

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 6 2014

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Атопический дерматит • Антибиотик-ассоциированная диарея • Хронизация дерматозов в детском возрасте • Легочная артериальная гипертензия • Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей • Артериальная гипертензия и эндокринная патология
- Наружная терапия атопического дерматита • Хронические вирусные гепатиты
- Эпилепсия в детском возрасте • Осложненный перинатальный период
- Пищевая толерантность у детей с аллергией к белкам коровьего молока
- Стресс и расстройства адаптации

Актуальная тема

- Сердечно-сосудистые заболевания и анемия • Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста • Предгравидарная подготовка у пациенток с хроническим эндометритом • Острая фаза ответа на внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов • Геморрой: причины, симптомы, диагностика и подходы к терапии

Клинические исследования

- Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока • Оценка эффективности злакового прикорма у детей с гастроинтестинальной аллергией
- Острый назофарингит

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Bebi®

PREMIUM

В НОВОМ
ДИЗАЙНЕ

Для активного дня



Детские каши Bebi Premium®

Малыш растёт ему нужно больше энергии, питательных веществ и витаминов. Моторика его желудочно-кишечного тракта постепенно развивается. А его психоэмоциональное развитие готово к новым вкусам и структуре пищи. Предложите ему каши **Bebi Premium®**.

- Помогают обеспечить малыша энергией на целый день
- Имеют нежную консистенцию и восхитительный вкус
- Представлены широкой линейкой вкусов для маленьких гурманов
- Изготовлены в Словении



Medical Journal Лечащий Врач

№6 июнь 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина 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

© 2014 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,

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 12 раз в год.

Заказ № 714

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

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые читатели и авторы нашего журнала!

На основании Указа Президиума Верховного Совета СССР от 1 октября 1980 года «О праздничных и памятных днях» каждое третье воскресенье июня в стране отмечается День медицинского работника.

Поздравляем вас с этим профессиональным праздником и желаем всем медицинским работникам самого главного — здоровья!

*С наилучшими пожеланиями,
сотрудники журнала «Лечащий Врач»*



*Мы поздравляем Вас
с Днем медицинского работника!*

Реклама

Лечащий Врач

Medical Journal

Июнь 2014, № 6

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Атопический дерматит у детей: управление течением болезни/ Г. И. Смирнова	7
Children's atopic dermatitis: clinical course control/ G. I. Smirnova	7
Механизмы развития и пути коррекции антибиотик-ассоциированной диареи/ Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер	14
Development mechanisms and correction methods of antibiotic associated diarrhea/ T. V. Gasilina, S. V. Belmer	14
Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации/ Н. Н. Мурашкин	19
Disturbance of skin barrier properties as factor of chronization of dermatoses in children, treatment: theoretical and practical innovations/ N. N. Murashkin	19
Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей (часть 2)/ Л. И. Агапитов	24
Diagnostics and treatment of pulmonary hypertension in children (part 2)/ L. I. Agapitov	24
Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста/ В. М. Студеникин	29
Requirements for vitamins and minerals in children of different age/ V. M. Studenikin	29
Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 1)/ В. В. Смирнов, М. Д. Утев, А. И. Морозкина	34
Arterial hypertension in children and adolescent with endocrine diseases (part 1)/ V. V. Smirnov, M. D. Utev, A. I. Morozkina	34
Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей/ В. А. Ревякина	38
Modern trends in complex therapy of children's atopic dermatitis/ V. A. Revyakina	38
Особенности метаболизма эндотоксинов у детей с хроническими вирусными гепатитами и возможности терапии/ Е. А. Жукова, Е. И. Шабунина, С. В. Романова, М. В. Грошовкина, Л. В. Коркоташвили, Т. А. Видманова	42
Characteristics of endotoxine metabolism in children with chronic viral hepatopathy and treatment options/ E. A. Zhukova, E. I. Shabunina, S. V. Romanova, M. V. Groshovkina, L. V. Korkotashvili, T. A. Vidmanova	42
Эпилепсия в детском возрасте (часть 1)/ В. М. Студеникин	46
Epilepsy in childhood (part 1)/ V. M. Studenikin	46

Коллоквиум
Colloquium

Актуальная тема
Topical theme
Клинические исследования
Clinical trials
Alma mater

Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных/ Т. С. Тумаева	51
Influence of complicated perinatal life on functional activity of cerebrum of full-term newborns/ T. S. Tumaeva	51
Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока/ Г. А. Новик	55
Formation of tolerance to cow's milk protein in children with food allergy/ G. A. Novik	55
Стресс и расстройства адаптации/ Е. С. Акарачкова, О. В. Котова, С. В. Вершинина, И. В. Рябоконь	61
Stress and adjustment disorders/ E. S. Akarachkova, O. V. Kotova, S. V. Vershinina, I. V. Riabokon	61
Под стекло	66
Under the glass	66
Сердечно-сосудистые заболевания и анемия/ Е. С. Темникова	68
Cardio-vascular diseases and anemia/ E. S. Temnikova	68
Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова, О. В. Дрокина	72
Cardio-vascular syndromes of connective tissue dysplasia: frequency registration, factors of formation/ I. V. Druk, G. I. Nechaeva, E. A. Lyaljukova, O. V. Drokina	72
Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом/ И. Б. Манухин, Л. Г. Гогсадзе, И. Г. Гогсадзе, Ю. Н. Пономарева	76
Clinicopathologic justification pregravid training from patients with chronic endometritis/ I. B. Manukhin, L. G. Gogsadze, I. G. Gogsadze, Yu. N. Ponomareva	76
Патогенетические аспекты развития острой фазы ответа на внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов/ О. В. Якушевская, С. В. Юренева	80
Pathogenetic basis of development of acute phase response on intravenous introduction of nitrogen-containing biphosphonates/ O. V. Yakushevskaya, S. V. Jureneva	80
Геморрой: причины, симптомы, диагностика и подходы к терапии/ М. А. Ливзан, В. Л. Полуэктов, Е. А. Лялюкова	84
Haemorrhoids: causes, symphoms, diagnostics and approaches to therapy/ M. A. Livzan, V. L. Poluektov, E. A. Lyaluykova	84
Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока/ Т. В. Белоусова	87
Evaluation of clinical effectiveness and tolerance to new milk formula on the base of goat's milk/ T. V. Belousova	87
Оценка эффективности злакового прикорма у детей с гастроинтестинальной аллергией/ Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, С. Н. Денисова, И. И. Сидоров	90
Estimation of efficiency of cereal supplemental feeding of children with gastrointestinal allergy/ T. G. Malanicheva, A. M. Zakirova, S. N. Denisova, I. I. Sidorov	90
Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом/ М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко	93
Using of Miramistin® preparation in treatment of children with acute nasopharyngitis/ M. A. Khan, N. A. Lyan, Ye. L. Vakhova, N. A. Mikitchenko	93
Последипломное образование	
Postgraduate education	

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов / A. A. Baranov**, 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 / N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин / A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев / V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов / I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь / I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина / N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин / V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко / G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова / T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова / L. S. Namazova-Baranova**, 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 / E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева / G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова / V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская / V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг / G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина / G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова / V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник / V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков / G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин / V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин / A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук / N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии / Editorial team:

- М. Б. Анциферов / M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева / N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов / Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер / S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров / Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова / N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина / G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова / Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе / N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова / T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин / S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина / G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин / S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова / E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова / E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин / Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан / M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук / E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе / D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев / S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина / Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин / Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян / A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода / S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик / G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина / V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова / E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников / A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников / A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов / V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский / Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб / T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова / G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина / L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова / N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова / E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова / N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров / M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило / V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов / A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник / L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov / P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев / P. A. Scheplev** (Москва)

Диетологи обсудили проблемы детского ожирения

В Парке Сокольники прошел II Международный междисциплинарный конгресс «Экология мозга: искусство взаимодействия с окружающей средой». Организаторами мероприятия стали ведущие медицинские институты, среди которых Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды, Ассоциация диетологов и нутрициологов России и др.

Людмила Волкова, член экспертного совета некоммерческого партнерства «Объединение производителей БАД к пище», ассистент кафедры питания детей и подростков ГБОУ ДПО РМАПО, затронула тему распространения избыточного веса среди детей и подростков. Она сообщила, что по данным ВОЗ почти треть всех жителей планеты имеет избыточный вес, при этом наиболее удручающим фактором является то, что прогрессивно увеличивается число детей с избытком веса.

Говоря о причинах лишнего веса у подрастающего поколения, ученые отмечают банальное перекармливание (т. н. алиментарное ожирение). Одни считают его лишь провоцирующим фактором, другие отводят ему ведущее место в развитии ожирения, особенно в период становления механизмов регуляции потребления или расходования энергии. Доказано, что избыточное потребление питательных веществ, преимущественно белка, в раннем возрасте способствует чрезмерному развитию жировой ткани и приводит к ожирению.

Говоря о путях решения проблем детского ожирения, Людмила Волкова заявила о необходимости разработки и внедрения комплексных программ диетологического сопровождения, включающих коррекцию пищевого поведения, питания и адекватную физическую нагрузку. При этом эффективность таких программ напрямую связана с коррекцией образа жизни и привычек питания всей семьи.

Объединить усилия для повышения осведомленности россиян о диабетическом кетоацидозе

Диабетический кетоацидоз является основной причиной осложнений и смертности у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) во всем мире. В 2013 г. СД 1-го типа был диагностирован более чем у 79 000 детей во всем мире. Согласно данным Диабетического атласа Международной федерации диабета (МФД), в 2013 году в России регистрировалось до 14 новых случаев СД 1-го типа на 100 000 детей. Несмотря на высокую распространенность диабета, уровень информированности об одном из самых серьезных и острых осложнений сахарного диабета у детей — диабетическом кетоацидозе — все еще остается низким в России. К такому выводу пришли участники заседания пресс-клуба «Разговор с экспертом», организованного в Москве в преддверии Международного дня защиты детей. Регулярное измерение бета-кетонов у детей с СД 1-го типа может предотвратить риск развития диабетической комы.

Диагноз «диабет» у детей и подростков зачастую ставится с опозданием, что приводит к развитию диабетического кетоацидоза (ДКА) — одного из самых серьезных и острых осложнений диабета. ДКА возникает, когда у человека чрезвычайно высокий уровень глюкозы в крови, острая нехватка инсулина и увеличение гормонов, которые препятствуют действию инсулина (глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста). Это приводит к расщеплению жировой ткани как альтернативного источника энергии для организма, как следствие, химические продукты (кетон-ы) накапливаются в крови и моче. При очень высоком уровне кетонов ДКА требует оказания неотложной медицинской помощи. При отсутствии лечения он может привести к летальному исходу. В России до 35% детей уже имеют ДКА при постановке диагноза «диабет».

Семенова Алевтина Юрьевна, председатель Тульской городской общественной организации инвалидов «Диабет», член Совета обще-

ственных организаций по защите прав пациентов при Министерстве здравоохранения Тульской области, отмечает: «Необходимость в повышении осведомленности родителей о диабетическом кетоацидозе и существующих системах контроля за уровнем кетонов в крови очевидна. Первые признаки диабетического кетоацидоза — это учащенное мочеиспускание и жажда, более поздние симптомы включают тошноту и жар, которые могут привести к обезвоживанию организма. Иногда бывает сложно отличить симптомы повышения уровня кетонов в крови от других детских заболеваний. Большинство родителей даже не осознают важности надлежащего мониторинга кетонов у ребенка, в то время как это может помочь выявить проблемы, прежде чем они станут слишком серьезными».

Пациенту с СД 1-го типа необходимо вести определенный образ жизни, включающий мониторинг уровня кетонов в крови. Измерение концентрации артериального β -гидроксисульфата (кетон-ов в крови) целесообразно с точки зрения подтверждения кетоацидоза и контроля за результатами лечения. Система FreeStyle Optium позволяет отслеживать уровень сахара в крови и определять степень концентрации бета-кетон-ов.

Новый безрецептурный препарат против симптомов мигрени появился на российском рынке

По статистике, каждый пятый взрослый житель нашей страны подвержен этому заболеванию со свойственными ему мучительными приступами. Среди основных симптомов мигрени, позволяющих идентифицировать заболевание, особенно ярко проявляют себя четыре: сильная пульсирующая головная боль, локализованная с одной стороны, тошнота, повышенная чувствительность к свету, болезненная реакция на звуки. Длиться такой приступ может от 4 до 72 часов, а иногда дольше. У большинства людей, страдающих от мигрени, приступы возникают как минимум один раз в месяц.

К сожалению, мигрень практически невозможно победить полностью, но есть решение, которое поможет избавиться от ее симптомов и победить коварные приступы. Это решение — препарат против головной боли и мигрени, содержащий три активных компонента в оптимальной дозировке — парацетамол (250 мг), ацетилсалициловую кислоту (250 мг) и кофеин (65 мг). Именно с препарата с данным соотношением действующих веществ рекомендуется начинать лечение мигрени по стандартам Европейской федерации головной боли, объединяющей неврологов, врачей общей практики и других медицинских специалистов, принимающих участие в лечении головной боли.

СПбНИИВС принят в Международную федерацию фармацевтических производителей и ассоциаций

ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток» стал первым российским фармпроизводителем, получившим статус члена Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (IFFMA).

Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций объединяет знания и опыт индустрии и использует их в целях содействия мировому медицинскому сообществу в поиске решений, улучшающих глобальное здравоохранение. «Своей деятельностью СПбНИИВС продемонстрировал обширный научный и производственный потенциал, смог внести значительный вклад в деятельность Федерации и активно содействует развитию деловых отношений с Россией», — говорится в релизе Федерации.

В 2013 г. СПбНИИВС активно участвовал в международных мероприятиях иммунобиологических предприятий и ассоциаций и показал себя международному фармацевтическому сообществу как динамически развивающееся предприятие.

«Вступление в профессиональную Федерацию открывает для нас возможность оперативно получать актуальную аналитическую информацию об утвержденных сезонных штаммах вируса гриппа, обмениваться опытом инновационных научных разработок с мировыми фармпроизводителями, а также иметь доступ ко всем необходимым реассортантам штаммов вируса гриппа», — сказал генеральный директор СПНИИВС В.П. Трухин.

Ведущие ревматологи Европы и Азии собрались в Москве

В Центральном доме ученых РАН в рамках II Евразийского конгресса ревматологов состоялась пресс-конференция с участием лучших специалистов в ревматологии из России, Азии и Европы. Ревматические болезни, которые с каждым годом поражают все большее количество людей, стоят на третьем месте среди причин, приводящих к инвалидности, уступая лишь кардиологическим и онкологическим заболеваниям. По данным статистики, в России каждый десятый человек страдает ревматическими болезнями, а один из десяти становится инвалидом. Под угрозу попадает активный слой общества, что неблагоприятным образом влияет на социальную и экономическую составляющую каждой страны. Именно ревматические болезни ложатся тяжелым бременем на плечи государства. Специалисты-ревматологи стремятся снизить риск поражения ревматическими болезнями, улучшить качество лечения и сохранить трудоспособность молодого поколения.

Евразийский конгресс ревматологов является одним из важных событий за последние пять лет в сфере научной медицины. Он олицетворяет собой возрождение былого сотрудничества между Европой и Азией, начало которому было положено выдающимся российским ревматологом, академиком Валентиной Александровной Насоновой. Возобновляя старую традицию, ведущие специалисты в области ревматологии сегодня делают все, чтобы подобные встречи, конференции и семинары стали регулярными. Они необходимы для того, чтобы решать коллегиально насущные проблемы в ревматологии. В пресс-конференции, посвященной Евразийскому конгрессу, приняли участие Е.Л. Насонов, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИР имени В.А. Насоновой» РАМН, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (Москва); В.И. Мазуров, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, проректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (Санкт-Петербург); Г.А. Тогизбаев, президент Лиги евразийских ревматологов, главный ревматолог Республики Казахстан, директор Института болезней суставов, президент ОО «Врачей-ревматологов Казахстана и Ассоциации ревматологов Центральной Азии» (Алматы, Казахстан); А.Ю. Гаспарян, зам. главного редактора журнала *Rheumatology International*, ассоциированный профессор отделения ревматологии и научного развития учебного центра Университета Бирмингема (Великобритания).

На прошедшей пресс-конференции все участники высказали свое мнение по фундаментальным проблемам ревматологии XXI века. Важным вопросом для обсуждения стал переход финансирования ревматологии на систему ОМС, которая начала работать только в этом году.

Участниками была затронута важная проблема — нехватка специалистов-ревматологов. В настоящее время отмечается отток профильных кадров, из-за чего нагрузка на оставшихся ревматологов очень велика. В России насчитывается около 1700 ревматологов, что недостаточно для полноценного и высокоэффективного развития теоретической и практической науки. Участники пресс-конференции отметили тенденцию совместительства в медицинской сфере, и в этом плане ревматологам значительно сложнее, по сравнению с другими медработниками. Чаще всего ревматологи берут на себя нагрузку терапевта или врача общей практики — таким образом, наблюдается процесс перепрофилизации.

Одной из важных задач ревматологии является постоянное повышение квалификации врачей. По словам академика РАН Вадима Ивановича Мазурова, необходимо всем ревматологам действовать сообща: создавать программы постдипломного образования и проводить дистанционное обучение врачей. Ведущие специалисты уверены, что врач не может быть настоящим специалистом, если он хотя бы один раз в пять лет не прошел сертификационный цикл. Президент Лиги евразийских ревматологов Галымжан Асылбекович Тогизбаев также добавил, что в этом вопросе главной составляющей является непрерывное образование медицинских работников. По словам академика Е.Л. Насонова, необходимо иметь четкую стратегию развития здравоохранения на последующие 5 лет, чтобы образование могло под нее подстроиться. Армен Юрьевич Гаспарян заявил, что в Великобритании, например, эта система налажена — все специалисты в обязательном порядке проходят многоуровневую практику в больницах, на это у них может уйти около 12 лет.

Несмотря на все сложности, касающиеся такой непростой области медицины, как ревматология, академик РАН Е.Л. Насонов отметил, что наблюдается ее активное развитие. За последние 14 лет специалисты приложили немало усилий для того, чтобы ревматология вышла на высокотехнологичный уровень. В настоящее время благодаря высокотехнологичным препаратам, полученным генно-инженерным путем, можно избежать инвалидности и улучшить качество жизни пациентов. Профессор А.Ю. Гаспарян отметил, что в России есть огромный потенциал, который может помочь мировой ревматологии.

Пробиотики в лечении и профилактике заболеваний ЖКТ на научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро-2014»

В Санкт-Петербурге прошел 16-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург — Гастро-2014». Заседания Форума и Пленума Правления НОГР были приурочены к тематике 2014 года, объявленной Всемирной гастроэнтерологической организацией, — «GUT MICROBES — Importance in Health and Disease» (Кишечные бактерии — значение в норме и при патологии) под эгидой ВГО.

Научная программа охватывала самый широкий круг вопросов, касающихся диагностики, лечения и профилактики важнейших заболеваний органов пищеварения, а также сопутствующих патологий. Одна из тем, обсуждаемых на заседаниях, касалась значения использования пробиотиков в лечении и профилактике болезней желудочно-кишечного тракта.

Доктор медицинских наук, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии Хьюстонской методической больницы Э. Квигли представил данные, указывающие на роль микробиоты при синдроме раздраженного кишечника (СРК), которые позволили сделать вывод, что микробиота кишечника нарушается при появлении СРК. При лечении действенны несколько терапевтических стратегий, модифицирующих микробиоту: антибиотики, пребиотики и пробиотики.

Доктор медицинских наук, профессор И.Л. Халиф рассказал об эффективности использования пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ, приведя данные научных исследований. Так, результаты метаанализов показали, что при приеме пробиотиков, в частности дрожжевых грибов и лактобактерий, количество общих случаев антибиотик-ассоциированной диареи было ниже на 63% по сравнению с контрольной группой, а добавление пробиотиков к стандартной схеме лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, повышает эффективность терапии на 8,8% и снижает частоту нежелательных явлений.

Первый вице-президент НОГР, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор Е.И. Ткаченко также считает применение пробиотиков перспективным методом терапии в процессе укрепления здоровья, антибактериального лечения, в том числе профилактики инфекционных заболеваний.

Атопический дерматит у детей: управление течением болезни

Г. И. Смирнова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

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

Резюме. Представлены собственные и литературные данные о механизмах формирования и методах эффективного лечения атопического дерматита (АтД) у детей. Описаны основные направления патогенетически обоснованного лечения АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит у детей, патогенез и лечение атопического дерматита, фармакотерапия атопического дерматита, современные средства дерматологической косметики.

