
- Van't Hof R. J., Macphree J., Libouban H., Helfrich M. H., Ralston S. H. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase // Endocrinology. 2004; 145: 5068–5074.
- Hao Y. J., Tang Y., Chen F. B., Pei F. X. Different doses of nitric oxide donor prevent osteoporosis in ovariectomized rats // Clin Orthop. 2005; 435: 226–231.
- Caballero-Altas A. M., Loveridge N., Lyon A., Das-Gupta V., Pitsillides A., Reeve J. NOS isoforms in adult human osteocytes: multiple pathways of NO regulation? // Calcif Tissue Int. 2004; 75: 78–84.
- Pan W., Quarles L. D., Song L. H., Yu Y. H., Jiao C., Tang H. B., Jiang C. H., Deng H. W., Li Y. J., Zhou H. H., Xiao Z. S. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture // J Cell Biochem. 2005; 94 (2): 307–316.
- Marcovitz P. A., Tran H. H., Franklin B. A., O'Neill W. W., Yerkey M., Boura J., Kleerkoper M., Dickinson C. Z. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // Am J Cardiol. 2005; 96: 1059–1063.
- Shanahan C. M. et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque // J. Clin. Invest. 1994, № 93, p. 2393–2402.
- Giachelli C. M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque // J Clin. Invest. 1993, № 92, p. 1686–696.
- Sasaki T., Hong M. H. 1993.
- Schlienger R. G., Kraenzlin M. E., Jick S. S., Meier C. R. Use of beta blockers and risk of fractures // JAMA. 2004; 292: 1326–1332.
- Hatton R., Stimpel M., Chambers T. J. 1997.
- Peters R., Beckett N., Burch L. The effect of treatment on a diuretic (indapamide) and ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the hypertension in the very elderly trial (HYVET) // Age Ageing. Sep; 39 (5): 609–616.
- Cincinelli E., Matteo G., Ignarro L. J. et al. Acute effects of transdermal estradiol administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women // Fertil Steril. 1997; 67: 63–66.
- Беневоленская Л. И. Остеопороз — проблема остеопороза в современной медицине // Consilium medicum. 2004, № 6: № 2.
- Riggs B. L., Melton L. J. The worldwide problem of osteoporosis: insight afforded by epidemiology // Bone. 1995; 17: 505 S–511 S.
- Wenger N. K. Coronary disease in women // Ann Rev Med. 1985; 36: 258–294.
- Griffin J., Yi-Xiang J. Wang, Wing Hang Kwong et al. Reduced bone perfusion in osteoporosis: likely causes in an ovariectomy rat model // RSNA. 2010.
- Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ, 2003; 524.
- Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. М.: 2002; 65.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. М.: Издательство Моисеев, 2000; 195.
- Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995; 304.
- Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт 2005; 136.
- Гудырев О. С., Файтельсон А. В., Покровский М. В., Дубровина Г. М. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза // Человек и его здоровье. 2007, № 3.
- Раевской А. К., Савицкий Г. Г. Клиническая оценка микроциркуляции. Томск, 1983. 135–137.
- Козлов В. И., Корси Л. В., Соколов В. Г. Физиология человека. 1998, № 6, 112–121.
- Бранько В., Вахляев В. Д., Богданова Э. А., Камшилина Л. С. Российский медицинский журнал. 1998, № 3, 34–38.
- Moore R. E., Smith C. K., Bailey C. S. et al. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can stimulate bone resorption in organ culture // J Bone Miner Res. 1993; 23: 301–315.
- Ducy P., Amling M., Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // Cell. 2000; 100: 197–207.
- Yang S., Nguyen N. D., Center J. R. et al. Association between beta-blocker use and fracture risk. the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // Bone 2011; 48 (3): 451–155.
- Schoo M., Sturkenboom P., Van Leeuwen J. et al. Use of beta-blockers is associated with BMD and fracture risk // Bone. 2005; 36 S2: 129–130.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study // J Hypertens. 2006; 24: 581–589.
- deVries F., Souverein P. C., Leufkens H. G., van Staa T. P. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and the Netherlands // Calcif Tissue Int. 2007; 80: 69–75.
- Weins M., Ertman M., Gill S. S., Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fractures outcomes: a meta-analysis of observational studies // Journal of international studies. 2006; 260: 350–362.
- Meisinger C., Heier M., Lang O., Doring A. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg study // Osteoporosint. 2007; 18 (9): 1189–1195.
- Turker S., Karatasun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density // ClinOrthop. 2006; 443: 73–74.
- Bonnet N., Gadois C., McCloskey E. et al. Protective effect of beta-blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture // Bone. 2007; 40: 1209–1216.
- Reid I. R., Gamble G. D., Grey A. B. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures // J Bone Miner Res. 2005; 20: 613–618.
- Pasco J. A., Henry M. J., Nicholson G. C. et al. Beta-blockers reduce bone resorption marker in early postmenopausal women // Ann Human Biol. 2005; 32: 738–745.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers // Calcif Tissue Int. 2004; 75: 365–372.
- Reid I. R., Lucas J., Wattie D. et al. Effects of beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women. Randomized controlled trial // J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 5212–5216.
- Toker A., Gulcan E., Toker S. et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis // TJPR. 2009; 8 (2): 181–186.

Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной «вялой» кожи.

Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (грибовидный микоз) является самой частой формой первичной лимфомы кожи, обусловленной пролиферацией лимфоидных Т-клеток малых и средних размеров с наличием cerebriformных ядер и сопровождающейся поэтапной эволюцией пятен и папул (бляшек) в узлы. Чаще всего встречается у лиц в возрасте 50–60 лет; мужчины заболевают в два раза чаще женщин. В настоящее время общепринята клональная теория развития первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы. Онкогенные мутации и появление клона злокачественных лимфоцитов этиологически связаны чаще всего с ретровирусами. В пользу этого свидетельствуют положительные результаты выделения Т-лимфотропного вируса человека I типа (HTLV-1) у больных грибовидным микозом и синдромом Сезари, а также детекция у таких больных антител к этому вирусу. Характерной чертой транскрипции эндогенных ретровирусов человека (HERV) является индивидуальная их изменчивость и избыточная экспрессия при опухолевых заболеваниях. Вместе с тем развитие первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы может происходить под действием и других причин: вредностей промышленного производства, особенно химического и строительного; вредностей сельского хозяйства, лекарственных средств (антигистаминных, гипотензивных, антидепрессивных, дегтя и др.); ионизирующей радиации; инсоляции; ультрафиолетового облучения. Предрасполагающим фоном для развития первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы могут служить хронические дерматозы — атопический дерматит, хронический атрофический акродерматит, псориаз и др. Однако при воздействии разнообразных мутагенных факторов возникновение клона злокачественных лимфоцитов и, следовательно, возникновение первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы кожи детерминировано, в конечном счете, на генетическом уровне. Типичным патогенетическим механизмом этого заболевания является хромосомная нестабильность. Нозологические разновидности первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы, особенности их клинических проявлений зависят главным образом от опухолевой прогрессии заболевания. Опухолевая прогрессия — основная составляющая патогенеза лимфом

кожи. Она в свою очередь определяется степенью их дифференцировки и патологией митозов [1–5].

Классическая первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ТКЛК) отличается гетерогенностью клинических подтипов и вариантов заболевания [2].

Буллезная первичная эпидермотропная ТКЛК встречается у людей пожилого возраста и характеризуется отдельными или генерализованными пузырями (субкорнеальными, интраэпидермальными, субэпидермальными), расположенными на нормальной либо гиперемизированной коже туловища и/или конечностей. При нем иногда отмечаются акантоз и положительный симптом Никольского, но только без характерных для пузырчатки иммунофлуоресцентных феноменов. Появление буллезных элементов считается плохим прогностическим признаком: в течение года почти у 50% больных заболевание заканчивается летально.

Гиперпигментированная первичная эпидермотропная ТКЛК чаще наблюдается у лиц молодого возраста со смуглой кожей и проявляется бессимптомными или зудящими не шелушащимися пятнами с нечеткими границами, бляшками или узлами. Дифференциальный диагноз проводится с отрубевидным лишаем, белым лишаем, витилиго, лепрой, саркоидозом, поствоспалительной гипопигментацией. Опухолевые клетки часто имеют фенотип CD8+.

Пойкилодермическая первичная эпидермотропная ТКЛК характеризуется наличием наряду с типичными проявлениями первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы участков атрофической сосудистой пойкилодермии, представленных гипер- и гипопигментацией, сухостью, атрофией кожи, телеангиэктазиями. Пойкилодермия часто развивается на месте предшествующих пятен в местах длительного трения кожи одеждой и может иметь ограниченный или распространенный характер. Дифференциальный диагноз проводится с гиперпигментированным типом первичной эпидермотропной ТКЛК.

Пигментированная пурпуроподобная первичная эпидермотропная ТКЛК характеризуется диффузной пятнистой гиперпигментацией, не связанной с «атрофической сосудистой пойкилодермией» и регрессом предшествующих элементов. Фенотип большинства опухолевых клеток представлен CD4+; CD8+ имеют реактивный характер. В ряде случаев отмечается перестройка генов клонального Т-клеточного рецептора (TCR). Эпидермальные изменения различны, однако спонгиоза и некроза кератиноцитов не отмечается. Следовательно,

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

отличить этот тип первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы от доброкачественной пигментной пурпуры можно лишь на основании тщательного динамического наблюдения.

Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома «без элементов» характеризуется наличием одного очага поражения, захватывающего менее 5% поверхности кожи. Обычно поражаются те же участки кожи, что и при классическом варианте первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы (грудь, подмышечные впадины, ягодицы).

Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома ладоней и подошв наблюдается в 11,5% случаев заболевания, проявляется специфическими изменениями в виде кольцевидных гиперпигментных пятен, бляшек, гиперкератоза, пузырьковых, пустулезных, дисгидротических элементов, веррукозных образований, псориазiformных бляшек, изъязвлений, а также дистрофии ногтей. Высыпания ограничены ладонями, подошвами или могут распространяться на всю стопу, кисть и пальцы. Если эти высыпания не сочетаются с типичными проявлениями первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы на других участках кожи, клинический диагноз сложен и устанавливается гистологически или путем обнаружения клональной перестройки генов TCR. Дифференциальный диагноз проводится с грибковыми инфекциями, дисгидротической экземой, контактным дерматитом, псориазом ладоней и подошв, бородавками, гипертрофической формой красного плоского лишая, кольцевидной гранулемой. Течение этой разновидности первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы обычно вялое. Чаще всего поражения кожи не распространяются за пределы первоначальных участков, однако даже при распространении высыпаний на конечности и туловище экстракутантные поражения не описаны.

Гиперкератотическая/веррукозная первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома проявляется гиперкератотическими и веррукозными бляшками, нередко на фоне проявлений классического варианта первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы. Высыпания напоминают проявления черного акантоза или себорейного кератоза и чаще располагаются на гибательных поверхностях (подмышечные впадины, паховые области), шее, соске и ареоле соска молочной железы.

Ихтиозiformная первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома — редкая разновидность, встречается в 1,8% случаев заболевания. Клинически заболевание проявляется широко распространенными ихтиозiformными элементами, часто сочетающимися с комедоноподобными образованиями и/или фолликулярными кератотическими папулами. Ихтиозiformные элементы обычно располагаются на конечностях, хотя могут поражать всю поверхность тела и сопровождаются зудом и эксфолиациями.

Пустулезная первичная эпидермотропная ТКЛК проявляется пустулами, расположенными в области ладоней и подошв. Кроме того, первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома может проявляться высыпаниями, напоминающими хронический лихеноидный кератоз, лихеноидный параспориоз или периоральный дерматит. В очень редких случаях первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома имеет экстракутанную локализацию, поражая слизистую оболочку рта и язык, конъюнктиву глаз, молочную железу (при крупноклеточной трансформации с распространением на внутренние органы можно говорить об экстракутанном варианте первичной эпидермотропной ТКЛК). Прогноз при экстракутанном варианте первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы плохой. Например, при первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфоме языка (частота которого в структуре

заболевания не превышает 1%) летальный исход отмечается в сроки до 3 лет после поражения полости рта. В запущенных стадиях первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы экстракутанное распространение происходит наряду с поражением внутренних органов.

Основной рабочей классификацией для первичных лимфом кожи является классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC). В классификации ВОЗ/EORTC особо выделяют следующие варианты первичной эпидермотропной ТКЛК [2, 6].

Фолликулотропный — редкий вариант первичной эпидермотропной ТКЛК, встречается главным образом у взрослых. Клинически фолликулотропный вариант первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы проявляется интенсивно зудящими сгруппированными фолликулярными или акнеформными папулами, уплотненными бляшками (в первую очередь, в области бровей), узлами (чаще на голове и шее), иногда алопецией (волосистая часть головы, брови). Фенотипически характеризуется CD4+. Методом ПЦР выявляется клональная перестройка генов, кодирующих β - или γ -цепь TCR. Дифференциальный диагноз проводится с себорейным и атопическим дерматитом. Прогноз в связи с трансформацией в крупноклеточную лимфому хуже, чем при классической форме первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы.

Педжетоидный ретикулез — вариант первичной эпидермотропной ТКЛК. Классическая клиническая разновидность педжетоидного ретикулеза с ограниченными проявлениями (тип Ворингера—Колоппа (Woringer—Kolopp)) характеризуется развитием четко отграниченных, слегка инфильтрированных бляшек округлой, овальной или неправильной формы, цвет которых варьирует от красного до красно-коричневого или красно-фиолетового. Бляшки локализируются на коже дистальных отделов конечностей. Поверхность их гладкая, блестящая с незначительным шелушением на отдельных участках, иногда местами гиперкератотическая, бородавчатая. Поражения отличаются медленным периферическим ростом с одновременным разрешением в центре и формированием атрофии и гиперпигментации. Край образованных таким образом очагов имеют кольцевидную или дугообразную конфигурацию, могут возвышаться над уровнем кожи, но, в отличие от базалиомы, не имеют возвышенного валика. Иногда на поверхности бляшки имеется сеточка, напоминающая сетку Уэкхема. Мужчины регистрируются в два раза чаще женщин. При разновидности Ворингера—Колоппа не поражаются внутренние органы. Заболевание протекает с поражением внутренних органов и часто приводит к летальному исходу. Диссеминированная разновидность (тип Кетрона—Гудмана (Kettroon—Goodman)), ранее также относившаяся к педжетоидному ретикулезу, в настоящее время классифицируется в зависимости от фенотипа как агрессивная эпидермотропная CD8+ лимфома или $\gamma/8+$ Т-клеточная лимфома. Фенотип опухолевых клеток — CD3+, CD4+, CD5+, CD8—, описаны случаи с CD8+ фенотипом. Опухолевые клетки также могут экспрессировать CD30. Молекулярно-генетическое исследование демонстрирует клональную перестройку генов β - или γ -цепей TCR. Дифференциальный диагноз локализованной формы педжетоидного ретикулеза проводится с болезнью Боуэна, псориазом, экстрамаммарной болезнью Педжета. Диссеминированный педжетоидный ретикулез клинически сходен с классической первичной эпидермо-

тропной Т-клеточной лимфомой кожи; дифференциация проводится на основании клинико-морфологических данных. Течение длительное с медленным развитием очагов поражения, иногда с их спонтанным регрессом. Следовательно, прогноз для жизни при локализованном варианте относительно благоприятный, хотя возможна диссеминация даже после многолетнего, относительно спокойного течения локализованного процесса. В случае диссеминации патологического процесса возможно поражение внутренних органов и летальный исход.

Синдром гранулематозной «вялой» кожи — чрезвычайно редкий вариант первичной эпидермотропной ТКЛК, чаще поражает лиц мужского пола. Клинически характеризуется наличием в крупных складках складчатых, инфильтрированных и лишенных эластичности образований. Иммунофенотип опухолевых клеток при ограниченной форме идентичен таковому при классической первичной эпидермотропной ТКЛК. В редких случаях опухолевые клетки экспрессируют CD30-антиген. Гигантские клетки экспрессируют гистиоцитарные маркеры CD68 и CD163. При молекулярно-биологическом исследовании выявляется перестройка генов TCR. Клиническое течение в большинстве случаев вялое.

Синдром Сезари — форма ТКЛК, при которой практически сразу происходит лейкемизация. Первым проявлением заболевания является эксфолиативная эритродермия с лимфаденопатией и лишь иногда пятна, бляшки или опухоли. Диагноз подтверждается при наличии в периферической крови более 5% атипичных лимфоцитов (клеток Сезари). По иммунофенотипу и генотипу идентичен первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфоме. Перестройка генов Т-клеточных рецепторов обнаруживается в опухолевых Т-клетках периферической крови и лимфатических узлах. Трансформация в более агрессивную крупноклеточную лимфому может происходить как в коже, клинически проявляясь изъязвленными узлами, так и в лимфатических узлах даже после разрешения эритродермии [2].

Международная классификация первичной эпидермотропной ТКЛК по TNM и стадиям включает следующие стадии [7]:

- IA стадия — T1 (пятна, папулы или бляшки, занимающие < 10% поверхности тела), N0 (периферические лимфатические узлы не увеличены, при их гистологическом исследовании данных за ТКЛК нет), M0 (внутренние органы не поражены);
- IB стадия — T2 (пятна, папулы или бляшки, занимающие > 10% поверхности тела), N0, M0;
- IIA стадия — T1–2, N1 (периферические лимфатические узлы увеличены, при их гистологическом исследовании данных за ТКЛК нет), M0;
- IIB стадия — T3 (одно или более опухолевидное образование на коже), N0–1, M0;
- III стадия — T4 (эритродермия), N0–1, M0;
- IVA стадия — T1–4, N2 (лимфатические узлы не увеличены, при их гистологическом исследовании имеются дан-



Рис. 1. Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, эритематозная стадия



Рис. 2. Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, бляшечная стадия

ные за ТКЛК) или N3 (лимфатические узлы увеличены, при их гистологическом исследовании имеются данные за ТКЛК), M0;

- IVB стадия — T1–4, N0–3, M1 (внутренние органы поражены, при их гистологическом исследовании имеются данные за ТКЛК).

При классической форме клинически выделяют три стадии первичной эпидермотропной ТКЛК. Стадирование должно включать тщательное физикальное обследование, клинический анализ крови с подсчетом формулы, развернутый биохимический анализ, применение лучевых методов, а также биопсию и пункцию костного мозга при необходимости.

Стадия I (эритематозная) проявляется единичными или множественными красными пятнами, подверженными шелушению отрубевидными, мелко- и крупнопластинчатыми чешуйками. Интенсивность шелушения весьма различна: от слабого до псориазiformного. В последнем случае возникает сходство с псориазом. На фоне пятен, особенно крупных, иногда сохраняются островки здоровой кожи, что имеет определен-

ное диагностическое значение. В пятнах может развиваться отечность с возможным формированием на их поверхности пузырьков. Пузырьки, вскрываясь, образуют эрозии, а подсыхая — корки. В результате эритематозные пятна приобретают экземоподобный вид. В начале заболевания пятна немногочисленны, со временем их число увеличивается, и они распространяются по кожному покрову с преимущественной локализацией на ягодицах, туловище и лице. Нередко генерализованные пятна, сливаясь между собой, поражают весь или почти весь кожный покров (рис. 1). Высыпания первичной эпидермотропной ТКЛК в I стадии, особенно на ранних этапах, склонны к спонтанному регрессу с последующими рецидивами, причем рецидивы у одного и того же больного клинически могут имитировать разные дерматозы. Такой клинический симптомокомплекс свидетельствует о реактивной (дермотропной) природе поражения лимфатических узлов. Продолжительность эритематозной стадии различна: от нескольких месяцев до десятков лет, обычно 4–5 лет. Возможны ремиссии, порой весьма длительные [1, 8].

Стадия II (бляшечная) развивается с переходом эритематозной стадии в бляшечную незаметно и обычно продолжительно. Бляшки возникают либо в результате инфильтрации эритематозных пятен, либо на видимо здоровой коже, легко отграничены, имеют округлые или чаще неправильные очертания, плоскую или выпуклую форму и темно-красную, буроватую или синюшно-багровую окраску. Сухая и шероховатая на ощупь поверхность бляшек лишена волос, включая пушковые, покрыта чешуйками, порой в большом количестве. При пальпации определяют очень плотную консистенцию (рис. 2). Нередко бляшки подвергаются спонтанному регрессу, оставляя после себя гиперпигментацию или, наоборот, депигментацию, а также легкую атрофию. Регрессу может подвергаться лишь центр бляшек. Бляшки в этих случаях принимают кольцевидные и полулунные очертания, а их распространение и слияние приводит к образованию гирлян-

доподобных фигур (рис. 3 (А)). Со временем бляшки в результате периферического роста и слияния друг с другом образуют обширные очаги поражения, на фоне которых сохраняются островки здоровой кожи. Кожа в области таких очагов утолщена, неподатлива, ее лишь с трудом удается собрать в складку; дермографизм здесь, как правило, белый. Они очень схожи с очагами атопического дерматита, особенно при локализации на сгибательной поверхности конечностей. Подкожные лимфатические узлы изменены, как и в I стадии, по реактивному (дерматропному) типу [1, 8].

Стадия III (опухолевая) характеризуется проявлением опухолевых высыпаний. Опухоли развиваются из предшествующих бляшек или на видимо неизменной коже, резко выступают над кожей как плоские, полушаровидные или куполовидные образования, насыщенно красного, синюшно-красного или багрово-синюшного цвета диаметром от 1–2 см до 4–5 см. Возможны и более крупные опухоли диаметром до 10–15 см и даже 20 см. На ощупь опухоли плотные. Их вначале гладкая поверхность покрывается чешуйками, затем подвергается мацерации, эрозированию и изъязвлению. Поверхность эрозированных опухолей имеет вид насыщенно красной ссадины. Язвы могут быть обширными и глубокими, проникая нередко до фасций, мышц и даже костей. Дно язвенных дефектов может быть покрыто гнойно-кровянистым и некротическим налетом или буровато-черными корками (рис. 3 (Б–Д)). Такие язвенные очаги источают зловонный запах. Примерно у каждого пятого больного опухоли трансформируются в крупноклеточную саркому. Локализация опухолей может быть различна, нередко, кроме туловища и конечностей, поражаются лицо и волосистая часть головы. Поражение лица может протекать по типу *Facies leonina*. Помимо опухолей, на коже пациентов располагаются эритематозные и бляшечные высыпания, типичные для I и II стадий заболевания, что придает пораженной коже пестрый вид, зуд в опухолевой стадии может смягчаться. Течение заболевания обычно не превышает 2–3 года. Опухолевый процесс примерно у половины больных выходит за пределы кожного покрова, поражая лимфатические узлы, внутренние органы и костный мозг [1, 8].

Трансформация первичной эпидермотропной ТКЛК в анапластическую крупноклеточную лимфому детерминирована морфологическими признаками: более 25% крупных клеток или очаговый характер роста крупных клеток. При первич-



Рис. 3. Первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, опухолевая стадия

ной эпидермотропной ТКЛК повышенный уровень внутридермальных CD30+ клеток (более 4,7%), индекс пролиферативной активности Ki-67+ (более 14% позитивных внутридермальных лимфоидных клеток) являются неблагоприятными прогностическими факторами [2]. Типичный иммунофенотип опухолевых клеток — CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45 RO+, TCRB+ (клон bF1). Характерна aberrантная экспрессия пан-Т-клеточных антигенов: менее 50% CD2-позитивных, CD3-позитивных и/или CD5-позитивных клеток по сравнению с CD4-позитивными клетками; часто отмечается утрата антигена CD7 (< 10% позитивных клеток). Следует обращать внимание на дискордантную экспрессию эпидермальными и дермальными клетками линейно ограниченных Т-клеточных антигенов — CD2, CD3, CD5. При первичной эпидермотропной ТКЛК CD4+ опухолевые клетки не экспрессируют цитотоксические белки. Экспрессия цитолитических белков возможна при прогрессировании заболевания или в тех редких случаях первичной эпидермотропной ТКЛК, при которых опухолевая популяция представлена CD8+ лимфоидными клетками с цитотоксическими свойствами. При первичной эпидермотропной ТКЛК присутствует разная степень выраженности популяция цитотоксических CD8+ лимфоцитов. В плане дифференциальной диагностики с актиническим ретикулоидом важно иметь в виду, что преобладающими клетками при хроническом фото-дерматите являются поликлональные CD8+ лимфоциты [9–11].

В некоторых случаях первым проявлением первичной эпидермотропной ТКЛК служит эксфолиативная эритродермия. Она может возникать вновь или развиваться в результате прогрессии предшествующих элементов Т-клеточной лимфомы. Кожа при этом диффузно ярко-красная (иногда с симметричными не пораженными островками), шелушится. Характерны зуд, повышение температуры тела, слабость, снижение массы тела, лимфаденопатия, алопеция, эктропион, ониходистрофия. Гистологическая картина не отличается от таковой при классическом варианте первичной эпидермотропной ТКЛК. Диагноз устанавливают на основании комплекса клинических, морфологических, иммунофе-

нотипических и молекулярно-генетических исследований, направленных на выявление клональной перестройки генов γ -, β -цепей TCR [2, 9].