Abstract. Data on the mechanisms and methods of effective treatment of children's atopic dermatitis known from literature and got by the author are provided. Main directions of pathogenetically sound treatment of children's atopic dermatitis have been described.

Keywords: children's atopic dermatitis, pathogenesis and treatment of atopic dermatitis, drug therapy of atopic dermatitis, modern means of dermatologic cosmetics.

В последние годы атопический дерматит (АтД) привлекает пристальное внимание не только аллергологов и педиатров, но и других специалистов во всем мире [1–4]. АтД — раннее и самое частое клиническое проявление атопии у детей, представляет собой хроническое, наследственно обусловленное, аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы формирования, клинически характеризующееся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией и склонностью к рецидивирующему течению [5–8].

АтД — важная медико-социальная проблема, его распространенность неуклонно увеличивается во всех странах мира, существенно изменился патоморфоз АтД, который проявляется: очень ранней манифестацией (в 47% случаев на первом месяце жизни); увеличением частоты тяжелого течения, расширением площади поражения кожи; повышением доли осложненных инфекцией форм болезни, а также существенным обременительным влиянием болезни на экономический и семейный статус [9, 10]. Начинаясь в младенчестве, АтД в 60% случаев принимает хроническое течение, вызывает длительные страдания, нарушая качество жизни больных и сопровождаясь психологическими переживаниями, заниженной самооценкой, социальной изоляцией и неуверенностью в себе.

Дискомфорт, связанный с кожным зудом, приводит к выраженным нарушениям сна и повседневного образа жизни детей, включая отсутствие возможности заниматься спортом и другими видами школьной деятельности [11, 12]. Доказано также, что АтД является первым проявлением «аллергического марша» и фактором риска формирования аллергического ринита и бронхиальной астмы (БА) у детей [13–15].

Ведущим фактором формирования АтД у детей является наследственная предрасположенность к аллергии (82%), заключающаяся в нарушении генетического контроля продукции цитокинов, особенно интерлейкинов 4 и 17 (ИЛ-4, ИЛ-17), что сопровождается повышением продукции общего IgE, специфичностью реакций на аллергены и генерализованной гиперчувствительностью, которые ассоциированы с HLA [16–18]. Наследственно обусловлены также местные механизмы АтД — большее накопление клеток Лангерганса в коже, увеличение числа рецепторов IgE на их мембранах, дефицит синтеза керамидов, чувствительная гипериннервация кожи и нарушения проницаемости эпидермального барьера [5, 19–21].

Важным фактором, предрасполагающим к формированию АтД, является обусловленное мутацией гена филагрина (FLG) нарушение кожного барьера, сопровождающееся увеличением трансэпидермальной потери воды, повреждением кератиноцитов и способствующее развитию аллергического воспаления [22–25]. Считается, что

патология гена филагрина является ключевым звеном последующей эволюции аллергии в виде «атопического марша» [26–29]. В реализации наследственной предрасположенности особая роль принадлежит: патологическому течению беременности и родов, высокой антигенной нагрузке на плод (57%), нарушениям питания матери во время беременности и лактации; позднему прикладыванию к груди, раннему искусственному вскармливанию и введению продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [30–33]. Значимыми факторами являются также различные формы патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно нарушения микробиоты (89%), приводящие к нарушениям пищеварительного барьера и ускоренному всасыванию антигенов [34, 35]. Доказана роль нарушений функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы, которые посредством специфических нейропептидов контролируют активацию эффекторных клеток и механизмы кожного зуда [21, 36, 37]. Существенными факторами являются также нарушения экологии, среды обитания и микроокружения ребенка, повреждающее действие которых усугубляется современными стандартами жизни [14, 38, 39].

Причинно-значимыми аллергенами при АтД являются, прежде всего, пищевые аллергены, особенно у детей раннего возраста (по нашим данным в 96–100% случаев). Наиболее значимыми из них являются: белки коровьего молока (86%), куриное

яйцо (82%), рыба (63%), злаковые культуры (45%), а также овощи и фрукты оранжевой и красной окраски (43%), арахис (38%) и белки сои (26%) [5, 33, 34]. По существу пищевая аллергия является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой путем перекрестных реакций формируется гиперчувствительность к другим аллергенам [32, 33]. Доминирующая роль пищевой аллергии уменьшается по мере роста детей, но при этом увеличивается значимость ингаляционных аллергенов: бытовых (38%), эпидермальных (35%), пылевых (32%). Бактериальная сенсibilизация, связанная с наличием у детей очагов хронической инфекции, также способствует гиперпродукции IgE и является причиной тяжелого течения АтД в 20% случаев [16, 40]. Особую роль в обострении АтД играет золотистый стафилококк, который в 86% случаев колонизирует пораженные участки кожи и продуцирует эндотоксин, стимулирующий Т-лимфоциты, что усиливает аллергическое воспаление кожи [5, 41].

Патогенез АтД является комплексом фазовых реакций: при этом сенсibilизация предшествует эффекторным фазам, которые реализуются на фоне нарушений целостности кожного барьера, дисбаланса клеточного иммунитета и активации клеточно-опосредованной аллергической реактивности. Новая концепция патогенеза АтД определяется как триединство (trinity) ведущих механизмов: генетическая предрасположенность к атопии, нарушения эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [42]. Патологический процесс начинается с молекулярных изменений в сенсibilизированных органах и тканях: при этом цитокины Th2-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th1-типа [2, 5, 39, 43]. При первом контакте антиген связывается с FcεRI на поверхности клеток Лангерганса, которые, получив антигенную информацию, перемещаются в лимфатические узлы, где взаимодействуют с Th0-лимфоцитами, что активирует Т-хелперы и запускает их дифференцировку с преимущественным образованием Th2-клеток, которые выделяют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и другие провоспалительные цитокины, а также стимулируют В-лимфоциты, что запускает процесс гиперпродукции специфических IgE-антител. Этот сигнальный каскад очень быстро (мин) приводит к активации тучных клеток,

квантовому выделению преформированных (гистамин, серотонин, триптазы, химазы) и вновь образующихся медиаторов аллергии — простагландины (Pgd2 и Pgf2α), тромбоксан A₂, фактор активации тромбоцитов (PAF) и лейкотриены (LT) — LTb4, LTd4, LTC4, LTE4, которые определяют острое течение ранней фазы аллергического ответа и ее клиническую манифестацию. Эти же медиаторы (PAF и LTb4) ответственны за продолжительную активацию эозинофилов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и отсроченное поддержание воспаления в коже. Установлено также патогенетическое значение ряда новых интерлейкинов в обеспечении толерантности к аллергенам, в том числе ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-27, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-35 и вилочковый стромальный лимфопоэтин (TSLP) [44].

Таким образом, острое воспаление кожи связано с активацией Th2-клеток и преимущественной продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые являются центральными цитокинами аллергического ответа. В острый период эти цитокины ингибируют продукцию интерферона-гамма (ИНФ-γ) и подавляют дифференцировку лимфоцитов в Th1-клетки, направляя ее в Th2-хелперы. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 обуславливают переключение изотипа В-клеток на повышенный синтез IgE. Наряду со стимуляцией IgE-ответа ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывают угнетающее воздействие на Th1-клетки, блокируя контроль за активностью Th2-клеток, осуществляемый путем реципрокного действия ИНФ-γ, что приводит к персистирующей гиперпродукции IgE. Так замыкается порочный круг острого атопического воспаления при АтД [17, 39, 45, 46].

Вместе с тем повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-9 обуславливает уменьшение продукции филаггрина, который контролирует целостность кожного барьера. Нарушения эпидермального барьера способствуют активации Th17, продуцирующих ИЛ-17, который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже за счет увеличения синтеза IgE и развития эозинофилии. Колонизация кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и наличие грибковой инфекции (*Candida albicans*) также способствуют активации Th17 в коже, что увеличивает тяжесть течения АтД [5, 37, 47–49].

Хроническая фаза АтД сопровождается изменениями цитокинового про-

филя: медиаторами хронизации АтД становятся ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ, а при длительном течении кожного процесса — ИЛ-3 и колонизирующей фактор (GM-CSF). Под действием цитокинов изменяется экспрессия филаггрина в коже, нарастает инфильтрация воспалительно измененных тканей, что способствует ремоделированию кожи и определяет темпы хронизации АтД [40, 44, 46].

Клиника АтД у детей проявляется зудом кожи, возрастной морфологией высыпаний (папулы, везикулы, экссудация, лихеноидные папулы, эксориации), типичной локализацией, возрастной стадийностью и хроническим течением [5].

Обычно манифестация АтД происходит на первом году жизни. В своем развитии болезнь проходит три стадии, которые могут последовательно переходить одна в другую.

Младенческая стадия АтД развивается у детей в возрасте до 2 лет и в 70% случаев характеризуется наличием выраженной экссудации и мокнутия с развитием острого воспаления кожи в виде эритемы, отека, высыпаний в виде папул и микровезикул (так называемая экссудативная форма). Эти проявления локализованы чаще всего на лице или имеют распространенный характер с поражением кожи туловища и конечностей. У 30% больных характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации — это проявления эритемато-сквамозной формы АтД.

Детская стадия АтД формируется у детей от 2 до 13 лет и проявляется складчатым характером поражений, утолщением кожи, гиперкератозом, наличием эритематозных папул. Затем появляются лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи (лихеноидная форма). У 52% детей с этой стадией АтД характерно поражение лица (атопическое лицо), проявляющееся гиперпигментацией, шелушением кожи век, вычесыванием бровей, явлениями хейлита.

Подростковая стадия АтД формируется у детей старше 13 лет и характеризуется резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением кожи с преимущественным поражением кожи лица, верхней части туловища, также непрерывно рецидивирующим течением.

По распространенности различают: ограниченный АтД — с локализацией преимущественно на лице и площадью поражения кожи не более 5%;

распространенный АтД — с площадью поражения 5–50%; диффузный АтД — с обширным поражением кожи более 50% [5, 12, 39].

По степени тяжести АтД выделяются следующие варианты течения:

- легкое: ограниченное поражение кожи (площадь поражения не более 5%), слабый зуд, не нарушающий сон больного, и невыраженные симптомы поражения кожи (небольшая гиперемия или экссудация, единичные папулы и везикулы), редкие обострения 1–2 раза в год;
- среднетяжелое: распространенное поражение кожных покровов (площадь поражения от 5% до 50%), умеренный или сильный зуд кожи, нарушающий сон ребенка, воспалительная реакция кожи (значительная гиперемия, экссудация или лихенизация, множественные расчесы) и наличие обострений 3–4 раза в год;
- тяжелое: диффузное поражение кожи (площадь поражения более 50%), сильный, мучительный, с частыми пароксизмами, резко нарушающий сон и качество жизни ребенка, выраженная гиперемия, экссудация или лихенизация, множественные расчесы, трещины, эрозии, непрерывно-рецидивирующее течение.

Наряду с этим выделяют три фазы течения АтД: острое, подострое и хроническое течение.

Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных, так как объективных тестов, позволяющих подтвердить диагноз, пока не существует.

Основными диагностическими критериями АтД являются (по Hanifin, Rajka):

- зуд кожи;
- начало дерматита в раннем возрасте;
- наследственная отягощенность (наличие у родственников БА, поллиноза и др.);
- типичная возрастная морфология высыпаний и локализация;
- взаимосвязь симптомов с воздействием аллергена;
- неспецифическая гиперреактивность кожи.

Обследование больных АтД включает тщательный сбор анамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, степени психологической и социальной дезадаптации больного и влияния заболевания на семью пациента [4, 11, 18]. Методы аллергологического и других исследований имеют вспомогательное значение, так как позволяют получить дополнитель-

ные подтверждения наличия атопии и выявить причинно-значимые аллергены [46].

Аллергологический анамнез является важнейшей частью обследования больного АтД. Правильно собранный аллергоанамнез в 90% случаев помогает диагностике АтД, так как позволяет правильно определить наличие возможного причинно-значимого аллергена и выяснить ведущие факторы формирования сенсibilизации [14, 32].

Ведение пищевого дневника ребенка, который предлагается матери, имеет особое значение при пищевой аллергии у детей первого года жизни.

Специфические методы аллергодиагностики позволяют установить причинно-значимые аллергены для каждого конкретного больного. К этим методам относятся кожные пробы, лабораторные методы *in vitro*, провокационные тесты. Для определения микробных токсинов используются современные молекулярные методы [49, 50].

Лечение АтД у детей должно быть патогенетическим, комплексным, направленным на купирование аллергического воспаления кожи и сохранение длительной ремиссии. Современная концепция активного лечения АтД заключается в раннем использовании безопасных, патогенетически обоснованных методов для эффективного облегчения симптомов и предупреждения обострений АтД у детей с целью их длительного контроля [14, 46, 52, 53]. Лечение предпочтительно начинать с учетом степени тяжести АтД. Причем раннее использование направленной терапии может не только существенно изменять течение АтД, но и позволяет полностью остановить марш атопических болезней у детей. При несвоевременном или неадекватном лечении АтД возможен переход острой фазы АтД в хроническое или рецидивирующее течение [54].

Основными направлениями лечения АтД являются:

- элиминация причинно-значимых аллергенов с назначением диетотерапии и контролем неблагоприятных факторов внешней среды;
- системная фармакотерапия антигистаминными препаратами и блокаторами медиаторов аллергии;
- дифференцированная коррекция сопутствующей патологии (лечение патологии органов ЖКТ, метаболическая и антиоксидантная терапия, нормализация функционального состояния нервной системы, санация очагов хронической инфекции);

- иммунотерапия;
- наружная терапия.

Элиминация аллергенов является первым и, несомненно, значимым этапом лечения АтД, который включает диетотерапию и контроль за факторами внешней среды. У детей раннего возраста ведущее место принадлежит исключению пищевых аллергенов, обуславливающих обострение АтД, путем назначения элиминационных диет.

Элиминационная диета (ЭД) у детей с АтД основана на исключении из рациона пищевых продуктов, роль которых доказана в обострении АтД. ЭД должна быть адекватной возрасту детей, сбалансированной по жирам, белкам, углеводам, с соблюдением принципа обязательной замены исключенных продуктов питания равноценными без дополнительных аллергенов. Длительность ЭД определяется индивидуально и должна составлять не менее 6–12 месяцев. После чего проводится аллергологическое обследование, определяющее возможность включения в рацион «виновного» продукта [5, 14, 46].

Диетотерапия назначается с учетом возраста и характера вскармливания ребенка. Для детей первого года жизни оптимальным является естественное грудное вскармливание. Появление первых симптомов АтД у ребенка не является поводом для его перевода на искусственное вскармливание. В таких случаях необходимо назначить матери гипоаллергенную диету с исключением из ее рациона высокоаллергенных продуктов. При необходимости перевода на искусственное или смешанное вскармливание ребенку не следует назначать смеси на основе цельного коровьего молока, молока других видов животных (козьего или овечьего), а также смеси на основе соевого белка и частичного гидролиза белка коровьего молока. Рекомендуются смеси на основе высокого гидролиза сывороточного белка (Пептикейт, Nutrilon Пепти Аллергия, Альфаре, Нутрилак Пепти СТЦ, Фрисопен) или на основе высокой степени гидролиза казеина (Нутрамиген Липил, Прегестимил Липил, Фрисопен АС). При назначении смесей с высокой степенью гидролиза необходимо учитывать наличие сенсibilизации к конкретному белку коровьего молока и тяжесть клинических проявлений АтД. Так, если доказана сенсibilизация к сывороточной фракции белка коровьего молока,

то целесообразно использовать смеси на основе казеина и наоборот.

При неэффективности диетотерапии смесями на основе высокогидролизованного белка (2–4 недели применения), при тяжелом течении АтД, при гастроинтестинальных симптомах назначаются смеси на основе аминокислот (Неокейт, Nutrilon Аминокислоты, Алфаре Амино). У детей старше 1 года назначаются индивидуальные ЭД с исключением причинно-значимых аллергенов [5, 14].

Создание гипоаллергенного режима является обязательным условием эффективного лечения АтД. Оно включает ограничение поступления аэроаллергенов в жилище — обеспечение хорошей вентиляции, оптимальной влажности, температуры и чистоты воздуха; сокращение числа коллекторов пыли (ковры, книги, цветы, мягкая мебель, игрушки), запрет на использование перьевых и пуховых подушек и одеял. Запрещается содержать в квартире больного АтД домашних животных, птиц и аквариумы, нельзя пользоваться одеждой из меха и шерсти [46].

Фармакотерапия АтД определяется его течением: в острый период, особенно при осложненном течении АтД, необходимо проведение энтеросорбции — безопасного неинвазивного метода выведения токсинов и продуктов аллергического воспаления из организма с помощью различных сорбентов. С этой целью целесообразно использовать селективные сорбенты (Энтеросгель, Смекта) [5, 52].

При обострении АтД необходимо назначение антигистаминных препаратов. При этом применение антигистаминных препаратов старого поколения не рекомендуется, особенно при сочетании с аллергическим ринитом и БА из-за их низкой эффективности, побочных эффектов и особенно выраженной седации, которая может приводить к нарушению когнитивной функции при длительном их применении [5, 55].

В настоящее время предпочтительно необходимо отдавать антигистаминным препаратам нового поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин), так как они имеют высокую специфичность и сродство к H1-рецепторам, не обладают M-холинолитическим действием, не имеют седативного и кардиотоксического эффектов, не дают тахифилаксии, действуют на обе фазы аллергической реакции и имеют детские лекарственные формы [5, 14, 55].

Важная роль в лечении АтД отводится коррекции сопутствующей патологии. Прежде всего, необходимо дифференцированное лечение патологии органов пищеварения. С этой целью следует назначать цитопротекторы (Вентер, Де-Нол), антисекреторные препараты (Фосфалюгель, Маалокс), регуляторы моторики (Мотилиум, Тримедат), гепатопротекторы (Эссенциале форте Н, Хофитол). Обязательна эрадикационная терапия хеликобактерной инфекции. Для коррекции полостного пищеварения и компенсации нарушений функций поджелудочной железы при АтД у детей проводится заместительная терапия ферментными препаратами в виде микросфер (Креон, Панцитрат). Обязательным является восстановление микробиоценоза кишечника: при этом необходима санация условно-патогенной флоры с использованием кишечных противомикробных средств (Эрсефурил, Энтерол) с последующей заместительной терапией пробиотиками или синбиотиками. Для коррекции дисбиотических нарушений при АтД у детей мы рекомендуем использовать пробиотики, содержащие лактобактерии (биологически активные добавки Лактобактерин, Ацилакт, Рела Лайф) или комбинированные пробиотики (Линекс, биологически активная добавка Бииформ, Хилак форте) или синбиотики — биологически активные добавки Нормофлорин, Нормоспектр, Бифидум-Мульти [14, 52, 56].

Необходимо обеспечить оптимальное психоэмоциональное состояние ребенка и осуществлять его коррекцию седативными и вегетотропными препаратами, а по показаниям — нейролептиками. Проводится также санация очагов хронической инфекции, метаболическая и антиоксидантная терапия.

Иммунотерапия АтД включает аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), использование иммуномодуляторов, иммуносупрессантов и эфферентных методов лечения. АСИТ чаще рекомендуется при сочетании АтД с респираторной аллергией, она обычно проводится с бытовыми и пылевыми аллергенами по ускоренной схеме на фоне базисной терапии. Однако АСИТ пока не включена в международные стандарты лечения АтД [57, 58].

Иммунофармакотерапия АтД направлена на коррекцию иммунной фазы аллергической реакции. С этой целью используются иммуномодуляторы — средства, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной

системы. Они назначаются при тяжелом течении АтД, а также при наличии признаков вторичной иммунной недостаточности [59]. При осложненном течении АтД с рецидивирующей пиодермией рекомендуется использование Ликопида или Полиоксидония. При наличии очагов хронической инфекции в носоглотке и при частых респираторных вирусных заболеваниях у больных АтД используются иммуномодуляторы микробного происхождения — Рибомунил, Бронхо-мунал.

При тяжелом течении АтД, торпидном к обычным методам, особенно с высоким уровнем общего IgE (более 1500 кЕ/л), используются эфферентные методы — чаще всего плазмаферез на фоне иммуномодулирующей терапии, а также цитоферез, IgE-ферез. Показано, что только в 10% случаев течение АтД настолько тяжелое, что необходимо системное лечение [60]. При очень тяжелом течении АтД назначают иммуносупрессивные средства — системные кортикостероиды, циклоспорин А (Сандиммун Неорал) короткими курсами [61, 62].

Наружная терапия является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения АтД у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной и дифференцированной, ее следует проводить с учетом патологических изменений кожи на основе рационального использования различных форм топических средств [5, 14, 63]. Целями наружной терапии АтД у детей являются: купирование воспаления и зуда путем назначения противовоспалительных средств; повышение барьерной функции кожи и восстановление ее водно-липидного слоя с использованием питательных и увлажняющих средств (эмолентов); обеспечение правильного ежедневного ухода за кожей путем назначения очищающих и увлажняющих средств [46, 52].

При этом необходимо оценить характер морфологических изменений кожи и выбрать лекарственное средство с учетом механизма действия; правильно подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса; провести фармакологическую пробу с выбранным лекарственным средством с оценкой реакции через 20 мин, 3–6 часов и 12–24 часа [5, 14, 54].

Купирование воспаления и зуда кожи проводят наружными противовоспалительными средствами, содержащими топические глюкокортико-

стероиды (ТГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты (табл. 1). ТГКС являются современным стандартом противовоспалительной терапии, так как действуют на все клетки воспаления. Главными мишенями ТГКС в эпидермисе являются кератиноциты и клетки Лангерганса, экспрессирующие на своей поверхности глюкокортикостероидные (ГКС) рецепторы. ТГКС связываются с цитозольными ГКС-рецепторами с образованием комплекса липофильного гормона и транслокацией его в ядро клетки (геномный эффект). Такая трансактивация приводит к экспрессии генов, запускающих синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и ряда пептидов, что и обуславливает побочные эффекты ТГКС. Внегеномный эффект ТГКС определяется взаимодействием гормон-рецепторного комплекса с ядерным фактором каппа В (NF- κ B) и активирующим протеином AP-1. В результате этого происходит супрессия образования провоспалительных цитокинов, что значительно уменьшает побочные эффекты лечения. Поэтому использование ТГКС с внегеномным механизмом действия при АтД является одним из главных путей повышения эффективности и безопасности терапии ТГКС [14, 46, 60].

Показаниями к назначению ТГКС являются: тяжелое течение и выраженное обострение АтД, отсутствие эффекта от топической нестероидной терапии в течение 3–5 дней. В острый период АтД назначаются ТГКС короткими курсами (5–7 дней), при хроническом течении — по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. Особенностью лечения ТГКС при АтД является их применение на фоне питательных средств для кожи [52]. Однако при длительном, нерациональном применении ТГКС (особенно фторсодержащих с выраженным геномным эффектом) или при неправильной методике их нанесения на кожу возможны побочные эффекты ТГКС — местные: атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, нарушения пигментации, развитие инфекционных осложнений, привыкание, тахифилаксия и системные: угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие синдрома Кушинга [14, 52].

В связи с этим при выборе ТГКС следует учитывать их химическую структуру, механизм действия, скорость всасывания и особенности выведения.

Таблица 1
Противовоспалительные средства для наружной терапии atopического дерматита

Топические ГКС	Средства, не содержащие ГКС
Мометазона фураат (Элоком) Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) Гидрокортизона 17-бутират (Локоид) Аклометазона дипропионат (Афлодерм)	Традиционные: Нафталан Деготь Ихтиол АСД фракция 3 Современные: Ингибиторы кальциневрина — Пимекролимус (Элидел), Такролимус (Протопик)

Таблица 2
Наружные средства для восстановления барьерной функции кожи

Традиционные (индифферентные) средства	Современные средства лечебной косметики
Кремы на основе ланолина — крем Унна Кремы, содержащие растительные масла	Увлажняющий лосьон Сетафил Restoraderm Крем Ксеомоз Крем Атодерм РР Крем Экзомега Крем Трикзера

Нужно учитывать, что у детей высокое отношение поверхности тела к массе тела, которое обуславливает большее поглощение местно применяемых препаратов, особенно в раннем детском возрасте [64].

Для исключения этих эффектов следует применять современные безопасные ТГКС с выраженным противовоспалительным действием и минимальными побочными эффектами. Учитывая, что в последние годы у детей отмечается более тяжелое течение АтД, требующее длительной противовоспалительной терапии, при использовании современных ТГКС необходим взвешенный подход к их назначению и соблюдение следующих принципов применения: не использовать ТГКС (фторсодержащие) у детей в возрасте до 6 мес; ТГКС применять только короткими курсами 5–7 дней или по интермиттирующей методике, на поверхности не более 20% площади кожных покровов; не использовать ТГКС под окклюзионную повязку и на чувствительные участки кожи; при распространенном процессе применять разные методы нанесения ТГКС на кожу (ступенчатый, штриховой, тандем-терапия); не использовать метод разведения [5, 14, 46].

При уменьшения воспаления, при легком и среднетяжелом течении АтД, особенно у детей раннего возраста, наружную терапию следует начинать с современных противовоспалительных средств, не содержащих ТГКС (табл. 2). К ним относятся ингибиторы кальциневрина и средства лечебной дерматологической косметики с противовоспалительным эффектом [14, 63].

Топические ингибиторы кальциневрина включают пимекролимус (1% крем) и такролимус (0,1% и 0,03% мазь) [14, 65]. Пимекролимус — селективный ингибитор синтеза провоспалительных цитокинов, действует на Т-лимфоциты и тучные клетки, но не влияет на образование коллагена и пролиферацию кератиноцитов. По этой причине он не вызывает атрофии кожи даже при длительном применении. Его рекомендуют использовать при первых симптомах АтД, при легком и среднетяжелом течении, на чувствительные участки кожи (лицо, шея), на фоне увлажняющих и питательных средств. Пимекролимус обеспечивает широкую зону контроля АтД и рекомендуется для долгосрочного контроля симптомов АтД путем использования при обострениях для профилактики тяжелого течения АтД.

Такролимус также является ингибитором кальциневрина, угнетает повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и используется при тяжелом и торпидном течении АтД или при отсутствии эффекта лечения ТГКС [5, 65, 66].

Важным и обязательным этапом наружной терапии АтД является восстановление барьерной функции кожи с помощью питательных и увлажняющих средств [14, 46, 67, 68]. Этот этап наружной терапии АтД определяется как корнеотерапия, т.е. лечение, направленное на гидратацию и питание кожи с использованием увлажняющих и питательных средств (эмо-лентов) [52, 63]. Эти средства наносятся на кожу ежедневно, не менее 2 раз в день, как на фоне применения

топических средств, а также (что особенно важно) в период, когда симптомы АтД отсутствуют [14, 63]. К таким питательным средствам относятся традиционные и современные средства лечебной дерматологической косметики (табл. 2). Указанные в табл. 2 традиционные средства создают водонепроницаемую пленку на коже, имеют низкую эффективность, медленное действие, повреждают роговой слой, вызывают сухость и фотосенсибилизацию кожи и поэтому не рекомендуются для детей.

Для чувствительной кожи детей, страдающих АтД, нужны смягчающие и питательные средства без риска формирования аллергической реакции [63, 67]. В этой связи перспективны современные средства лечебной косметики, имеющие в своем составе прецерамиды и жирные кислоты, способствующие восстановлению кожного барьера, широкий спектр которых рекомендуется для постоянного ухода за кожей: питательный лосьон Сетафил Restoraderm, крем Ксемоз, крем Атодерм.

Среди средств дерматологической косметики особый интерес заслуживают средства лаборатории Галдерма — питательный, увлажняющий лосьон Сетафил Restoraderm и крем-гель, специально разработанные для атопичной кожи. Это эмоленты нового поколения и уникального состава (содержат продукты обмена филагрина и прецерамиды), восстанавливают кожный барьер, успокаивают и увлажняют кожу.

Обязательным звеном наружной терапии АтД является правильный ежедневный уход за кожей больных детей — ежедневное очищение кожи с использованием мягкой моющей основы, что уменьшает повреждения эпидермиса и предупреждает обострение болезни. Такой уход повышает эффективность лечения АтД и способствует увеличению продолжительности ремиссии [5, 14].

Важно отметить, что прежняя установка дерматологов, запрещающая купание детей при АтД (особенно при обострении заболевания), является неправильной и устаревшей. Наш опыт показывает, что ежедневное купание активно очищает и гидратирует кожу, обеспечивает лучший доступ лекарственных средств и улучшает функции эпидермиса. При этом лучше пользоваться ванной, чем душем! Для очищения кожи нужно использовать непродолжительные (10 мин) прохладные ванны $t = 36^\circ\text{C}$ (горячие

ванны вызывают обострение) с мягкой моющей основой (рН 5,5), не содержащей щелочи. Мы рекомендуем мыла, гели, муссы, которые специально разработаны для очищения атопической кожи (крем-гель для душа Сетафил Restoraderm, гель Си-Zn+, Липикар Синдет).

Особенно хороший эффект получен нами при использовании такого средства, как крем-гель для душа Сетафил Restoraderm, который обладает уникальными очищающими свойствами, благодаря технология Miracare, бережно и мягко очищает и длительно увлажняет кожу, не нарушая целостность гидролипидного слоя эпидермиса. Он легко смывается, смягчает кожу без пересушивания, не разрушает гидролипидный слой, релипидирует и пролонгированно ее увлажняет.

После ванны нужно только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха, и обязательно в первые минуты нанести увлажняющий крем из средств дерматологической косметики. Именно на этом этапе врач должен сосредоточить внимание больного и родителей ребенка на необходимости адекватной гидратации кожи [63, 69]. Правильный уход за кожей при АтД путем очищения, питания и увлажнения позволяет обеспечить ее защиту, оптимизировать водно-липидный баланс эпидермиса и функциональное состояние кожных покровов, существенно увеличить продолжительность ремиссии и улучшить психосоматическое состояние таких больных.

Таким образом, высокая распространенность АтД в раннем детстве определяет необходимость целостного подхода в организации комплексного лечения и управления течением болезни. При этом патогенетическая терапия АтД и адекватное наружное лечение с применением современных дерматологических технологий и высокой приверженностью к терапии обеспечивают стойкую ремиссию заболевания и предупреждают его рецидивирование, что значительно улучшает качество жизни больных. ■

Литература

1. Eichenfield L. F., Ellis C. N., Mancini A. J., Paller A. S., Simpson E. L. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update // *Semin Cutan Med Surg.* 2012; 31 (3 Suppl): 3–5.
2. Williams H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance // *Vet Dermatol.* 2013; 24 (1): 3–9.

3. Spergel J. M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30 (3): 269–280.
4. Смирнова Г. И. Диагностика и современные методы лечения аллергодерматозов у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2002; 3: 40–44.
5. Смирнова Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита. М.: Прима-Центр, 2006. 132.
6. Harskamp C. T., Armstrong A. W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies // *Semin Cutan Med Surg.* 2013; 32 (3): 132–139.
7. Rahman S., Collins M., Williams C. M., Ma H. L. The pathology and immunology of atopic dermatitis // *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10 (6): 486–496.
8. Hanifin J. M., Lobitz W. C. Newer concepts of atopic dermatitis // *Arch Dermatol.* 1977; 113: 663–670.
9. Ben-Gashir M. A., Seed P. T., Hay R. J. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis // *Br J Dermatol.* 2004; 150: 284–290.
10. Al Robaee A. A., Shahzad M. Impairment quality of life in families of children with atopic dermatitis // *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010; 18 (4): 243–247.
11. Beikert F. C., Langenbruch A. K., Radtke M. A., Kornek T., Purwins S., Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis // *Arch Dermatol Res.* 2014; 306 (3): 279–286.
12. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy.* 2014; 69 (1): 3–16.
13. Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy // *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (3): 330–334.
14. Смирнова Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2013; 6: 53–57.
15. Hon K. L., Wang S. S., Leung T. F. The atopic march: from skin to the airways // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012; 11 (1): 73–77.
16. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis // *Asia Pac Allergy.* 2013; 3 (2): 79–87.
17. Leung D. Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation // *Allergol Int.* 2013; 62 (2): 151–161.
18. Carson C. G. Risk factors for developing atopic dermatitis // *Dan Med J.* 2013; 60 (7): B4687.
19. Гуцин И. С. Эпидермальный барьер и аллергия // *Российский аллергологический журнал.* 2007; 2: 3–16.
20. Bergstrom K. G. Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis // *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 (1): 126–128.
21. Tominaga M., Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch // *Biol Pharm Bull.* 2013; 36 (8): 1241–1247.
22. Eigenmann P. A., Hauser C., Brüggemann M. C. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? // *Rev. Med. Suisse.* 2011; 7 (321): 2453–2456.

23. *Heimall J., Spergel J. M.* Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics // *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8 (2): 189–197.
24. *Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y.* Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327.
25. *Gutowska-Owsiak D., Ogg G. S.* Cytokine regulation of the epidermal barrier // *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (6): 586–598.
26. *Gao P. S., Rafaels N. M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T., Schneider L., Hanifin J. M., Gallo R. L., Gao L., Beaty T. H., Beck L. A., Barnes K. C., Leung D. Y.* Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum // *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (3): 507–513.
27. *McAleer M. A., Irvine A. D.* The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (2): 280–291.
28. *Osawa R., Akiyama M., Shimizu H.* Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders // *Allergol Int.* 2011; 60 (1): 1–9.
29. *Kubo A., Nagao K., Amagai M.* Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J Clin Invest.* 2012; 122 (2): 440–447.
30. *Katta R., Schlichte M.* Diet and Dermatitis: Food Triggers // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014; 7 (3): 30–36.
31. *Illi S., Weber J., Zutavern A., Genuneit J., Schierl R., Strunz-Lehner C., von Mutius E.* Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112 (2): 132–139.
32. *Campbell D. E.* Role of food allergy in childhood atopic dermatitis // *J Paediatr Child Health.* 2012; 48 (12): 1058–1064.
33. *Lim H., Song K., Kim R., Sim J., Park E., Ahn K., Kim J., Han Y.* Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis // *Clin Nutr Res.* 2013; 2 (1): 52–58.
34. *Sicherer S. H., Sampson H. A.* Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (2): 291–307.
35. *Oyoshi M. K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R. S.* Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis // *Adv Immunol.* 2009; 102 (1): 135–226.
36. *Hänel K. H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J. M.* Cytokines and the skin barrier // *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (4): 6720–6745.
37. *Zuniga R., Nguyen T.* Skin conditions: common skin rashes in infants // *FP Essent.* 2013; 407: 31–41.
38. *Wolf R., Wolf D.* Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Clin Dermatol.* 2012; 30 (3): 329–334.
39. *Bieber Th.* Mechanisms of Disease. Atopic Dermatitis // *N Engl J Med.* 2008; 358 (3): 1483–1494.
40. *Wolter S., Price H. N.* Atopic dermatitis // *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61 (2): 241–260.
41. *Park H. Y., Kim C. R., Huh I. S., Jung M. Y., Seo E. Y., Park J. H., Lee D. Y., Yang J. M.* Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis // *Ann Dermatol.* 2013; 25 (4): 410–416.
42. *Kabashima K.* New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity // *J Dermatol Sci.* 2013; S0923–1811 (13)00055–8.
43. *Tamari M., Tanaka S., Hirota T.* Genome-wide association studies of allergic diseases // *Allergol. Int.* 2013; 62 (1): 21–28.
44. *Lee J., Noh G., Lee S., Youn Y., Rhim J.* Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part I: cytokines in atopic dermatitis // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012; 6 (3): 222–247.
45. *Noh G., Lee J.* Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2012; 6 (3): 248–261.
46. *Смирнова Г. И.* Современные технологии диагностики и лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей. М. — Тверь: Альба Плюс, 2006. 156 с.
47. *Macleod A. S., Hemmers S., Garijo O., Chabod M., Mowen K., Witherden D. A., Havran W. L.* Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function // *J Clin Invest.* 2013; 123 (10): 4364–4374.
48. *Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K.* IL-17 and Th17 Cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27 (4): 485–517.
49. *Zeeuwen P. L., Kleerebezem M., Timmerman H. M., Schalkwijk J.* Microbiome and skin diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13 (5): 514–520.
50. *Croxatto A., Prod'homme G., Greub G.* Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology // *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36 (2): 380–407.
51. *Salgado-Pabón W., Case-Cook L. C., Schlievert P. M.* Molecular analysis of staphylococcal superantigens // *Methods Mol Biol.* 2014; 1085: 169–185.
52. *Смирнова Г. И.* Эффективное лечение atopического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2012; 5: 23–30.
53. *Takeuchi Y. L., Christen-Zaech S.* Atopic dermatitis in children: general principles of management // *Rev Med Suisse.* 2013; 9 (380): 712–717.
54. *Tan A. U., Gonzalez M. E.* Management of severe atopic dermatitis in children // *J Drugs Dermatol.* 2012; 11 (10): 1158–1165.
55. *Simons F. E., Simons K. J.* Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // *J Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (6): 1139–1150.
56. *Foolad N., Armstrong A. W.* Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children // *Benef Microbes.* 2014; 5 (2): 151–160.
57. *Novak N., Bieber T., Hoffmann M., Fölster-Holst R., Homey B., Werfel T., Sager A., Zuberbier T.* Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (4): 925–931.
58. *Darsow U.* Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12 (6): 665–669.
59. *Gendelman S. R., Lang D. M.* Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111 (6): 555–561.
60. *Oranje A. P.* Evidence — based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations // *Indian J Dermatol.* 2014; 59 (2): 140–142.
61. *Tsakok T., Flohr C.* Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal // *Br J Dermatol.* 2014; 170 (3): 496–498.
62. *Harskamp C. T., Armstrong A. W.* Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies // *Semin Cutan Med Surg.* 2013; 32 (3): 132–139.
63. *Смирнова Г. И.* Эмолянты в наружной терапии atopического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2011; 4: 37–42.
64. *Fölster-Holst R.* Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 Suppl 3: 5–8.
65. *Huang C., Sheng Y.* Pimecrolimus cream 1% in the management of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis // *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93095. doi: 10.1371/journal.pone.0093095.
66. *Onumah N., Kircik L.* Pimecrolimus cream and Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference // *J Drugs Dermatol.* 2013; 12 (10): 1145–1148.
67. *Kim K. H., Kono T.* Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas // *Int. J. Dermatol.* 2011; 50 (9): 1153–1161.
68. *Simpson E., Dutrone Y.* A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults // *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10 (7): 744–749.
69. *Nolan K., Marmur E.* Moisturizers: reality and the skin benefits // *Dermatol Ther.* 2012; 25 (3): 229–233.
70. *Flohr C., Mann J.* New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis // *Allergy.* 2014; 69 (1): 56–61.

Механизмы развития и пути коррекции антибиотик-ассоциированной диареи

Т. В. Гасилина, кандидат медицинских наук

С. В. Бельмер¹, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Одним из побочных эффектов применения антибиотиков является развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Для профилактики и лечения ААД широко применяются пробиотики, применение которых на фоне антибиотикотерапии снижает риск развития кишечных расстройств и эффективно купирует симптомы ААД.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, дисбактериоз кишечника, пробиотики, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*.

Abstract. Development of antibiotic associated diarrhea (AAD) is one of side effects of antibiotics application. Probiotics are widely used for prophylaxis and treatment of AAD. Application of probiotics with antibiotics reduces risk of bowel disorders and effectively reserves AAD symptoms.

Keywords: antibiotic associated diarrhea, antibiotics, intestinal dysbacteriosis, probiotics, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*.

Широкое применение антибиотиков, эпоха которых началась в середине XX века, принесло не только спасение жизней миллионов людей, исцеление от ранее, казалось бы, некурабельных заболеваний, но также побочные эффекты, которых не избежало ни одно лекарственное средство. Одним из таких нежелательных эффектов применения антибиотиков является развитие диареи различной степени выраженности. Состояние, которое в зарубежной литературе обозначается как антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), обусловлено широким спектром причин, однако во многих случаях оно опосредовано через изменение состояния кишечного микробиоценоза. В связи с этим существующий в отечественной литературе термин «антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника» может рассматриваться практически как синоним ААД.

Развитие ААД может быть опосредовано прямым нарушением кишечного микробиоценоза и его неспецифическими последствиями, включая изменение спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), нарушение микробного метаболизма

углеводов и желчных кислот. Крайним последствием ассоциированного с приемом антибиотиков дисбактериоза является развитие антибиотик-ассоциированного колита, а наиболее тяжелым — развитие псевдомембранозного колита (ПМК), связанного с активацией *Clostridium difficile*. Описана также активация и других микроорганизмов с появлением соответствующей симптоматики: *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp. и *Salmonella* spp. [1].