Первичная эпидермотропная ТКЛК в течение нескольких лет или десятилетий протекает благоприятно, медленно

Индекс тяжести Т-клеточной лимфомы кожи		Таблица
Поверхность кожи	Баллы	
Площадь поверхности тела, %		
0	0	
1–10	3	
11–20	6	
21–40	9	
41–60	12	
Субэритродермия	14	
Эритродермия	15	
Число опухолей		
0	0	
1	6	
2–10	8	
> 10	10	
Лимфатические узлы		
Норма	0	
Неспецифично увеличены	5	
Специфично увеличены	10	
Атипичные клетки крови (в мм ³)		
0–99	0	
100–1000	5	
> 1000	10	
Внутренние органы		
Норма	0	
Вовлечение одного органа	15	
Вовлечение > одного органа или синдром Сезари	25	

прогрессируя в лимфому высокой степени злокачественности. После начала опухолевой стадии продолжительность жизни больных не превышает 3 лет [9]. На ранних стадиях изменения в лимфатических узлах носят реактивный характер и соответствуют дерматопатическому лимфадениту, на поздних — характеризуются специфическим поражением; в процесс также могут вовлекаться внутренние органы, кровь, костный мозг.

При первичной эпидермотропной ТКЛК, сопровождающейся патологическими изменениями показателей общего анализа крови (лейкоцитарно-лимфоцитарных популяций клеток), необходимо исследование костного мозга. При пальпируемых лимфатических узлах проводится их гистологическое исследование. Для оценки состояния средостенных, забрюшинных и тазовых лимфатических узлов, особенно в стадиях T3 и T4 (по классификации TNM), проводят рентгенографию либо компьютерную томографию грудной клетки и/или брюшной полости и полости таза.

Диагностика лимфопролиферативных заболеваний кожи является одной из самых сложных проблем в дерматоонкологии. В большинстве случаев только комплексное обследование, включающее гистологический, иммуногистохимический, цитогенетический и молекулярно-биологический методы исследования в сочетании с анализом клинических данных, позволяет установить правильный диагноз. Применение иммуногистохимического исследования клеток лимфоидного инфильтрата, генотипирование лимфоцитов повышает возможности диагностики злокачественных

лимфом кожи до 80–90% [9]. Объективным стандартизированным клиническим показателем степени тяжести течения ТКЛК служит индекс тяжести (ИТ) ТКЛК, при расчете которого суммируются баллы, оценивающие степень вовлечения в патологический процесс кожи, лимфатических узлов, периферической крови и внутренних органов (табл.).

Индекс также позволяет прогнозировать 5-летнюю выживаемость пациентов. Для вычисления индекса тяжести ТКЛК подсчитывается сумма баллов во всех категориях. Значения индекса колеблются от 0 до 75 баллов. Вероятная выживаемость (%) вычисляется по формуле:

$$124 - 2 \times \text{ИТ ТКЛК}$$

Сходство ранних проявлений ТКЛК с другими многочисленными дерматозами весьма затрудняет своевременную диагностику заболевания. Возможность установления диагноза лимфом кожи только клиническими методами не превышает 50%, а использование цитоморфологических и гистологических методов в динамике заболевания при достаточной квалификации патоморфолога повышает достоверность диагностики до 75%. Ряд авторов выделяют особенности клиники и течения первичной эпидермотропной ТКЛК, позволяющие более достоверно провести дифференциальную диагностику, учитывая сходство начальных проявлений первичной эпидермотропной ТКЛК с множеством доброкачественных дерматозов и высокую частоту диагностических ошибок, которые включают: развитие заболевания в пожилом и старческом возрасте при отсутствии в анамнезе указаний на ранее установленный хронически протекающий дерматоз (постоянный интенсивный зуд кожи, не связанный с временем суток, характером питания и не устранившийся при приеме антигистаминных препаратов); парестезии и озноб перед появлением свежих высыпаний; локализация очагов поражения в местах, не типичных для заболеваний, которые они клинически имитируют (псориаз, экзема, нейродермит и др.); застойно-синюшный цвет очагов поражения; вариабельность начальных клинических проявлений, что приводит к частой смене диагноза на протяжении всего периода заболевания; отсутствие стойкого положительного эффекта от обычно проводимой противовоспалительной и гипосенсибилизирующей терапии; нарастание инфильтрации в очагах поражения по мере развития заболевания [2, 12]. Зарубежные авторы [13] придерживаются следующих диагностических критериев для клинической диагностики ранней первичной эпидермотропной ТКЛК: прогрессирующие или персистирующие пятна/бляшки; поражение недоступных для ультрафиолетового облучения участков кожи; вариация размера/очертаний очагов поражения; наличие пойкилодермии.

Гистологическое исследование на ранних стадиях первичной эпидермотропной ТКЛК, являющееся обязательным, не всегда проясняет диагноз, так как на этом этапе заболевания клеточный инфильтрат еще не успевает сформироваться, а количество атипичных лимфоцитов в клеточном составе дермы крайне невелико и воспалительный компонент морфологической картины превалирует над пролиферативным. Ряд авторов в гистологической диагностике ТКЛК считают значимым следующее изменение эпидермиса: на ее ранних стадиях клетки, проникающие в эпидермис, обладают более высокой пролиферативной активностью, чем лимфоциты в дермальном пролиферате. Это подтверждает важную роль лимфоэпидермального взаимодействия в патогенезе лимфом

кожи [2, 9, 12]. Гистологическая картина ТКЛК бывает наиболее яркой на поздней, опухолевой стадии заболевания, когда сформирован выраженный инфильтрат и в его клеточном составе доминирует пул атипичных клеток.

Рациональную терапию первичной эпидермотропной ТКЛК следует разрабатывать не только с учетом клинических и морфологических параметров, в соответствии со стадией патологического процесса, но и с учетом токсичности применяемых лекарственных средств при медленном течении болезни на ранних стадиях.

При первичной эпидермотропной ТКЛК в стадии Ia (процесс ограничен кожей (T1, N0) с поражением < 10% кожного покрова) используют: местные кортикостероиды; фототерапию УФ-В; системные глюкокортикоидные гормоны, отдавая предпочтение преднизолону. Первоначальную суточную дозу 60 мг (12 таблеток) сохраняют до регресса клинических проявлений или значительного улучшения. Последующее снижение суточной дозы проводят по 5 мг (1 таблетка) в неделю до 20 мг (4 таблетки) в сутки. В этой дозе преднизолон принимают в течение 4 недель. Затем продолжают его снижение по 2,5–5 мг в неделю до полной отмены. Как правило, наступает продолжительная ремиссия, особенно при лечении преднизолоном сроком не менее 6 месяцев. В стадии Ib (процесс ограничен кожей (T2, N0) с поражением > 10% кожного покрова) применяют: фототерапию УФ-В; ПУВА-терапию; Ре-ПУВА-терапию; ПУВА-терапию с интерфероном-α; местное облучение кожи пучком электронов; местную лучевую терапию отдельных элементов. В стадии II и при первичной эпидермотропной ТКЛК с дерматопатической лимфаденопатией (T1–3, N0–1) назначают такое же лечение, как при стадии Ib. В стадии III и при первичной эпидермотропной ТКЛК с поражением лимфатических узлов (T1–4, N2) проводят: системную (поли-) химиотерапию; локальную лучевую терапию опухолей. В стадии IV и первичной эпидермотропной ТКЛК с поражением внутренних органов (T1–4, N2 б, M1) проводят такое же лечение, как в стадии III [2, 11, 14].

При генерализации процесса, а также при первичной эпидермотропной ТКЛК высокой степени злокачественности независимо от стадии основным методом лечения является полихимиотерапия с использованием схемы ЦАВП (в первый день — внутривенно циклофосфамид, 750 мг/м², адриамицин, 50 мг/м², винкристин, 1,4 мг/м², и в 1–5 дни — преднизолон, 40 мг/м² внутрь). Схема состоит из 6–8 циклов, которые проводят каждые 4 недели под контролем крови; эффективность ее — 45% [2].

При ихтиозиформной первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфоме эффективна системная терапия ретиноидами в комбинации с ПУВА- или УФ-А-терапией. Фолликулотропный вариант первичной эпидермотропной ТКЛК в связи с глубоким расположением дермальных инфильтратов менее чувствителен к местной терапии, рентгенотерапии и ПУВА-терапии, в связи с чем рекомендуется прием внутрь сульфонов, глюкокортикоидов (в том числе в сочетании с цитостатиками), обкалывание гидрокортизоном, системное применение интерферона-α, облучение кожи электронным пучком. При педжетоидном ретикулезе лечение хирургическое: иссечение, внутриочаговые инъекции кортикостероидных гормонов, ПУВА-терапия, лучевая терапия. При синдроме гранулематозной «вялой» кожи используется лучевая терапия, сильные местные глюкокортикоиды. Элементы часто рецидивируют после хирургического удаления. Терапией первой линии синдрома Сезари является экс-

тракорпоральная фотохимиотерапия, эффективность которой достигает 73% с полной ремиссией в 21% случаев. Кроме того, проводится терапия быстрыми электронами. При трансформации в агрессивную крупноклеточную лимфому — полихимиотерапия. Методы лечения опухолевой стадии первичной эпидермотропной ТКЛК остаются неудовлетворительными. Болезнь быстро прогрессирует, несмотря на применение полихимиотерапии [1, 2, 8]. По мнению Beyer M. с соавт. комбинация препаратов бексаротин и вориностат является перспективной стратегией повышения эффективности лечения первичной эпидермотропной ТКЛК и снижения частоты побочных эффектов [15].

Таким образом, проблема первичных Т-клеточных кожных лимфом является одной из важнейших и приоритетных проблем современной медицины как в связи с их высокой распространенностью, так и чрезвычайной сложностью диагностики и лечения, требующих учета многих факторов и использования широкого спектра современных методов обследования (гистологических, иммунологических, молекулярно-генетических), позволяющих правильно определить прогноз и оптимизировать терапию. ■

Литература

1. Потеев Н. С. рибовидный микоз. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 576–589
2. Молочков А. В., Ковергина А. М., Кильдюшевский А. В. с соавт. Лимфома кожи. Издательство БИНОМ, 2012. 184 с.
3. Петренко Е. В. Совершенствование ранней диагностики Т-клеточных лимфом кожи на основе оценки экспрессии Т80 (периферического бензодиазепинового рецептора) как маркера интенсивности пролиферации опухолевых клеток: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
4. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология. Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 336.
5. Pilvi Maliniemi, Michelle Vincendeau, Jens Mayer, Oliver Frank et al. Human endogenous retrovirus type w envelope expression in mycosis fungoides provides new Insights in cutaneous T-cell lymphomas. EORTC CLTF 2012. Targets for therapy in cutaneous lymphomas. 2012. P. 27.
6. Willemze R., Jaffe E. S., Durg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // Blood. 2005. Vol. 105, № 10. P. 3768–3785.
7. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с.
8. Короткий Н. Г., Уджуху М. В. Современные взгляды на этиопатогенез грибовидного микоза и схемы его лечения // Лечащий Врач. 2007. № 4. С. 35–37.
9. Молочков В. А., Ковергина А. М., Овсянникова Г. В. Т-клеточные лимфомы кожи: современные подходы к клинико-морфологической диагностике (согласно классификации ВОЗ/EORTC) и лечению // Росс. журн. кож. вен. болезней. 2009. № 3. С. 4–9.
10. Потеев Н. Н. Реактивные дерматозы // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 1. С. 83–86.
11. Доронин В. А. Диагностика и лечение первичных Т-клеточных лимфом кожи // Лечащий Врач. 2005. № 7. С. 15–19.
12. Овсянникова Г. В., Лезвинская Е. М. Злокачественные лимфомы кожи. Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 1. С. 21–23
13. Rook A., Wysocka M. Cytokines and other biologic agents as immunotherapeutics for cutaneous T-cell lymphoma // Adv. Dermatol. 2002; 18; 29–43.
14. Kim E. J., Hess S., Richardson S. K. et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma // J. Clin. Inv. 2005. Vol. 115, № 5. P. 798–812.
15. Beyer M., Humme D., Sterry W. Current status of combination therapies in Mycosis fungoides/Sezary syndrome. EORTC CLTF 2012. Targets for therapy in cutaneous lymphomas, 2012. P. 23.

Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов

В. Н. Кузьмин¹, доктор медицинских наук, профессор
Г. А. Мурриева

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

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, неспецифические инфекции влагалища, бактериальный вагиноз.

Преждевременные роды (ПР) являются одной из важнейших проблем акушерства и неонатологии, что обусловлено высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности [1–4]. Ежегодно во всем мире на решение данной проблемы тратятся огромные суммы, связанные как с прямыми, так и с косвенными расходами. Вследствие чего данная тематика имеет не только медицинское, но и большое социальное значение [5–7].

ПР — это роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 недель, начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, с массой плода выше 500 г [5, 7].

По данным общемировой статистики частота ПР составляет 5–10%, что сопоставимо с частотой ПР в различных регионах РФ [5, 9]. Этот процент остается постоянным и не имеет тенденции к снижению, что большинство авторов связывает с развитием вспомогательных репродуктивных технологий и увеличением количества многоплодных беременностей [1, 5].

По данным многочисленных исследований 30–40% ПР, также как и преждевременный разрыв плодных оболочек, обусловлены наличием инфекции [6, 8, 10].

Структура инфекционных заболеваний в последние десятилетия существенно изменилась, что связано с вовлечением в патологические процессы условно-патогенных микроорганизмов, а также увеличением доли — а в некоторых группах и преобладанием — дисбиотических процессов над воспалительными [11–13].

С современных позиций бактерии, составляющие нормальную микрофлору влагалища, находятся между собой в разнообразных взаимоотношениях (нейтрализма, конкуренции, мутуализма, комменсализма, синергизма, паразитизма и др.) [14]. Изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление несвойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагалища [14–16].

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая влагалища утолщается, увеличивается эластичность клеток промежуточного слоя, в них возрастает синтез гликогена, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий. По мере прогрессирования беременности снижается численность транзитных микроорганизмов и увеличивается количество лактобацилл. Таким образом, к моменту родов у здоровых беременных женщин снижается

уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании ацидофильной флоры [3, 17].

Однако при беременности, на фоне физиологического иммунодефицита и гормональных изменений, часто происходит активация хронических инфекций [3].

Подавляющее большинство инфекционных заболеваний влагалища являются вариантами нарушения микроценоза и связаны с условно-патогенными микроорганизмами урогенитального тракта. Так, бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз и неспецифический вагинит составляют большую часть всех вагинальных инфекций [3, 18].

Анализ литературы показал, что бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз в 2–6 раз увеличивают риск развития таких осложнений беременности, как хориоамнионит, ПР, внутриутробное инфицирование плода, многоводие, несвоевременное излитие околоплодных вод [3, 4, 12, 19].

Патогенетически это объясняется восходящим путем инфицирования и особенностями иммунной реактивности макроорганизма.

Особое анатомо-гистологическое строение шейки матки, цервикальная слизь, адекватные механизмы иммунного ответа и интактные плодные оболочки создают эффективный барьер против бактериальной инвазии [12].

Однако антибактериальные свойства шейки матки могут значительно ослабевать при инфекционных (цервициты) и дисгормональных заболеваниях (эндоцервикоз, эндометриоз), а также при наличии органической патологии (истмико-цервикальная недостаточность, рубцовая деформация), играя значительную роль в инфицировании плодного яйца и развитии ПР [11].

Спонтанные или идиопатические ПР, в зависимости от клинического течения, подразделяются на две группы: ПР, начинающиеся с развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре, и ПР, пусковым механизмом которых является преждевременное излитие околоплодных вод при отсутствии регулярных схваток [5].

Восходящее инфицирование половых путей провоцирует воспаление плодных оболочек, при возникновении которого риск развития ПР возрастает в несколько раз.

Прогрессирование восходящей инфекции в ходе беременности, как правило, выражается поэтапным развитием воспалительного процесса по следующей схеме: кольпит — цервицит — децидуит — хориоамнионит — плацентит — фуникулит — внутриутробное инфицирование плода [11, 20].

В настоящее время считается, что в развитии воспалительного процесса фетоплацентарной системы ведущая роль

¹ Контактная информация: vnkuzmin@rambler.ru

принадлежит не моно-, а сочетанной урогенитальной инфекции [12].

Под хориоамнионитом понимают клинические проявления инфекции и гистологические изменения в плаценте. Несмотря на выраженные патоморфологические изменения, развивающиеся при данной патологии, симптоматически этот процесс, как правило, не имеет специфических проявлений, вследствие чего гистологически хориоамнионит верифицируется чаще, чем клинически [20]. Такое состояние, как нераспознанный хориоамнионит, может являться причиной преждевременных родов неустановленной этиологии в 30% случаев [21].

Другим важным патогенетическим механизмом ПР является преждевременное излитие околоплодных вод.

В настоящее время выделяют несколько причин преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), одной из которых является наличие влагалищной или цервикальной инфекции [1, 22].

Некоторые авторы как фактор риска преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) отдельно выделяют бактериальный вагиноз, при котором частота данной патологии повышается в 2–3 раза. Это обусловлено тем, что многие микроорганизмы при бактериальном вагинозе вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек [23].

Кроме того, в исследованиях О. В. Зайдиевой (1999 г.) установлено, что повышение pH среды влагалища более чем 4,5, которое отмечается при бактериальном вагинозе, само по себе может привести к ПИОВ [23].

Амниотическая жидкость в норме стерильна, поэтому обнаружение любых микроорганизмов является доказательством микробной инвазии [11, 19]. При изучении околоплодных вод у пациенток с бактериальным вагинозом чаще всего выявляется *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Candida albicans*, *E. coli* и др. [12, 20, 24].

Особое внимание обращает на себя роль восходящей инфекции в инициации преждевременных родов при целых плодных оболочках и отсутствии клинических признаков хориоамнионита, также характерное, в частности, для бактериального вагиноза [10].

Механизм взаимодействия инфекционного антигена с иммунными клетками до конца не ясен. Как показали исследования последних лет, при проникновении через цервикальный канал, структуры клеточной стенки бактерий приводят к активации Toll-подобных рецепторов (TLR) — молекул, входящих в состав клеточной мембраны лейкоцитов и играющих фундаментальную роль в ранней активации врожденного иммунитета [6, 25].

Установлено, что TLR-2 распознают протеины грамположительных микроорганизмов, TLR-3 — вирусов, TLR-4 — грамотрицательных бактерий, TLR-5 — *E. coli* и грибы [26, 27].

В результате происходит активация всех основных клеточных функций, связанных с развитием фагоцитоза, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерфероны I типа, хемокины [28].

Происходит выброс матриксных металлопротеиназ (ММП), способных оказывать литический эффект как на микроорганизмы, так и на соединительнотканые волокна. Все ММП продуцируются в неактивной форме и активируются после отщепления пропептида. Активаторами ММП являются вырабатываемые нейтрофилами энзимы — катепсин-9 и хематрипсиноподобные ферменты [23, 25].

Результатом данных процессов на органном уровне может быть как размягчение и укорочение шейки матки, так и ПРПО.

Кроме того, продуцируемые бактериями фосфолипазы действуют на липиды поверхностных мембран инфицированных клеток. Фосфолипаза A2 высвобождает из липидов клеточных мембран арахидоновую кислоту, которая под действием циклооксигеназа преобразуется последовательно в простаглицлин (ПГ I₂), тромбоксан A₂, простаглицлины (F_{2a}, E₂, D₂ и др.) [3, 29].

Последние, в свою очередь, действуют на гладкие мышечные клетки шейки и тела матки, также способствуя «созреванию» шейки матки, усиливают сократительную активность матки, вызывают спазм сосудов и локальную ишемию тканей, обуславливая болевой синдром и возможность развития преждевременных родов [6, 10, 25].

Участие TLR в инициации преждевременных родов было подтверждено в многочисленных исследованиях. Так, в работе К. М. Adams, Waldorf и соавт. (2008 г.) описано исследование применения антагониста TLR-4 в предотвращении преждевременных родов. На макаках резус было показано, что внутриматочное введение бактериальных липополисахаридов приводит к повышению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО-альфа) и простаглицлинов (ПГЕ₂, ПГФ₂-альфа) в амниотической жидкости и появлению маточных сокращений. Однако если за 1 час до введения липополисахаридов вводили антагонист TLR-4, то выраженность данных процессов была значительно ниже [25].

О. В. Макаровым и соавт. было показано, что экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 при преждевременных родах возрастает непосредственно перед родами как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плаценте [30].

Учитывая важную роль TLR в реализации врожденного иммунного ответа, было выявлено, что дефекты на уровне самих рецепторов и различных их компонентов, участвующих в передаче сигнала, могут приводить к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний. Согласно данным исследований, причины нарушений функции TLR могут быть следующими:

- мутации в генах TLR;
- полиморфизм генов, кодирующих TLR;
- мутаций факторов системы передачи сигнала с TLR.

К настоящему времени у человека описаны две мутации гена TLR-4, с которыми связывают отсутствие адекватного иммунного ответа на бактериальные липополисахариды *in vivo* и *in vitro*. У носителей этих мутаций возрастает чувствительность к грамотрицательным инфекциям [31].

Полиморфизм TLR может приводить к нарушению распознавания инфекционных агентов и дисбалансу функционирования системы врожденного иммунитета, что в конечном итоге будет проявляться как повышение чувствительности к инфекциям и развитие хронических воспалительных заболеваний [26, 32]. Так, например, Nicole M. Jones, Claudia Holzman и соавт. выявили статистически значимое сочетанное влияние полиморфизма гена ФНО-альфа-238 и бактериального вагиноза: риск преждевременных родов был повышен у женщин, которые имели рецессивный аллель ФНО-альфа-238 и оценку по Nugent ≥ 4 , но не у женщин, которые имели только один из данных критериев [33].

Значимость цитокинов в патогенезе ПР также была эмпирически подтверждена многими учеными.

Широко исследованы уровни различных цитокинов в крови, околоплодных водах и цервикальной слизи женщин с преждевременными родами [34].

R. Romero и соавт. показали, что увеличение уровня цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8 в амниотической жидкости прямо пропорционально риску развития преждевременных родов инфекционного генеза [35].

R. Silver и соавт. установили, что цитокины продуцируются не только макрофагами, а также в хорионе, амнионе, децидуальной оболочке [35].

Признаком системного иммунного ответа является изменение соотношения цитокинов в периферической крови.

А. Р. Murtha и соавт. показали, что беременные с клиническими проявлениями угрозы преждевременных родов и при повышении уровня ИЛ-6 в плазме крови до 8 пг/мл и выше рожали гораздо раньше пациенток с такими же жалобами, но меньшим уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови [36].

С точки зрения прогнозирования ПР более ценным биоматериалом является цервикальная слизь, так как изменение концентрации цитокинов в ней может свидетельствовать о локальной инвазии патогена без системной реакции. Кроме того, исследователями были получены данные о том, что повышение уровней провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о скором развитии ПР [28].

Так, например, J. Dowd и соавт. было показано значительное повышение концентрации ИЛ-8 в цервикальной слизи в сроке $28 \pm 2,5$ нед у пациенток, впоследствии родивших преждевременно по сравнению с женщинами, доносившими беременность [37].

К. Dijkstra и соавт. попытались оценить возможную прогностическую ценность металлопротеиназ в риске развития преждевременных родов. Было показано, что уровень металлопротеиназы-9 в цервикальной слизи увеличивался за неделю до срочных родов. Однако при ПР такой зависимости выявить не удалось. Секретция металлопротеиназы-9 увеличивалась во время ПР, но не до них [38].

Таким образом, исследования последних лет показали, что инфекционные заболевания влагалища нижнего отдела репродуктивного тракта, в том числе и связанные с активацией условно-патогенной флоры, могут привести к развитию хориоамнионита, ПИОВ, ПР, что связано с общими патогенетическими механизмами данных осложнений беременности.

Однако до сих пор остается неясным, почему все-таки в одном случае развивается хориоамнит, в другом — ПРПО, а в третьем — процесс начинается со спонтанного развития регулярной родовой деятельности.