Эффекты со стороны антибиотиков на кишечную микрофлору дополняются прокинетическими механизмами, характерными для некоторых препаратов рассматриваемой группы. Так, эритромицин оказывает прямое действие на рецепторы мотилина, стимулируя моторику ЖКТ [2]. Наиболее выражен эффект эритромицина в отношении верхних отделов ЖКТ, в частности, наблюдается ускорение опорожнения желудка, однако развитие и диареи также описано [3]. Клавулановая кислота также стимулирует кишечную моторику. Этот эффект проявляется при приеме амоксициллина/клавуланата. Также известно прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника при применении тетрациклина и неомицина [4].

И все же в большинстве случаев развитие ААД связано с измене-

нием кишечной микробиоты, наиболее тяжелым из которых является *C. difficile*-ассоциированный ПМК.

На долю токсигенных штаммов *C. difficile* как причины ААД приходится всего 10–20% случаев [5, 6]. При этом *C. difficile* выявляется примерно у 5% здоровых взрослых лиц [7, 8], а также у 2–65% новорожденных [9, 10], несмотря на отсутствие клинической симптоматики в подавляющем большинстве случаев. Аминопенициллины, цефалоспорины, клиндамицин нарушают состав кишечной микрофлоры, создавая благоприятные условия для активности *C. difficile* [9, 11].

Повреждающее действие *C. difficile* обусловлено энтеротоксином (токсин А) и цитотоксином (токсин В), вызывающими воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника. Токсины *C. difficile* оказывают многоплановое действие. Прямые эффекты на энтероциты определяются взаимодействием с соответствующими рецепторами, что приводит к дезагрегации внутриклеточного F-актина и нарушению состояния плотных контактов между энтероцитами, определяющими проницаемость эпителиального барьера. Следствием перечисленных изменений и является развитие диареи.

Ряд эффектов токсины *C. difficile* оказывают на уровне lamina propria,

¹ Контактная информация: belmersv@mail.ru

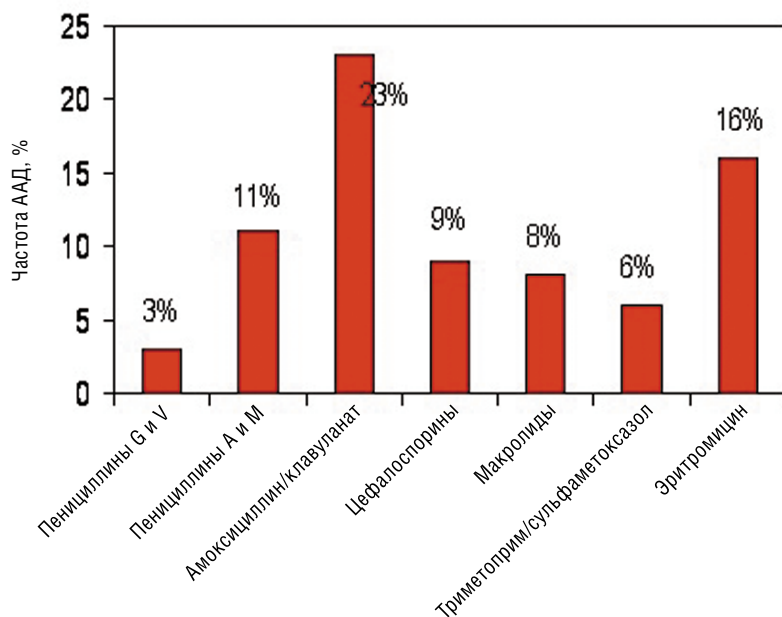


Рис. Частота развития ААД при применении различных антибиотиков (по материалам D. Turke и соавт. [20])

способствуя высвобождению цитокинов, активации тучных клеток, афферентных нейронов, экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов и привлечению в очаг патологического процесса нейтрофилов с развитием воспаления [12].

Однако в подавляющем большинстве случаев ААД нарушение состава микрофлоры носит неспецифический характер, приводя к нарушению ее метаболических и защитных функций, в частности, в связи с нарушением синтеза КЖК. В экспериментальных работах было показано, в частности, что клиндамицин вызывает снижение активности *Clostridium* и *Bacteroides* spp., активно участвующих в синтезе КЖК, сопровождающемся нарушением продукции масляной кислоты [13]. Аналогичный эффект был показан и для ампициллина и метронидазола [14, 15]. Нарушение состава микрофлоры толстой кишки под воздействием антибиотиков может привести и к нарушению метаболизма углеводов [16, 17] с развитием классической осмотической диареи.

Согласно существующему определению под ААД понимают 2 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии (через 2 дня от ее начала) и вплоть до 2 месяцев после отмены антибиотиков [18].

Другими словами, ААД — комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, развившихся вследствие применения антибиотиков.

По данным различных авторов частота развития ААД составляет 6–80% среди пациентов, получавших терапию антибиотиками [19]. По данным D. Turke и соавт. она наблюдается у 11% среди детей, получающих антибактериальную терапию. Причем у 2/3 из них она развивается во время терапии, а у 1/3 — в течение недели после завершения. Манифестация наблюдается в среднем на $5,3 \pm 3,5$ дня при средней продолжительности — 4 ± 3 дня. По наблюдениям автора в подавляющем большинстве случаев наблюдается нетяжелое течение, как правило, даже не требующее госпитализации [20].

По данным J. A. Vanderhoof и соавт. чаще всего развитие ААД связано с приемом амоксициллина/клавуланата, эритромицина и других макролидов, цефалоспоринов и пенициллинов [21] (рис.). Причем риск развития ААД при парентеральном введении аналогичен таковому при пероральном. Особой группой риска являются дети в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. Так, относительный риск диареи при приеме амоксициллина/клавуланата состав-

ляет 2,43 (1,4–4,21), но для детей младше 2 лет он увеличивается до 3,5 (1,89–6,46) [22].

В основном неспецифическое воздействие на кишечную микрофлору оказывают т. н. «старые пенициллины». Так, ампициллин подавляет рост аэробной и анаэробной микрофлоры, в то время как амоксициллин минимально подавляет флору, но способствует увеличению популяции *Enterobacteriaceae* spp. Следует отметить, что большинство современных пенициллинов не способствуют размножению грибов и *C. difficile*.

Пероральные цефалоспорины цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен способствуют росту *Enterobacteriaceae* spp., а цефаклор и цефрадин — практически не влияют на кишечную микрофлору. Цефиксим вызывает снижение численности анаэробных микроорганизмов. Однако большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*.

Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени — энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуют росту *C. difficile*.

Факторами риска развития ААД являются [18, 20, 23, 24]:

- возраст (младше 6 лет и старше 65 лет);
- сопутствующие болезни, в первую очередь заболевания органов пищеварения, оперативные вмешательства, противоязвенная терапия;
- пребывание в отделении интенсивной терапии;
- иммунодефицитные состояния;
- длительная госпитализация;
- длительный курс антибиотиков (более 3 дней, особенно более 20 дней);
- большое число назначенных антибиотиков.

Клинические проявления ААД варьируют в широких пределах от минимальных до тяжелых жизнеугрожающих. Типичным является послабление стула, возникающее в течение нескольких дней от начала приема антибиотиков без патологических примесей, нередко купирующееся самостоятельно в течение 3–4 дней. Возможны схваткообразные боли в животе. Заболевание обычно протекает без признаков интоксикации, лихорадки, лейкоцитоза.

Тяжелое течение с развитием колита, особенно ПМК, связанного с активацией *C. difficile*, характеризуется яркой клинической картиной, учащением стула до 10–20 раз в сутки, выраженной интоксикацией, лихорадкой, дегидратацией, абдоминальным болевым синдромом, лейкоцитозом. Этот вариант развития ААД может закончиться летально при отсутствии немедленной интенсивной терапии.

Профилактика и коррекция ААД в первую очередь связаны с применением пробиотиков. Доказано, что применение пробиотиков одновременно с антибактериальными средствами у детей снижает риск развития ААД примерно на 28% [25–27]. При легких формах ААД пробиотики составляют основу проводимой терапии.

Лечение ПМК требует проведения широкого комплекса мероприятий, включая дезинтоксикацию и восстановление водно-электролитного баланса, обязательным является применение антибактериальных препаратов, метронидазола (per os 400 мг 3 раза в день) или ванкомицина (125 мг 4 раза в день) до исчезновения симптомов [28]. Но и в этом случае назначение пробиотиков значительно повышает эффективность терапии, что было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях и метаанализах [29].

Примером эффективного пробиотического средства может быть препарат РиоФлора, выпускающийся в двух вариантах. Так, в состав РиоФлора Иммуно Нео входит комплекс микроорганизмов, обладающий положительным действием на иммунную систему: *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*.

Для профилактики и лечения ААД был разработан РиоФлора Баланс Нео, в состав которого входят *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*.

Важно, что в состав РиоФлора входят штаммы микроорганизмов с доказанной пробиотической активностью. Они устойчивы к воздействию соляной кислоты и желчи и обладают высокой адгезивной способностью

к стенке кишечника. Штаммы в РиоФлоре подавляют рост патогенных микроорганизмов и грибов. Комплекс микроорганизмов, входящий в состав РиоФлора, модулирует иммунный ответ, выработку иммуноглобулинов и цитокинов. Все штаммы в пробиотиках РиоФлора имеют статус QPS (Qualified Presumption of Safety).

Убедительно доказано, что многокомпонентные пробиотики, по сравнению с монокомпонентными, обеспечивают более высокую эффективность и оказывают положительный эффект при более широком спектре заболеваний и состояний [30].

Показана сахаролитическая активность включенных в РиоФлора штаммов, высокий уровень продукции КЖК, закисляющий эффект, антагонистическая активность в отношении протеолитической флоры, способность метаболизировать ксенобиотики, разрушать бактериальную β -глюкуронидазу, ферменты, вовлеченные в процессы карциногенеза, и многие токсины.

Применение препарата РиоФлора Баланс Нео на фоне антибиотикотерапии снижает риск развития кишечных расстройств на трех уровнях:

- 1) тормозит размножение патогенных бактерий;
- 2) нормализует баланс микрофлоры кишечника;
- 3) активизирует иммунитет, увеличивает уровень иммуноглобулинов, в частности секреторного IgA в сыворотке крови.

Применение РиоФлора Баланс Нео оказывает широкий спектр положительных эффектов на организм человека, включая нормализацию состава микрофлоры кишечника, улучшение его функционального состояния при нарушениях стула, снижение риска развития ААД, нормализацию процессов пищеварения, а также повышение естественной защиты организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды [31].

С целью терапии ААД препарат РиоФлора Баланс Нео рекомендуется назначать по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 14 дней, с целью профилактики рецидива диареи — до 1 мес. Препарат разрешен к применению у взрослых и детей старше 3 лет.

Эффективность препарата РиоФлора доказана в многочисленных зарубеж-

ных отечественных исследованиях [32].

В работе И.А. Ли и соавт. было показано положительное влияние РиоФлора Баланс Нео на метаболическую активность кишечной микрофлоры у взрослых пациентов. Так, если средний исходный уровень КЖК в стуле у обследованных больных составлял $7,7 \pm 4,4$ мкг/г (при этом у 62,5% пациентов метаболическая активность была снижена), то прием пробиотика РиоФлора Баланс Нео привел к устойчивому росту метаболической активности микрофлоры кишечника, а средний общий уровень КЖК достиг $10,9 \pm 4,8$ мкг/г (число больных со сниженной метаболической активностью микрофлоры уменьшилось до 50%). При этом прием пробиотика РиоФлора Баланс Нео приводил к достоверному увеличению доли масляной кислоты в общем содержании КЖК с 13,3% до 20,9% ($p < 0,05$). Данное наблюдение имеет принципиально важное значение, т.к. при ААД происходит угнетение синтеза масляной кислоты в кишечнике, а его активация модулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз эпителиальных клеток толстой кишки [33].

Доказано, что пробиотик РиоФлора Баланс Нео снижает риск развития ААД, инициирует восстановление кишечного микробиоценоза и других физиологических процессов после повреждения слизистой оболочки толстой кишки, улучшает пищеварение и тем самым влияет на параметры физического развития [34]. В своей работе С.М. Конинг и соавт. провели изучение кишечного микробиоценоза 40 больных, получавших амоксициллин по поводу инфекции респираторного тракта с пробиотиком или плацебо, и показали высокую эффективность многокомпонентных пробиотиков для профилактики ААД [35].

По данным С.М. Захаренко в исследовании, в которое вошли больные, получавшие 5–7-дневные курсы амоксициллина или кларитромицина по поводу бактериальных тонзиллитов и фарингитов одновременно с препаратом РиоФлора Баланс Нео в течение 7–10 дней, доля пациентов с нормальной микрофлорой кишечника возрастала, а частота возникновения ААД снижалась, по сравнению с терапией без пробиотика [36].

РиоФлора

Инновационные пробиотики
со специальными показаниями

Разрешено к применению у детей с 3-х лет



8
пробиотических
штаммов¹

РиоФлора Баланс Нео – естественный способ восстановить нормальный состав микрофлоры кишечника, в том числе и при приеме антибиотиков



9
пробиотических
штаммов²

Способствует укреплению иммунитета,
в том числе и в период простуд

Мультиштаммовые пробиотики РиоФлора специально разработаны для направленного действия на трех уровнях:

- просвет кишечника
- слизистая кишечника
- общий иммунитет

¹ Листок вкладыш РиоФлора Баланс Нео

² Листок вкладыш РиоФлора Иммуно Нео

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: www.rioflora.ru

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Т.: +7 495 933-55-11; Ф.: +7 495 502-16-25; www.takeda.com.ru

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит.

Свидетельство о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.779911.003.E.0108 20.06.12 от 29.06.2012 г.; РиоФлора Иммуно Нео № RU.779911.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА

В ранее проведенных зарубежных исследованиях доказана и высокая безопасность препарата РиоФлора [34, 37, 38].

Таким образом, ААД представляет собой серьезную проблему современной медицины, решение которой лежит в рациональном применении антибактериальных средств и разработке новых безопасных в этом отношении антибиотиков. Избежать его развития в большинстве случаев можно применением параллельно с антибиотиками пробиотиков с доказанной эффективностью. Применение пробиотических препаратов является также основой лечения уже развившейся ААД. ■

Литература

- Christoph Högenauer, Heinz F. Hammer, Krejs G. J., Reisinger E. C. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea // *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27: 702–710.
- Peeters T. L., Matthijs G., Depoortere I., Cachet T., Hoogmartens J., Vantrappen G. Erythromycin is a motilin receptor agonist // *Am J Physiol*. 1989; 257: G470–474.
- Charles F., Phillips S. F., Camilleri M., Thomforde G. M. Rapid gastric emptying in patients with functional diarrhea // *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 323–328.
- Krejs G. J., Reisinger E. C. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea // *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 27: 702–710.
- Katz D. A., Lynch M. E., Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea // *Am J Med*. 1996; 100: 487–495.
- Kelly C. P., Pothoulakis C., LaMont J. T. *Clostridium difficile* colitis // *N Engl J Med*. 1994; 330: 257–762.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* — associated diarrhea and colitis // *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 739–750.
- McFarland L. V., Mulligan M. E., Kwok R. Y., Stamm W. E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection // *N Engl J Med*. 1989; 320: 204–210.
- Yamamoto-Osaki T., Kamiya S., Sawamura S., Kai M., Ozawa A. Growth inhibition of *Clostridium difficile* by intestinal flora of infant faeces in continuous flow culture // *J Med Microbiol*. 1994; 40: 179–187.
- Larson H. E., Barclay F. E., Honour P., Hill I. D. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants // *J Infect Dis*. 1982; 146: 727–733.
- Bartlett J. G. Management of *Clostridium difficile* infection and other antibiotic-associated diarrhoeas // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8: 1054–1061.
- Thomas Lamont J. Theodore E. Woodward award. How bacterial enterotoxins work: insights from in vivo studies // *Transactions Of The American Clinical And Climatological Association*. 2002; 113: 167–181.
- Edwards C. A., Duerden B. I., Read N. W. Effect of clindamycin on the ability of colonic bacteria to ferment carbohydrate // *Gut*. 1986; 27: 411–417.
- Kurpad A. V., Shetty P. S. Effects of antimicrobial therapy on faecal bulking // *Gut*. 1986; 27: 55–588.
- Björneklett A., Midtvedt T. Influence of three antimicrobial agents — penicillin, metronidazole and doxycycline — on the intestinal microflora of healthy humans // *Scand J Gastroenterol*. 1981; 16: 473–480.
- Roediger W. E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21:793–798.
- Roediger W. E. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy deficiency disease? // *Lancet*. 1980; 2: 712–715.
- Wiström J., Norrby S. R., Myhre E. B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 43–50.
- Seema Alam, Mudasar Mushtaq. Antibiotic Associated Diarrhea in Children // *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 491–496.
- Turke D., Bernet J. P., Marx J., Kemp H., Giard P., Welbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 22–26.
- Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J Pediatr* 1999; 135: 564–568.
- Kramer M. S., Hutchinson T. A., Naimark L., Contardi R., Flegel K. M., Leduc D. G. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients // *Pediatrics*. 1985; 76: 365–370.
- Bignardi G. E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection // *J Hosp Infect*. 1998; 40: 1–15.
- Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // *ПМЖ*. 2004; 12 (3): 148–151.
- Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr*. 2006; 149 (3): 367–372.
- Kale-Pradhan P. B., Jassal H. K., Wilhelm S. M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (2): 119–126.
- Johnston B. C., Supina A. L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *CMAJ*. 2006; 175 (4): 377–383.
- Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment // *BMJ*. 2005; 331: 498–501.
- Aloysius L. D'Souza, Chakravarthi Rajkumar, Jonathan Cooke, Christopher J. Bulpitt. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: metaanalysis // *BMJ*. 2002; vol. 324, 8 June, 324: 1361.
- Timmerman H. M., Koning C. J. M., Mulder L., Rombouts F. M., Beynen A. C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics // *International Journal of Food Microbiology*. 2004; 96: 219–233.
- Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея — новая проблема цивилизации // *Consilium Medicum*. 2012; 14 (8): 3–7.
- Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д. Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция // *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 41: 4–8.
- Ли Н. А., Сильвестрова С. Ю., Трейман Е. В., Дроздов В. Н. Влияние пробиотика РиоФлора Баланс Нео на метаболическую активность микрофлоры кишечника // *Архив внутренней медицины*. 2013; 4 (12): 61–67.
- Timmerman H. M., Koning C. J. M., Mulder L., Rombouts F. M., Beynen A. C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy // *Int J Food Microbiol*. 2004; 96: 219–233.
- Koning C. J. M., Jonkers Daisy M. A. E., Stobberingh E. E. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin // *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1–12.
- Захаренко С. М. Инновационные подходы к лечению кислотозависимых заболеваний // *Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология*. 2013; 17 (2): 32–38.
- Mulder L. A multispecies probiotic food supplement (Ecologic 825) for IBD // *NUTRAfoods*. 2008; 7: 89–91.
- Steyer G. E. Multispezies-Probiotika der dritten Generation für zeitgemäße Therapien. Chirurgenkongress // *Universum. Innere Medizin*. 2009; 5: 117.

Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации

Н. Н. Мурашкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Резюме. В статье приводятся современные сведения о формировании барьерных свойств эпидермальных структур кожи. Раскрываются патогенетические особенности нарушений барьерных свойств кожи при воспалительных и десквамативных дерматозах в детском возрасте.

Ключевые слова: эпидермис, липиды рогового слоя, эпидермальный барьер, атопический дерматит, ихтиоз, дети.

Abstract. Current article describes up-to-date information about barrier properties forming in epidermal structures of the skin. Description of pathogenetic qualities of disturbance in skin barrier properties during inflammatory and desquamative dermatoses in children is given.

Keywords: epidermis, lipids of a corneous layer, epidermal barrier, atopic dermatitis, ichthyosis, children.

Кожа человека выполняет множество жизненно важных функций. Это основной орган, осуществляющий контакт с внешней средой, обеспечивающий барьер, что позволяет организму сохранять гомеостаз и предотвратить обезвоживание. Существенную роль в формировании барьерных свойств кожи играет эпидермальный барьер — это собирательное понятие, характеризующее роговой слой, его состояние и происходящие в нем процессы кератинизации, синтез высокоспециализированных межклеточных липидов, образование натурального увлажняющего фактора, десквамацию [1]. Осуществление барьерных функций кожи в целом обеспечивается посредством многочисленных кооперативных взаимодействий различных структур эпидермиса, дермы, клеток местного иммунологического надзора, экскреторной функцией сальных и потовых желез и т. д. [2].