По этой причине, принимая во внимание преобладание условно-патогенных микроорганизмов в этиологии влагалищных инфекций и их определенную роль в развитии ПР, продолжение изучения патофизиологии данного заболевания является весьма актуальным, что в дальнейшем позволит значительно улучшить методы прогнозирования, а следственно, профилактики и лечения данной патологии. ■

Литература

- Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002: 26–31.
- Макаров О. В., Козлов П. В., Николаев Н. Н. Современные перинатальные подходы при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек // Вестник РГМУ. 2006; 4 (51): 64–67.
- Джисбава Э. М., Степанян А. В., Артизанова Д. П., Бояр Е. А., Хейдар Л. Х., Доброхотова Ю. Э. Особенности течения беременности в группах риска. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов // Гинекология. 2008; 6: 36–39.
- Honest H., Bachmann L. M., Knox E. M., Gupta J. K., Kleijnen J., Khan K. S. The accuracy of various tests for bacterial vaginosis in predicting preterm birth: a systematic review // An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004; 111: 409–422.
- Сухих Г. Т., Варпанетова Н. В. Преждевременные роды. Клинический протокол. ФГУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ. Институт здоровья семьи; 2010. 28 с.
- Noguchi T., Sado T., Naruse K., Shigetomi H., Onogi A., Haruta S. et al. Evidence for Activation of Toll-Like Receptor and Receptor for Advanced Glycation End Products in Preterm Birth. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2010; Article ID 490406. 10 p.
- Pawelczyk E., Nowicki B. J., Izban M. G., Pratap S., Sashti N. A., Sanderson M. et al. Spontaneous preterm labor is associated with an increase in the proinflammatory signal transducer TLR4 receptor on maternal blood monocytes // BMC Pregnancy and Childbirth. 2010; 10: 66. 9 p.
- Протопопова Н. В., Шапошникова М. А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. 2009; 3: 28–33.
- Костин И. Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М.; 2012. 49 с.
- Peltier M. R. Immunology of term and preterm labor // Reproductive Biology and Endocrinology. 2003; 1: 122. 11 p.
- Глуховец Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 240 с.
- Сидорова И. С., Макаров О. В. Бактериальный вагиноз // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6: 50–54.
- Чемурзиева Н. В. Совершенствование лабораторной диагностики инфекционных процессов, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, с использованием компьютерных технологий: Авторефер. дисс. ... канд. биол. наук. Пермь; 2008. 25 с.
- Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004; 2: 62–65.
- Евсеев А. А. Вагинальный дисбиоз и методы его коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 4: 65–69.
- Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. СПб: Нева-Люкс; 2001: 34–62.
- Макаров О. В., Алешкин В. А., Савченко Т. Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 250–259.
- Стрижаков А. Н., Буданов П. В. Состояние микрофлоры влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (5): 89–95.
- Краснопольский В. И., Лозутова Л. С., Серова О. Ф., Туманова В. А., Шаповаленко С. А., Мельник Т. Н. и др. Бактериальный вагиноз. Информационно-методическое пособие. М.: 2005. 24 с.
- Крыжановская М. В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы сит'и. 2011; 16 (1): 104–107.
- Абрамченко В. В. Классическое акушерство. Книга вторая. СПб: Нормдиздат; 2008; 242–380.
- Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 448 с.
- Болотских В. М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. 2011; LX (2); 3–13.
- Козловская И. А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод. Дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2009. 187 с.
- Макаров О. В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Карташов Д. Д. Современные методы лечения при преждевременных родах // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 2: 29–34.
- Толстомятова М. А., Буслаева Г. А., Козлов И. Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. 2009; 87; 115–120.
- West A. P., Koblansky A. A., Ghosh S. Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors // Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2006; 22: 409–437.
- Симбирцев А. С., Громова А. Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005; 4 (1); 3–10.
- Donders G. G., Van Bulck B., Caudron J., Londers L., Vereecken A., Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 183 (2): 431–437.
- Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Ганковская О. А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007: 44–99.
- Kiehl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C. J., Oberholzer F., Bonora E. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis // N. Engl. J. Med. 2002; 347 (3): 185–192.
- Krediet T. G., Wiertsema S. P., Vossers M. J., Hoeks S. B., Fleer A., Ruven H. J. et al. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. // Pediatr. 2007; 62 (4): 474–476.
- Jones N. M., Holzman C., Friderici K. H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // Journal of Reproductive Immunology. 2010; 87 (1–2): 82–89.
- Макаров О. В., Бахарева И. В., Кузнецов П. А., Романовская В. В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 7 (6); 10–15.
- Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: МИА; 2010. 536 с.
- Murtha A. P., Greig P. C., Jimmerson C. E., Herbert W. N. Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery // Obstet Gynec. 1998; 91: 161–164.
- Dowd J., Laham N., Rice G., Brennecke S., Permezel M. Elevated interleukin-8 concentrations in cervical secretions are associated with preterm labour // Gynecol Obstet Invest. 2001; 51 (3): 165–168.
- Dijkstra K., Kuczynski E., Lockwood C. J., Visser G. H. A. Matrix metalloproteinase-1 and 9 in cervicovaginal fluid from women during pregnancy and in labor // Prenat Neonat Med. 2001; 6: 122–128.

Особенности течения буллезного пемфигоида у лиц пожилого возраста

И. Б. Трофимова*, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Резникова**

З. А. Фаттяхетдинова**, кандидат медицинских наук

А. Ю. Путинцев**, 1

Е. В. Денисова**

Д. Р. Мильдзихова**

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

** ГБУЗ ГKB № 14 им. В. Г. Короленко, Москва

Ключевые слова: буллезный пемфигоид, собственно неакантолитическая пузырчатка, злокачественные новообразования, пузыри, многоформная экссудативная эритема, глюкокортикоиды.

Буллезный пемфигоид (БП), или неакантолитическая пузырчатка, парапемфигус, — заболевание, которое ранее описывалось как доброкачественный хронический пемфигус, старческий пемфигус, юношеский пемфигус, старческий герпетиформный дерматит.

БП (собственно неакантолитическая пузырчатка) представляет собой своеобразную форму пузырного заболевания, отличающегося от истинной пузырчатки клиническими, гистологическими и иммунологическими особенностями, но прежде всего отсутствием акантолиза.

Болеют чаще всего лица пожилого возраста (средний возраст составляет 65 ± 5 лет), хотя описаны случаи возникновения заболевания у молодых лиц.

Клиническая картина БП характеризуется появлением на неизменной коже или эритематозном фоне пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. «Излюбленной» локализацией сыпи являются конечности, туловище, пахово-бедренные складки. Высыпания чаще бывают генерализованными, иногда локализованными.

Обычно БП протекает хронически с самопроизвольными, но неполными ремиссиями, однако у пожилых лиц в связи с присоединением интеркуррентных заболеваний может наблюдаться смертельный исход.

Термин «буллезный пемфигоид», предложенный W.F. Lever, в настоящее время принят большинством отечественных и зарубежных авторов [1].

Общепризнанной считается ассоциация БП и злокачественных новообразований внутренних органов [2]. Однако многие исследователи [3] не подтвердили закономерности этой связи.

Несомненным представляется аутоиммунный характер заболевания, что подтверждается дефицитом интерлейкина-2 в крови у этих больных, установленным А.А. Razzaque и соавт. в 1984 г., и о чем свидетельствуют течение БП и его клиническая симптоматика.

При аутоиммунных буллезных дерматозах иммунная система вырабатывает аутоантитела к структурным белкам кожи,

обеспечивающим межклеточную адгезию кератиноцитов и сцепление эпидермиса с дермой.

Для гистологического подтверждения любого буллезного дерматоза требуется эксцизионная биопсия мелкого пузыря или инцизионная — более крупного. Биоптат должен включать достаточный фрагмент здоровой кожи, чтобы покрывка пузыря осталась целой. Для прямого иммунофлюоресцентного исследования берут биоптат внешне неизменной кожи у края пузыря или элемента, предшествующего образованию пузыря (эритема, волдырь), так как в пузырях иммуноглобулины разрушаются вследствие воспалительного процесса, и иммунофлюоресцентное исследование дает отрицательный результат. Положительный результат прямого иммунофлюоресцентного исследования подтверждает диагноз аутоиммунного буллезного дерматоза даже при нетипичной гистологической картине. Отрицательный результат при характерной гистологической картине требует повторения прямого иммунофлюоресцентного исследования.

БП входит в группу хронических буллезных дерматозов с субэпидермальными пузырями и аутоантителами к структурным белкам гемидесмосом. Впервые аутоантитела к базальной мембране при БП были выделены R.E. Jordon и соавт. в 1967 г.

Связывание провоцирующих аутоантител, активация комплемента и, возможно, выброс интерлейкина-8 кератиноцитами вызывает миграцию лейкоцитов к базальной мембране. Активация лейкоцитов и выброс протеаз приводит к расщеплению светлой пластинки.

Лекарственная терапия как пусковой фактор для БП менее характерна, чем для обыкновенной пузырчатки.

Предполагают провоцирующую роль диуретиков и гипотензивных средств, но их пожилым людям назначают достаточно часто.

Более обоснована провоцирующая роль ультрафиолетового и ионизирующего излучения, а также ПУВА-терапии.

Клиническая картина БП разнообразна и зависит от типа заболевания. Почти всегда наблюдается зуд. В начальной фазе элементы высыпаний представляют собой волдыри, эритематозные папулы и экзематозные очаги. Они остаются такими от нескольких недель до нескольких месяцев, пока в какой-то

¹ Контактная информация: alex-put@rambler.ru



Рис. 1. Буллезный пемфигоид, крупнопузырный вариант

момент не начинается образование пузырей. «Излюбленная» локализация: шея, подмышечные и паховые области, верхняя часть внутренней поверхности бедер, живот. Большие, напряженные, как правило, неровные пузыри развиваются на месте волдырей или на неизменной коже. На ранней стадии они напоминают элементы многоформной эритемы. Пузыри достигают нескольких сантиметров в диаметре и имеют причудливую форму. Содержимое их серозное, иногда кровянистое. Покрышки пузырей очень прочные. При их разрыве образуются эрозии, которые покрываются кровянистыми корками. Заживление эрозий начинается с краев. Изредка пузыри локализуются на волосистой части головы. Прямой симптом Никольского отрицательный, непрямой (расширение пузыря при надавливании на него) положительный, но это для БП не специфично.

БП иногда прогрессирует как паранеопластический процесс. Однако БП встречается в основном в пожилом возрасте, когда заболеваемость злокачественными образованиями высока. Описано сочетание БП с другими заболеваниями, но они настолько редки, что обследование для их выявления не оправдано.

Течение БП легче, чем обыкновенной пузырчатки. Системная кортикостероидная терапия требует меньших доз. Общепринятой считается начальная доза преднизолона — 0,5 мг/кг в сутки. В отсутствии свежих высыпаний на протяжении недели и при заживлении 80% прежнюю дозу снижают на 20% каждые 14 дней, пока не появляются свежие высыпания.

Прогноз при БП зависит от состояния здоровья. До введения в практику кор-

тикостероидов спонтанное выздоровление возникало в 30% случаев.

У пожилых больных прогностически неблагоприятны необходимость системной кортикостероидной терапии и гипоальбуминемия.

Диагностика БП основывается на клинических особенностях дерматоза, характеризуется развитием напряженных пузырей с плотной покрывкой (прежде всего у лиц пожилого возраста), быстрой эпителизацией эрозий без тенденции к периферическому росту, отрицательным симптомом Никольского и отсутствием акантолитических клеток в мазках-отпечатках. Диагностическое значение имеют также результаты гистологических исследований, позволяющие обнаружить подэпидермальное расположение пузырей. При биопсии кожи обнаруживают субэпидермальные пузыри, а при прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) линейные отложения IgG (редко — IgA) и компоненты комплемента C3 в дермоэпидермальном соединении. Пемфигоидный антиген локализуется в пределах гемидесмосом, но нет доказательств, что антитела являются прямопатогенными, они могут играть роль в активации компонен-

та, что в дальнейшем вызывает местное воспаление [4]. Более чем у 75% пациентов имеются циркулирующие антитела к базальной мембране, но их титр не отражает активность заболевания [4].

Наше наблюдение за больными БП свидетельствует о выраженном своеобразии течения этого дерматоза у пожилых лиц в настоящее время.

Материалы и методы исследования

На протяжении года мы наблюдали 19 больных БП мужчин 64–79 лет. Все больные предъявляли жалобы на выраженный приступообразный зуд. У всех пациентов заболевание возникло недавно, за 2–3 месяца до поступления в стационар. Обращает на себя внимание, что у 15 из 19 больных высыпания «не строго» укладывались в обычную клиническую картину БП. Высыпания были распространенными, многочисленными, располагались повсюду, кроме кожи ладоней и подошв. Превалировали эритематозно-отечные пятнистые розовато-бурые очаги, формирующие причудливые гирляндовидные и дугообразные, кольцевидные фигуры с тенденцией к периферическому росту. У 5 больных на протяжении приблизительно недели иных высыпаний не было, но в последующем стали появляться единичные пузыри или мелкие пузырьки, линейно располагающиеся на отечно-эритематозном фоне. У 10 больных с самого начала постоянно возникали тонкостенные пузыри различной величины от вишни до грецкого ореха, с прозрачным содержимым, быстро вскрывающиеся. У 4 больных отмечалась типичная картина БП с крупными пузырями. Слизистая полости рта была интактна (рис. 1).

При обследовании у 10 из 19 больных (53%) БП в пузырьной жидкости превалировали эозинофилы (от 32% до 58%), а у остальных — преобладали нейтрофилы. Одному больному с эритематозно-отечными фигурными образованиями была сделана биопсия с проведением



Рис. 2. Буллезный пемфигоид, везикулезный вариант



Рис. 3. Буллезный пемфигоид, по типу центробежной эритемы Дарье

прямой иммунофлюоресцентной реакции и был диагностирован БП (линейное расположение под базальной мембраной IgG с C3-компонентом комплемента).

Результаты и их обсуждение

Назначение стандартных доз преднизолона 30–40 мг/сутки или Метипреда 24–32 мг/сутки оказалось неэффективным. Спустя 7–8 дней суточную дозу преднизолона/Метипреда пришлось увеличить до 60–80/48–56 мг в сутки. Сочетание системных глюкокортикоидов с дапсоном выраженного терапевтического эффекта не дало. Через 5 дней ввиду недостаточной эффективности назначенного лечения мы присоединили к системным глюкокортикоидам Азатиоприн в суточной дозе 50 мг два раза в день, 10-дневными турами с 2-дневным перерывом. Спустя 5–7 дней мы получили отчетливый терапевтический эффект: перестали появляться свежие пузыри, разрешились эритематозно-отечные высыпания, исчез зуд.

У 11 наших пациентов (58%) в возрасте 71–79 лет генерализованные высыпания чрезвычайно напоминали буллезную форму многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ) (рис. 1). При этом крупные напряженные пузыри одинаково часто формировались как на отечно-эритематозном основании, так и на неизменной коже, в то время как при классическом БП пузыри чаще возникают на неизменной коже, а при МЭЭ — на фоне отечной гиперемии.

Обращает на себя внимание разнообразие клинической симптоматики у 7 из 11 вышеописываемых больных БП (наличие волдырей, везикулезных элементов), создающее определенное сходство данного варианта БП с буллезной токсидермией.

У 4 больных БП в возрасте 75–78 лет имеющуюся клиническую симптоматику можно было отнести к везикулезному типу БП [4] (рис. 2).

У 2 больных БП (возраст 64–75 лет) имеющиеся высыпания были схожи с наблюдающимися при центробежной эритеме Дарье с формированием розово-отечных кольцевидных элементов с приподнимающимся плотноватым окаймлением и регулярным появлением в центре уртикарно-буллезных высыпаний (рис. 3).

У всех больных за время нахождения в стационаре был осуществлен расширенный онкопоиск, и онкопатология не была выявлена ни в одном случае.

Выводы

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют об увеличении числа больных БП, значительном разнообразии клинической симптоматики БП у лиц пожилого возраста, о чаще, чем раньше, встречающемся варианте БП по типу многоформной экссудативной эритемы или центробежной эритемы Дарье.

Наш опыт показывает, что причинные факторы БП у пожилых лиц не обязательно связаны с онкопатологией. Весьма вероятно, что своеобразие клинической картины, описанной выше, может быть связано с какими-либо токсическими факторами, вызванными неблагоприятной экологической обстановкой, употреблением в пищу недоброкачественных продуктов, пищевых добавок, самолечением по поводу различных терапевтических недугов. ■

Литература

1. Павлов С. Т., Шапошников О. К., Самцов В. И., Ильин И. И. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1985.
2. Goldsmith L. A. et al. eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8 th ed. New York, N.Y., 2012.
3. Goldstein B. G. et al. Bullous pemphigoid and other pemphigoid disorders, 2012.
4. Форбс Ч. Д., Джексон У. Ф. Клиническая медицина. М.: Логосфера, 2009. С. 86.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка
на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства
«Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета
1210 руб.

Полный перечень ЗДЕСЬ
www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы
краткий справочник

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@psr.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 октября 2013 г.

16+

Коморбидность

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: острый коронарный синдром, железодефицитная анемия, риск геморрагических осложнений, низкомолекулярные гепарины.

«Не должно лечить и самой болезни, для которой части и названия не находим, не должно лечить и причину болезни, которая часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестна, а должно лечить самого больного, его состав, его орган, его силы».

Профессор М. Я. Мудров (актовая речь «Слово о способе учить и учиться медицине практической или деятельному врачебному искусству при постелях больных», 1820 г.)

Часть 1

Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работает изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает организм. Однако в реальной жизни этот идеальный с точки зрения природы механизм каждую секунду сталкивается с множеством патологических агентов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, приводя к развитию заболевания. Случись оно — и сотни адаптационных и защитных механизмов запустят тысячи химических реакций и физиологических процессов, направленных на подавление, ограничение и полное устранение болезни, а также предупреждение ее осложнений.

Ничто не проходит бесследно. Нарушение работы одного, казалось бы, крошечного звена, несмотря на своевременное устранение дефекта, влечет за собой изменения в течении многих процессов, механизмов и функций. Это способствует появлению новых болезней, дебют которых может состояться спустя многие годы. Кроме того, столь бурный ответ организма на воздействие патологического

агента возможен далеко не всегда. Его защитные силы утрачиваются с возрастом, а также угасают на фоне иммунодефицита, обусловленного широким спектром причин.

Отдельных болезней нет. Однако зачастую врачи профилактируют, диагностируют и лечат возникшее у пациента заболевание изолированно, уделяя недостаточное внимание перенесенным этим человеком болезням и его сопутствующей патологии. Практический процесс из года в год тянется своим чередом, идет, как будто болезнь у пациента одна, словно лечить нужно лишь ее. Медицина вынуждена становиться банальностью. С точки зрения современной медицины, такое положение вещей не может сохраняться и дальше, а поэтому было бы правильнее рассматривать текущее заболевание и искать подходы к нему в совокупности с анализом перенесенных болезней, факторов риска и предикторов, имеющихся у больного, а также с расчетом вероятности потенциально возможных осложнений.

Индивидуальный подход к больному диктует необходимость всестороннего изучения клинической картины основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, а также их комплексной диагностики и рационального лечения. Именно в этом и заключается озвученный в эпиграфе к нашей статье знаменитый принцип

русских врачей, ставший достоянием мировой медицины и предметом многолетних дискуссий отечественных и зарубежных ученых и клиницистов. Однако еще задолго до Мудрова, Захарьина, Пирогова и Боткина, провозгласивших в России этот принцип ведения соматических больных, в Древнем Китае зародилась народная медицина, использовавшая комплексный подход к лечению человеческого организма, полную диагностику заболеваний вкупе с общим оздоровлением организма и единением его с природой. В Древней Греции великий мыслитель и врач Гиппократ писал: «Осмотр тела — целое дело: он требует знания, слуха, обоняния, осязания, языка, рассуждения». Он, наперекор своим противникам, был убежден в необходимости поиска глубоко спрятанной причины болезни, а не устранения лишь ее симптомов. Лекарям Древнего Египта, Вавилонии и Средней Азии также было известно о взаимосвязи одних болезней с другими. Более четырех тысячелетий назад им была известна диагностика болезней по пульсу, измерение которого сегодня используется разве что в диагностике болезней сердца. Многие века назад поколения врачей пропагандировали целесообразность комплексного подхода в выявлении болезни и исцелении больного, однако современная медицина, отличающаяся обилием диагностических методик

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

и разнообразием лечебных процедур, потребовала конкретизации. В данной связи назрел вопрос — как всесторонне оценить больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, с чего начать его обследование и на что в первую и последующие очереди направить лечение?

Многие годы этот вопрос оставался открытым, пока в 1970 г. Alvan Feinstein — выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший значительное влияние на технику проведения клинических исследований, а особенно в области клинической эпидемиологии, не предложил понятие «коморбидность» (лат. со — вместе, morbus — болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [1]. Явление коморбидности профессор A. Feinstein продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями.

Непосредственно вскоре после открытия коморбидности она была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления. Широкое изучение сочетания соматической и душевной патологии нашло место в психиатрии. I. Jensen (1975 г.) [2], J. H. Boyd и J. D. Burke (1984 г.) [3], W. C. Sanderson (1990 г.) [4], Ю. Л. Нуллер (1993 г.) [5], L. Robins (1994 г.) [6], А. Б. Смулевич (1997 г.) [7], С. R. Cloninger (2002 г.) [8] и другие ведущие психиатры посвятили долгие годы выявлению ряда коморбидных состояний у больных с разнообразнейшими психическими расстройствами. Именно эти исследователи разработали первые модели коморбидности. Одни из открытых моделей рассматривали коморбидность как наличие у человека в определенный период жизни более чем одного заболевания, а другие — как относительный риск человека с одним заболеванием приобрести другое расстройство. Эти ученые выделили транссиндромальную, транснозологическую и хронологическую коморбидность. Первые представляют собой сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а послед-

ний вид требует их временного совпадения. Эта классификация во многом была не точна, но позволила понять, что коморбидность может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, что иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет точно дифференцировать нозологии.

Проблемой влияния коморбидности на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогноз больных занимались талантливые клиницисты и ученые различных медицинских специальностей во многих странах мира. Среди них были M. H. Kaplan (1974 г.) [9], M. E. Charlson (1987 г.) [10], F. G. Schellevis (1993 г.) [11], H. C. Kraemer (1995 г.) [12], M. van den Akker (1996 г.) [13], T. Pincus (1996 г.) [14], A. Grimby (1997 г.) [15], S. Greenfield (1999 г.) [16], M. Fortin (2004 г.) [17], A. Vanasse (2005 г.) и C. Hudon (2005 г.) [18], Л. Б. Лазебник (2005 г.) [19], А. Л. Вёрткин и О. В. Зайратьянц (2008) [20], G. E. Coughy (2008 г.) [21], Ф. И. Белялов (2009 г.) [22], Л. А. Лучихин (2010 г.) [23] и многие другие. Под их влиянием у термина «коморбидность» возникло множество синонимов, среди которых наиболее ярко выделяются «полиморбидность», «мультиморбидность», «мультифакториальные заболевания», «полипатия», «соболезненность», «двойной диагноз», «плюрипатология» и т. д. Благодаря проделанной работе в некоторой степени стали ясны причины коморбидности: анатомическая близость, единый патогенетический механизм, причинно-следственная связь и осложнение. Однако, несмотря на обилие определений и синонимов, единая классификация и общепринятая терминология коморбидности сегодня отсутствуют.

Некоторые авторы противопоставляют друг другу понятия коморбидности и мультиморбидности, определяя первую как множественное наличие заболеваний, связанных доказанным единым патогенетическим механизмом, а вторую как наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [19]. Другие утверждают, что мультиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека, и не делают ударения на единство или разность их пато-

генеза [16]. Однако принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали H. C. Kraemer и M. van den Akker, определив ее как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [12, 13]. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения [17], социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность.

Причинная коморбидность вызвана параллельным поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патологическим агентом, например алкогольная висцеропатия у больных хронической алкогольной интоксикацией, патология, ассоциированная с курением, или системное поражение при коллагенозах [24].

Осложненная коморбидность является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней. Примерами данного вида коморбидности являются хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа или же развитие инфаркта головного мозга в результате осложненного гипертонического криза у больных гипертонической болезнью.

Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном негативном воздействии врача на пациента, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Широко известен глюкокортикоидный остеопороз у больных, длительное время получающих терапию системными гормонами, а также лекарственный гепатит в результате химиопрофилактики туберкулеза легких, назначенной по поводу выража туберкулиновых проб.

Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, но требует проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста. Примерами этого вида коморбидности служат развитие эректильной дисфункции у пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также

возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных.

Примером так называемой «случайной» разновидности коморбидности является сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и желчнокаменной болезни или же комбинация приобретенного порока сердца и псориаза. Однако «случайность» и кажущаяся алогичность данных комбинаций в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций.

Коморбидность как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них, широко представлена среди пациентов, госпитализированных в терапевтические стационары. На этапе первичной медицинской помощи пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний являются скорее правилом, чем исключением. Согласно данным M. Fortin, основанным на анализе 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста (18–44 лет) до 93% среди лиц средних лет (45–64 лет) и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у стариков [25]. В этой работе автор указывает, что основополагающие исследования медицинской документации, нацеленные на изучение распространенности коморбидности и выявление ее структуры, были проведены еще до 1990-х гг. Обращают на себя внимание источники получения информации, которыми пользовались исследователи и ученые, занимавшиеся проблемой коморбидности. Ими были истории болезни [26], амбулаторные карты пациентов [27] и другая медицинская документация, имеющаяся у семейных врачей [28], в страховых компаниях [29] и даже в архивах пансионатов для престарелых [30]. Перечисленные методы получения медицинской информации в большинстве своем были основаны на клиническом опыте и квалификации клиницистов, ставивших больным клинически, инструментально и лабораторно подтвержденные диа-

гнозы. Именно поэтому при своей безусловной компетентности они были весьма субъективны. Удивляет тот факт, что ни в одном из выполненных исследований коморбидности не был проведен анализ результатов патологоанатомических вскрытий умерших больных, что было бы очень важно. «Должность врачей вскрывать коего лечили», — сказал когда-то профессор Мудров. Аутопсия позволяет достоверно установить структуру коморбидности и непосредственную причину смерти каждого пациента независимо от его возраста, пола и гендерных характеристик. Статистические данные по коморбидной патологии, опирающиеся на данные секции, в значительной степени лишены субъективизма.

Профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены Всемирной Организацией Здравоохранения как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на улучшение качества жизни населения мира [31, 32]. Этим обусловлена повсеместная тенденция к проведению крупномасштабных эпидемиологических исследований в разных областях медицины, выполненных с применением серьезных статистических расчетов [33, 34].

Анализ десятилетнего австралийского исследования пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями продемонстрировал, что около половины пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию, 20% — сердечно-сосудистые заболевания, а 14% — сахарный диабет 2-го типа. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой указали на сопутствующий артрит, 20% — на сердечно-сосудистые заболевания и 16% — на сахарный диабет 2-го типа [21]. У пожилых пациентов с хронической почечной недостаточностью частота ИБС выше на 22%, а новых коронарных событий — в 3,4 раза выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [35]. При развитии терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, частота хронических форм ИБС составляет 24,8%, а инфаркта миокарда — 8,7%. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Коморбидность повышается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [28].

В канадском исследовании, включавшем 483 больных ожирением, было

установлено, что распространенность связанных с ожирением сопутствующих заболеваний была выше среди женщин, чем мужчин. Исследователи обнаружили, что около 75% пациентов с ожирением имели сопутствующие заболевания, которыми в большинстве случаев являлись дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. Примечателен тот факт, что среди молодых пациентов с ожирением (от 18 до 29 лет) более двух хронических заболеваний имели 22% мужчин и 43% женщин [36].

По нашим данным, основанным на материалах более трех тысяч патологоанатомических секций ($n = 3239$) больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), частота коморбидности составляет 94,2% [20]. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно [37].

Четырнадцатилетнее исследование 883 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, проведенное в Великобритании, показало, что данное заболевание связано с широким спектром соматической патологии. В структуре коморбидности этих пациентов наиболее часто встречаются злокачественные новообразования, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи и мочеполовой системы, а также геморрагические осложнения и другие аутоиммунные заболевания, риск развития которых в течение пяти лет от начала основного заболевания превышает рубеж в 5% [38].

В исследовании, проведенное в США, было включено 196 больных раком гортани. В данной работе было показано, что выживаемость пациентов с различными стадиями рака гортани различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. На первой стадии рака выживаемость составляет 17% при наличии коморбидности и 83% — при ее отсутствии, на второй 14% и 76%, на третьей 28% и 66%, а на четвертой 0% и 50% соответственно. В целом выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59% ниже выживаемости больных без коморбидности [39].

*Окончание статьи
читайте в следующем номере.*

Возможности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия симвастатином у пациентов с острым ишемическим инсультом

А. Ю. Малыгин*,¹, кандидат медицинских наук

А. Л. Хохлов**, доктор медицинских наук, профессор

* ГУЗ ЯО КБ № 8, ** ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ, Ярославль

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, неврологический статус, сердечно-сосудистые события, симвастатин.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — наиболее распространенные патологические состояния в неврологической практике и клинической медицине в целом [1]. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга, на долю которых приходится до 80% от числа всех случаев ОНМК. Летальность при ишемическом инсульте (ИИ) также высокая и варьирует от 9,8% до 38,2% [2].

Одной из основных причин (90–95%) развития острой фокальной ишемии головного мозга является атеросклеротическое поражение кровоснабжающих артерий, которое может сопровождаться осложнениями и обуславливать возникновение перфузионного дефицита [3]. Согласно современным представлениям ИИ является полиэтиологическим и патогенетически разнородным клиническим синдромом. В каждом случае ИИ следует стараться установить непосредственную причину, так как от этого в немалой степени будет зависеть терапевтическая тактика, а также способы вторичной профилактики повторных инсультов [4, 5].

Активное изучение этапов «ишемического каскада» привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи сложных биохимических реакций, лежащих в его основе. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза, также установлена их связь со структурными изменениями сосу-

дистого русла [3]. В последние годы показано, что важным патогенетическим звеном в развитии как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и дисфункция эндотелия, включающая в себя его структурные и функциональные изменения и выражающаяся в неадекватном образовании и/или высвобождении эндотелием различных биологически активных веществ [6–8]. Сосудистый эндотелий, являясь медиатором сосудистых, в том числе острых цереброваскулярных заболеваний, представляет терапевтической мишенью, что позволяет предотвратить развитие и прогрессирование патологического процесса на уровне сосудистого звена [9, 10].

В отличие от заболеваний сердца гиперлипидемия не является четко установленным фактором риска повторного инсульта, что отражает широкую патогенетическую гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения. По этой причине в ранних руководствах по профилактике повторного ИИ назначение статинов рекомендовалось лишь отобранному пациентам с повышенным уровнем холестерина (ХС), сопутствующей ишемической болезнью сердца и другими клиническими проявлениями атеросклероза [11]. В 2006 г. завершилось первое плацебо-контролируемое исследование SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, Профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина), основной целью которого явилось изучение риска

повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС [12]. В результате в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки — повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсультов. Кроме того, на фоне приема аторвастатина на 35% снизилась частота основных коронарных событий [12]. Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ИИ как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых осложнений. Более того, повышенный уровень ХС не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что помимо снижения уровня ХС польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектом [1, 13]. Вероятно, благоприятное влияние статинов на активность эндотелиальной синтазы оксида азота, апоптоз, медиаторы воспаления и другие составляющие острого ишемического процесса может иметь нейропротективное и нейрорепаративное действие.

Ввиду того, что эндотелиальная дисфункция является фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклероза, одной из актуальных задач современного лечения сосудистой патологии является выявление и коррекция нарушенных функций эндотелия. Ранняя и быстрая диагно-

¹ Контактная информация:
doc_mal@rambler.ru

Рандомизация. Исходные показатели				Таблица 1
Показатель	Группа I (n = 105)	Группа II (n = 105)	p (I–II группы)	
Возраст, лет	65,77 ± 8,9	65,29 ± 7,3	0,9	
Мужчины, n (%)	47 (44,7%)	48 (45,7%)	0,8	
Женщины, n (%)	58 (55,2%)	57 (54,2%)	0,8	
АД систолическое, мм рт. ст.	156,78 ± 16,1	156,44 ± 15,3	0,8	
АД диастолическое, мм рт. ст.	84,63 ± 10,1	83,91 ± 9,7	0,5	
ЧСС, уд./мин	86,09 ± 12,2	85,90 ± 12,6	0,9	
ОХ, ммоль/л	5,16 ± 1,64	5,46 ± 1,38	0,15	
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,2	1,15 ± 0,4	0,4	
Клетки десквамированного эндотелия, кол-во в поле зрения	17,51 ± 5,8	17,67 ± 6,5	0,8	
NIHSS, баллы	9,19 ± 3,74	9,02 ± 4,03	0,7	
MMSE, баллы	17,22 ± 3,31	17,32 ± 3,72	0,8	
Скандинавская шкала, баллы	36,83 ± 1,86	36,87 ± 2,61	0,9	
АЛТ, МЕ/л	27,64 ± 1,9	30,47 ± 2,83	0,5	
АСТ, МЕ/л	26,92 ± 2,74	29,39 ± 2,59	0,5	
КФК, Ед/л	97,6 ± 5,7	92,8 ± 4,6	0,8	
Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХ — общий холестерин; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Т — триглицериды; АЛТ — аланиновая трансаминаза; АСТ — аспарагиновая трансаминаза; КФК — креатинфосфокиназа; n — число пациентов.				

стика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсультов в частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении.

Целью настоящего исследования было оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастина в остром периоде болезни.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 210 пациентов (мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст — 65,55 ± 8,2 года) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга в острый период заболевания (в течение 24–48 часов от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного

оглушения (13–15 баллов по шкале комы Глазго). В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале комы Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин — 47, женщин — 58, средний возраст — 65,77 ± 8,9 года). Группу II составили 105 человек (мужчин — 48, женщин — 57, средний возраст 65,29 ± 7,3 года). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастина. Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (Аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90-й, 180-й и 360-й день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных пока-

Анализ первичной конечной точки по событиям				Таблица 2
Группа	Длительность терапии			
	90 суток, n	180 суток, n	360 суток, n	
I	Смерть — 6 ИИ — 1 ОИМ — 1 Повторная госпитализация — 5 Всего — 13	Смерть — 5 ИИ — 5 ОИМ — 3 Повторная госпитализация — 7 Всего — 20	Смерть — 8 ИИ — 8 ОИМ — 5 Повторная госпитализация — 10 Всего — 31	
II	Смерть — 3 ИИ — 2 ОИМ — 2 ТЭЛА — 1 Гем. И — 1 Повторная госпитализация — 3 Всего — 12	Смерть — 5 ИИ — 2 ОИМ — 3 Повторная госпитализация — 9 Всего — 19	Смерть — 8 ИИ — 4 ОИМ — 2 Повторная госпитализация — 4 Всего — 18	
Примечание. ИИ — ишемический инсульт; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; Гем. И — геморрагический инсульт.				

зателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Активность ферментов печени: аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли в первые трое суток (визит включения), на 30-й, 90-й, 180-й и 360-й день исследования. Всем пациентам в 1-й, 7-й, 21-й, 90-й, 180-й и 360-й день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным или близким к нормальному, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Для сравнения величин применяли t-критерий Стьюдента, χ^2 для анализа таблиц сопряженности. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ Statistica® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты

В результате рандомизации пациенты были сопоставимы по основным демографическим и исследуемым показателям (табл. 1).

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 суток) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в первой группе 21,9% ($n = 23$) и 16,19% ($n = 17$) во второй группе при $p > 0,05$. Кроме того, в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента,

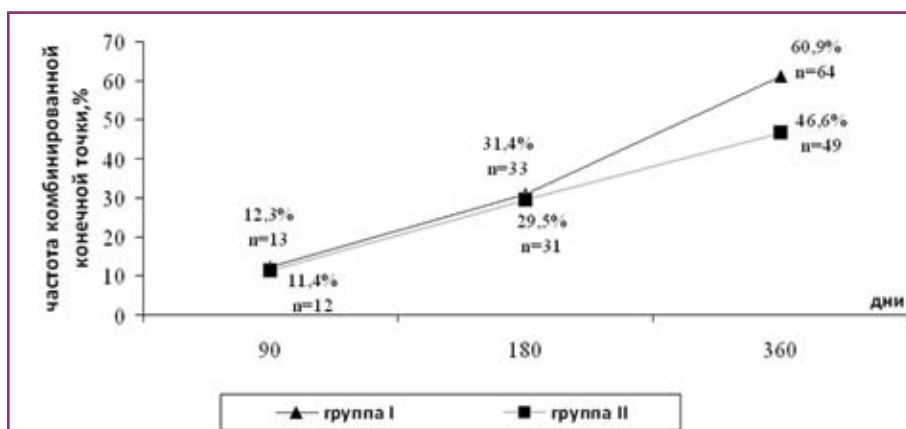
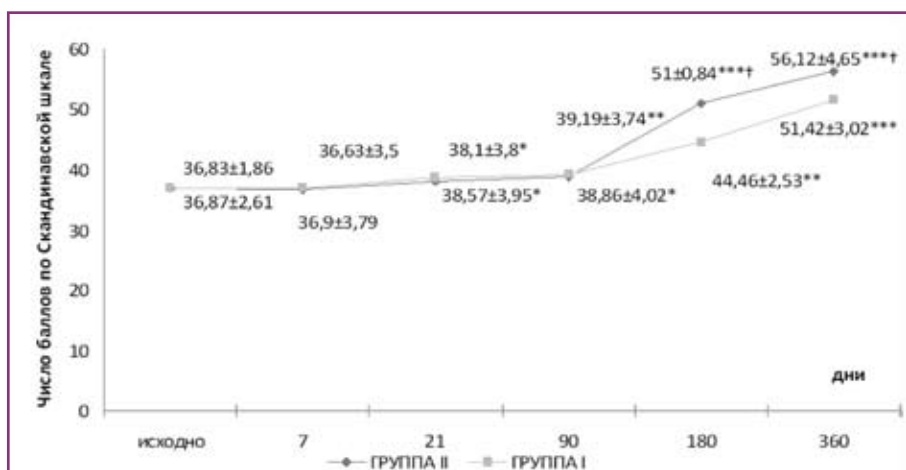
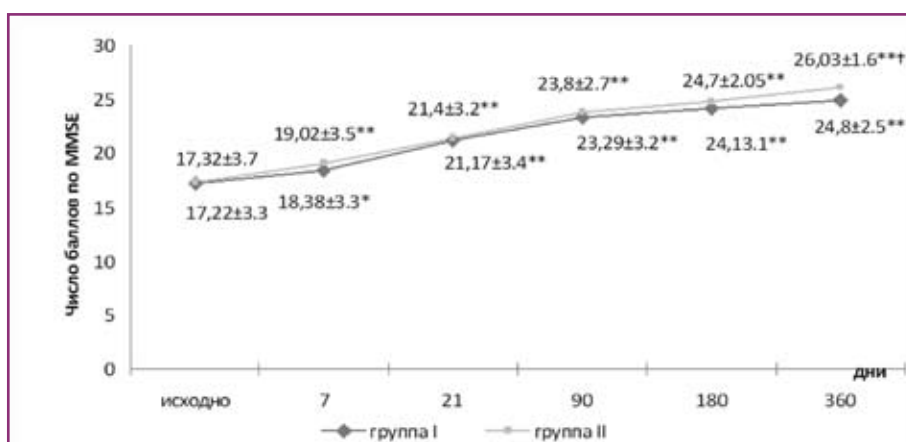


Рис. 1. Частота комбинированной конечной точки



Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рис. 2. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале, баллы



Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рис. 3. Динамика неврологического статуса по шкале MMSE, баллы

во II группе — 16 пациентов. Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные сердечно-сосудистые заболевания + повтор-

ные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9%) и в 49 (46,6%) во второй, при $p = 0,037$ (рис. 1, табл. 2).



Рис. 4. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS, баллы

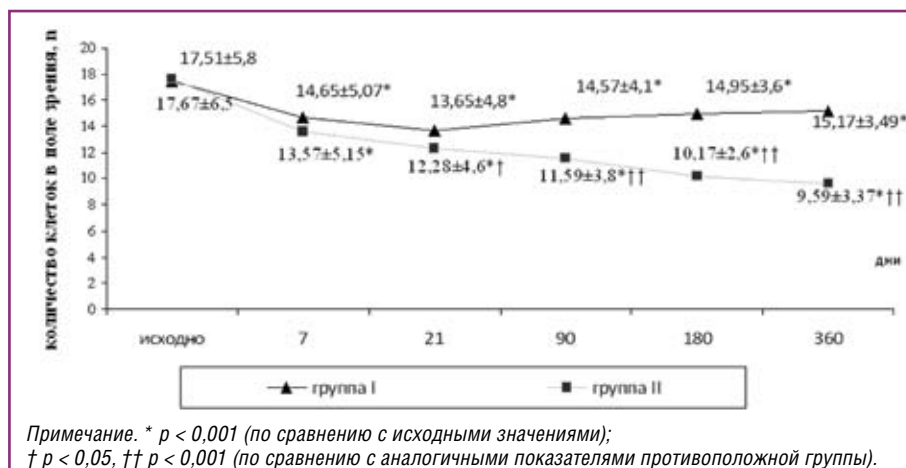


Рис. 5. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия

ЛПНП уже на 90-е сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180-му и 360-му дню (табл. 3).

Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: Скандинавской, MMSE и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами (табл. 1).

При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90-му и далее к 180-му и 360-му дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в группе I в конце исследования (рис. 2).

Шкала Mini Mental State Examination — MMSE (M. Folstein и соавт., адаптированная в 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастатина (рис. 3).

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучшение показателей по шкале NIHSS было зафиксировано

Динамика показателей липидного спектра

Таблица 3

Показатель липидного спектра	Значения показателей		
	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,16 ± 1,6	5,46 ± 1,3
	90	5,0 ± 1,08	5,22 ± 1,0*
	180	5,06 ± 0,7	4,91 ± 1,2 ***
	360	5,07 ± 0,7	4,72 ± 0,7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,21 ± 0,9	2,21 ± 0,6
	90	2,17 ± 0,5	2,04 ± 0,4*
	180	2,25 ± 0,4	1,94 ± 0,7*** †††
	360	2,12 ± 0,4	1,83 ± 0,8 *** †††
ТГ, ммоль/л	1	1,09 ± 0,2	1,15 ± 0,4
	90	0,96 ± 0,3	1,07 ± 0,3* ††
	180	0,94 ± 0,3	0,99 ± 0,4***
	360	1,02 ± 0,3	0,96 ± 0,4 ***

Примечание. ОХ — общий холестерин; Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль и не различались по содержанию общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови (табл. 1).

На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС

Таблица 4

Динамика ферментов печени в процессе исследования

Показатель	Значение		
	День исследования	Группа I	Группа II
АЛТ, МЕ/л	1	27,64 ± 1,9	30,47 ± 2,83
	30	28,1 ± 2,18	32,42 ± 3,96
	90	27,81 ± 1,89	31,39 ± 3,42
	180	26,79 ± 1,81	30,91 ± 2,76
	360	26,96 ± 1,94	30,84 ± 2,91
АСТ, МЕ/л	1	26,92 ± 2,74	29,39 ± 2,59
	30	28,72 ± 2,81	33,62 ± 4,12
	90	26,75 ± 2,83	31,71 ± 3,97
	180	26,51 ± 2,76	31,88 ± 3,35
	360	27,17 ± 2,69	32,14 ± 3,15
КФК, Ед/л	1	97,6 ± 5,7	92,8 ± 4,6
	30	100,8 ± 5,96	101,6 ± 6,1
	90	108,6 ± 6,25	110,1 ± 6,2
	180	111,3 ± 6,37	117,2 ± 7,6

Примечание. Все изменения статистически не значимы.

также в каждой из групп, но у пациентов группы II это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ($p = 0,04$) (рис. 4).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики J.Hladovec [14]. На фоне стандартного лечения в группе I, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симvastатина продолжало выражено регрессировать и составило в конце периода наблюдения $9,59 \pm 3,37$ против $17,67 \pm 6,5$ клеток исходно ($p < 0,001$). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рис. 5, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7% в группе больных, лечившихся симvastатином, и только на 13,3% у пациентов на фоне стандартной терапии.

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено (табл. 4). Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

Заключение

У пациентов в остром периоде полужарного ишемического инсульта имеет место нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. Установлено, что раннее назначение 40 мг симvastатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, уже в периоде реабилитации (90-й день), привело к выраженным позитивным сдвигам, которые заключались в нормализации липидного спектра и улучшении неврологического статуса. Кроме того, активная гиполипидемическая терапия сопровождалась регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции, что нашло отражение в значительном уменьшении количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия. Важно, что зафиксированные к 90-му дню положительные характеристики нарастали в дальнейшем и статистически значи-

мо отличались от таковых у больных I группы. В дополнение к вышесказанному следует отметить, что в группе симvastатина зарегистрировано меньшее количество повторных кардиоваскулярных катастроф (с достоверной разницей к концу периода наблюдения). При этом отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие клинически значимых нежелательных побочных реакций.

Можно предположить, что достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозного препарата Зокор форте) на липидный обмен, так и, возможно, даже в большей степени, его плеiotропными эффектами — прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромбическим, нейропротективным и нейрорепаративным действием. ■

Литература

1. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта // Consilium Medicum. 2011; № 2, с. 17–22.
2. Ершов В. И. Острейший период ишемического инсульта: клиничко-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2011, 45 с.
3. Котова О. В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности // РМЖ. 2012, № 10, с. 514–517.
4. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. под ред. А. А. Скоромца и В. А. Сорокоумова. СПб: Политехника, 1998. 629 с.
5. Головенченко Ю. И., Трещинская М. А. Патогенетические особенности локальной регу-

ляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. По материалам XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», Судак, 2011. [электронный ресурс] Режим доступа. — URL <http://neurology.com.ua/2011/05/11/page,4,patogeneticheskie-osobennosti-lokalnoj-reguljacii-mozgovogo-krovoobrashheniya-pri-yendotelialnoj-disfunkcii.html>.

6. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец Л. Л., Яхно Н. Л. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н. Н. Яхно, Д. Р. Шульман (ред.). М., 2003. С. 231–302.
7. Halcov J. P. J., Donald A. E., Ellins E. et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness // Circ. 2009; 119; 1005–1012.
8. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. 2004; 109 (suppl. II): II-27, II-33.
9. Абидова К. Р. Эндотелиальная дисфункция и методы ее лекарственной коррекции при ишемической болезни сердца // Медицина сегодня и завтра. 2000. № 4. С. 23–33.
10. Цукурова Л. А., Бурса Ю. А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. 2012, № 10, с. 494–500.
11. Amarenco P., Labreuche J., Lavalley P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis // Stroke. 2004; 35: 2902–2909.
12. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. For the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N Engl J Med. 2006; 355: 549–559.
13. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006. 92 с.
14. Hladovec J. Physiol // Bohemoslov. 1978. Vol. 27. P. 140–144.

Описторхоз

в клинической практике врача-инфекциониста

В. Г. Кузнецова, доктор медицинских наук, профессор
Е. И. Краснова¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. Г. Патурина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Ключевые слова: *Opisthorchis felineus*, патогенез, острый описторхоз, хронический описторхоз, диагностика, специфическое лечение.

Описторхоз — внекишечный природно-очаговый биогельминтоз, вызываемый трематодами из семейства Opisthorchidae, характеризующийся полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных паразитированием этих гельминтов в желчных протоках печени и протоках поджелудочной железы и длительным течением.

История изучения

и распространение описторхоза

Возбудитель описторхоза был открыт и описан S. Rivolta в 1884 г. у кошек и назван *Opisthorchis (Distomum) felineus*. В 1891 г. профессор Томского университета К. Н. Виноградов при вскрытии трупа человека обнаружил подобного же гельминта, подробно описал его и назвал *Distomum sibiricum* (сибирская двуустка) [4]. В 1894 г. М. Braun доказал идентичность *Distomum felineum Rivolta* (1884 г.) и *Distomum sibiricum Vinogradov* (1891 г.) [1, 2].

Описторхоз занимает доминирующее место в краевой инфекционной патологии Западной Сибири, где существует самый напряженный в мире очаг этой инвазии. В низовьях Иртыша и среднего течения Оби пораженность местного населения достигает 70–80% и даже 90% [1].

Очаги описторхоза расположены также в бассейнах рек Днестра, Немана, Волги, Днепра. Имеются данные о наличии очагов с низким уровнем экстенсивности в притоках Енисея, в бассейне Урала, Северной Двины и Бирюсы. За рубежом очаги описторхоза зарегистриро-

ваны в Италии, Германии, Франции, Болгарии и других странах [1].

Жизненный цикл паразита

Описторхисы относятся к классу трематод, семейству Opisthorchidae. *O. felineus* — плоский гельминт ланцетовидной формы, длиной 4–20 мм и шириной 1–4 мм. Яйца описторхисов с уже сформированными личинками выделяются с фекалиями во внешнюю среду, и дальнейшее развитие происходит в пресноводных водоемах, где обитает промежуточный хозяин описторхисов — пресноводные моллюски *Codiella inflata* и *Codiella troscheli*. Моллюск с пищей заглатывает яйцо, из которого выходят мирацидии, превращающиеся в спороцисту, редию и хвостатую личинку — церкария. Церкарий покидает тело моллюска, выходит в водоем и в силу хемо- и фототаксиса прикрепляется к телу своего дополнительного хозяина — рыбы семейства карповых. К семейству карповых относится 23 вида рыб (язь, лещ, карп, чебак, елец, линь, красноперка, сазан, пескарь и др.). Проникшие в мышечную и соединительную ткань рыбы церкарии инцистируются и превращаются в метацеркарий. Метацеркарии достигают инвазионной стадии через 6 недель. В организме окончательного хозяина — человека и животных — метацеркарии попадают при употреблении в пищу инвазированной необезвреженной рыбы. Круг дефинитивных хозяев паразита насчитывает 34 вида рыбоядных млекопитающих (кошка, собака, свинья, лисица, волк, корсак, песец, бурый медведь, росомеха, хорь, бобр и др.). В желудке окончательного хозяина происходит переваривание наружной капсулы, а под действием дуоденально-

го сока метацеркарии освобождаются от своей внутренней оболочки и через ампулу дуоденального сосочка мигрируют в общий желчный проток и внутрипеченочные желчные протоки. У 20–40% зараженных лиц описторхисы также обнаруживаются и в протоках поджелудочной железы, куда они проникают по вирсунгову протоку [3]. Проникшие в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу метацеркарии через 3–4 нед достигают половой зрелости и начинают продуцировать яйца. Число паразитов у одного человека может быть от единиц до десятков тысяч. Весь цикл развития описторхиса от яйца до половозрелой стадии длится 4–4,5 мес.

Патогенез

В патогенезе описторхоза, как и многих других гельминтозов, прослеживается 2 фазы: ранняя и поздняя. Ранняя фаза, или острый описторхоз, длится от нескольких дней до 4–8 и более недель и связана с проникновением энцистированных метацеркариев паразита в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. Поздняя фаза или хронический описторхоз продолжается многие годы.

Молодые описторхисы повреждают стенки желчных протоков своими шипиками, а половозрелые — присосками, отрывая эпителий желчных протоков, которым они питаются, чем определяется развитие множественных кровотокающих эрозий и бурной регенеративно-гиперпластической реакции эпителия. Это эволюционно сформировавшееся качество описторхисов, направленное на создание оптимальных условий для их жизнедеятельности и поддержание вида. В условиях этого процесса чрезвычайно велика возможность мутации, что

¹ Контактная информация:
kr.asnova-inf@rambler.ru

в сочетании с иммуносупрессорным влиянием описторхисов значительно повышает риск канцерогенеза [4]. Скопление в желчных и панкреатических протоках гельминтов, их яиц, слизи, слущенного эпителия создает препятствие для оттока желчи и секрета, что способствует развитию пролиферативного холангита и каналикулита поджелудочной железы, сопровождающихся различной степенью фиброза этих органов.

Механическое раздражение стенок желчных протоков печени и панкреатических протоков приводит к развитию патологических висцеро-висцеральных рефлексов, ведущих к нарушению моторной и секреторной функции органов желудочно-кишечного тракта.

Альтеративные изменения в органах локализации и других органах обусловлены и влиянием продуктов метаболизма описторхисов, которые преодолевают эпителиальный барьер и поступают в кровеносное русло, оказывая токсическое воздействие на организм человека.

Пролиферативные процессы в желчных протоках, а также сами гельминты, слизь, слущенный эпителий, создают условия для развития желчной гипертензии, способствуют формированию дискинезии желчевыводящих путей, стазу желчи, созданию благоприятных условий для развития вторичной инфекции (кишечная палочка, стафилококки, дрожжеподобные грибки и различные микробные ассоциации).

Клиническая картина заболевания

Клиническая картина описторхоза полиморфна и варьирует от бессимптомных форм до тяжелых проявлений, обусловленных развитием гнойного холангита, абсцесса печени и др.

Общепризнанной классификации описторхоза не существует. Выделяют раннюю фазу (острый описторхоз) и позднюю (хронический описторхоз). Острый описторхоз длится от нескольких дней до 4–8 и более недель и связан с проникновением личинки паразита в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. В ранней фазе описторхоза ведущим звеном в патогенезе является развитие аллергических реакций и органных поражений в ответ на воздействие продуктов метаболизма паразита. В патогенезе хронической стадии описторхоза большую роль играют повторные заражения с обострением воспалительного процесса, фиброзом билиарных путей, поджелудочной железы, дистрофией паренхимы печени, дис-

кинезией желчевыводящих путей, холестазом. Хронический описторхоз продолжается многие годы.

Инкубационный период равняется в среднем 2–3 нед.

Клинические варианты острого описторхоза разнообразны — от латентных до генерализованных аллергических реакций с множественными поражениями.

В эндемичных по описторхозу очагах у коренных жителей и у длительно проживающих в течение нескольких поколений местных жителей чаще не выявляется клинически выраженная острая фаза болезни, в то время как у вновь прибывших из благополучных по описторхозу местностей острая фаза описторхоза наблюдается почти всегда. Причина этого явления заключается в том, что у аборигенов (иммунное население) формируется иммунологическая толерантность супрессорного типа. Иммунологическая толерантность к описторхозному антигену формируется в связи с поступлением описторхозного антигена в организм на ранних стадиях эмбриогенеза. После рождения уже зрелый организм воспринимает этот антиген как «свое» [5, 6].

Инаппарантная (субклиническая) форма описторхоза выявляется случайно, когда при исследовании периферической крови отмечается большая эозинофилия.

При клинически выраженном остром описторхозе у больных наблюдается лихорадка — от субфебрильной до фебрильной длительностью от 3–4 дней до нескольких недель, интоксикационный синдром, умеренные артралгии и миалгии, экзантема различного характера, гепатобилиарный синдром: боли в правом подреберье (тугие, ноющие, давящие, жгучие), желтуха — от субиктеричности до интенсивной, кожный зуд, гепатомегалия, у части больных выявляются положительные пузырьные симптомы. Характерны симптомы диспепсического характера (тошнота, рвота, изжога). Более чем у 80% больных выявляется цитолитический синдром с повышением активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) в 2–7 раз по сравнению с нормой, часто холестаза (повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ)), развивается мезенхимально-воспалительный печеночный синдром [7]. Одним из проявлений острого описторхоза

может быть бронхолегочный синдром: катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей (гиперемия зева, зернистость задней стенки глотки, насморк), астматический бронхит, эозинофильные инфильтраты в легких и экссудативные плевриты [8]. Реже наблюдается гастроэнтероколитический синдром, характеризующийся субфебрильной лихорадкой, умеренно выраженный интоксикацией и преобладанием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, изжога, тошнота, рвота, частый жидкий стул, иногда с примесью слизи).

Описанные синдромы острой фазы описторхоза не исчерпывают всего разнообразия клиники этого гельминтоза, и при любом варианте общие и локальные симптомы тесно переплетаются, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений и индивидуальную неповторимость этих сочетаний у каждого больного.

У больных в острую фазу описторхоза могут развиваться и очень тяжелые токсико-аллергические проявления, такие как острый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивена—Джонсона, острый миокардит, отек Квинке, крапивница.

Большое значение для диагностики острого описторхоза имеет исследование периферической крови. У всех больных наблюдается лейкоцитоз до $20\text{--}60 \times 10^9$ л, умеренно повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и эозинофилия — 20–40%, иногда до 90%.

С переходом заболевания в хроническую фазу симптоматика существенно изменяется и характеризуется, прежде всего, устранением лихорадки и нормализацией гематологических показателей.

Латентное течение описторхоза чаще наблюдается у коренного и местного населения в очагах этой инвазии, а также нередко у лиц молодого возраста, инвазированных описторхисами.

Проявления клинически выраженного хронического описторхоза неспецифичны, полиморфны и не укладываются в какой-либо один синдром. Холангит при описторхозе является абсолютно обязательным звеном патогенеза. Некоторые исследователи [7, 9] не относят желчный пузырь к числу органов постоянного пребывания описторхисов и считают, что паразиты в желчный пузырь попадают случайно с током желчи. Учитывая функционально-морфологические связи внутрипе-

чечных желчных протоков и желчного пузыря, сочетанное поражение этих органов у больных описторхозом наблюдается очень часто, и синдромы холангита и холецистита относятся к наиболее распространенным (80–87% случаев) [7, 9]. Проявления этих синдромов зависят от длительности и интенсивности инвазии. Так, в первые 3 года после заражения у 86% больных наблюдается гиперкинетический тип дискинезии желчевыводящих путей, у 11% — нормокинетический и у 3% — гипокинетический. Спустя 5–7 лет в 87% случаев выявляется гипокинетический тип дискинезии, в 6% — нормокинетический, в 7% — гиперкинетический [9]. У 50–85% больных отмечается гепатомегалия, у 30–40% — положительные пузырьные симптомы [7].

У 13–17% больных хроническим описторхозом наблюдается гепатит, основными проявлениями которого являются боли в правом подреберье, тошнота, рвота, отрыжка, артралгии, нередко — кожный зуд, гепатомегалия, при обострении развивается желтуха различной интенсивности [7–9].

У части больных развивается панкреатит, отличающийся волнообразным течением с частой сменой периодов обострений и ремиссий, и редко наблюдается прогрессирующее течение [10]. Чаще всего панкреатит протекает в виде болевой формы. Редкими формами панкреатита являются хронический псевдоопухольный панкреатит и описторхозные кисты поджелудочной железы.

У больных описторхозом отмечаются и поражения органов, не являющихся местом постоянной локализации возбудителя. Так, у 45–50% больных описторхозом отмечаются различные формы гастродуоденальной патологии (гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) [10–11]. Поражение кишечника у больных хроническим описторхозом отмечается довольно часто, и основным его проявлением является кишечная диспепсия. При изучении состава микрофлоры фекалий у них выявляется дисбактериоз, который характеризуется отсутствием или резким снижением количества бифидобактерий, уменьшением количества эшерихий, нередко в сочетании с угнетением их ферментативных свойств, и повышенным содержанием факультативной условно-патогенной микрофлоры (*S. epidermidis*, *S. aureus* и др.) [7].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются сер-

цебиениями, болями в области сердца, склонностью к гипотонии, диффузными дистрофическими изменениями миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ).

Описторхозная инвазия может приводить к нарушению деятельности центральной и вегетативной нервной системы, о чем свидетельствуют частые жалобы больных на повышенную утомляемость, раздражительность, бессонницу, головную боль, головокружение [3, 9]. Наблюдаются признаки лабильности вегетативной нервной системы: потливость (часто локальная — потные руки), слюнотечение, выраженный дермографизм, тремор век, языка, пальцев рук, проявления вазомоторных сосудистых реакций, субфебрильная температура. В ряде случаев неврологическая симптоматика выступает на первый план, и больным ставят диагноз нейроциркуляторной дистонии, вегетативного невроза и т. д.

Аллергический синдром при хроническом описторхозе может проявляться кожным зудом, крапивницей, рецидивирующим отеком Квинке, артралгией, пищевой аллергией, умеренной эозинофилией.

Лабораторная диагностика

1. Гельминтоовоскопические методы: микроскопия дуоденального содержимого, копроовоскопия.
2. Иммунодиагностика: выявление противописторхозных антител в сыворотке крови в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) с описторхозным антигеном. Диагностическая ценность ИФА довольно высока в острую фазу описторхоза — более чем у 90% больных он положительный, и титр антител достаточно высок (1:400–1:800). В случаях хронических форм титры противописторхозных антител существенно ниже, и реакция может быть отрицательной. Положительная реакция ИФА отмечается лишь у 51,6% больных хроническим описторхозом [7]. Кроме того, до сих пор неизвестно, как долго сохраняются антитела после устранения инвазии, поэтому использовать эту реакцию для диагностики паразитологического выздоровления нельзя.

Лечение

При назначении лечения больным описторхозом необходимо учитывать фазу болезни, вариант ее течения с учетом всех клинических синдромов, сте-

пень тяжести и особенности организма (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.), возможность супер- и реинвазии.

Лечение описторхоза включает 3 этапа.

1-й этап — подготовительная патогенетическая терапия, направленная на обеспечение должного оттока из желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы; восстановление моторно-кинетической функции желчевыводительной системы; купирование аллергического, интоксикационного синдромов, воспалительных процессов в желчевыводящих путях и желудочно-кишечном тракте.

В качестве противоаллергических средств рекомендуется применение блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые назначаются во время курса подготовительной патогенетической терапии, при проведении этиотропной терапии и по показаниям — в период реабилитации.

При наличии воспалительных процессов в желчевыводящих путях показаны короткий курсом (чаще всего 5-дневным) антибиотики широкого спектра действия.

Желчегонная и спазмолитическая терапия должна осуществляться дифференцированно, с учетом типа дискинезии желчевыводящих путей в течение 1–3 месяцев.

Классификация желчегонных препаратов

- I. Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени — истинные желчегонные (холеретики):
 1. Препараты, содержащие желчные кислоты.
 2. Синтетические препараты (гидроксиметилникотинамид, Оксафенамид, Холонертон, Циквалон).
 3. Комбинированные холеретики (Аллохол, Дигестал, Фестал, Холензим).
 4. Препараты растительного происхождения (Галстена, Куренар, Фламин, Фуметерре, Холагогом, Холагол, Холосас, Холафлюкс).
 5. Препараты, увеличивающие секрецию желчи за счет ее водного компонента (гидрохолеретики).
- II. Препараты, стимулирующие желчевыведение:
 1. Холекинетики, повышающие тонус желчного пузыря и снижающие тонус желчных путей (берберина бисульфат, ксилит, магния сульфат, сорбит, Циквалон, Олиметин, Холагол).

Таблица

Сравнительная характеристика основных желчегонных средств

Препарат	Холеретический эффект		Действие			
	Увеличение объема желчи	Увеличение уровня желчных кислот	Холекинетическое	Холеспазмолитическое	Противовоспалительное	Противомикробное
Отвар корневищ аира	++	+	++		++	+++
Настойка листьев барбариса	+++	+	+++	—	+	+
Настой листьев березы	+++	++	++	—	++	+++
Настой цветков бессмертника	+++	+++	++	++	++	++
Настой цветков золототысячника	++	+	++	—	++	+
Настой цветков календулы	+	+	+++	+	+++	++
Настой плодов кориандра	++	+	—	+	++	++
Настой кукурузных рылец	+++	+++	+	+	++	+
Настой цветков пижмы	+++	+++	+++	—	++	++
Настой корневищ с корнями валерианы	++	—	+	++	++	+

Примечание: эффект: «—» — отсутствует, «+» — слабый, «++» — умеренный, «+++» — выраженный.

2. Холеспазмолитики, вызывающие расслабление тонуса желчных путей (атропина сульфат, платифиллин, теофиллин).

Из спазмолитических средств можно использовать традиционные препараты (Но-шпа, дротаверин, Бускопан), но предпочтительнее применение селективных препаратов (мебеверина гидрохлорид (Дюспаталин)), ввиду их преимуществ селективности в отношении желудочно-кишечного тракта, отсутствия побочных эффектов; двойного механизма действия (снижение тонуса и уменьшение сократительной активности гладкой мускулатуры), высокой тропности к сфинктеру Одди.

При явлениях холестаза назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк, Урсосан), Гептрал.

По показаниям применяются прокинетики (метоклопрамид, домперидон — Мотилиум, Мотилак), ферментные препараты (Мезим форте, Креон, Панкреофлат, Пензитал и др.), пре- и пробиотики, средства эрадикационной терапии.

Показано физиотерапевтическое лечение (микроволновая терапия, магнитотерапия, электрофорез с 10% раствором сернокислой магнезии), оказывающее спазмолитическое, десенсибилизирующее, микроциркуляторное действия.

2-й этап лечения описторхоза предусматривает проведение специфической химиотерапии. В настоящее время эффективным средством специфической терапии описторхоза является празиквантел. Фармакокинетика празиквантела и его аналогов связана с повышением проницаемости клеточных

мембран паразитов для ионов кальция, сокращением мускулатуры паразитов, переходящим в спастический паралич. Препараты празиквантела назначаются из расчета 50–60 мг на 1 кг массы тела больного в 3 приема с интервалом между приемами 4–6 часов. А.И.Пальцев [6] предлагает шадящую методику применения празиквантела, когда указанная суточная доза делится на двое суток. При шадящей методике применения празиквантела курсовую дозу делят на 6 приемов в течение 2 сут: 3 приема в первые сутки с интервалом 4 ч и 3 — на вторые сутки. По данным автора, антигельминтная эффективность при этом остается такой же.

Противопоказаниями к приему препаратов празиквантела являются повышенная чувствительность к препарату, цистицеркоз глаз и печени, первый триместр беременности, лактация, детский возраст до 4 лет, печеночная недостаточность.

Необходимо отметить, что наличие описторхоза не является абсолютным показанием к дегельминтизации. Например, ее нужно назначать с осторожностью лицам пожилого и старческого возраста. Назначение антигельминтиков больным с тяжелой сопутствующей патологией (декомпенсированные пороки сердца, тяжелые поражения почек и печени и др.) также должно проводиться с известной осторожностью. Лечение препаратами празиквантела рекомендуется начинать не ранее 3-й недели от начала болезни и при уровне эозинофилии не более 20%.

После приема препарата могут возникать побочные явления: головная боль,

головокружение, слабость, нарушение координации, тошнота, усиление или возобновление болей в правом подреберье. В большинстве случаев побочные реакции кратковременны и исчезают в течение суток. В части случаев в первые 2–3 недели после лечения больные отмечают общую слабость, усиление болей в животе и диспептических проявлений, возможно появление эозинофилии, ухудшение показателей функциональных проб печени, высыпания на коже типа крапивницы. Эти симптомы обусловлены в основном дополнительным антигенным воздействием в результате гибели гельминтов.

На 2-й день после приема празиквантела назначают дуоденальное зондирование или слепое зондирование с минеральной водой, сорбитом, ксилитом для эвакуации продуктов жизнедеятельности и распада описторхисов. Для увеличения пассажа желчи можно рекомендовать электростимуляцию правого диафрагмального нерва, импульсное магнитное поле.

3-й этап лечения — реабилитационная патогенетическая терапия, направленная на максимальное выведение продуктов жизнедеятельности и распада паразитов: желчегонная терапия, адекватная типу дискинезии желчевыводящих путей, беззондовое дуоденальное зондирование (тюбажи с ксилитом, сорбитом, сернокислым магнием, минеральной водой) 2–3 раза в течение 1-й недели, далее 1–2 раза в неделю (до 3 мес), сорбенты (Лактофилтрум, Энтеросгель, Полифепан и др.), пре- и пробиотики — для восстановления биоценоза кишечника.

При усилении аллергических реакций, интоксикационного синдрома, связанных с дополнительным антигенным воздействием при гибели гельминтов, требуется назначение десенсибилизирующей (антигистаминные препараты, при необходимости — глюкокортикоиды) и дезинтоксикационной (инфузии растворов, сорбенты) терапии.

Комплекс реабилитационных мероприятий включает также прием гепатопротекторов, отваров желчегонных трав в течение 3–4 месяцев (табл.), по показаниям применяют спазмолитики, антихолестатические препараты и другие патогенетические средства.

Контроль эффективности дегельминтизации проводится через 1, 3 и 6 месяцев после лечения: выполняются гелинктоокопические исследования фекалий не менее 3 раз в каждый из указанных сроков и исследование дуоденального содержимого. Необходимо подчеркнуть, что паразитологическое выздоровление далеко не всегда сопровождается клиническим выздоровлением: у лиц, страдавших описторхозом более 5 лет, жалобы и объективные изменения, имевшие место в период хронической фазы, сохраняются [4, 6].

Объясняется это наличием глубоких морфологических изменений в органах, сформировавшихся в хроническую фазу болезни. Вопрос же о тактике лечения резидуальных форм описторхоза остается до сих пор нерешенным. ■

Литература

1. Безр С. А. Биология возбудителя описторхоза. М., 2005. 336 с.
2. Виноградов К. Н. О новом виде двуустки (*Distomum sibiricum*) в печени человека. Отдельный оттиск // Труды Томского общества естествоиспытателей. Томск, 1881. 15 с.
3. Яблоков Д. Д. Описторхоз человека. Томск, 1979. 237 с.
4. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. A review of human carcinogens—Part B: biological agents // *Lancet Oncol.* 2009; 10: 321–322. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group.
5. Парфенов С. Б., Озерцовская Н. Н., Золотухин В. А. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических показателей разных контингентов больных описторхозом в очаге. Сообщение 2. Коренное население // *Мед. паразитология и паразитар. болезни.* 1989. № 2. С. 42–45.

6. Парфенов С. Б., Озерцовская Н. Н., Шуйкина Э. Е. Сравнительная характеристика клинико-иммунологических показателей различных контингентов больных описторхозом в гиперэндемичном очаге. Сообщение 4. Трансплацентарная передача антигенов *Opisthorchis felinus* // *Мед. паразитология и паразитар. болезни.* 1991. № 3. С. 42–44.
7. Кузнецова В. Г. Патогенетические механизмы и особенности клиники последствий перенесенного описторхоза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2000. 31 с.
8. Николаева Н. И., Николаева В. П., Гигиева А. В. Описторхоз. Этиология, клиника, диагностика, лечение // *Российский паразитологический журнал.* 2005. № 5. С. 23–26.
9. Пальцев А. И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение // *РМЖ.* 2005. № 2. С. 96–101.
10. Калюжина М. И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период хронического описторхоза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2000. 53 с.
11. Святенко И. А., Белобородова Э. И. Особенности клинико-эндоскопической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом описторхозе // *Сибирский медицинский журнал.* 2010. № 1. С. 41–44.



ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели.

Девятнадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя проводится в соответствии с п. 46 Приказа Министерства Здравоохранения России № 93 от 26 февраля 2013 "Об утверждении Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год". Гастронеделя состоится в Москве с 30 сентября по 2 октября 2013 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро "Юго-Западная").

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности "Гастроэнтерология".

В рамках Гастроэнтерологической недели будут проведены симпозиумы по эндоскопии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний принять участие в выставке и работе научного форума.

Перед Неделями 27–29 сентября 2013 года будет проведен X Клинический конгресс Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА, 79 Осенняя сессия.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для перепишки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Молекулярные механизмы воздействия метаболитических пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры

О. А. Громова*¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин**, кандидат химических наук

А. Ю. Волков***, кандидат химических наук

А. В. Лисица****

Е. В. Гарасько*, доктор медицинских наук, профессор

* **ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново**

** **ГБОУ ВПО МФТИ, Москва**

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

**** **ВЦ им. А. А. Дородницына РАН, Москва**

Ключевые слова: микробиота, водный субстрат продуктов обмена положительной микрофлоры, калий, микроэлементы, энергетический метаболизм.

Дисбиоз кишечника — нарушение баланса между положительной и патогенной микрофлорой в сторону патогенной. Как правило, в терапии дисбиоза используются пробиотики (препараты активной микрофлоры) и пребиотики (олигосахариды, способствующие росту положительной микрофлоры). Весьма перспективным направлением терапии дисбиоза является использование водных субстратов продуктов обмена веществ положительной микрофлоры (например, препарат Хилак форте), которые, подобно пребиотикам, стимулируют рост нативной микрофлоры индивидуального пациента.

Данный препарат содержит водные субстраты продуктов метаболизма типичных представителей физиологической микробиоты (*E. coli* DSM, *S. faecalis* DSM, *L. acidophilus* DSM, *L. helveticus* DSM). Кроме того, препарат содержит значительные количества фосфорной, лимонной и молочной кислот, которые способствуют нормализации pH и росту позитивной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препарат способствует быстрому восстановлению нормофлоры кишечника, нарушенной во время применения антибиотиков, и показан при диспепсии, запорах или диарее, гастроэнтерите, аллергических кожных заболеваниях и острых кишечных инфекциях.

Проводимые российскими и зарубежными исследователями клинические работы показали высокую эффективность и безопасность использования препарата в клинической практике. Хилак форте используется в профилактике дисбактериоза после антибиотикотерапии [1], для поддержания микробиоценоза [2], эффективен как адаптоген [3] и успешно используется у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [4–6]. Исследования фекалий на содержание короткоцепочечных летучих

жирных кислот методом газожидкостной хроматографии у 30 пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ показали, что при применении Хилак форте отмечена нормализация уровней и соотношений короткоцепочечных летучих жирных кислот [7, 8].

Несмотря на подтвержденную клиническую эффективность препарата, сложный состав водных субстратов не позволяет однозначно указать на соответствующие молекулярные механизмы воздействия метаболитических пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры. В ходе бактериологических исследований были установлены различные вещества, которые могут влиять на выживание положительной микрофлоры: наличие пироглюконового, глутаминовой и янтарной кислот [9] и др. В состав водных субстратов продуктов жизнедеятельности позитивной микрофлоры могут достоверно входить такие сигнальные молекулы, как ацил-гомосерин-лактоны, аутоиндуктор-2 (посредством которых контролируется образование бактериальных пленок положительной микрофлоры), метаболиты, необходимые для синтеза и переработки витаминов (витамин B₆, витамин B₂, витамин K, каротиноиды), пребиотические сахара (мелибиоза) и короткоцепочечные жирные кислоты. Эти молекулы могут являться действующим началом пребиотической активности препаратов [10, 11].

Важным компонентом любого природного водного субстрата являются макро- и микроэлементы (МЭ) [12]. В настоящей работе представлены результаты макро- и микроэлементного анализа состава препарата Хилак форте различных серий.