Особое патогенетическое значение имеет понимание дермальных изменений, происходящих в эпидермисе пациентов, страдающих дерматозами, в основе которых лежат воспалительные и десквамативные процессы, происходящие в эпидермисе.

В еще большей степени это касается детей первых лет жизни, имеющих ряд анатомо-конституциональных особенностей строения кожи, обуславливающих незрелость эпидермальных и дермальных барьерных структур. Среди них: нежный и рыхлый эпидермис, тонкая базальная мембрана, нейтральная или слабощелочная pH, повышенная проницаемость эндотелия сосудов, высокая резорбционная способность жирорастворимых веществ и ряд других.

Как упоминалось выше, одно из ведущих мест среди защитных барьеров эпидермиса в настоящее время отводят роговому слою. Ранее считалось, что роговой слой это отмершие участки кожи с аморфной массой кератиновых нитей, исследования последних лет показали, что это живая, динамичная и очень активная ткань с выраженным

метаболизмом липидов в межкратинициарном матриксе, таких как церамиды, гликосилкерамиды, свободные сфингоидные основания, холестерол и его сульфаты, жирные кислоты, фосфолипиды, некоторые другие, а также упорядоченной структурой и движением кератиноцитов [3–5]. Известно, что процессы естественной кератинизации в эпителиальных клетках обеспечиваются белком филаггрином, осуществляющим агрегацию филаментов — компонентов цитоскелета. В результате этого процесса формируются постклеточные белковые структуры, в которых отсутствуют органеллы — корнеоциты. «Мертвыми» эти клетки считают потому, что они не синтезируют белки и не реагируют на влияния различных сигнальных молекул [2].

Двойные ковалентные связи жирных кислот прочно, подобно «цементу», скрепляют липидные пласты между собой и с роговыми «кирпичиками» корнеоцитов, образуя подобие кирпичной кладки, тем самым обеспечивается механическая прочность рогового слоя. Важно отметить также тот факт, что высокоспециализированные липиды рогового

слоя образуют биполярную прослойку между кератиноцитами таким образом, что более полярная гидрофильная фаза располагается между двумя кристаллическими, наподобие «сэндвича» по А. Rawlings, 2003 [2].

Указанная структура позволяет препятствовать трансэпидермальной потере воды, проникновению через кожу водорастворимых веществ и обеспечивает целостность кожи.

В обеспечении надежности эпидермального барьера также важное значение имеет наличие на его поверхности водно-липидной мантии Маркионины, являющейся смесью кожного сала, секрета эккринных потовых желез и керамидов рогового слоя [3, 6]. Эмульгирование кожного сала происходит благодаря гидрофильным высокомолекулярным спиртам и холестеролу, входящему в его состав. При этом на поверхности кожного покрова создается слабокислый pH (4,5–5,5). Благодаря такому составу данная водно-липидная эмульсионная пленка выполняет ряд уникальных функций:

- поддержание нормальной эластичности кожи, препятствие ее пересушиванию;
- поддержание постоянной температуры тела (за счет изменений ее физического состава);
- нейтрализация щелочей органическими жирными кислотами, поддержание постоянного слабокислого pH;
- подавление размножения микроорганизмов благодаря свободным низшим жирным кислотам кожного сала;
- один из путей экскреции продуктов метаболизма, лекарственных и токсических веществ.

Таким образом, сложная динамическая система межклеточных взаимодействий и межкератиноцитарного обмена липидов создает стойкий, малопроницаемый эпидермальный барьер, надежно защищающий от воздействия факторов внешней среды, а также предотвращающий от трансэпидермальной потери влаги.

Одним из частых клинических проявлений многих кожных болезней, например, таких как ихтиоз, кератодермии, атопический дерматит, экзема, псориаз, хейлит, болезнь Дарье, болезнь Девержи и др., является сухость кожи вследствие изменения соотношения и содержания липидов [4].

Сухая кожа — это истонченная кожа с шелушением и/или мелкими

трещинами и субъективным ощущением стягивания. Причиной сухости, как правило, являются дегидратация рогового слоя и нарушения кератинизации, свидетельствующие о нарушении барьерной функции кожи. В некоторых случаях нарушение проницаемости является первичным патогенетическим звеном, влекущим за собой комплекс патологических изменений, в других случаях нарушение барьерной функции рогового слоя ухудшает течение уже существующих заболеваний [6]. В последнее время все большее число исследователей доказывают, что во многих случаях в развитии воспаления и гиперплазии эпидермиса существенную роль играют цитокины, вырабатываемые самими кератиноцитами при повреждении эпидермального барьера. Установлено, что сразу после повреждения рогового слоя повышается концентрация интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), фактора некроза опухоли α , которые действуют по сигнальному механизму: каждая сигнальная молекула способна стимулировать выработку других сигнальных молекул с различными функциями, которые в свою очередь побуждают клетки к секреции новых биологически активных веществ [6, 7].

При повреждении рогового слоя в эпидермисе развивается ответная реакция, направленная на восстановление его липидных структур. Если восстановление происходит недостаточно быстро, то клетки эпидермиса подвергаются массивной атаке со стороны микроорганизмов и токсинов, в процессе которой поврежденные кератиноциты начинают секретировать цитокины, запускающие воспалительную реакцию. Воспаление всегда сопровождается продукцией свободных радикалов, что приводит к дальнейшему повреждению клеток эпидермиса, которые уже не могут обеспечить полное восстановление липидного барьера, поэтому эпидермис постепенно обезвоживается. Кожа становится сухой, шелушащейся и воспаленной.

Наиболее распространенным заболеванием кожи в детской дерматологической практике является атопический дерматит [8]. Нарушения барьерных свойств кожи при этом дерматозе связаны со сложными и многогранными процессами, протекающими в эпидермисе. Так, в роговом слое отмечается снижение уровня свободных

керамидов, в частности С1-линолеата, который играет важную роль в формировании билипидного слоя и которому принадлежит особо важная роль в защитном механизме при повторном раздражении. Именно с его недостатком связывают предрасположенность кожи к экзематозным реакциям под воздействием различных раздражителей. Отмечается повышение активности фермента сфингомиелиназы, свободных жирных кислот, сфингозина, фосфатидилхолина, на которые в значительной степени влияют pH и осмотическое давление [2, 6]. Все это в значительной степени изменяет нормальную регуляцию метаболизма липидов, гидролитическую деградацию корнеодесмосом при терминальном разъединении роговых клеток и высвобождение кератиноцитами ИЛ-1 α , активирующего ответ эпидермиса на внешние раздражители. Кроме того, имеются данные о дефиците филаггрина у пациентов, страдающих атопическим дерматитом. В процессе деградации этого белка образуется натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor, NMF): высвобождающиеся аминокислоты, которые в норме создают высокое осмотическое давление в клетке, осуществляют приток воды в корнециты по градиенту концентраций, делая роговые чешуйки упругими. В свою очередь, обезвоживание эпидермиса стимулирует выброс провоспалительных цитокинов, способствуя формированию кожных патологических реакций [4, 7].

Указанные изменения приводят к формированию атопического ксероза, снижению барьерных функций кожи, проявляющемуся агрессией различных микробных агентов, играющих важную роль в хронизации воспаления, носящего атопический или неатопический характер. Сегодня общеизвестным является тот факт, что практически в 100% случаев кожный покров больных атопическим дерматитом колонизирован штаммами золотистого стафилококка, он высевается как с пораженных, так и с непораженных участков кожи. При этом клинические признаки инфекционного процесса на коже нередко отсутствуют [8, 9].

Колонизация золотистого стафилококка возможна вследствие наличия на клеточной стенке бактерий — рецепторов-адгезинов к ламинину и фибронектину эпидермиса, формирования фолликулярных структур

Бепантен® КРЕМ

**Быстрое
заживление,
интенсивный уход**

**Бепантен® КРЕМ оказывает
выраженный увлажняющий и
восстанавливающий
эффект при уходе за сухой
кожей, склонной к дерматозам
различного генеза.*
Не содержит красителей,
отдушек, консервантов.**

Крем для наружного применения. В 1 г содержится: декспантенол 50 мг. Вспомогательные вещества: DL-пантолактон, феноксиэтанол, амфизол К, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, изопропилмиристат, пропиленгликоль, вода очищенная. Показания: при нарушении целостности кожных покровов: заживление ожогов (в т. ч. солнечных), мелких повреждений кожи (ссадины, порезы, трещины); профилактика и лечение сухости кожи, в т. ч. и как следствие дерматитов различного генеза, а также ежедневный уход за участками кожных покровов, подверженных наибольшему воздействию внешних факторов (лицо, руки); для ухода за молочной железой в период лактации (трещины и покраснения сосков молочной железы); для ухода за грудными детьми и младенцами (опрелость, пеленочный дерматит). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Побочные действия: аллергические реакции возможны в крайне редких случаях. Полная информация: см. инструкцию по препарату. Рег. уд.: П № 013984/02 от 20.06.2008. Производитель: «ГП Гренцах Продукционс ГмбХ», Германия.

* Из инструкции к препарату.

Бепантен. С любовью к коже.

www.bepanthen.ru

www.babyzabota.ru



ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.
www.bayer.ru

реклама

100 г

30 г



П N013984/02 от 20.06.2008



между клетками золотистого стафилококка и корнеоцитами, что приводит к формированию бактериальной биопленки, участвующей в адгезии стафилококка [10]. Также колонизация стафилококка возможна вследствие снижения экспрессии факторов врожденного иммунитета в коже, в частности антимикробных пептидов — дефензинов и кателицидина.

Кроме стафилококка, при атопическом дерматите выселяются и другие микроорганизмы, среди которых наиболее часто встречается стрептококк. Зачастую в очагах поражения обнаруживается микст-инфекция.

Нарушения барьерных свойств кожи также наблюдаются и у пациентов с псориазом. Эти изменения происходят вследствие снижения концентрации свободных и связанных керамидов: C3b, C5 и керамидов В соответственно. Вместе с тем отмечается снижение уровня экспрессии свободных керамидов — C2, C3a и C4; кислот — гидроксикислот, жирных кислот (олеатов и линолеатов, ковалентно связанных с корнеоцитами). Совокупность указанных трансформаций приводит к изменению сцепления корнеоцитов и нарушениям десквамации.

Особенностями нарушений барьерных свойств кожи при ихтиозе являются снижения уровней свободных керамидов: C3b, C5 и уровня сфингозина, на фоне повышенной концентрации свободных керамидов — C2, C3a и C4. Результатом этих процессов является формирование ретенционного гиперкератоза [3].

Кроме того, нарушения эпидермального барьера у детей, страдающих воспалительными дерматозами, вызывают многочисленные внешние воздействия, приводящие к повреждению, в том числе этому способствуют расчесы, травмы, различные аллергены и irritants, вторичная инфекция, а зачастую и неправильный уход за кожей [1, 4]. Нарушают, в известной степени, барьерные свойства кожи и беспорядочное использование больными наружных лечебных и косметических средств. В особенности это касается так часто применяемых глюкокортикостероидных лекарственных препаратов, которые вызывают изменения липидного барьера кожи.

Целью наружной терапии воспалительных и десквамативных дерматозов и состояний кожи в детском возрасте являются купирование воспаления

и зуда путем назначения противовоспалительных средств, восстановление водно-липидного слоя и повышение барьерной функции кожи посредством использования смягчающих питательных средств. Важен также и последующий адекватный уход за кожей путем назначения очищающих и увлажняющих средств, позволяющих адекватно реабилитировать пациентов и пролонгировать ремиссию [11].

Для проведения рациональной наружной терапии необходимо оценивать характер и локализацию морфологических изменений кожи, выбрать лекарственное средство, учитывая механизмы его действия, подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса, выраженности клинической симптоматики нарушений барьерных свойств кожи.

В качестве современных средств увлажнения кожи используют различные лечебные косметические формы. Одни из них — средства непосредственного увлажнения — хумиктанты. В их основе натуральные увлажняющие факторы (пирролидонкарболовая кислота, мочевины, производные молочной кислоты), липосомы, полиолы, полисахариды, макромолекулы (хондроитинсульфаты, полисахариды, коллаген, эластин, др.). Средства, препятствующие потере воды, в состав которых входят вещества, образующие пленку, — воски, вазелин, парафин, пергидрооксид, ланолин, многоатомные спирты, жирные кислоты, триглицериды, силиконы; либо препараты с кератолитическим действием [2].

Особое внимание в детской дерматологической практике отводится средствам на основе декспантенола, который в клетках кожи быстро превращается в пантотеновую кислоту, являющуюся составной частью коэнзима А и играет важную роль как в формировании, так и в заживлении поврежденного кожного покрова; стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм. Этим требованиям отвечает, например, крем Бепантен, являющийся важной составляющей комплексной наружной терапии ряда воспалительных и десквамативных заболеваний кожи с хроническим течением в детском возрасте. Вместе с тем фармакологические свойства препаратов для наружного лечения на основе декспантенола важны не только как лечебные, но и как профилактические

средства, например, при пеленочном дерматите. Декспантенол в виде мази Бепантен формирует защитный барьер против внешних раздражителей (моча, фекалии), а мазевая основа Бепантена, представленная ланолином и мягким белым парафином, предотвращает трансэпидермальную потерю воды [12].

Особенностью современных тенденций создания средств лечебной косметики является комбинация биосовместимых увлажнителей и пленкообразующих веществ, многие из них в своем составе содержат микроэлементы. Тем самым достигается наибольшая эффективность увлажнения и дополнительная модификация действия посредством включения тех или иных микроэлементов [13].

Тем не менее, если обратиться к динамике восстановления кожи, будет видно, что эффективное восстановление барьерной функции кожи наблюдается лишь при использовании смеси трех ключевых липидов (керамидов, холестерина и жирных кислот), взятых в эквимолярном соотношении [6].

Среди аллергологов, педиатров и дерматологов остро дискутируется вопрос о частоте использования воды для очищения как пораженной, так и здоровой кожи [2, 4, 8, 11]. В исследованиях С. Chiang и L. E. Eichenfield (2009) было продемонстрировано уменьшение гидратации рогового слоя у пациентов, страдающих атопическим дерматитом [2, 14]. Мытье кожи водой без последующего нанесения увлажняющих средств резко снижало параметры ее увлажненности, вместе с тем увлажнение без предшествующего очищения с помощью воды существенно увеличивало содержание воды в роговом слое [2, 14, 15].

Также установлено, что скорость восстановления структур кожи, обеспечивающих барьерную функцию, значительно замедляется при наложении окклюзионной повязки на область повреждения. Дело в том, что репаративные процессы инициируются при увеличении трансэпидермальной потери воды. При снижении скорости трансэпидермальной потери воды выработка высокоспециализированных липидов рогового слоя тормозится [2, 15]. Этот факт следует учитывать, например, при выборе памперса при пеленочном дерматите или при выборе повязок в процессе лечения травматических поражений или после хирургических манипуляций.

Несмотря на все косметологические инновации последних лет, важно помнить, что не все кремы, состоящие из вышеуказанных ингредиентов современной фармакосметологии, могут одинаково применяться и хорошо переноситься всеми пациентами. Так, соотношение одних и тех же ингредиентов для пациентов детского возраста, назначенных в прогрессирующую стадию псориаза, может привести к ухудшению течения кожного патологического процесса, а примененного в стационарную стадию — к улучшению и ускорить разрешение поражений кожи. Аналогично назначение врачом эмоленов должно учитывать состояние кожного покрова у детей в различные стадии и возрастные фазы течения атопического дерматита, важно также учитывать и анатомическую область поражений при назначении того или иного средства.

Адекватное использование местного лечения с применением современных дерматологических технологий имеет высокую безопасность, обеспечивает стойкую ремиссию заболеваний, предупреждает их рецидивирование и значительно улучшает качество жизни маленьких пациентов и членов их семей. ■

Литература

1. Аравийская Е. Р., Е. В. Соколовский, Соколов Г. Н. и соавт. Эритема лица, особенности диагностики и ухода за кожей // Клиническая дерматология и венерология. 2003. № 3. С. 69–73.
2. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Барьерные свойства кожи и базовый уход: инновации в теории и практике // Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 6; 135–139.
3. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни. Рук-во для врачей в 4-х т. Т. 3. М.: Медицина. 1995. С. 239–292.
4. Суворова К. Н., Тогоева Л. Т., Гришко Т. Н. и соавт. Корнеотерапия при воспалительных и десквамативных дерматозах у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 6. С. 39–44.
5. Kligman A. M. The biology of the stratum corneum. In: Montagna W., Lobitz M. C. The Epidermis. Jerusalem—New York: Academic press 1964; 387–433.
6. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: ИД «Косметика и медицина», 2005. С. 9–37.
7. Nickoloff B. J., Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin // J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30 (4): 535–546.
8. Намазова Л. С., Вознесенская Н. И., Сурков А. Г. Атопический дерматит // Лечащий Врач. 2006. № 4. С. 72–78.
9. Мазитова Л. П. Роль микробной гиперсенситизации в развитии аллергодерматозов у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 2. С. 36–38.
10. Leyden J. E., Marples R. R., Kligmann A. M. *Staphylococcus aureus* in the lesion of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. 1974. Vol. 90. P. 525–530.
11. Смирнова Г. И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. № 3. С. 75–82.
12. Галлямова Ю. А. Пеленочный дерматит и травматизация кожи у детей // Лечащий Врач. 2013; 9; 24.
13. Mao-Qiang M., Feingold C. R., Thornfeld C. R., Thias P. M. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair // J. Invest. Dermatol. 1996. Vol. 106. P.1096–1101.
14. Chang C., Eichenfield L. E. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis // Pediatric Derm. 2009; 26: 3: 273–278.
15. Grubauer G., Elias P. M., Feingold K. R. Transepidermal water loss: the signal for recovery of barrier structure and function // J. Lipid. Res. 1989; 30: 323–330.



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России приглашает:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

принять участие в работе III Съезда детских аллергологов, иммунологов России

**III СЪЕЗД ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ,
педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими
болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния**

НОЯБРЬ 2014 ГОДА

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда
обращаться в Оргкомитет: тел.: (495) 518-31-09

Информация о съезде в интернете: на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Реклама 16+

Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей

Л. И. Агапитов, доктор медицинских наук

Обособленное структурное подразделение научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены классификация и критерии диагностики легочной гипертензии, подходы к ее лечению у детей. Современная терапия легочной артериальной гипертензии уже сегодня дает возможность добиться значительного улучшения состояния больных.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, классификация, критерии, диагностика, медикаментозная терапия.

Abstract. The article provides classification and criteria of diagnostics of pulmonary hypertension and approaches to treatment of children with this diagnosis. Modern therapy of pulmonary arterial hypertension allows obtaining significant health improvement.

Keywords: children, pulmonary hypertension, classification, criteria, diagnostics, drug-induced therapy.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2014 год

Лечение легочной артериальной гипертензии

Алгоритмов лечения детей с ЛАГ в настоящее время не существует [9].

Согласно рекомендациям экспертов международных кардиологических и пульмонологических сообществ у детей возможно использовать терапевтический алгоритм, аналогичный применяемому у взрослых (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [4].

Лечение детей с ЛАГ необходимо проводить в специализированных клинических центрах.

Детям с ЛАГ необходим постоянный, динамичный контроль проводимого лечения и его коррекция при недостаточной эффективности. Основные цели при ведении пациентов с ЛАГ — уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости.

Терапия ЛАГ у детей включает как рекомендации общего характера, так и специальное медикаментозное лечение.

Общие рекомендации позволяют уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания (табл. 1).

Важной задачей для больных ЛАГ является профилактика инфекционной бронхолегочной патологии, для чего всем пациентам необходимо проводить вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции [10].

Адекватное состояние скелетной мускулатуры позволяет улучшить функциональные параметры сердечно-сосудистой и дыхательной системы, для чего проводятся ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие жалоб, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению клинической симптоматики [11].

Важным аспектом ведения детей с ЛАГ является психологическая коррекция, направленная на устранение тревоги и депрессии, проводимая психологом и/или психиатром.

Беременность и роды у больных с ЛАГ связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности, в связи с этим всем девушкам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции [12].