Материалы и методы исследования

Образцы препарата

Было исследовано 7 образцов препарата Хилак форте, каждый из которых принадлежал отдельной серии выпуска (табл. 1). После

¹ Контактная информация: unesco.gromova@gmail.com

Исследованные образцы препарата Хилак форте

Таблица 1

Образец	1	2	3	4	5	6	7
Серия	L41594	L51599	L71623	L41594	L41594	L41593	L21287
Годен до	Сентября 2015	Ноября 2015	Января 2016	Января 2016	Января 2016	Января 2016	Мая 2014

Таблица 2

Микроэлементный профиль исследованных образцов препарата Хилак форте. Содержание элементов приведено в условных единицах (отсчетах прибора)

Элемент	М, среднее значение в у.е.	м, ср. кв. откл., у.е.	м/М
K	15404,13	1658,182	0,107645
P	4022,5	558,6768	0,138888
Na	547,9143	33,35808	0,060882
Si	395,3286	4,928054	0,012466
Mg	166,2714	8,904065	0,053551
Ca	112,7857	3,507814	0,031102
B	43,85714	4,488079	0,102334
Br	37,51429	1,790185	0,04772
Zn	18,82857	1,635761	0,086877
Cu	10,59429	1,688262	0,159356
Mn	10,42	1,726036	0,165646
V	8,085714	1,44156	0,178285
Al	7,4	1,287116	0,173935
Fe	2,171429	0,160357	0,073849
Cr	1,574286	0,150428	0,095553
Li	1,538571	0,332537	0,216134
Co	1,391429	0,117676	0,084572
Rb	1,160143	0,456238	0,393261
Ga	1,142857	0,176325	0,154284
Mo	0,97	0,065064	0,067076
Ag	0,855714	0,031015	0,036244
Sn	0,85	0,035119	0,041316
Sr	0,725714	0,146953	0,202495
Zr	0,641429	0,048795	0,076072
Nb	0,62	0,045461	0,073324
W	0,602857	0,198974	0,330051
Ni	0,484286	0,17482	0,360984
Pb	0,438571	0,022678	0,051708
Au	0,407143	0,052825	0,129746
Rh	0,321429	0,017728	0,055154
Se	0,29	0,021602	0,074491
Y	0,278571	0,067188	0,241189
Ba	0,217143	0,018032	0,083041
Tl	0,085286	0,003729	0,043723
As	0,083714	0,002628	0,031389
Pt	0,077	0,020322	0,263927
Cs	0,073286	0,00236	0,032208
Sb	0,064571	0,004928	0,076319
Pd	0,064	0	0
Bi	0,044714	0,002498	0,055857
U	0,034286	0,007825	0,228243
Te	0,013	0,001414	0,108786
Cd	0,01242	0,002092	0,168432
Hg	0,008314	0,000177	0,021322
Ge	0,001629	0,000221	0,135988
Be	0	0	0

определения МЭ были рассчитаны среднеквадратичные отклонения содержания каждого из элементов.

Определение микроэлементного состава образцов

Растворы образцов анализировались на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме VGPlasmaQuadPQ2 Turbo

Таблица 3

Анализ содержания токсичных и условно-токсичных элементов в составе препарата Хилак форте

Элемент	Содержание элемента, М	Ед	ПДК	Отношение ПДК/М
W	0,0006 ± 0,0002	мг/л	0,05	82,93
Pb	0,0004 ± 0,000005	мг/л	0,03	68,40
Ba	0,0002 ± 0,00002	мг/л	0,10	460,52
Tl	0,0440 ± 0,005	мкг/л	0,10	2,27
As	$8,4 \times 10^{-5} \pm 3 \times 10^{-6}$	мг/л	0,05	597,26
Bi	$4,5 \times 10^{-5} \pm 2 \times 10^{-6}$	мг/л	0,10	2236,42
U	$3,4 \times 10^{-5} \pm 8 \times 10^{-6}$	мг/л	0,10	2916,66
Te	$1,3 \times 10^{-5} \pm 1,3 \times 10^{-6}$	мг/л	0,01	769,23
Cd	0,01242 ± 0,002	мкг/л	1,00	80,51
Hg	0,00831 ± 0,00015	мкг/л	0,50	60,13
Be	0 ± 0	мкг/л	0,20	–

Примечание. Порядок элементов соответствует таблице 1.

Таблица 4

Содержание эссенциальных МЭ в анализированных образцах Хилак форте. Осуществлен пересчет содержания каждого из элементов на суточную порцию препарата для взрослых (4,4 г, 60 капель)

Элемент	Содержание в 60 каплях препарата, мг	Отклонение содержания
K	17,40	1,870
P	4,54	0,630
Na	0,62	0,040
Si	0,45	0,005
Mg	0,18	0,010
Ca	0,12	0,004
B	0,05	0,005
Br	0,04	0,002
Zn	0,02	0,002
Cu	0,01	0,002
Mn	0,01	0,002

(Англия), рабочая мощность СВЧ-генератора 1,3 кВт, расход плазмобразующего газа (аргон) 14 л/мин, расход транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводилось три экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала 60 с. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались в анализе.

Результаты исследования

В результате исследования установлено содержание и вариации содержания 59 химических элементов в препарате Хилак форте (табл. 2).

Анализ показал высокое содержание калия и фосфора в исследованных образцах, что соответствует данным производителя о добавлении в препарат кислого фосфата калия и фосфорной кислоты. Уровни остальных элементов были на несколько порядков ниже.

Представляется интересным анализ соотношения м/М между значениями средних значений содержания МЭ в исследованном препарате (М) и среднеквадратичным отклонением этих значений (м). Типичным значением отношения м/М было 0,1 (рис. 1А), то есть отклонение содержания МЭ в среднем составило 10% от содержания МЭ. При этом для 95% элементов (все, за исключением рубидия, никеля и вольфрама) соотношение м/М не превышало 0,3. Столь узкие рамки отклонений среднего содержания для элементов указывают на высокую степень стандартизации препарата.

Полученные данные позволили провести анализ содержания токсичных и условно-токсичных элементов в составе препарата Хилак форте (табл. 3). Сравнение с установленными в РФ уровнями предельно

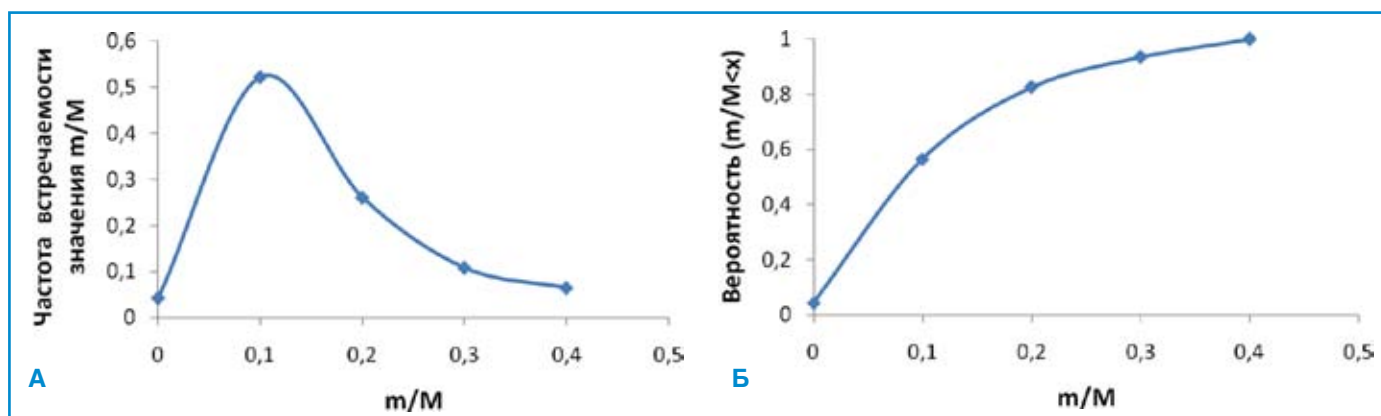


Рис. 1. Распределение значений отношения дисперсии содержания элемента к среднему значению содержания элемента (m/M). А — частоты встречаемости, Б — интегральное вероятностное распределение

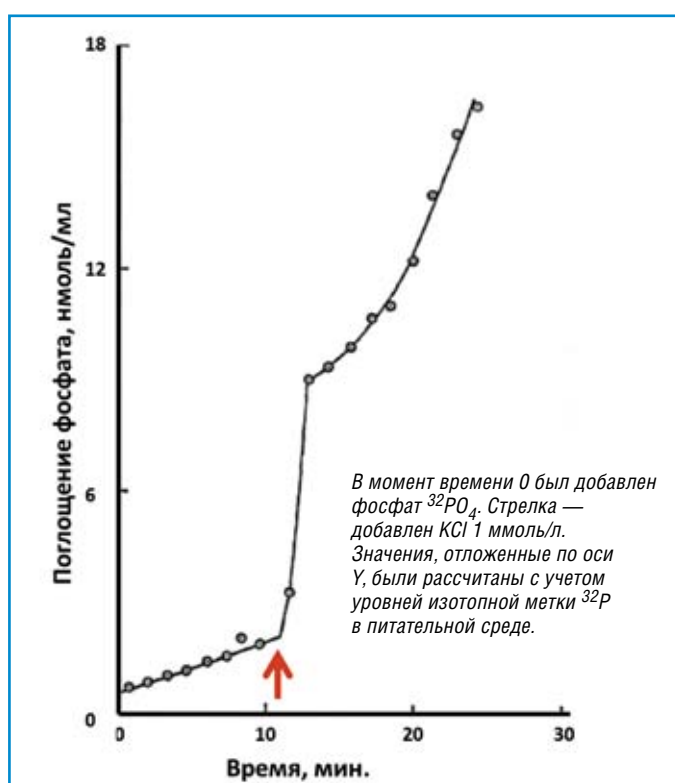


Рис. 2. Эффект калия на поглощение фосфата (PO_4) клеткой *E. coli*

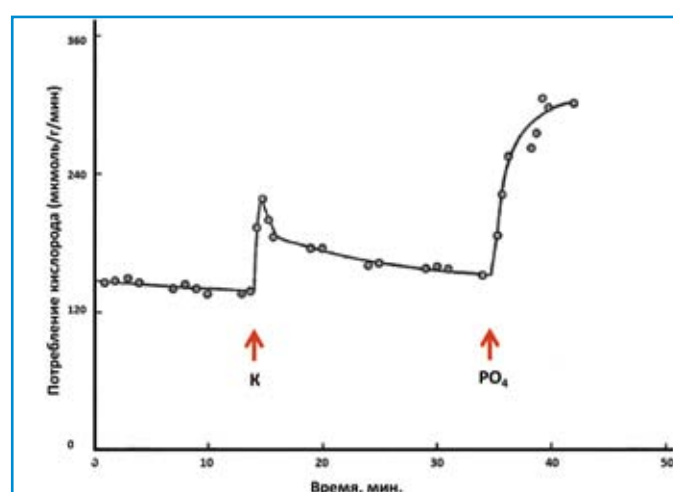


Рис. 3. Влияние добавления калия и фосфата на потребление кислорода клетками *E. coli* в среде с дефицитом калия

К-12 на калийсодержащих средах, рост колонии продолжается до тех пор, пока не израсходован весь внеклеточный калий. После этого темпы роста, потребление глюкозы и кислорода начинают постепенно уменьшаться, внутриклеточное содержание калия и фосфора падает [15]. Недостаток калия приводит также к падению внутриклеточных уровней аденозинтрифосфата (АТФ) на 40–75% — эффект, схожий с недостатком глюкозы в питательной среде [14, 15] (рис. 2 и 3). Уже в течение нескольких секунд после добавления К в среду наблюдается быстрое поглощение PO_4 — средняя скорость поглощения выросла от $1,3 \pm 0,2$ до $6,5 \pm 0,5$.

Добавление калия к питательной среде с дефицитом калия приводит также к увеличению потребления кислорода. Последующее добавление фосфата PO_4 привело к возобновлению роста и устойчивого роста потребления кислорода (рис. 3). Таким образом, клетки сначала компенсируют недостаток калия и затем, после добавления фосфата, наблюдается устойчивый рост потребления кислорода.

Ускорение поглощения калия и фосфата может быть обусловлено существованием ряда калий-зависимых ферментов в протеоме *E. coli* и других представителей микробиоты: пируваткиназы, малатдегидрогеназы и др. Пируваткиназа-1 (ген *rukF* в *E. coli*) и пируваткиназа-2 (ген *rukA* в *E. coli*) — один из ферментов гликолиза, осуществляющий взаимопревращения пируват и фосфоенолпирувата с образованием АТФ. Делеции генов пируваткиназ приводили к уменьшению потребления глюкозы, снижению уровней экспрессии генов гликолиза (*glk*, *rgi*, *pfkA* и *triA*), повышению экспрессии генов *rrs* (фосфоенолпируват карбоксилаза), *rckA* (фосфоенолпируват карбоксикиназа), *maeB* (НАДФ-малатдегидрогеназа, «малатный фермент» (НАДФ — никотинамида-

допустимых концентраций (ПДК) по каждому элементу показало, что содержание и условно-токсичных элементов в препарате было ниже ПДК в 2–2240 раз, то есть Хилак форте характеризуется высокой степенью чистоты.

Были рассчитаны количества жизненно важных МЭ, входящих в состав препарата (табл. 4). За исключением макроэлементов калия и фосфора, содержание микроэлементов в суточной дозе препарата для взрослых (60 капель или 4400 мг) составляло менее 1 мг. Пирофосфат вызывает рост *E. coli* (на 25–35%) [13].

Калий является важным элементом, необходимым для поддержания функционирования микробиоты. Типичное содержание элементарного калия в искусственных питательных средах для *E. coli* составляет 20–100 ммоль/л; эффекты калия на выживание микробиоты наблюдаются уже при концентрациях 1 ммоль/л. При дефиците калия, в частности, распад стабильных белков клетки ускорялся в 2–3 раза, тогда как гидролиз короткоживущих белков не изменился [14]. Предположительно, калий необходим для всасывания клеткой фосфата. При выращивании кишечной палочки

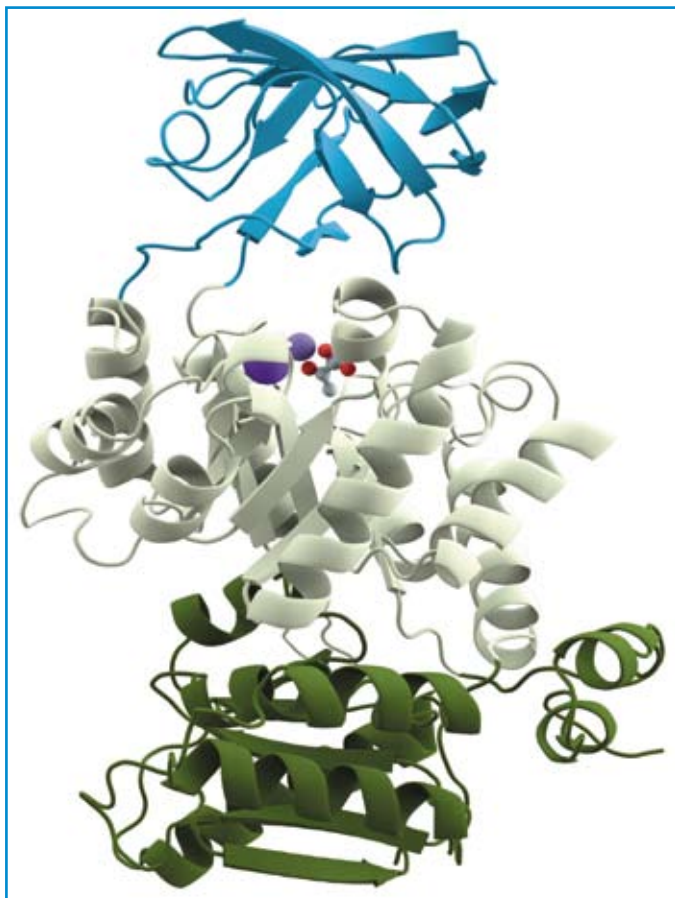


Рис. 4. Пространственная структура пируваткиназы-1 *E. coli* (PDB 1rky). Показаны ионы калия в активном центре фермента



Рис. 5. Микроэлементы в составе препарата Хилак форте

дениндинуклеотидфосфат)) и *mdh* (малатдегидрогеназа) [16] и другим нарушениям активности центральной метаболической сети *E. coli* [17]. Так как пируваткиназы являются калий-зависимыми ферментами (рис. 4), то дефицит калия будет приводить к сходным метаболическим эффектам. Восполнение дефицита калия, соответственно, будет стимулировать усвоение сахаров и интенсифицировать энергетический метаболизм клеток микробиоты.

Калий необходим и для активности НАДФ-специфической малатдегидрогеназы (так называемого «малатного фермента», ген *maeB*), осуществляющего взаимопревращения S-малата (яблочной кислоты)

и оксалоацетата в пируват при участии кофермента НАДФ [18, 19]. Калий связывается непосредственно с активным центром фермента с результирующим изменением конформации фермента, приводящей к повышению активности фермента [20].

S-аденозилметионинсинтаза (ген *metK*) катализирует образование S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ. Ген *metK* имеет важное значение для выживания и роста *E. coli*: когда экспрессия гена низка, снижается метилирование ДНК, что существенно осложняет деление клеток [21]. Активность калий-зависимого фермента S-аденозилметионинсинтазы будет падать в условиях дефицита калия, что также будет затруднять клеточное деление.

Уридинфосфорилаза является ключевым ферментом регенерации пириимидина. Фермент активируется, в частности, в ответ на повреждение ДНК и катализирует обратимый гидролиз уридина в урацил и рибоза-1-фосфат [22]. Полученные молекулы затем используются в качестве источников углерода и энергии либо для использования полученных пириимидиновых оснований для синтеза новых нуклеотидов [23]. Уридинфосфорилаза — калий-зависимый фермент, и дефицит калия будет приводить к падению его активности, тормозя синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и энергетический метаболизм клеток микробиоты.

В препарате Хилак форте также содержится так называемый «антиоксидантный комплекс» МЭ (цинк, медь, марганец), необходимых для активации Cu, Zn-супероксиддисмутазы и Mn-супероксиддисмутазы — важнейших антиоксидантных ферментов, защищающих клетки от перекисных анионов. Магний в составе Хилак форте является одним из наиболее важных элементов энергетического метаболизма. Следует также отметить, что обнаруженные в Хилак форте жизненно важные элементы K, Mg, Ca, B, Br, Cu, Mn и, в особенности, Zn, необходимы для функционирования пейеровых бляшек, играющих значительную роль в поддержании иммунитета [24]. В составе препарата Хилак форте обнаружены следовые количества ультрамикроэлементов (Se, I, Cr, Mo, Co, Li, Rb и других).

Заключение

Результаты настоящего исследования указывают на высокую степень очистки и технологической стандартизации препарата Хилак форте. Практически полное отсутствие в составе препарата токсических и условно-токсических микроэлементов является существенно важным для обеспечения международных стандартов качества для лекарственных препаратов — GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) и GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика). Присутствие в составе препарата значительных количеств калия и фосфора специфически воздействует на определенные ферменты энергетического метаболизма и биосинтеза (рис. 5). Группа эссенциальных биоэлементов K, Mg, Ca, B, Br, Cu, Zn, Mn в составе Хилак форте участвуют в поддержании иммунитета и физиологического функционирования микробиоты. Таким образом, молекулярные компоненты препарата Хилак форте способствуют синтезу и переработке витаминов и короткоцепочечных жирных кислот, селена, а калий и другие микроэлементы в составе препарата принципиально важны для выживания клеток микробиоты посредством воздействия на энергетический метаболизм, способствуя рациональной терапии дисбактериоза кишечника [25]. ■

Литература

1. Florkiewicz H., Szurska G. Role of the hylak forte preparation in the prevention of dysbacteriosis following intraoral antibiotic therapy // *Pol Tyg Lek.* 1963; 18: 1066–1068.
2. Копанев Ю.А. Применение Хилак форте для коррекции микробиологических нарушений и функциональных расстройств у детей и взрослых // *Трудный пациент.* 2007. Т. 5. № 10. С. 46–52.
3. Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Адаптогенные свойства метаболитного пребиотика хилак форте // *Инфекционные болезни.* 2010. Т. 8. № 1. С. 48–54.
4. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В., Пригнанишкова А.С. Особенности терапии больных с постинфекционным

- синдромом раздраженного кишечника // Фарматека. 2011. № 15. С. 50–55.
5. Бурков С.Г., Макух Е.А. Синдром раздраженного кишечника в поликлинической практике. Фарматека. 2009. № 8. С. 60–64.
 6. Ардатская М.Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Фарматека. 2011. № 12. С. 62–68.
 7. Грачева Н.М., Малышев Н.А., Леонтьева Н.И., Кондракова О.А., Партин О.С., Соловьева А.И., Затевалов А.М., Кошкина Н.К. Восстановление метаболитного статуса кишечной микрофлоры у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4. № 2. С. 37–41.
 8. Чернущ Н.П. Особенности микробиоценоза толстой кишки у пациентов с функциональными запорами и его коррекция пробиотиком Хилак форте // Клиницист. 2006. № 3. С. 47–53.
 9. Vakhitov T.Ia., Protasov E.A., Visnol'd N.V., Tolparov Iu.T., Petrov L.N. Isolation and identification of growth stimulators of *Escherichia coli* M-17 // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2003; (2): 7–12.
 10. Лиманова О.А., Гюрасько Е.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Избирательная модуляция позитивной микрофлоры кишечника — новая концепция воздействия метаболитического пребиотика Хилак форте // Фарматека. 2012, № 20, 53–37.
 11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Гюрасько Е.В. Механизмы молекулярного воздействия метаболитического пребиотика Хилак форте на кишечную биофлору и обмен витаминов // Russian Union Medical Professions, Журнал Гастро. 2013, № 1, 11–16.
 12. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. А-Гриф, 2012, 678 с.
 13. Biville F., Laurent-Winter C., Danchin A. In vivo positive effects of exogenous pyrophosphate on *Escherichia coli* cell growth and stationary phase survival // Res Microbiol. 1996; 147 (8): 597–608.
 14. St. John A.C., Goldberg A.L. Effects of starvation for potassium and other inorganic ions on protein degradation and ribonucleic acid synthesis in *Escherichia coli* // J Bacteriol. 1980; 143 (3): 1223–1233.
 15. Weiden P.L., Epstein W., Schultz S.G. Cation transport in *Escherichia coli*. VII. Potassium requirement for phosphate uptake // J Gen Physiol. 1967; 50 (6): 1641–1661.
 16. Siddiquee K.A., Arauzo-Bravo M.J., Shimizu K. Effect of a pyruvate kinase (pykF-gene) knockout mutation on the control of gene expression and metabolic fluxes in *Escherichia coli* // FEMS Microbiol Lett. 2004; 235 (1): 25–33.
 17. Meza E., Becker J., Bolivar F., Gosset G., Wittmann C. Consequences of phosphoenolpyruvate: sugar phosphotransferase system and pyruvate kinase isozymes inactivation in central carbon metabolism flux distribution in *Escherichia coli* // Microb Cell Fact. 2012; 11: 127 doi.
 18. Wang B., Wang P., Zheng E., Chen X., Zhao H., Song P., Su R., Li X., Zhu G. Biochemical properties and physiological roles of NADP-dependent malic enzyme in *Escherichia coli* // J Microbiol. 2011; 49 (5): 797–802 doi.
 19. Stols L., Donnelly M.I. Production of succinic acid through overexpression of NAD (+)-dependent malic enzyme in an *Escherichia coli* mutant // Appl Environ Microbiol. 1997; 63 (7): 2695–2701.
 20. Brown D.A., Cook R.A. Regulatory effects of potassium and inorganic anions on the NADP-specific malic enzyme of *Escherichia coli* // Can J Biochem Cell Biol. 1985; 63 (2): 128–136.
 21. Wei Y., Newman E.B. Studies on the role of the metK gene product of *Escherichia coli* K-12 // Mol Microbiol. 2002; 43 (6): 1651–1656.
 22. Khil P.P., Camerini-Otero R.D. Over 1000 genes are involved in the DNA damage response of *Escherichia coli* // Mol Microbiol. 2002; 44 (1): 89–105.
 23. Caradoc-Davies T.T., Cutfield S.M., Lamont I. L., Cutfield J.F. Crystal structures of *Escherichia coli* uridine phosphorylase in two native and three complexed forms reveal basis of substrate specificity, induced conformational changes and influence of potassium // J Mol Biol. 2004; 337 (2): 337–354.
 24. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: Геотар, 2008, 700 с.
 25. Таболин В.А., Бельмер С.В., Ясилина Т.В., Мухина Ю.Г., Корнева Т.И. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. Методические рекомендации. М., 1998.

Хилак форте

для нормализации
микрофлоры кишечника



С первого дня
приема антибиотиков

Хилак форте

- Способствует восстановлению нормальной микрофлоры кишечника
- Нормализует естественный синтез витаминов группы В и К
- Стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки
- Содержит короткоцепочечные летучие жирные кислоты

С Хилаком форте кишечнику комфортно!

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

Реклама

Принципы диетотерапии при пищевой аллергии у детей раннего возраста

С. Н. Денисова*¹, доктор медицинских наук

Т. Б. Сенцова**, доктор медицинских наук, профессор

О. Ю. Моносова**

М. Ю. Белицкая***, кандидат медицинских наук

С. Н. Вахрамеева****, доктор медицинских наук

*** ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, ** ФГБУ НИИ питания РАМН,**

***** МБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, **** НЦЗД РАМН, Москва**

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, пищевая аллергия, диетотерапия, молочные смеси.

Научно обоснованная и правильно составленная диета существенно повышает эффективность лечения пищевой аллергии у детей, позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка, способствует более быстрому достижению ремиссии и обеспечивает профилактику рецидивов [1].

Наряду с элиминационными мероприятиями чрезвычайно важным является адекватная замена элиминированных продуктов натуральными или специализированными продуктами, поскольку независимо от периода болезни диета должна обеспечивать физиологические потребности детей в энергии, основных пищевых веществах и микроэлементах [2–4]. При необходимости использования лечебной смеси требуется очень точный ее индивидуальный подбор.

Целью данного исследования явилась клинико-иммунологическая оценка эффективности применения различных диетических продуктов у детей с атопическим дерматитом, в основе которого лежит пищевая аллергия.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находилось 54 ребенка обоего пола в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет с атопическим дерматитом, причиной развития которого служила пищевая аллергия. 31 ребенок был в возрасте до года, а 23 — от 1 года до трех лет. Что касается тяжести заболевания, в исследуемой группе преобладали дети со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита.

Дети получали различные диетические продукты (гидролизаты белка коровьего молока, смесь Нэнни классика), оценка эффективности применения которых проводилась на основании динамики клинических проявлений, аллергологических и иммунологических показателей. Диетотерапия проводилась в составе комплексного лечения, в которое были включены антигистаминные препараты в возрастной дозировке, наружная терапия. Все препараты назначались в зависимости от возраста, периода, фазы, стадии и распространенности кожных проявлений заболевания.

Все исследуемые диетические продукты вводились в рацион ребенка постепенно: введение смесей начиналось с объема 10 мл 2–3 раза в сутки, с постепенным увеличением объема смеси до необ-

ходимого количества (400–900 мл в сутки). Смеси вводили в течение 7–8 дней.

Из рациона детей исключались продукты, наиболее вероятные в отношении причинной значимости в развитии аллергии. В частности, при наличии явных клинических реакций на молочные продукты, они исключались из питания ребенка (или матери). В тех случаях, когда ребенок находился на грудном или смешанном вскармливании, кормящей матери назначалась гипоаллергенная диета.

Нэнни классика — адаптированная сухая молочная смесь на основе козьего молока, предназначенная для питания детей с рождения, обеспечивающая полноценное питание для здоровых детей и эффективную профилактику пищевой аллергии. Данная смесь используется в питании детей с непереносимостью белков коровьего молока и сои. Состав смеси: сухое козье молоко (46%), лактоза, растительные масла (каноловое, подсолнечное), таурин, хлорид холина; минералы: цитрат калия, гидрооксид кальция, лимонная кислота, цитрат натрия, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, сульфат марганца, калия йодид, селенит натрия; витамины: аскорбиновая кислота, α-токоферола ацетат, ретинола ацетат, витамин К₁ (фитонадион), холекальциферол, ниацинамид, d-пантотенат кальция, тиамин гидрохлорид, пиридоксин гидрохлорид, рибофлавин, фолиевая кислота, биотин, цианокобаламин. Производится в Новой Зеландии из свежего козьего молока по технологии, сохраняющей его биологическую ценность. Имеет нежный сливочный вкус. Расфасовывается в среде инертных газов в герметичные жестяные банки по 400 г. Легко восстанавливается и позволяет получить 3,2 л жидкого продукта. Может использоваться для приготовления различных молочных блюд: каш, супов, коктейлей, молочно-фруктовых десертов, кисломолочных продуктов и творога.

На момент осмотра и в динамике оценивали индекс SCORAD (шкала атопического дерматита, англ. scoring atopic dermatitis, предложенная Европейской группой экспертов).

Повторное обследование проводилось через 3 месяца от начала лечения, оценивалась эффективность проводимой диетотерапии по клиническим проявлениям и результатам аллергологического и иммунологического исследования.

Аллергологическое обследование включало определение общего уровня IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДИА-плюс» НПО

¹ Контактная информация: sndenisoa@yandex.ru

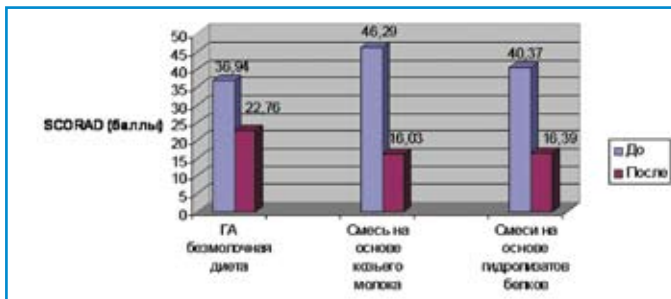


Рис. Динамика индекса SCORAD у детей с атопическим дерматитом на фоне применения различных диетических продуктов

«Биотехнология» и коммерческих тест-систем Beckman Coulter, на автоматическом анализаторе Access (Beckman Coulter, США). Количественное определение уровней специфических IgE- и IgG-антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам (белок коровьего молока, α -лактоальбумину (α -ЛА), β -лактоглобулину (β -ЛГ), казеину, соевому белку, белку козьего молока) проведено с помощью специальных тест-систем фирмы Allergopharma (Германия), на полуавтоматическом анализаторе Coda (Bio-Rad Laboratories, США).

Концентрация специфических IgE-антител (МЕ/мл) к пищевым аллергенам учитывалась следующим образом: от $< 0,35$ до $1,0$ — (+); $1,0$ — до $3,5$ — (2+); $3,5$ — до $10,0$ — (3+); $10,0$ – $50,0$ — (4+). Концентрация специфических IgG-антител (мкг/мл) к аллергенам учитывалась следующим образом: от $< 1,0$ до $3,0$ — (+); $3,0$ — до $10,0$ — (2+); $10,0$ — до $30,0$ — (3+); $> 30,0$ — (4+).

Определение цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) в сыворотке крови проводили с помощью иммунофермент-

ного анализа (ELISA) с помощью коммерческих наборов фирмы Biosource (США).

Статистическая обработка данных полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 7.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленной цели больных (54 человека) распределили по группам в зависимости от выявленных в сыворотке крови специфических IgE- и IgG-антител к пищевым аллергенам и назначенных диетических продуктов. Возраст детей во всех группах был сопоставим. В первую группу вошли 15 детей с выраженной сенсibilизацией к белкам коровьего молока (БКМ) и его фракциям (α -ЛА, β -ЛГ, казеину), а также к белку козьего молока. Они получали безмолочную гипоаллергенную (ГА) диету. Недостаточное количество белка, макро- и микронутриентов компенсировалось за счет дополнительного введения в рацион питания мяса, овощей, круп, масел.

Вторую группу составили 18 детей, имеющих выраженную сенсibilизацию к БКМ и его фракциям, но хорошо переносивших белок козьего молока (как клинически, так и по результатам аллергологического обследования). Они получали смесь Нэнни классика на основе козьего молока.

В третью группу вошел 21 ребенок, получавший смеси на основе высокогидролизированных белков. Дети из этой группы имели умеренную аллергию на белок коровьего молока и его казеиновую фракцию (++).

Переносимость смеси на основе козьего молока Нэнни классика или на основе гидролизатов сывороточных белков у детей с атопическим дерматитом была удовлетворительной, побочных реакций, в том числе аллергических, не отмечалось.

смеси НЭННИ®

детское и диетическое питание на основе козьего молока

смеси для детей
на основе
НАТУРАЛЬНОГО
козьего молока

НЭННИ классика
адаптированная сухая молочная смесь для детей с рождения до 1 года

НЭННИ 1 с пребиотиками
адаптированная сухая молочная смесь для детей от 0 до 6 месяцев

НЭННИ 2 с пребиотиками
адаптированная сухая молочная смесь для детей с 6 месяцев

НЭННИ 3
сухой молочный напиток для детей от 1 года

СМЕСИ НЭННИ - 5 ФАКТОРОВ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА:

- Близость к женскому молоку по структуре белка
- Сбалансированность состава
- Натуральность
- Экологическая чистота
- Возможность кормления детей с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики непереносимости белков коровьего молока и риска развития пищевой аллергии у детей
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с недостаточным набором веса
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения при отсутствии лактазной недостаточности
- Детям со склонностью к запорам*
- Детям с неустойчивым стулом**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсibilизация к козьему молоку

* - только НЭННИ 1 с пребиотиками, НЭННИ 2 с пребиотиками, НЭННИ 3
 ** - только НЭННИ классика и НЭННИ 3

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Назначать только при невозможности или недостаточности грудного вскармливания. Перевод ребенка на искусственное вскармливание должен осуществляться после консультации с врачом-специалистом.

Реклама. Товар сертифицирован.

Полная информация:
www.bibicall.ru

Телефон горячей линии
8 800 200 888 0

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ**СЕНТЯБРЬ МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ — 2013**

XXIV межрегиональная специализированная выставка
11–13 сентября, Волгоград, Дворец спорта профсоюзов
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-44-88
E-mail: zarexpo@avtlg.ru
www.zarexpo.ru

МЕДИЦИНСКИЙ БИЗНЕС В РОССИИ

Конференция
18 сентября, Санкт-Петербург,
Sokos Hotel Olympia Garden, Батайский пер. 3А
департамент бизнес-конференций газеты Ведомости
Тел.: (812)325-6080
E-mail: conference@spb.imedia.ru
www.vedomosti.ru/events/1051

**ДЕВЯТНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ**

30 сентября–2 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net
www.gastro.ru, www.liver.ru

**ОКТАБРЬ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ:
СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ**

III Московский Форум
16–18 октября, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

III СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

17–19 октября, Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

**II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
ОКРУГА**

24–25 октября, Нижний Новгород
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

НОВЯБРЬ VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

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

реклама

У всех пациентов с атопическим дерматитом через 10–14 дней от начала диетотерапии отмечалась положительная динамика со стороны кожных покровов в виде уменьшения эритемы, экссудации и зуда, высыпания постепенно регрессировали. Через 3 месяца от начала терапии полная клиническая ремиссия была достигнута у 10 детей (66,7%) 1-й группы, у 14 детей (77,8%) 2-й группы и у 15 детей (71,4%) из 3-й группы.

На фоне проводимой диетотерапии отмечалось достоверное снижение индекса SCORAD ($p < 0,05$) (рис.).

При оценке в динамике уровней специфических IgE-антител к пищевым аллергенам у детей первой группы на фоне гипоаллергенной безмолочной диеты не наблюдалось достоверного снижения их концентрации. Выявлена лишь тенденция к снижению сенсибилизации к белку козьего молока. В то же время отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня специфических IgG-антител к пищевым аллергенам у этих детей на фоне гипоаллергенной безмолочной диеты. При этом установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня IgG-антител к α -ЛА (в 8 раз), к БКМ (в 5 раз), козьему молоку и сое (в 3,5 раза).

При оценке эффективности диетотерапии смесью на основе козьего молока Нэнни классика у детей второй группы наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня специфических IgE-антител к БКМ (в 2 раза) и выявлялась тенденция к снижению специфических IgE-антител к казеину. На фоне применения данной смеси у больных отмечалось достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня специфических IgG-антител к казеину (в 7 раз), β -ЛГ (в 6 раз), α -ЛА (в 4,5 раза), БКМ (в 3,4 раза). Аллергических реакций на введение данной смеси не отмечалось.

Оценивая динамику уровня специфических IgE-антител на фоне применения смесей на основе гидролизированных белков у детей третьей группы, следует отметить, что достоверного его снижения не наблюдалось. У детей на фоне питания смесями на основе гидролизированных белков выявлено выраженное снижение уровня специфических IgG-антител к α -ЛА (в 11 раз), козьему молоку (в 7 раз), казеину (в 6 раз), БКМ (в 5 раз).

Таким образом, проведенное исследование показало, что диетотерапия с использованием различных специализированных продуктов является эффективным методом лечения атопического дерматита, ассоциированного с пищевой аллергией. Установлено, что на гипоаллергенной безмолочной диете у детей с аллергией к белку коровьего молока происходит достоверное снижение уровня специфических IgG-антител к этому белку и его фракциям как показателей пищевой непереносимости, по сравнению с специфическими IgE-антителами, то есть истинной атопией. Аналогичная ситуация наблюдалась у больных, получающих гидролизированные (сывороточные) смеси.

У детей, получающих смесь на основе козьего молока, наблюдалось значимое уменьшение уровня как специфических IgE-антител, так и специфических IgG-антител к изучаемым пищевым аллергенам.

Таким образом, алгоритм выбора эффективной диетотерапии у детей с атопическим дерматитом, связанного с пищевой аллергией, зависит от результатов аллергологической диагностики и конкретной клинической ситуации. ■

Литература

1. Ревякина В. А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России // Педиатрия. 2003. № 4. С. 47–51.
2. Балаболкин И. И., Юхтина Н. В., Денисова С. Н. Пищевая аллергия у детей. М., 2006, с. 44.
3. Лечебное питание детей с пищевой аллергией. Пособие для врачей / Под ред. В. А. Ревякиной, Т. Э. Боровик. М.: Династия, 2005. 38 с.
4. Ревякина В. А., Гамалева А. В. Профилактика пищевой аллергии у детей с риском развития атопии // Лечащий Врач. 2006. № 1. С. 8–11.

Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией

Т. Г. Маланичева*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Хаертдинова**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ, ** ГБОУ ВПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: дети, осложненный атопический дерматит, грибковые инфекции, вирусные инфекции, энтеросорбент, уровень сенсибилизации, частота рецидивов, длительность ремиссии.

Одной из современных особенностей атопического дерматита (АтД) у детей является формирование осложненных форм заболевания. Присоединение вторичной инфекции при АтД встречается в 25% случаев, что требует совершенствования терапии. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения антибиотиков, широкого использования топических кортикостероидов одним из факторов, приводящих к утяжелению АтД, является грибковая инфекция [1–4]. У детей раннего возраста в структуре грибковой инфекции преобладают дрожжевые грибы: *Malassezia furfur* и *Candida albicans*. У детей старшего возраста грибковую инфекцию вызывают дрожжевые грибы рода *Candida* и *Rhodotorula rubra*, а также мицелиальные дерматофиты. Грибковая инфекция способствует прогрессированию кожного процесса, участвуя в патогенезе заболевания путем индукции специфических IgE, развития сенсибилизации и дополнительной активации дермальных лимфоцитов [5–7].

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играют важную роль в формировании форм АтД, осложненных вторичной инфекцией. Это связано с тем, что ЖКТ является основным резервуаром грибов рода *Candida* [8]. Кроме того, в желудке и кишечнике, инфицированных дрожжевыми грибами, формируется эндогенный очаг, оказывающий сенсибилизирующее действие на организм. Для лечения форм АтД, осложненных вторичной инфекцией, показано назначение препаратов, оказывающих сорбционное, детоксикационное и цитопротекторное действие, а также благоприятно влияющих на микрофлору кишечника [9]. Таким лекарственным средством с комплексным механизмом действия является адсорбент нового поколения Энтеросгель.

Целью данного исследования была оценка эффективности адсорбента Энтеросгель в составе комплексной противоаллергической и противогрибковой терапии у детей с АтД, осложненным грибковой инфекцией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 192 ребенка с АтД, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к проводимой противоаллергической терапии. Из них детей от 8 месяцев до 3 лет — 72 ребенка, от 3 до 15 лет — 120. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 68% обследо-

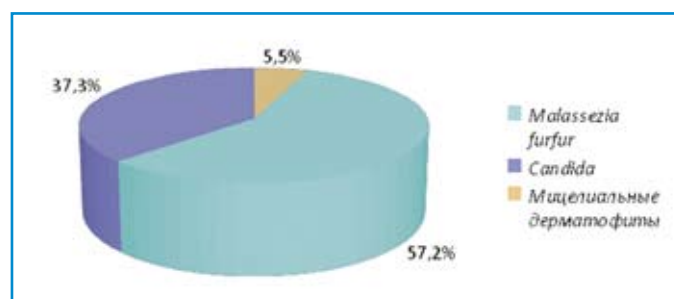


Рис. 1. Структура грибковой колонизации кожи у детей в возрасте от 8 месяцев до 3 лет

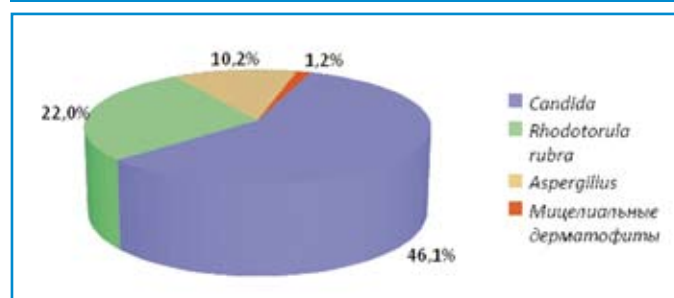


Рис. 2. Структура грибковой колонизации кожи у детей в возрасте от 3 до 15 лет

ных, тяжелое — у 32%. Пищевая сенсибилизация отмечалась в 47% случаев, бытовая — в 25%, поливалентная — в 28%.

В работе использовался комплекс методов исследования:

- клинические методы с оценкой тяжести течения по шкале SCORAD;
- специфические аллергологические методы (определение уровней общего и специфических IgE);
- культуральное микологическое обследование пораженных участков кожи с определением чувствительности возбудителя к противогрибковым средствам [10];
- определение уровня циркулирующего кандидозного антигена (ЦКА) в сыворотке крови, представляющего собой маннано-протеиновый комплекс клеточной стенки *Candida albicans* с помощью иммуноферментного сенсора [11].

У детей, страдающих АтД непрерывно-рецидивирующего течения с резистентностью к стандартной противоаллергической терапии,

¹ Контактная информация: tgmal@mail.ru

Таблица 1

Оценка клинической эффективности терапии у больных с АтД, осложненным вторичной грибковой инфекцией, на фоне проводимого лечения

Группы	Общий терапевтический эффект, %	Динамика индекса SCORAD	Средняя длительность обострения, дни	Кол-во случаев низкого эффекта от лечения, %
Экспериментальная (n = 40)	87,5	Снижение в 4,5 раза	14,2 ± 1,7	12,5
Контрольная (n = 20)	65	Снижение в 3 раза	26,3 ± 1,8	35

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 2

Оценка долгосрочных результатов у больных АтД, осложненным грибковой инфекцией, на фоне проводимого лечения за время наблюдения в течение 18 месяцев

Группы	Средняя длительность ремиссии, мес		Среднее количество обострений в год	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Экспериментальная (n = 40)	3,2 ± 1,2	9,6 ± 1,3*	4,0 ± 0,6	1,2 ± 0,2*
Контрольная (n = 20)	3,3 ± 1,4	6,2 ± 1,4	3,8 ± 0,6	2,0 ± 0,4

Примечание. * Достоверность различий между сравниваемыми группами $p < 0,05$. n — число пациентов.

Таблица 3

Динамика показателей специфических IgE (выраженных в классах*) в сыворотке крови у детей с АтД, осложненным грибковой инфекцией

IgE-аллергены	Экспериментальная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Белки коровьего молока	4 ± 1	2 ± 1	4 ± 1	3 ± 1
Казеин	4 ± 1	2 ± 1	4 ± 1	3 ± 1
Белок куриного яйца	3 ± 1	1 ± 1	3 ± 1	2 ± 1

* Примечание: 1-й класс — очень низкий уровень специфических IgE; 2-й класс — низкий уровень специфических IgE; 3-й класс — средний уровень специфических IgE; 4-й класс — высокий уровень специфических IgE; 5-й класс — очень высокий уровень специфических IgE.

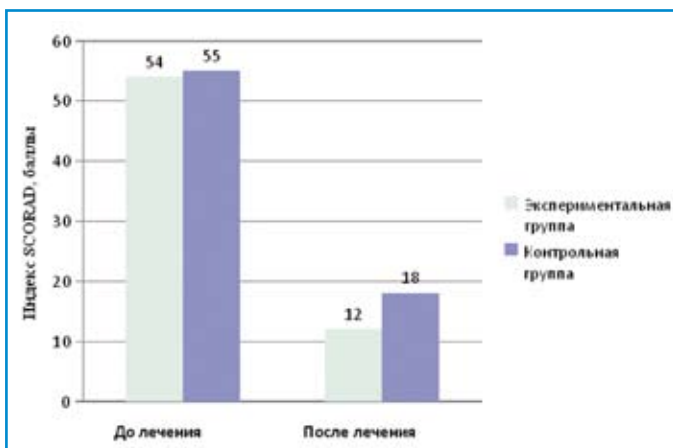


Рис. 3. Динамика индекса SCORAD у детей с АтД, осложненным грибковой инфекцией, в зависимости от вида терапии

в 70,8% случаев отмечалась грибковая колонизация кожных покровов (рис. 1, 2).

У детей с АтД, имеющих колонизацию кожи грибами рода *Candida*, ЦКА в сыворотке крови определялся в 92,2% случаев. Высокий уровень ЦКА (10^{-5} – 10^{-4} мг/мл) выявлялся в 30,8% случаев, умеренный (10^{-7} – 10^{-6} мг/мл) — в 50,8% случаев, низкий (10^{-9} – 10^{-8} мг/мл) — в 18,4%. Имеется корреляция между уровнем ЦКА в сыворотке крови и тяжестью течения АтД ($r = 0,74$; $p < 0,05$), а также длительностью от начала болезни ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Выявление ЦКА в сыворотке крови указывает на переход от кандидозной колонизации кожи к развитию инвазивного процесса.

В отличие от антител, ЦКА быстро элиминируется из сыворотки крови и потому может рассматриваться в качестве маркера активного грибкового процесса [10].

Для оценки эффективности терапии с включением адсорбента Энтеросгель пациенты были разделены на две группы.

В экспериментальную группу было включено 40 детей с осложненными формами АтД грибковой инфекцией, получавших адсорбент Энтеросгель совместно с общепринятой стандартной терапией. Энтеросгель назначали в течение 2–3 недель в возрастной дозировке: дети до 5 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день (15 г/сут), от 5 до 14 лет — по 1 десертной ложке 3 раза в день (30 г/сут), старше 14 лет — по 1 столовой ложке 3 раза в день (45 г/сут).

В контрольную группу вошли 20 детей, получавших стандартную терапию.

Общепринятая стандартная терапия между сравниваемыми группами не различалась и включала в себя: гипоаллергенную диету с исключением из рациона питания продуктов, содержащих грибы в процессе производства (кисломолочные продукты, дрожжевое тесто, сыр и др.), антигистаминные препараты, комбинированные наружные средства с противовоспалительным и противогрибковым действием, лечебно-косметический уход за кожей и, по показаниям, системные противогрибковые средства.

Оценку эффективности лечения оценивали на основе общего терапевтического эффекта (общий процент больных, продемонстрировавших положительный клинический эффект от лечения), средней длительности периода обострения, снижения индекса SCORAD, продления периода ремиссии, сокращения количества обострений и снижения уровня сенсибилизации.

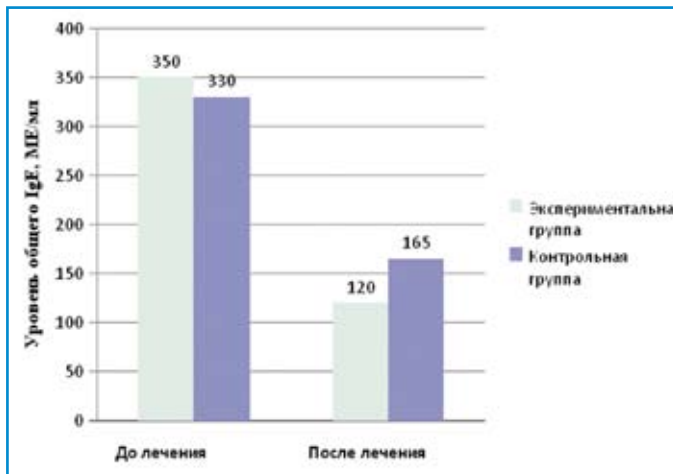


Рис. 4. Динамика уровня общего IgE при АтД, осложненном грибковой инфекцией, до и после лечения

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что в экспериментальной группе детей, получавших Энтеросгель, общий терапевтический эффект составил 87,5%, а среди пациентов контрольной группы — 65% (табл. 1).

На фоне проводимой терапии отмечалось сокращение периода обострения. Так, исчезновение гиперемии и зуда к 3-му дню от начала терапии отмечалось у 85% пациентов. Инфильтрации, лихеноидных папул, везикул, мокнутия к 5-му дню лечения — у 90%. Полное купирование морфологических элементов на коже и достижение клинической ремиссии заболевания наблюдалось на 12–16 дни от начала терапии. В контрольной группе полное купирование кожного процесса и достижение клинической ремиссии заболевания наблюдалось на 24–28 дни от начала терапии.

В экспериментальной группе индекс SCORAD снизился в среднем в 4,5 раза — с 54 до 12 баллов, а в контрольной группе в среднем в 3 раза — с 55 до 18 баллов (рис. 3).

Долгосрочные результаты по данным клинического наблюдения в течение 18 месяцев представлены в табл. 2.