Таблица 1
Общие рекомендации в терапии легочной гипертензии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Предохранение от беременности	I	C
Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Физическая реабилитация	IIa	B
Психологическая поддержка	IIa	C
Замена общей анестезии эпидуральной при хирургических вмешательствах	IIa	C

Таблица 6
Неспецифическая терапия легочной артериальной гипертензии

Терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Диуретики у пациентов с правожелудочковой недостаточностью и отеками	I	C
Кислородотерапия при снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт. ст.	I	C
Пероральные антикоагулянты могут применяться у пациентов с идиопатической ЛГ, наследственной ЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков	IIa	C
Пероральные антикоагулянты могут применяться у пациентов с ассоциированной ЛГ	IIb	C
Дигоксин может использоваться у пациентов с ЛГ при предсердных тахикардиях	IIb	C

Медикаментозная терапия больных ЛАГ направлена как на коррекцию хронической сердечной недостаточности, так и на снижение давления в легочной артерии.

В лечении легочной артериальной гипертензии используют:

- 1) кислород, диуретики, дигоксин;
- 2) антикоагулянты;

Таблица 3

Лекарственные средства, применяемые для лечения ЛАГ за последние 20 лет

Годы	Лекарственные препараты
Ранее 1995	Блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, диуретики
1995	Эпопростенол
2001	Бозентан
2002	Трепростинил п/к
2004	Илопрост, Трепростинил в/в
2005	Силденафил
2007	Амбрисентан
2009	Тадалафил, Трепростинил инг.
2010	Термостабильный Эпопростенол
2012	Selexipag, Riociguat, Macitentan — исследуются

- 3) вазодилаторы (при положительном тесте на вазореактивность);
- 4) антагонисты рецепторов эндотелина;
- 5) простагландины и их аналоги;
- 6) ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5);
- 7) хирургические методы лечения легочной гипертензии.

В табл. 2 представлена неспецифическая терапия ЛАГ.

Кислород. При снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт. ст. необходимы сеансы кислородотерапии [13].

Дигоксин. Изменившиеся за последние 10–15 лет представления о механизме действия и эффективности сердечных гликозидов привели к пересмотру тактики и ограничению их показаний при лечении ЛАГ. Вопрос о длительной поддерживающей терапии сердечными гликозидами, скорее всего, должен решаться отрицательно.

Диуретики. При наличии признаков застоя крови в большом круге кровообращения (периферические отеки, асцит) показана терапия диуретиками и ограничение потребления соли и жидкости. Положительный эффект лечения диуретиками у больных с ЛАГ основан на уменьшении объемной перегрузки правого желудочка и периферического венозного застоя.

Антикоагулянты. Использование антикоагулянтов в педиатрии является спорным, так как отсутствуют исследования у детей, подтверждающие их эффективность и безопасность. Вместе с тем доказано наличие нарушений в системе гемостаза при ЛГ [14].

В табл. 3 продемонстрирован хронологический аспект появления новых лекарственных средств, используемых в терапии ЛАГ.

Вазодилаторы. Препаратами первого ряда в лечении легочной артериальной гипертензии считаются блокаторы кальциевых каналов. Это простой и дешевый подход к длительной терапии ЛГ.

Блокаторы кальциевых каналов могут использоваться только у тех больных, у которых был выявлен положительный ответ на острый вазореактивный тест.

Ранее считалось, что до 40% детей с ЛАГ являются так называемыми «ответчиками» при проведении теста. Однако в настоящее время установлено, что положительный ответ на острый вазореактивный тест отмечается только у 13% и 27% (критерий вазореактивности Sitbon и Barst соответственно) детей с ЛАГ [15]. При этом лишь у ответчиков по критерию Sitbon блокаторы кальциевых каналов оказывают клинически значимый гемодинамический эффект [16].

Не следует применять препараты этого ряда эмпирически в отсутствии данных о вазореактивности. При отрицательном вазореактивном тесте возможны выраженная системная гипотония, обмороки, правожелудочковая недостаточность.

В ситуации, когда в течение 2–3 месяцев отсутствует адекватный положительный эффект, который определяется как I функциональный класс или II функциональный класс с улучшением легочной гемодинамики, необходимо перейти к назначению так называемой специфической терапии ЛАГ.

Таким образом, пациенты с ЛАГ, которым не показано лечение блокаторами кальциевых каналов или у которых применение этих препаратов не было успешным, нуждаются в фармакотерапии антагонистами эндотелиновых рецепторов, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 или простаноидами.

При выборе тактики лечения ЛАГ следует использовать алгоритм, учитывающий как класс рекомендаций и уровень доказательности, так и функциональный класс ЛГ (рис. 1 и 2).

Простагландины и их аналоги. Простаноиды — мощные вазодилаторы с целым спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Благодаря этому простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них. Доказано, что длительное использование внутривенных инъекций эпопростенола улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с идиопатической ЛАГ и является предпочтительной терапией у многих тяжелых больных (прежде всего, при IV функциональном классе), хотя постоянное введение этого препарата остается неудобным в рутинной практике, а само лечение эпопростенолом довольно дорогостоящее. В педиатрии доказана эффективность длительной терапии эпопростенолом в/в [17]. Доза препарата титруется в зависимости от клинического эффекта, субъективного и объективного. Начальная доза 2–4 нг/кг/мин, лечебная доза в диапазоне 20–40 нг/кг/мин. Учитывая необходимость постоянных медленных инфузий, постановки внутривенного катетера и ухода за ним, а также высокую степень индивидуализации дозировок в зависимости от массы тела пациента и переносимости препарата, практику введения эпопростенола рекомендовано ограничить теми центрами, в которых есть достаточный опыт использования этого препарата



Рис. 1. Алгоритм диагностики ЛГ (СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ПЖ — правый желудочек; Rg — рентгенография; PaO_2 — парциальное давление кислорода; ФВД — функция внешнего дыхания; КТ — компьютерная томография; ВПС — врожденный порок сердца; ВЧ — вирус иммунодефицита человека)

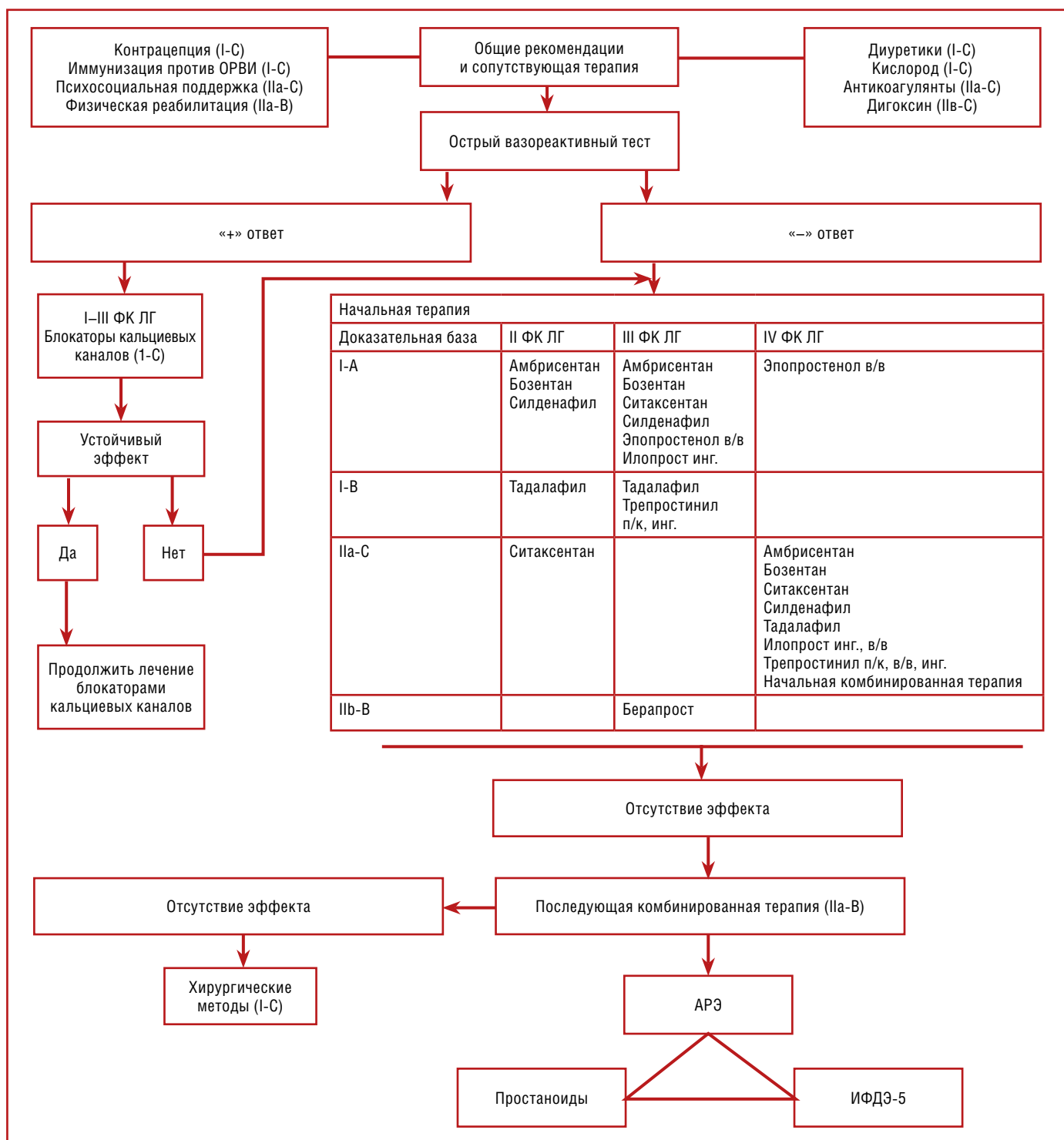


Рис. 2. Алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии (I, IIa, IIb — классы рекомендаций; A, B, C — уровни доказательности; ФК ЛГ — функциональный класс легочной гипертензии; АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина; ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа)

и системного наблюдения за получающими его пациентами. Трепростинил применяется при III и IV функциональном классе ЛАГ. Его внутривенная форма оказалась эффективной и более безопасной у детей в сравнении с эпопростенолом [18]. Трепростинил для подкожного введения может быть потенциально полезным в лечении рефрактерной ЛАГ у детей [19]. Применение трепростинила в ингаляционной форме у детей оказалось эффективным и имело приемлемый профиль безопасности [20]. Илопрост является первым простаноидом, рекомендованным для лечения ЛАГ в виде аэрозо-

ля для ингаляционного применения. Доза илопроста составляет 2,5–7,5 мкг/ингаляцию. В последние годы появляются сообщения о его эффективности в педиатрии [21]. Однако режим дозирования 6–12 раз в день вызывает затруднения у детей раннего возраста. Помимо ингаляционной, илопрост существует в пероральной и внутривенной формах. Влияние илопроста на долгосрочный прогноз остается еще недостаточно изученным. Берапрост — первый пероральный простаноид, доказавший свою эффективность в лечении ЛГ. Однако эффект берапроста недолговременный и при его приеме

наблюдается много побочных эффектов. В настоящее время встречаются единичные публикации по исследованию берапроста у детей [22].

Отмечено, что дети нуждаются в более высоких дозах простаноидов, чем взрослые, у них чаще развивается толерантность к препаратам, что требует постоянного контроля и коррекции дозы.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5. В настоящее время существует 3 ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафил, тадалафил и варденафил. Селективность к легочным сосудам выявлена у первых двух. Исследования с силденафилом продолжаются очень активно. Однако рекомендации по дозированию достаточно противоречивы. В недавнем исследовании была показана неэффективность низких доз силденафила [23]. В другом исследовании установлено, что доза препарата 0,5 мг/кг в день приводила к улучшению легочной гемодинамики и клинической картины заболевания [24]. Тем не менее, с мая 2011 года в Европе силденафил был одобрен для лечения легочной артериальной гипертензии у детей в дозах 10 мг (доза) 3 раза в день для детей с массой тела менее 20 кг и 20 мг (доза) 3 раза в день для детей с массой тела более 20 кг [25]. Не рекомендуется использовать большие дозировки, так как при исследовании в группах с высокими дозами силденафила отмечалось увеличение смертности [26].

Вместе с тем в США с августа 2012 года FDA не рекомендует использовать силденафил в лечении ЛАГ у детей [27].

Безопасность и эффективность тадалафила и варденафила в педиатрической практике нуждаются в дальнейшем изучении [28].

Следует отметить, что используемые ингибиторы ФДЭ-5 не являются исключительно селективным и могут также ингибировать ФДЭ-1, ФДЭ-3 и другие изоформы фермента [29].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов являются наиболее изученными и приоритетными в лечении легочной гипертензии у детей. У взрослых пациентов данный класс лекарственных препаратов назначается наиболее часто [30].

Бозентан — пероральный антагонист рецепторов эндотелина А и В и первая молекула этого класса препаратов, которая была синтезирована и, следовательно, наиболее изученная. Препарат полностью блокирует нежелательные эффекты эндотелина при легочной гипертензии. Бозентан существенно замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению клинического течения ЛГ. Показана высокая выживаемость пациентов с легочной гипертензией получавших бозентан. Так, 4-летняя выживаемость у детей с ЛАГ, получавших бозентан, оставила 82–83% [31, 32].

Бозентан представляется безопасным и хорошо переносимым детьми препаратом. Он — наиболее часто назначаемый препарат у детей с легочной гипертензией [33].

По результатам последних исследований бозентан рекомендован в лечении ЛГ II функционального класса у детей с 2 лет, что делает его одним из немногих разрешенных в педиатрии препаратов и единственным, используемым и в США, и в Европе [34]. В РФ бозентан используется в лечении легочной артериальной гипертензии у детей с 3-летнего возраста. Необходимо отметить, что бозентан — единственный зарегистрированный препарат для специфической терапии легочной артериальной гипертензии, имеющийся в данный момент на территории России. Детям бозентан назначают с учетом массы тела (табл. 4).

В терапии легочной артериальной гипертензии описывается возможность использования антагониста эндотелиновых рецепторов амбрисентана. Амбрисентан продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении ЛАГ у взрослых [35].

Таблица 4
Дозы бозентана у детей в зависимости от массы тела

Масса тела, кг	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
≥ 10, но ≤ 20	31,25 мг 1 раз/сут	31,25 мг 2 раза/сут
> 20, но ≤ 40	31,25 мг 2 раза/сут	62,5 мг 2 раза/сут
> 40	62,5 мг 2 раза/сут	125 мг 2 раза/сут

В 2013 году появилась информация о его безопасности и возможной эффективности у детей [36].

Ситаксентан в декабре 2010 года был снят с производства и запрещен к продаже на мировом рынке в связи с высокой токсичностью.

Ключевой принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее пациент и чем более у него выражена сердечная недостаточность, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего эпопростенол, трепростинил. В более легких случаях (при II–III ФК) могут успешно применяться антагонисты эндотелиновых рецепторов.

С целью контроля эффективности лечения необходимо мониторировать как клинические, так и функциональные и биохимические показатели. Рекомендуется проведение эхокардиографии, теста с 6-минутной ходьбой, определение уровня натрийуретического пептида в крови, что возможно в амбулаторных условиях поликлиники или клинко-диагностического центра.

Комбинирование препаратов

Целесообразность комбинирования разных препаратов, учитывая различные точки приложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза легочной гипертензии, еще только изучается. Одной из наиболее сложных проблем при этом представляется суммирование побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто обуславливают неблагоприятный профиль безопасности. У взрослых пациентов добавление силденафила к бозентану не оказало значительного улучшения их состояния, однако потребовало коррекции дозы обоих препаратов и привело к удорожанию терапии [37].

Перспективные препараты

Большие перспективы имеет новый антагонист рецепторов эндотелина двойного действия Macitentan, который значительно сокращает заболеваемость и смертность среди пациентов с легочной гипертензией [38]. К тому же он обладает высоким профилем безопасности [39].

Продолжаются исследования препаратов Selexipag — агониста простаглицлиновых рецепторов PGI₂ и Riociguat — прямого стимулятора растворимой гуанилатциклазы [40, 41].

Хирургические методы лечения легочной гипертензии

Межпредсердное шунтирование. Было замечено, что открытое овальное окно у больных с высокой ЛГ улучшает прогноз заболевания и увеличивает продолжительность жизни. Данные клинические наблюдения подтверждаются в эксперименте путем хирургической атриосептостомии [42]. В 1983 году американские врачи Rich S. и Lam W. впервые выполнили баллонную предсердную атриосептостомию у пациента с ЛГ, у которого медикаментозное лечение оказалось неэффективным [43]. Баллонная атриальная септостомия показана при IV ФК с правожелудочковой недостаточностью, рефрактерной к медикаментозной терапии, и при синкопальных состояниях [44].

Трансплантация легкого. Трансплантация легкого проводится при неэффективности медикаментозного лечения. В большинстве случаев для снижения давления в легочной артерии

достаточно пересадки одного легкого. Двухлетняя выживаемость при трансплантации легкого составляет 60%. В отдаленные сроки у 50% больных развивается облитерирующий бронхолит (проявление хронической реакции отторжения). По последним данным, пятилетняя выживаемость при трансплантации составляет 45–50% [45].

Легочно-сердечная трансплантация. Проведение операции оправдано на конечных стадиях ЛГ высокой степени, особенно при сочетании с врожденными пороками сердца [46]. На начальных стадиях заболевания даже успешно выполненная операция не увеличивает продолжительность жизни таких больных.

Таким образом, современная терапия ЛАГ уже сегодня дает возможность добиться значительного улучшения состояния больных детей. Разработка новых направлений в лечении ЛГ, проведение рандомизированных клинических исследований позволяют надеяться на появление и регистрацию новых лекарственных препаратов, улучшающих клиническое течение и прогноз этого тяжелого заболевания. ■

Литература

- Klob. Wien Wochenbl. 1865; 31: 45.
- Romberg E. Über Sklerose der Lungen Arterie // Deutsches Archives für klinische Medizin. 1891; 48: 197–206.
- Arrillaga F.C. Sclerose de l'artere pulmonaire (cardiaques noirs) // Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1924; 48: 292–303.
- Galiè N., Hoepfer M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension // European Heart Journal. 2009; 30 (20): 2493–2537.
- Adatia I., Beghetti M. Immediate postoperative care // Cardiol Young. 2009; 19 Suppl 1: 23–27.
- Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce // Pulm Circ. 2011; 1: 286–298.
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol. 2004; 43: S40–S47.
- Легочная гипертензия. Консенсус ACC/AHA (2009) // Medicine review. 2009; 4 (9): 1–11.
- Dan-Chen Wu, Hong-Da Zhang, Zhi-Cheng Jing. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension // Curr Hypertens Rep. 2013 Oct 27. Epub ahead of print.
- Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // Ann Intern Med. 1987; 107: 216–223.
- Mereles D., Ehlken N., Kreuscher S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension // Circulation. 2006; 114: 1482–1489.
- Bedard E., Dimopoulos K., Gatzoulis M.A. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? // Eur Heart J. 2009; 30: 256–265.
- Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome // Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1682–1687.
- Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis // Clin Chest Med. 2001; 22: 451–458.
- Barst R.J., McGoon M.D., Elliott C.G. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term PAH disease management // Circulation. 2012; 125: 113–122.
- Douwes M., van Loon R.L., Hoendermis E. et al. Paediatric Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Characterisation and Treatment. Chapter 6. Prevalence and prognostic value of acute pulmonary vasodilator response in adults versus children with pulmonary arterial hypertension: which criteria to use? Edited by Rosa Laura Elisabeth van Loon. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie; 2010; 100–117.
- Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y., Haworth S.G. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension // Heart. 2007; 93: 739–743.
- Ivy D.D., Claussen L., Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil // Am J Cardiol. 2007; 99: 696–698.
- Levy M., Celermaier D.S., Bourges-Petit E., Del Cerro M.J., Bajolle F. et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension // J Pediatr. 2011; 158: 584–588.
- Krishnan U., Takatsuki S., Ivy D.D. et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children // Am J Cardiol. 2012; 110: 1704–1709.
- Aleha N.D., Yildirim I., Sahin M. et al. Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension // Cardiol Young. 2012; 22: 396–403.
- Shen Y.C., Wen F.Q., Yi Q. Pulmonary arterial hypertension in a Kartagener syndrome patient: treatment with beraprost sodium // Int J Cardiol. 2012; 159: e9–e10.
- Barst R.J., McGoon M.D., Elliott C.G., Foreman A.J., Miller D.P. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management // Circulation. 2012; 125: 113–122.
- Vida V.L., Gaitan G., Quezada E., Barnoya J., Castaneda A.R. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources // Cardiol Young. 2007; 17: 72–77.
- http://clinicaltrials.gov: A1481131.
- Barst R.J., Ivy D.D., Gaitan G. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension // Circulation. 2012; 125: 324–334.
- Abman S.H., Kinsella J.P., Rosenzweig E.B. et al. Implications of the U.S. food and drug administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension // Am J Respir Crit Care Med. 2012; 187: 572–575.
- Dan-Chen Wu, Hong-Da Zhang, Zhi-Cheng Jing. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension // Curr Hypertens Rep. 2013 Oct 27. Epub ahead of print.
- Gorenflo et al. // J Clin Exp Cardiol. 2012; S. 8.
- Inohara T., Niwa K., Yao A. Survey of the current status and management of Eisenmenger syndrome: A Japanese nationwide survey // J Cardiol. 2013; Oct 18. Epub ahead of print.
- Ivy D.D., Rosenzweig E.B., Lemarie J.C. et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings // Am J Cardiol. 2010; 106: 1332–1338.
- Hislop A.A., Moledina S., Foster H. et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children // Eur Respir J. 2011; 38: 70–77.
- Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // Curr Vasc Pharmacol. 2009; 7: 225–233.
- Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study // Br J Clin Pharmacol. 2009; 68: 948–955.
- Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J., Torres F., Frost A. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy studies (ARIES) group // Circulation. 2008; 117: 3010–3019.
- Takatsuki S., Rosenzweig E.B., Zuckerman W. et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension // Pediatr Pulmonol. 2013; 48: 27–34.
- Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., Vejlsstrup N.G., Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial // Eur Heart J. 2010; 31: 1124–1131.
- Pulido T., M.D., Adzerikho I., Richard N. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension // N Engl J Med. 2013; 369: 809–818.
- Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A. et al. Efficacy and safety of macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: A3631.
- Simonneau G., Torbicki A., Hoepfer M.M. et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. 2012; 40 (4): 874–880.
- Scherer R.T., Janssen W., Weissmann N. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension // Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20: 567–576.
- Blanc J., Vouhe P., Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension // N Engl J Med. 2004; 350: 623.
- Rich S., Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension // Am J Cardiol. 1983, May 15, 51 (9): 1560–1561.
- Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension // Chest. 2007; 131: 977–983.
- Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update — a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // J Heart Lung Transplant. 2006; 25: 745–755.
- Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R. et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome // J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 731–737.

Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста

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

Резюме. В статье рассматриваются возрастзависимые потребности в витаминах и минеральных веществах у пациентов в возрасте 0–18 лет. Приводятся обновленные российские нормы физиологических потребностей в витаминах и минеральных веществах для детей различного возраста.

Ключевые слова: витамины, минеральные вещества, микроэлементы, макроэлементы, биологически активные вещества, нейродетология, дети.

Abstract. The article focuses on age-related requirements for vitamins and minerals in patients aged 0–18 years. Renewed Russian references for daily physiologic consumption of vitamins and minerals in infants and children of different age groups are provided.

Keywords: vitamins, minerals, microelements, macroelements, biologically active substances, neurodietology, infants, children.

В нейродетологии детского возраста необходимость регулярного потребления витаминов и минеральных веществ является аксиомой [1]. Именно эти эссенциальные вещества, относящиеся к микронутриентам, позволяют обеспечить нормальное физическое развитие и адекватное функционирование всех органов и систем организма, включая центральную нервную систему [2].

По аналогии с витаминами, неадекватное потребление которых сопровождается витаминдефицитными состояниями или гиповитаминозами, недостаточное поступление в организм минеральных веществ может приводить у детей и взрослых к микроэлементозам (или дисэлементозам) [3–5]. В частности, это касается таких минеральных веществ, как магний (Mg), цинк (Zn) и кальций (Ca), каждому из которых ранее были посвящены наши соответствующие публикации [6–11].

Дискутабельным продолжает оставаться вопрос о целесообразности одновременного или разделенного по времени приема витаминов и минеральных веществ, но, по-видимому, этот момент не может считаться принципиальным. Неоспоримо, что потребности детей в витаминах и минеральных веществах являются строго возрастзависимыми.

Положительное влияние дотации витаминов и минеральных веществ на организм будущего ребенка можно констатировать при своевременном приеме специализированных комплексов женщинами на этапе беременности [12–14]. Ранее нами неоднократно сообщалось о так называемых «витаминных линейках», ориентированных на контингенты детей различного возраста [15–18]. Такой подход к обеспечению детей витаминными и витаминно-минеральными комплексами на раз-

личных этапах постнатального онтогенеза к началу 21-го века уже может считаться традиционным. Примером подобных «линеек» является линия Супрадин Кидс, эти витамины зарегистрированы в РФ в качестве биологически активных добавок [19]. Представители линии Супрадин Кидс характеризуются наличием в их составе биологически активных веществ (лецитин, холин, омега-3 жирные кислоты, β -каротин), нацеленных на модуляцию когнитивных и неврологических функций у детей различного возраста.

В действующих с 2008 г. в Российской Федерации «Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» пересмотрена и уточнена потребность детей в витаминах и минеральных веществах в зависимости от возраста [20]. Представленные ранее «Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР» датировались 1991 г.

При приведении данных о потребностях в витаминах А (ретинол) и Е (токоферол) используются аббревиатуры «рет. экв.» (ретинол эквивалент, 1 мкг рет. экв. соответствует 1 мкг ретинола) и «ток. экв.» (токоферол эквивалент, 1 мг ток. экв. соответствует 1 мг альфа-токоферола).

Для детей первого года остались прежними нормы потребления витамина С (0–3 мес — 30 мг/сутки, 4–6 мес — 35 мг/сутки, 7–12 мес — 40 мг/сутки), витамина А (0–12 мес — 400 мкг рет. экв./сутки), витамина Е (0–6 мес — 3,0 мг ток. экв./сутки), витамина D (0–12 мес — 10 мкг/сутки), витамина B₁ (0–3 мес — 0,3 мг/сутки, 4–6 мес — 0,4 мг/сутки, 7–12 мес — 0,5 мг/сутки), витамина B₂ (0–3 мес — 0,4 мг/сутки, 4–6 мес — 0,5 мг/сутки, 7–12 мес — 0,6 мг/сутки), витамина B₆ (0–3 мес — 0,4 мг/сутки, 4–6 мес — 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки) и витамина B₁₂ (0–3 мес — 0,3 мкг/сутки,

4–6 мес — 0,4 мкг/сутки, 7–12 мес — 0,5 мкг/сутки). В обновленных рекомендациях потребность в витамине РР (ниацин) у детей в возрасте 7–12 месяцев увеличилась до 7 мг/сутки (ранее составляла 4 мг/сутки), как и нормы алиментарного потребления фолиевой кислоты (0–6 месяцев — 50 мкг/сутки вместо 40 мкг/сутки). Появилась отсутствующая ранее рекомендация по потреблению витамина В₅ (пантотеновая кислота): в возрасте 0–3 мес — 1,0 мг/сутки, 4–6 мес — 1,5 мг/сутки, 7–12 мес — 2,0 мг/сутки. К сожалению, потребность детей первого года жизни в витамине К и биотине не уточняется [20].

Для детей, возраст которых превысил 12 месяцев, в России в настоящее время рекомендуются следующие нормы потребления витаминов:

- аскорбиновая кислота (1–3 года — 45 мг/сутки, 3–7 лет — 50 мг/сутки, 7–11 лет — 60 мг/сутки, 11–14 лет — 70 мг/сутки для мальчиков и 60 мг/сутки для девочек, 14–18 лет — 90 мг/сутки для подростков и 70 мг/сутки для девушек);
- витамин А (1–3 года — 450 мкг рет. экв./сутки, 3–7 лет — 500 мкг рет. экв./сутки, 7–11 лет — 700 мкг рет. экв./сутки, 11–18 лет — 1000 мкг рет. экв./сутки для юношей и 800 мкг рет. экв./сутки для девушек);
- витамин Е (1–3 года — 4,0 мг ток. экв./сутки, 3–7 лет — 7,0 мг ток. экв./сутки, 7–11 лет — 10,0 мг ток. экв./сутки, 11–14 лет — 12,0 мг ток. экв./сутки, 14–18 лет — 15 мг ток. экв./сутки);
- витамин D (1–18 лет — 10 мкг/сутки);
- витамин В₁ (1–3 года — 0,8 мг/сутки, 3–7 лет — 0,9 мг/сутки, 7–11 лет — 1,1 мг/сутки, 11–14 лет — 1,3 мг/сутки, 14–18 лет — 1,5 мг/сутки для юношей и 1,3 мг/сутки для девушек);
- витамин В₂ (1–3 года — 0,9 мг/сутки, 3–7 лет — 1,0 мг/сутки, 7–11 лет — 1,2 мг/сутки, 11–14 лет — 1,5 мг/сутки, 14–18 лет — 1,8 мг/сутки для юношей и 1,5 мг/сутки для девушек);
- витамин В₆ (1–3 года — 0,9 мг/сутки, 3–7 лет — 1,2 мг/сутки, 7–11 лет — 1,5 мг/сутки, 11–14 лет — 1,7 мг/сутки для мальчиков и 1,6 мг/сутки для девочек, 14–18 лет — 2,0 мг/сутки для юношей и 1,6 мг/сутки для девушек);
- витамин В₁₂ (1–3 года — 0,7 мкг/сутки, 3–7 лет — 1,5 мкг/сутки, 7–11 лет — 2,0 мкг/сутки, 11–14 лет — 3,0 мкг/сутки);
- ниацин (1–3 года — 8,0 мг/сутки, 3–7 лет — 11,0 мг/сутки, 7–11 лет — 15,0 мг/сутки, 11–14 лет — 18,0 мг/сутки, 14–18 лет — 20,0 мг/сутки для юношей и 18,0 мг/сутки для девушек);
- биотин (1–3 года — 10,0 мкг/сутки, 3–7 лет — 15,0 мкг/сутки, 7–11 лет — 20,0 мкг/сутки, 11–14 лет — 25 мкг/сутки, 14–18 лет — 50 мкг/сутки);
- фолиевая кислота (1–3 года — 100 мкг/сутки, 3–11 лет — 200 мкг/сутки, 11–14 лет — 300–400 мкг/сутки, 14–18 лет — 400 мкг/сутки);
- витамин В₅/пантотеновая кислота (1–3 года — 2,5 мг/сутки, 3–11 лет — 3,0 мг/сутки, 11–14 лет — 3,5 мг/сутки, 14–18 лет — 5,0 мг/сутки для юношей и 4,0 мг/сутки для девушек);
- витамин К (1–3 года — 30 мкг/сутки, 3–7 лет — 55 мкг/сутки, 7–11 лет — 60 мкг/сутки, 11–14 лет — 80 мкг/сутки для мальчиков и 70 мкг/сутки для девочек, 14–18 лет — 120 мкг/сутки для юношей и 100 мкг/сутки для девушек) [20].

Если до 2008 г. регламентировалось потребление детьми лишь 6 минеральных веществ (Са, Р, Mg, Fe, Zn и I), то теперь имеются рекомендации по потреблению в детском возрасте 13 элементов. Среди них, помимо уже перечисленных, фигурируют калий (К), натрий (Na), хлор (Cl), медь (Cu), селен (Se), хром (Cr) и фтор (F) [20].

Следует отметить, что рекомендаций по суточной потребности в калии (К) и хrome (Cr) для детей первого года жизни пока не существует.

С 2008 г. предусмотрены следующие нормы потребления детьми различного возраста минеральных веществ:

- кальций (0–3 мес — 400 мг/сутки, 4–6 мес — 500 мг/сутки, 7–12 мес — 600 мг/сутки, 1–3 года — 800 мг/сутки, 3–7 лет — 900 мг/сутки, 7–11 лет — 1100 мг/сутки, 11–18 лет — 1200 мг/сутки);
- фосфор (0–3 мес — 300 мг/сутки, 4–6 мес — 400 мг/сутки, 7–12 мес — 500 мг/сутки, 1–3 года — 700 мг/сутки, 3–7 лет — 800 мг/сутки, 7–11 лет — 1100 мг/сутки, 11–18 лет — 1200 мг/сутки);
- магний (0–3 мес — 55 мг/сутки, 4–6 мес — 60 мг/сутки, 7–12 мес — 70 мг/сутки, 1–3 года — 80 мг/сутки, 3–7 лет — 200 мг/сутки, 7–11 лет — 250 мг/сутки, 11–14 лет — 300 мг/сутки, 14–18 лет — 400 мг/сутки);
- калий (1–3 года — 400 мг/сутки, 3–7 лет — 600 мг/сутки, 7–11 лет — 900 мг/сутки, 11–14 лет — 1500 мг/сутки, 14–18 лет — 2500 мг/сутки);
- натрий (0–3 мес — 200 мг/сутки, 4–6 мес — 280 мг/сутки, 7–12 мес — 350 мг/сутки, 1–3 года — 500 мг/сутки, 3–7 лет — 700 мг/сутки, 7–11 лет — 1000 мг/сутки, 11–14 лет — 1100 мг/сутки, 14–18 лет — 1300 мг/сутки);
- хлориды (0–3 мес — 300 мг/сутки, 4–6 мес — 450 мг/сутки, 7–12 мес — 550 мг/сутки, 1–3 года — 800 мг/сутки, 3–7 лет — 1100 мг/сутки, 7–11 лет — 1700 мг/сутки, 11–14 лет — 1900 мг/сутки, 14–18 лет — 2300 мг/сутки);
- железо (0–3 мес — 4,0 мг/сутки, 7 мес — 7 лет — 10,0 мг/сутки, 7–11 лет — 12,0 мг/сутки, 11–14 лет — 12,0 мг/сутки для мальчиков и 15,0 мг/сутки для девочек, 14–18 лет — 15,0 мг/сутки для мальчиков и 18,0 мг/сутки для девочек);
- цинк (0–6 мес — 3,0 мг/сутки, 7–12 мес — 4,0 мг/сутки, 1–3 года — 5,0 мг/сутки, 3–7 лет — 8,0 мг/сутки, 7–11 лет — 10 мг/сутки, 11–18 лет — 12,0 мг/сутки);
- йод (0–12 мес — 0,06 мг/сутки, 1–3 года — 0,07 мг/сутки, 3–7 лет — 0,10 мг/сутки, 7–11 лет — 0,12 мг/сутки, 11–14 лет — 0,13 мг/сутки для мальчиков и 0,15 мг/сутки для девочек, 14–18 лет — 0,15 мг/сутки);
- медь (0–6 мес — 0,5 мг/сутки, 7–12 мес — 0,3 мг/сутки, 1–3 года — 0,5 мг/сутки, 3–7 лет — 0,6 мг/сутки, 7–11 лет — 0,7 мг/сутки, 11–14 лет — 0,8 мг/сутки, 14–18 лет — 1,0 мг/сутки);
- селен (0–3 мес — 0,01 мг/сутки, 4–12 мес — 0,012 мг/сутки, 1–3 года — 0,015 мг/сутки, 3–7 лет — 0,02 мг/сутки, 7–11 лет — 0,03 мг/сутки, 11–14 лет — 0,04 мг/сутки, 14–18 лет — 0,05 мг/сутки);
- хром (1–3 года — 11 мкг/сутки, 3–11 лет — 15 мкг/сутки, 11–14 лет — 25 мкг/сутки, 14–18 лет — 35 мкг/сутки);
- фтор (0–6 мес — 1,0 мг/сутки, 7–12 мес — 1,2 мг/сутки, 1–3 года — 1,4 мг/сутки, 3–7 лет — 2,0 мг/сутки, 7–11 лет — 3,0 мг/сутки, 11–18 лет — 4,0 мг/сутки) [20].

В линейке витаминно-минеральных комплексов для детей фигурируют Супрадин Кидс гель (с 3-летнего возраста), Супрадин Кидс Юниор (с 5-летнего возраста), мармелад-

Супрадин®
кидс

Реклама. Дата выпуска рекламных материалов 29.05.14.

Супрадин Кидс для детей содержит важные витамины,
омега-3 и холин для активного развития ребенка,
его памяти и способности к обучению.

Супрадин® Кидс

Большое будущее маленьких гениев

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

LBU.CC.12.2013.0262



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ные конфеты Супрадин Кидс с омега-3 и холином (с 3-летнего возраста), жевательные пастилки Супрадин Кидс мишки (с 11-летнего возраста).

Ниже рассматривается состав комплексов линии Супрадин Кидс применительно к детям различного возраста (дозирование и назначение в соответствии с возрастными показаниями — по аннотации производителя).

Одна чайная ложка Супрадин Кидс гель обеспечивает 3-летнему ребенку 7,4 мкг витамина D (74% от суточной потребности), 1,9 мг витамина E (27,1%), 0,31 мг витамина B₁ (34,4%), 0,29 мг витамина B₂ (32,2%), 0,39 мг витамина B₆ (32,5%), 3,5 мг ниацина (31,8%), 0,42 мг пантотеновой кислоты (12%), 13,5 мг витамина C (27%), а также 155 мкг рет. экв. β-каротина. Следует помнить, что 6 мкг последнего считаются эквивалентными 1 мкг витамина A, то есть β-каротин в данном случае по сути является заменителем ретинола. Таким образом, для детей, достигших 3-летнего возраста, в качестве важнейших рассматриваются 8 витаминов (2 жирорастворимых и 6 водорастворимых). Необходимо отметить, что включение в состав Супрадин Кидс гель лецитина (100 мг в 1 чайной ложке) не только оптимизирует утилизацию витаминных компонентов комплекса, но и способствует повышению концентрации внимания.

В одной жевательной таблетке Супрадин Кидс Юниор, предложенной 5-летнему ребенку, содержатся 2,5 мкг витамина D₃ (25% от суточной потребности), 300 мкг витамина A (60%), 5 мг витамина E (71,4%), 22,5 мг аскорбиновой кислоты (45%), 6 мг никотиамида (54,5%), 0,45 мг витамина B₁ (50%), 0,45 мг витамина B₂ (45%), 0,45 мг витамина B₆ (37,5%), 0,5 мкг витамина B₁₂ (33,3%), 2 мг пантотеновой кислоты (66,6%), 75 мкг фолиевой кислоты (37,5%), 10 мкг биотина (66,6%), 120 мг кальция (13,3%), 25 мг магния (12,5%), 6 мг железа (60%), 4 мг цинка (50%), 0,4 мг меди (66,6%), 60 мкг йода (60%), 12,5 мкг селена (62,5%), 12,5 мкг хрома (83,3%). Кроме того, в каждой таблетке Супрадин Кидс Юниор представлены 1 мг марганца и 25 мг холина (около 25% от суточной потребности в этом витаминоподобном веществе). Дефицит Mn, нормы физиологического потребления которого в детском возрасте не установлены (для взрослых 2 мг/сутки), сопровождается замедлением роста и повышенной хрупкостью костной ткани, что определяет целесообразность дотации этого микроэлемента детям. Примечательно, что в этом витаминно-минеральном комплексе представлены 12 витаминов из 13 (за исключением витамина K), а также 9 важнейших минеральных веществ. Описываемый состав отражает современные представления о потребностях детей в возрасте > 5 лет в указанных микронутриентах.

Одна мармеладная конфета (пастилка) Супрадин Кидс с омега-3 и холином, принимаемая 4-летним ребенком, обеспечивает его 15 мг витамина C (30%), 4,5 мг ниацина (40,9%), 0,5 мг витамина B₆ (41,6%) и 0,25 мкг витамина B₁₂ (8,3%). Кроме того, в составе присутствуют докозагексаеновая омега-3 жирная кислота (30 мг) и холин (30 мг); что способствует улучшению памяти и умственному развитию детей [19]. Представленность Супрадин Кидс с омега-3 и холином лишь четырех перечисленных выше водорастворимых витаминов восполняется добавлением двух биологически активных веществ,

что фактически превращает этот комплекс в продукт функционального питания.

Каждая жевательная пастилка Супрадин Кидс мишки, принимаемая 11-летним ребенком, содержит 2,5 мкг витамина D (25% от суточной потребности в этом возрасте), 400 мкг витамина A (40–50%), 5 мг витамина E (41,6%), 30 мкг витамина C (42,8%), 1 мг витамина B₆ (58,8%), 0,5 мкг витамина B₁₂ (16,6%), 9 мг ниацина (50%), 100 мкг фолиевой кислоты (33,3%), 75 мкг биотина (300%). Такая (повышенная) представленность биотина обусловлена важной ролью этого витамина в обмене веществ (участвует в синтезе жиров, глиогена, метаболизме аминокислот). Девять вышеперечисленных жирно- и водорастворимых витаминов относятся к важнейшим для детей, переходящих от обучения в начальной школе к более сложному и дифференцированному предметному образованию. Витаминный состав Супрадин Кидс Мишки не только обеспечивает ежедневную потребность ребенка, но и призван стимулировать умственное развитие и способность к обучению [19].