Обострения, отмечаемые после лечения с применением адсорбента Энтеросгель, характеризовались более низкой интенсивностью клинических проявлений со стороны кожного процесса, уменьшением выраженности зуда, площади высыпаний, активности воспалительных элементов, сокращением длительности рецидива. У 32,5% больных экспериментальной группы отмечалась стойкая клиническая ремиссия (не отмечалось обострений АтД за время наблюдения), а в контрольной группе — только у 20% ($p < 0,05$).

Итак, у детей с формами АтД, осложненными грибковой инфекцией, на фоне проводимого лечения отмечались не только позитивные краткосрочные результаты, что проявилось в сокращении периода обострения в 1,8 раза — с 26 до 14 дней и снижении индекса SCORAD в 4,5 раза, но и положительный долгосрочный эффект — продление длительности периода ремиссии и сокращении количества и тяжести обострений.

В экспериментальной группе уровень ЦКА в сыворотке крови пациентов в 85% случаев снизился до следовых количеств, а в 15% случаев достиг низкого уровня, тогда как в контрольной группе уровень ЦКА у 55% больных снизился до следовых количеств, у 30% — умеренно уменьшился, а у 15% пациентов сохранился на прежнем уровне.

Аллергологическое исследование показало, что у детей, получавших Энтеросгель, отмечалось более выраженное уменьшение уровня общего IgE, чем у пациентов контрольной группы (рис. 4).

Данный результат, вероятно, связан не только с адсорбционным действием Энтеросгеля, но и цитопротекторным эффектом, что приводит к уменьшению поступления пищевых аллергенов через слизистую оболочку ЖКТ и снижению уровня сенсибилизации.

До лечения в экспериментальной группе отмечалось повышение в сыворотке крови аллерген-специфических IgE к белкам коровьего молока, казеину — в 72,5% случаев, а к белку куриного яйца — в 47,5%. В контрольной группе — у 70% и у 45% больных соответственно. Оценка динамики специфических IgE через 3 месяца после лечения показала, что в экспериментальной группе темпы снижения уровня сенсибилизации ко всем пищевым аллергенам выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

Выводы

1. Применение энтеросорбента Энтеросгель в течение 2–3 недель в составе противоаллергической и противогрибковой терапии у детей с АтД, осложненным грибковой инфекцией, приводит к положительным краткосрочным и долгосрочным результатам:
 - достижение клинической ремиссии на 14-й день от начала терапии;
 - продление периода ремиссии и уменьшение количества рецидивов.
2. Включение энтеросорбента Энтеросгель в программу лечения АтД способствует снижению уровня сенсибилизации, что подтверждается уменьшением содержания общего IgE в сыворотке крови и аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам. ■

Литература

1. Гребенников В. А., Петров С. С. Клинико-лабораторный анализ грибковых осложнений у больных атопическим дерматитом: Тезисы докладов первого съезда микологов «Современная микология в России». М., 2000. С. 320.
2. Маланичева Т. Г., Глушко Н. И. Софронов В. В., Саломыков Д. В. Особенности течения и терапии атопического дерматита у детей с грибковой колонизацией кожных покровов // Педиатрия. 2003. № 5. С. 70–72.
3. Мокроносова М. А., Арзуманян В. Г., Гевазиева В. Б. Клинико-иммунологические аспекты изучения дрожжеподобных грибов *Malassezia* (*Pityrosporum*) (обзор) // Вестник РАМН. 1998. № 5. С. 47–50.
4. Смирнова Г. И. Диагностика и современные методы лечения аллергодерматозов у детей // Российский педиатрический журнал. 2002. № 3. С. 40–44.
5. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. М.: Фармарус Принт, 2002. С. 192.
6. Маланичева Т. Г., Саломыков Д. В., Глушко Н. И. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией // Российский аллергологический журнал. 2004. № 2. С. 90–93.
7. Abeck O., Strom K. Optimal management of atopic dermatitis // Am. Clin. Dermatol. 2001; 1: 41–46.
8. Смирнова Г. И. Современные подходы к лечению и реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2004. № 1. С. 34–39.
9. Маланичева Т. Г., Хаертдинова Л. А., Денисова С. Н. Атопический дерматит у детей, осложненный вторичной инфекцией. Казань: Медицина, 2007. 144 с.
10. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. М.: Триада-Х, 2001. 472 с.
11. Кутырева М. Н., Медянцева Э. П., Халдеева Е. В. и др. Определение антигена *Candida albicans* с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора // Вопросы медицинской химии. 1998. Т. 44. № 2. С. 172–178.

Применение мази Виферон® в комплексной реабилитации у детей с иммунокомпрометированными состояниями

В. А. Калихман¹

Л. М. Резникова

Л. В. Зарицкая

ГБУЗ СО СГП № 3, Самара

Ключевые слова: часто болеющие дети, комплексная реабилитация, мазь Виферон®, лечение ЛОР-органов, ультрафонофорез.

Одной из основных проблем нашего времени является неуклонное снижение уровня здоровья детей. Частые острые респираторные заболевания (ОРЗ) в детском возрасте являются как медицинской, так и социальной проблемой. В зависимости от возраста и социально-бытовых условий часто болеющие дети составляют до 70% детской популяции. Повторные и тяжело протекающие ОРЗ ведут к формированию хронических и рецидивирующих заболеваний ЛОР-органов, а также неблагоприятно влияют на состояние здоровья детей, приводя к срыву адаптационных механизмов ребенка и, как следствие, формированию иммунокомпрометированного состояния.

В связи с вышесказанным очень большое значение приобретают реабилитационные мероприятия у часто болеющих детей, а также у детей, имеющих хронические очаги инфекции. Повышение иммунореактивности у этих детей возможно только при проведении комплексной систематической иммунореабилитации, сочетающей медикаментозную терапию с методами восстановительного лечения — физиотерапией, кинезотерапией, занятиями лечебной физкультурой (ЛФК), закаливанием и другими лечебно-оздоровительными мероприятиями.

На базе детского отделения восстановительного лечения ГБУЗ СО СГП № 3 г. Самара проведены клинические наблюдения и специальные исследования у 118 детей с иммунокомпрометированными состояниями. В программе комплексной реабилитации часто болеющих детей, помимо общепринятой терапии (иммуномодулирующих препаратов, витаминотерапии, спелеотерапии и кинезотерапии), была использована методика ультрафонофореза (УФФЗ) с препаратом Виферон® в виде мази.

УФФЗ проводился на аппарате ультразвуковой терапии «УЗТ-107». Местом воздействия являлись проекции небных миндалин, в качестве контактной среды была использована мазь Виферон®. Лечение проводилось по лабильной методике воздействия, в непрерывном режиме, с интенсивностью от 0,2–0,4 Вт/см², длительность процедуры составляла 6–8 мин с изменением параметров в зависимости от возрас-

та ребенка. Курс лечения составлял 10 дней с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

Мазь Виферон® — комплексный отечественный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа-2b, токоферола ацетат и основу. Отечественный препарат Виферон® разработан и производится компанией «Ферон» в трех лекарственных формах (ректальные суппозитории, 4 дозировки, мазь и гель) и прошел полный цикл клинических испытаний при широком спектре заболеваний в ведущих клиниках России.

По данным медицинской литературы нами не найдена информация об использовании мази Виферон® совместно с физиотерапевтическими методами лечения.

Наблюдение за группой детей проводилось с января 2010 г. по август 2011 г. За этот период было пролечено 118 детей с применением ультрафонофореза (УФФЗ) с мазью Виферон® в сочетании с другими видами лечения: массаж, ЛФК, спелеотерапия, медикаментозная терапия. Среди пролеченных детей: мальчиков — 75, девочек — 43. Возраст детей составлял от 4 до 12 лет. По нозологическим формам пролеченные дети распределились следующим образом: 64 чел. — с хроническим тонзиллитом, 32 чел. — с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей (рецидивирующие ларингиты, ларинготрахеиты, трахеобронхиты), 21 чел. — с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, 11 чел. — с затяжным течением внебольничных пневмоний и осложненным течением пневмоний в периоде реконвалесценции. Контрольную группу составили 53 ребенка, которые получали спелеотерапию, ЛФК, массаж и ультразвуковое воздействие на область проекции небных миндалин без применения мази Виферон®. Курсы лечения проводились 2 раза в год по 10 дней.

Учитывая основные биологические эффекты интерферона (противовирусный, противомикробный, антипролиферативный и иммуномодулирующий), основными задачами применения ультрафонофореза с мазью Виферон® было: уменьшение числа эпизодов респираторных инфекций, предотвращение случаев затяжного и осложненного течения ОРЗ, повышение неспецифической иммунорезистентности пролеченных пациентов.

¹ Контактная информация: Veronica.kalikhman@gmail.com

При оценке эффективности учитывались число эпизодов острых респираторных заболеваний и обострений хронических заболеваний в течение года, сроки наступления выздоровления, выраженность клинических симптомов, отсутствие побочных эффектов и переносимость процедуры, а также необходимость применения антибактериальной терапии.

До начала лечения показатели заболеваемости респираторными инфекциями в обеих группах существенно не различались по тяжести и длительности течения заболеваний.

Анализ заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) после первого курса восстановительного лечения показал, что в основной группе заболели ОРИ в течение 3 месяцев после лечения 24 чел., что составило 20,3% от числа наблюдаемых в этой группе, а за аналогичный период среди детей контрольной группы по данным официальной документации заболело 19 детей (35,8%).

Кроме уровня заболеваемости оценивались тяжесть течения заболеваний, развитие осложнений и частота обострений рецидивирующих заболеваний дыхательных путей после проведения повторных курсов восстановительного лечения. Необходимо отметить, что в группе детей, получавших УФФЗ с мазью Виферон® и заболевших в период наблюдения, клинически заболевания протекали в легкой форме, без развития осложнений. В группе детей, получавших физиотерапевтические процедуры без мази Виферон®, из 12 заболевших в 7 случаях заболевания протекали в легкой форме, в 3 случаях — в среднетяжелой форме и в 2 случаях отмечалось обострение хронического тонзиллита.

Профилактический эффект УФФЗ с мазью Виферон® не был кратковременным, он держался на высоком уровне в течение года после проведения повторного курса восстановительной терапии. За весь период наблюдения побочных эффектов и плохой переносимости препарата не отмечалось.

Таким образом, проведенные в 2010–2012 гг. наблюдения по оценке эффективности и безопасности примененной методики УФФЗ с мазью Виферон® позволили получить данные, свидетельствующие о хорошей переносимости препарата в сочетании с физиотерапевтическим воздействием. Сравнительный анализ заболеваемости в 2 наблюдаемых группах выявил, что методика УФФЗ с мазью Виферон® показала хорошую профилактическую эффективность и может быть рекомендована для использования в амбулаторных курсах восстановительного лечения для повышения резистентности у детей с рецидивирующими заболеваниями носоглотки и дыхательных путей, а также у детей с иммунокомпromетированными состояниями. ■

Литература

1. Малиновская В. В., Деленя Н. В., Ариненко Р. Ю., Мешкова Н. В. Виферон. Руководство для врачей, РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, М., 2006.
2. Щеплягина Л. А., Чернов В. М., Круглова И. В., Делягин В. М. Возрастные особенности иммунитета у детей. М., 2008.
3. Безруков К. Ю., Стернин Ю. И. Часто и длительно болеющий ребенок. СПб: ИнформМед, 2008.
4. Макарова З. С., Доскин В. А., Малиновская В. В. Эффективность применения мази виферон при реабилитации часто болеющих детей. www.viferon.ru/su/contents. 22.09.2010.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПРОТИВ ГРИППА И ОРВИ

В сезон гриппа и простуд особенно важна надежная защита от вирусов. Препараты ВИФЕРОН® бережно заботятся о нашем здоровье, помогают быстрее выздоравливать и меньше болеть.*

ВИФЕРОН®:



БЛОКИРУЕТ ВИРУС, помогает быстрее справиться с болезнью и ее проявлениями*



ВОССТАНАВЛИВАЕТ ИММУНИТЕТ, снижает вероятность осложнений и повторных заболеваний*



РАЗРЕШЕН ДЕТЯМ с первых дней жизни и будущим мамам – с 14 недели беременности



ДЕЙСТВУЕТ БЫСТРО, помогает эффективно бороться с инфекцией на любой стадии



УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ: ВИФЕРОН® Свечи (лечение) – прием 1 раз в 12 часов, ВИФЕРОН® Гель (профилактика) – нанесение 2 раза в день



P N 000017/01

P N 001142/02

* По данным исследований, опубликованных в статье «Эффективность Виферона в терапии гриппа и других ОРВИ у детей», 2010, Т.А.Чеботарева, Л.Н.Мазанкова



ферон

(499) 193 30 60

viferon.ru

Обзор эффективности применения препарата Мирамистин® при обострении хронического тонзиллита и острого фарингита

И. М. Кириченко

ООО «Инфамед», Москва

Ключевые слова: дети, заболевания ЛОР-органов, инфекции, хронический тонзиллит, острый фарингит, антисептики местного действия.

В структуре детской заболеваемости ведущее место принадлежит заболеваниям гортани и глотки [1, 2]. У детей гораздо чаще, чем у взрослых, наблюдаются острые респираторные вирусные инфекции, ангины, а также аденоидиты, синуситы и отиты. Несомненно, это напрямую связано с особенностями детского возраста: лимфоидная ткань гортаноглотки (прежде всего аденоиды и небные миндалины) у ребенка достигает максимального развития в возрасте от 2 до 7 лет, а затем с 9–10 лет она подвергается постепенной инволюции (обратному развитию) [3]. Хронический тонзиллит является одной из проблем здравоохранения, на его долю приходится от 4% до 9% всех заболеваний у детей. В группе часто болеющих детей, к которой относится каждый четвертый ребенок, хроническим тонзиллитом страдают около 43% пациентов. В группе детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов хронический тонзиллит составляет от 54% до 79% случаев [4]. Среди осложнений рецидивирующего тонзиллита встречаются такие грозные, как боковой и заглоточные абсцессы, а из системных осложнений угрозу представляют ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты. Наибольшее неблагоприятное влияние на растущий организм оказывает хроническое воспаление небных миндалин (или хронический тонзиллит), так как оно способствует формированию около 80 видов различных осложнений со стороны внутренних органов. Миндалины служат «входными воротами» для инфекции, которая проникает в организм по кровеносным лимфатическим сосудам [5, 6]. В большинстве случаев для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний гортаноглотки в качестве этиотропной терапии предпочтительнее использовать антисептики местного действия [7]. Мирамистин® — это современный российский антисептический препарат. Он обладает широким спектром действия и эффективно используется для предупреждения и лечения инфекций — бактериальных (включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам), грибковых и вирусных. В отли-

чие от других антисептиков, применяемых в лечебной практике, Мирамистин® обладает местным иммуномодулирующим действием, то есть усиливает местные защитные реакции. Под действием Мирамистина® снижается устойчивость бактерий и грибов к антибиотикам. Мирамистин® не оказывает местно-раздражающего действия и не обладает аллергизирующими свойствами. Мирамистин® подтвердил свою высокую эффективность и безопасность в многочисленных доклинических и клинических исследованиях.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии препаратом Мирамистин® раствор для местного применения 0,01% («Инфамед») в качестве основного средства в терапии детей, страдающих обострением хронического тонзиллита и/или острым фарингитом. Эффективность оценивалась на основании клинических данных и данных лабораторных исследований. Всем пациентам проводилось орошение гортаноглотки Мирамистином® с помощью насадки-распылителя. Детям в возрасте до 6 лет орошение производилось одно- или двукратным нажатием на головку насадки-распылителя (3–5 мл на одно полоскание), 3–4 раза в сутки; детям в возрасте 7–14 лет — двукратным нажатием (5–7 мл на одно полоскание), 3–4 раза в сутки; детям старше 14 лет — 3–4-кратным нажатием (10–15 мл на одно полоскание), 3–4 раза в сутки. Длительность терапии составляла от 4 до 10 дней в зависимости от сроков наступления ремиссии. Заключительная оценка эффективности терапии проводилась на 7-й или 10-й день в зависимости от сроков наступления ремиссии на основании клинических параметров и лабораторных данных. В исследовании приняли участие 80 детей (29 девочек — 36% и 51 мальчик — 64%). Из них в возрасте до 6 лет включительно — 32 ребенка (40%), до 12 включительно — 64 (80%). В связи с различиями в клинической картине двух исследуемых нозологий: острого фарингита и обострения хронического тонзиллита при статистической обработке данных решено было подразделить детей на подгруппы в зависимости от основного заболевания. Таким образом, в подгруппу детей с острым фарингитом вошло 50 пациентов ($7,5 \pm 3,9$ года), в подгруппу с обострением хронического тонзиллита — 30 пациентов (9,6

$\pm 4,8$ года). У 42 пациентов наблюдались сопутствующие заболевания. Из них 20 детей страдали различными аллергическими и атопическими заболеваниями (атопический бронхит, атопический дерматит, аллергический ринит, хроническая крапивница, бронхиальная астма), а также вегетососудистой дистонией. При необходимости в ходе исследования пациентам обеих групп по поводу сопутствующих заболеваний назначались антигистаминные препараты. Аллергических реакций на препарат Мирамистин® ни у одного пациента отмечено не было. Проведенное клиническое исследование показало, что применение препарата Мирамистин® раствор для местного применения 0,01% («Инфамед») в качестве основного средства в терапии детей, страдающих обострением хронического тонзиллита и/или острым фарингитом, приводит к клиническому выздоровлению, уменьшая выраженность признаков воспаления до клинически незначимого уровня, устраняя жалобы пациентов на слабость и боли в горле, нормализуя температуру тела. Отмечено уменьшение выраженности признаков воспаления, нормализация температуры тела, уменьшение количества предъявляемых пациентами жалоб уже ко второму визиту к врачу (4-й день терапии). Отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и статистически достоверных изменений в анализах крови и мочи у пациентов обеих групп за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата. Таким образом, препарат Мирамистин® раствор для местного применения 0,01% по степени и динамике влияния на субъективные симптомы и объективные признаки воспаления у пациентов, страдающих обострением хронического тонзиллита и/или острым фарингитом, оказался высокоэффективным препаратом. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать к применению препарат Мирамистин® у детей в качестве основного средства терапии при остром фарингите и обострениях хронического тонзиллита. ■

Литература

1. Константинова Н. П., Морозова С. В. Хронический тонзиллит: проблемы и перспективы лечения // Врач. 1999. № 12. С. 4–6.
2. Лучихин Л. А., Белякова Л. В. Острый фарингит. Материалы интерактивного семинара «Фарингит как самое частое проявление боли в горле в практике врача терапевта». М., 2003. С. 6–9.
3. Морозова С. В. Клинические аспекты иммунокорректирующей терапии при заболеваниях глотки. Материалы XII съезда оториноларингологов России. Нижний Новгород, 2006. С. 201–202.
4. Лопатин А. С. Лечение острого и хронического фарингита. 2001. Т. 9. № 16–17. С. 765–769.
5. Гуров А. В., Поливода А. М., Полякова Т. С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов // РМЖ. 2007. Т. 15. № 2. С. 146.
6. Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей // РМЖ. 2000. Т. 8. № 13–14 (114–115). С. 559–564.
7. Гарашенко Т. И., Богомилский М. Р., Шишмарева Е. В. Новые подходы к лечению обострений хронического тонзиллита у детей // Детские инфекции. 2004. № 1.



МИРАМИСТИН® для лечения и профилактики

ПОКАЗАНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ:

- Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ
- Тонзиллиты, фарингиты, трахеиты, бронхиты острые и хронические.
- Синуситы (гаймориты, фронтиты, этмоидиты)

СВОЙСТВА:

- Эффективен в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших
- Оказывает противовоспалительное действие и ускоряет регенерацию
- Стимулирует местные защитные реакции
- Не всасывается, не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки и кожу

"ИНФАМЕД"
EiD
"INFAMED"



PN 001926/01 от 13.12.2007

Реклама

www.miramistin.ru
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

На правах рекламы

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	17.09–12.11	2 мес
Эндокринологическая гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Врачи акушеры-гинекологи, эндокринологи, терапевты	05.09–25.09	1 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.09–21.10	1,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Педиатры, терапевты, врачи общей практики	02.09–23.12	4 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	10.09–21.10	1,5 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	06.09–31.10	2 мес
Косметология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	05.09–26.12	4 мес
Мануальная терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра мануальной терапии, Москва	Неврологи, травматологи-ортопеды, терапевты, педиатры	05.09–26.12	4 мес
Психотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Психотерапевты	11.09–06.11	2 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Неврологи	03.09–24.12	4 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	03.09–28.10	1,5 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	03.09–28.10	1,5 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	02.09–12.10	1 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	10.09–21.10	1 мес
Лазерология в акушерстве и гинекологии	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	09.09–02.11	2 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи, врачи лечебных специальностей	02.09–26.10	2 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	03.09–30.09	1 мес
Гастроэнтерология	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей практики	09.09–30.12	4 мес
Гериатрия	МГМСУ, кафедра терапии, гериатрии и апитерапии ФПДО, Москва	Врачи-гериатры	10.09–07.10	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.09–28.09	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	09.09–05.10	1 мес
Лечебная физкультура, реабилитация и спортивная медицина	МГМСУ, кафедра восстановительной медицины л/ф, Москва	Врачи ЛФК и спортивной медицины	04.09–01.10	1 мес
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Терапевты, анестезиологи-реаниматологи, педиатры, урологи, хирурги, врачи общей врачебной практики, детские хирурги	16.09–23.12	3,5 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Профессиональные заболевания уха и верхних дыхательных путей	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	03.09–16.09	0,5 мес
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Офтальмологи	02.09–28.09	1 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	11.09–22.10	1,5 мес
Пульмонология	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	05.09–02.10	1 мес
Пульмонология	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи общей практики, терапевты, педиатры, фтизиатры	07.09–28.12	4 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.09–05.10	1 мес
Скорая медицинская помощь	МГМСУ, кафедра скорой медицинской помощи ФПДО, Москва	Врачи СМП	03.09–28.10	2 мес.
Скорая медицинская помощь	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Терапевты, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, педиатры, врачи общей практики	09.09–16.12	3,5 мес
Вопросы терапии	МГМСУ, кафедра терапии № 2 ФПДО, Москва	Участковые врачи, терапевты	09.09–02.11	2 мес
Стратегия лечения и профилактики высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей, участковые терапевты	02.09–26.10	2 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты	02.09–21.12	4 мес
Гериатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра геронтологии и гериатрии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты	09.09–29.12	4 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии ФУВ, Москва	Диетологи	16.09–25.10	1 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Врачи общей практики, педиатры, терапевты	02.09–20.12	3,5 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	02.09–11.10	1 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва	Неврологи, врачи общей практики	09.09–04.10	1 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФУВ, Москва	Педиатры, анестезиологи-реаниматологи	02.09–20.12	4 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФУВ, Москва	Неонатологи	02.09–27.09	1 мес
Офтальмология (детская)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	30.09–25.10	1 мес
Офтальмология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	02.09–11.10	1 мес
Близорукость, косоглазие и вопросы оптометрии (детская офтальмология)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	02.09–27.09	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	09.09–05.10	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	02.09–28.09	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	02.09–12.10	1 мес
Дифференциальная диагностика заболеваний суставов	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи, терапевты	02.09–28.09	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	03.09–30.09	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	03.09–30.09	0,5 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	09.09–05.10	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра поликлинической педиатрии, Москва	Педиатры	09.09–30.11	3 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	04.09–01.10	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	04.09–01.10	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.09–01.10	1 мес

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора

И. М. Воронцова ФПК И ПП на 2013 год

Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2

Зав. кафедрой

д. м. н., профессор

(812) 295-14-04

Новик Геннадий Айзикович

Бюджетные циклы
(всего ставок – 5,5)

Наименование циклов	Слушатели	Вид обучения	Дата проведения	Число слушателей	Продолжительность, мес	К/мес
Детская кардиология и ревматология						
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	09.09–05.10	12	1	12
Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	09.09–28.12	3	4	12
Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	09.09–28.12	2	4	8
Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	19.09–26.12 (прерывистый)	46	1	46
Ревматология	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	07.10–02.11	10	1	10
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	18.11–14.12	15	1	15
Нефрология						
Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	09.09–05.10	12	1	12
Нефрология	Педиатры	ПП	09.09–28.12	3	4	12
Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	07.10–02.11	12	1	12
Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	18.11–14.12	10	1	10
ИТОГО				268		329

Реклама

Примечание: ПП — профессиональная переподготовка; ОУ — общее усовершенствование.

Редакционная подписка

**ВСЕМ ПОДПИСЧИКАМ МАЯ И ИЮНЯ
ПОДАРОК – ДИСК С АРХИВОМ
ЖУРНАЛА «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» ЗА 15 ЛЕТ!**

Чтобы подписаться оплатите квитанцию
любым удобным вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Также Вы можете подписаться на сайте:

www.lvrach.ru/subscribe/



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 ____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 06
(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 ____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа****
-  **Риск развития новых случаев СД 2 типа у пациентов с АГ сравним с плацебо***



Реклама

* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.