Не вызывает сомнений необходимость признать важность возрастных различий в плане потребности детей в важнейших микронутриентах — витаминах, минеральных веществах, микроэлементах. Не являясь источниками пищевой энергии, эти микронутриенты принимают участие в утилизации пищи (метаболизм), регуляции функций различных систем и органов, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма [20].

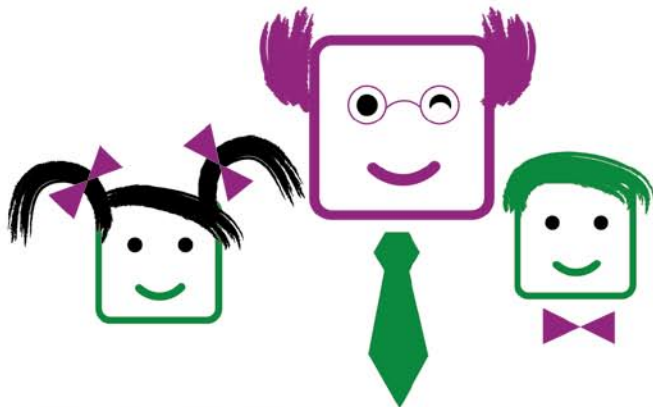
Современные подходы к разработке и составу витаминных и витаминно-минеральных комплексов учитывают возрастные особенности пациентов и базируются на осознании невозможности обеспечить детей и взрослых всеми необходимыми витаминами и минеральными веществами исключительно алиментарным путем. Еще одной особенностью многих поливитаминных и витаминно-минеральных комплексов является так называемая «болезнь-специфичность» и коррегирующая направленность, то есть лечебно-профилактическая направленность в отношении тех или иных видов патологии (соматической или психоневрологической) [21, 22].

Фактически следует признать, что возрастзависимость и сбалансированность витаминно-минеральных комплексов, как и включение в их состав компонентов, обладающих доказанной эффективностью (лецитин, холин, омега-3-ненасыщенные жирные кислоты и др.), в полной мере соотносятся с концепцией нейродиетологии, направленной на оптимизацию терапии психоневрологических заболеваний посредством качественного/количественного манипулирования составом рационов питания, алиментарное предотвращение болезней нервной системы, а также на оптимизацию психомоторного развития, неврологических и интеллектуальных функций у детей [22]. Роль витаминов и минеральных веществ в достижении указанной цели трудно переоценить. ■

Литература

1. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Возможности применения витаминно-минеральных комплексов с профилактической и лечебной целями в детской нейродиетологии / «Совершенствование

- педиатрической практики. От простого к сложному»: сборник статей. М., 2008. С. 81–84.
2. Студеникин В. М., Шелковский В. И. Витаминно-минеральные комплексы для детей: инструмент нейродетологии // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 6. С. 105–109.
 3. Студеникин В. М. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 1. С. 48–51.
 4. Студеникин В. М. Гиповитаминозы // Лечащий Врач. 2002. № 5. С. 52–55.
 5. Студеникин В. М., Курбайтаева Э. М., Балканская С. В., Высоцкая Л. М., Шелковский В. И. Витаминно-минеральные комплексы для детей: азбука эссенциальных веществ // Лечащий Врач. 2007. № 2. С. 91–93.
 6. Студеникин В. М., Балканская С. В., Шелковский В. И., Курбайтаева Э. М. Витаминно-минеральная недостаточность у детей: соматические и психоневрологические аспекты проблемы // Лечащий Врач. 2008. № 1. С. 19–22.
 7. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Звонкова Н. Г., Пак Л. А., Шелковский В. И. Магний и его препараты в психоневрологии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 4, с. 8–12, 58–60.
 8. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Кузнецова Л. М., Пак Л. А., Шелковский В. И., Акоев Ю. С. Препараты магния в коррекции повышенной возбудимости у детей // Фарматека. 2013. № 7 (260). С. 23–26.
 9. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Цинк в нейропедиатрии и нейродетологии // Лечащий Врач. 2012. № 1. С. 44–47.
 10. Николаев А. С., Мазурина Е. М., Кузнецова Г. В., Студеникин В. М., Чумакова О. В., Шелковский В. И., Маслова О. И. Физиологическое и патологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте // Вопр. практ. педиатрии. 2006. Т. 1. № 2. С. 57–65.
 11. Студеникин В. М., Курбайтаева Э. М. Кальциопенические состояния и их коррекция // Лечащий Врач. 2010. № 10. С. 54–56.
 12. Студеникин В. М. Витаминные и витаминно-минеральные комплексы для беременных женщин России // Доктор.ру. 2005. № 4. С. 33–37.
 13. Студеникин В. М. Поливитаминные препараты и витаминно-минеральные комплексы для беременных // Лечащий Врач. 2007. № 4. С. 63–65.
 14. Студеникин В. М. Витаминно-минеральные комплексы для беременных: основа формирования неврологического здоровья матери и ребенка // Лечащий Врач. 2009. № 3. С. 53–55.
 15. Студеникин В. М. Витамины и поливитаминные препараты в России // Доктор.ру. 2004. № 3. С. 30–34.
 16. Студеникин В. М. Витамины для детей: мифы и реальность // Доктор.ру. 2004. № 6. С. 19–23.
 17. Студеникин В. М., Николаев А. С., Акоев Ю. С., Балканская С. В., Горелова Ж. Ю., Шелковский В. И. Витамины и применение поливитаминных препаратов в педиатрии // Справочник педиатра. 2006. № 6. С. 68–88.
 18. Студеникин В. М., Балканская С. В., Курбайтаева Э. М., Высоцкая Л. М., Шелковский В. И. Поливитаминные комплексы для здоровых и больных детей // Практика педиатра. 2007. № 5. С. 12–14.
 19. Студеникин В. М. Возможности применения поливитаминных комплексов в нейропедиатрии // Лечащий Врач. 2013. № 9. С. 60–64.
 20. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. реком. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1. Рациональное питание. М., 2008. 40 с.
 21. Студеникин В. М. Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта // Лечащий Врач. 2014. № 2. С. 8–11.
 22. Нейродетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред Студеникина В. М. М.: Династия. 2012, 672 с.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

✱

Полный
перечень
ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru
/special
/book




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

Цена действительна до 30 ноября 2014 г.

Реклама



Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Д. Утев

А. И. Морозкина

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

Резюме. В статье рассмотрены принципы регуляции артериального давления. Представлены эндокринные заболевания и синдромы у детей и подростков, сопровождающиеся артериальной гипертензией. Приведены механизмы развития и особенности течения артериальной гипертензии при данных заболеваниях, диагностика и лечение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндокринные заболевания, дети.

Abstract. This article describes the principles of regulation of blood pressure. Presented endocrine diseases and syndromes in children and adolescents, accompanied by hypertension. Given the mechanisms of development and characteristics of hypertension in these diseases, diagnosis and treatment.

Keywords: hypertension, endocrine diseases, children.

Часть 1

Артериальная гипертензия (АГ) — один из видов сердечно-сосудистой патологии, значительно влияющей на заболеваемость и смертность. Различают первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию. Эссенциальная гипертензия это гетерогенное заболевание с прогрессирующим поражением органов и систем с различающимися на начальных этапах механизмами развития. Основное значение она имеет среди лиц среднего и пожилого возраста. Вторичные гипертензии, к которым относится эндокринная, составляют 15% случаев в популяции. При этом у детей они встречаются значительно чаще, чем у взрослых, а в младшем школьном возрасте вторичные гипертензии преобладают [1]. В данной статье рассматривается один из распространенных видов вторичной артериальной гипертензии — гипертензии, обусловленной эндокринными заболеваниями.

Физиологические механизмы регуляции артериального давления

Давление крови создается благодаря тому, что сердце выбрасывает кровь в сосуды, преодолевая большое сопротивление ее движению. Сосудистый тонус определяется, главным образом, состоянием их гладкой мускулатуры.

В артериальных сосудах кровяное давление значительно колеблется в зависимости от фазы сердечного цикла — систолы, диастолы. Систолическое артериальное давление (САД) формируется за счет энергии систолы желудочков в период изгнания из них крови. Диастолическое артериальное давление (ДАД) определяется эластичностью стенок артериальных сосудов.

В здоровом организме поддержание нормального уровня АД осуществляет многокомпонентная система, которая представлена нейрогенными, гуморальными и локальными факторами. Они действуют в неразрывной связи друг с другом и являются взаимодополняющими.

Управление прессорными и депрессорными реакциями связано с деятельностью бульбарного сосудодвигательного

центра. Оно контролируется гипоталамическими структурами и корой головного мозга и реализуется через изменение активности симпатических и парасимпатических нервов.

На деятельность вегетативной нервной системы оказывают влияние как генетические факторы, так и факторы внешней среды (стрессы, физическая активность, масса тела). Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) приводит к усилению сократительной деятельности миокарда и увеличению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Гипертензивный эффект симпатической нервной системы реализуется также через подавление синтеза оксида азота (NO), который обладает сосудорасширяющим действием. Помимо непосредственного влияния, гипоталамус координирует сосудистый тонус через эндокринную систему (нейрогипофиз и аденогипофиз).

Быстрая регуляция АД осуществляется выделением адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников. Оба гормона по-разному влияют на АД. Адреналин повышает АД преимущественно благодаря усилению работы сердца, минутного объема, частоты пульса. Норадреналин, образующийся в нейронах, оказывает непосредственное влияние на сосудистый тонус. Прессорный эффект адреналина значительно сильнее. Влияя непосредственно на адренорецепторы, которые вызывают вазоконстрикцию, норадреналин повышает как систолическое, так и диастолическое АД [2].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) формирует фундамент современных представлений о регуляции АД.

Ренин — протеолитический фермент, синтезируется в юктагломерулярном аппарате почек. Он принадлежит к числу почечных прессорных факторов. Его влияние на сосудистый тонус опосредуется через ангиотензин. Попадая в кровь, ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин I. Выделение ренина контролируется тремя основными механизмами: барорецепторами стенок приносящей почечной артерии, которые стимулируются при снижении перфузионного давления; рецепторами сердца и крупных артерий, которые активируют симпатическую нервную систему, приводя к повышению уровня катехоламинов в крови и прямой стимуляции юктагломерулярного аппарата (через β -адренорецепторы); содержанием ионов натрия в дистальных канальцах нефронов.

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Ингибиторами освобождения ренина являются ангиотензин II, тромбоксан, эндотелин, NO, предсердный натрийуретический пептид (ПНУП).

Ангиотензиноген — пептид, синтезирующийся в печени. Глюкокортикоиды, эстрогены, инсулин, гормоны щитовидной железы усиливают выработку этого белка. При уменьшении содержания натрия в организме, сопровождающемся повышением уровня ренина, скорость метаболизма ангиотензиногена резко возрастает. Механизм повышения печеночной продукции ангиотензиногена неясен, хотя известно, что ангиотензин II стимулирует продукцию первого.

Ангиотензиноген, не обладающий прессорной активностью, гидролизруется, образуя ангиотензин I — биологически неактивное вещество. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ангиотензин I переходит в ангиотензин II, который является высокоактивным эндогенным прессорным фактором. АПФ также ингибирует брадикинин, т.е. он сам по себе является ключевым элементом регуляции АД.

Ангиотензин II является основным гормоном в цепочке РААС, вызывающим быстрое повышение АД и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Он стимулирует синтез и секрецию альдостерона в надпочечниках и секрецию антидиуретического гормона, возбуждает симпатическую систему (за счет облегчения секреции норадреналина нервными окончаниями и повышения чувствительности гладкомышечных волокон к этому трансмиссеру). Под воздействием ангиотензина II возрастает секреция адреналина, увеличивается сердечный выброс.

Подобную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему обнаружили в различных органах и тканях (сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах). Показано, что активность тканевых РААС зависит во многом не от АПФ, а от других ферментов (химаза, катепсина G и др.). Повышенная активность тканевых РААС обуславливает долговременные эффекты ангиотензина II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях.

Физиологические эффекты ангиотензина II реализуются через специфические ангиотензиновые рецепторы. Существуют два класса рецепторов ангиотензина II — AT1 и AT2. Сердечно-сосудистые, почечные, надпочечниковые эффекты ангиотензина II реализуются через рецепторы AT1.

Действуя непосредственно на кору надпочечников, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, а также его предшественников — менее активных минералокортикоидов — дезоксикортикостерона, 18-оксикортизона, 18-гидроксидезоксикортикостерона. Основным стимулятором выработки альдостерона является ренин. Отчасти его секреция зависит от адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Альдостерон играет ключевую роль в регуляции баланса натрия и калия. Синтез и секреция альдостерона регулируется двумя путями. Медленный механизм зависит от баланса K^+/Na^+ и поддерживает базальную секрецию. Повышение уровня калия в сыворотке крови стимулирует синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Быстрый путь регуляции зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК) и контролируется ренин-ангиотензиновой системой. Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который находится в эпителиальных клетках (дистальных отделах нефрона и других органов), осуществляющих транспорт натрия. Непосредственно эффект альдостерона осуществляется путем усиления поступления натрия в клетку и активации Na^+/K^+ -помпы, причем не только в почечных канальцах, но и в кишечнике, потовых и слюнных железах. Также альдостерон участвует в процессах ремоделирования сосудов и фиброза миокарда.

Вазопрессин — антидиуретический гормон (АДГ) гипоталамуса, накапливается в задней доле гипофиза и затем секретируется в кровь. Вазопрессин увеличивает ОЦК, повышает тонус сосудов, повышая периферическое сопротивление. Развитию гипертензии способствует повышение чувствительности сосудистой стенки к констрикторному действию катехоламинов, под влиянием АДГ.

Эстрогены и глюкокортикоиды увеличивают концентрацию альдостерона в сыворотке опосредованно, через увеличение продукции ангиотензиногена в печени и повышение образования ангиотензина II. Прессорный эффект глюкокортикоидов осуществляется также путем повышения чувствительности сосудистой стенки к воздействию катехоламинов.

Итак, гормоны принимают непосредственное участие в регуляции сосудистого тонуса. При патологии эндокринных органов это может формировать выраженную и стойкую гипертензию.

Механизм обратной связи обеспечивается функцией барорецепторов, которые располагаются в дуге аорты, синокаротидной зоне и артериях почек. При повышении АД через эти рефлексогенные зоны усиливается депрессорное влияние на сосудодвигательный центр, что приводит к угнетению симпатической и повышению парасимпатической активности с уменьшением образования гипертензионных факторов. Это снижает частоту и силу сердечных сокращений и периферическое сопротивление.

Мощным вазодилататором, снижающим АД, является предсердный натрийуретический пептид, который синтезируется кардиомиоцитами предсердия. Он активно выделяется при растяжении предсердия, вызываемого гиперволемией, при стимуляции β -адренорецепторов, воздействии ангиотензина II, эндотелина и гипернатриемии. Этот пептид усиливает выделение почками натрия, подавляет РААС, СНС, вазоконстрикторные факторы сосудистого эндотелия.

Корригирует базовую регуляцию АД система эндотелинов. Эндотелины — пептиды, синтезирующиеся в клетках эндотелия, вызывают вазоконстрикцию, действуя на эндотелиновые рецепторы типа A. Меньшая часть эндотелина, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа B, стимулирует синтез оксида азота (NO) и вызывает вазодилатацию. Синтез NO увеличивается также под влиянием умеренной физической нагрузки, ангиотензина II, вазопрессина, катехоламинов.

Другими эндотелиальными факторами, существенно влияющими на расширение сосудов, являются кинины. Представителями этой группы являются брадикинин и каллидин. Кинины оказывают сосудорасширяющее действие путем активации простагландинов и оксида азота; обладают натрийуретическим и диуретическим действием. Эти вазоактивные факторы эндотелия сосудов реализуются через их воздействие на гладкую мускулатуру сосудов [3].

В основе развития АГ при некоторых эндокринных заболеваниях лежит избыточная продукция и секреция гормонов, оказывающих прямое или косвенное влияние на спазм сосудов. Своевременная диагностика эндокринной патологии позволяет правильно трактовать причину повышения АД и исключить эссенциальную гипертензию.

Гипотиреоз и тиреотоксикоз

Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на функцию сердца и сосудистый тонус. Артериальная гипертензия встречается как при гипотиреозе, так и при тиреотоксикозе.

При гипотиреозе повышается преимущественно ДАД. Это связано с брадикардией, ослаблением сократительной способности миокарда. Скорость кровотока снижается, и объем циркулирующей крови уменьшается. Нарушается секреция натрийуретического гормона, что вызывает задержку натрия и воды в организме. Секреция ренина и альдостерона не изме-

няется. Увеличивается чувствительность сосудистых рецепторов к циркулирующим катехоламинам. Сосудистое сопротивление повышено более чем на 50%, время диастолического наполнения увеличено. Способствует развитию АГ гиперлипидемия (64%), ускоряющая формирование атеросклеротического процесса. В таком случае она схожа с эссенциальной АГ.

Повышение АД является частым симптомом тиреотоксикоза. Патогенез АГ при тиреотоксикозе связан с увеличением сердечного выброса, увеличением минутного объема крови, активизацией калликреин-кининовой системы, гиперсекрецией адреномедуллина, функционального гиперкортицизма.

Тиреоидные гормоны непосредственно связываются с кардиомиоцитами, оказывая положительный инотропный эффект. Они повышают чувствительность и экспрессию адренорецепторов и, как следствие, повышают чувствительность к катехоламинам. Происходит увеличение частоты сердечных сокращений, ускоряется кровоток. Систолическое давление нарастает. АГ при тиреотоксикозе называют синдромом высокого выброса, при этом гипертрофия левого желудочка отсутствует. Последнее объясняют снижением диастолического АД.

Сосуды кожи компенсаторно расширяются (реакция для отдачи тепла). На ощупь они теплые и влажные. Снижены общее и периферическое сопротивление. Показано, что при тиреотоксикозе активируется кинин-каликреиновая система. В последние годы доказано участие адреномедуллина в снижении ДАД у больных с тиреотоксикозом. Пептид адреномедуллин обладает очень выраженной вазодилаторной активностью.

Повышение систолического АД и тенденция к снижению диастолического АД сопровождается увеличением пульсового АД. Больные могут ощущать пульсацию в голове при каждой систоле. Пульс характеризуется быстрым нарастанием и внезапным спадом пульсовой волны (*pulsus celer et altus*). Кроме того, тиреотоксикоз сопровождается увеличением ОЦК и эритроцитарной массы. Стойкое повышение АД выявляется у больных со стажем заболевания более 3 лет. У больных с тиреотоксикозом значительно чаще, чем в популяции в целом, формируется гипертоническая болезнь [4, 5, 7].

Гиперпаратиреоз

АГ при гиперпаратиреозе обусловлена действием избыточного количества ионизированного кальция на тонус сосудов. Для сокращения гладкомышечных клеток сосудов необходимы ионы кальция, которые поступают в цитоплазму клеток и взаимодействуют с белком кальмодулином. Образующийся комплекс (кальций + кальмодулин) активирует киназу легких цепей миозина, результатом чего является сокращение гладких мышечных волокон. Кальций в повышенной концентрации может чрезмерно усиливать процессы клеточного метаболизма. Трансмембранный перенос ионов кальция осуществляется через специальные кальциевые каналы. Поскольку концентрации ионов кальция в крови тесно связана с сократимостью гладких мышц, гиперкальциемия приводит к повышению сопротивления кровотока в периферических артериях. С другой стороны, избыток кальция, раздражая симпатическую нервную систему, опосредованно стимулирует выброс катехоламинов. Экспериментальные данные показали, что вызываемое кальцием увеличение ОПСС резко снижается после адреналэктомии. Длительный избыток кальция может привести к кальцификации кровеносных сосудов и повышению АД [6, 7].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) признан всемирной неинфекционной патологией. Увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом выдвинуло на первый план проблему поздних сосудистых осложнений. Сахарный диабет

и артериальная гипертензия — две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, сосуды мозга, сетчатки.

Механизмы развития АГ при СД 1-го и 2-го типов различаются. При СД 1-го типа АГ в 90% случаев формируется вследствие диабетической нефропатии (ДН). Микроальбуминурия (ранняя стадия ДН) выявляется у больных СД 1-го типа с длительностью болезни менее 5 лет, а повышение АД, как правило, развивается через 10–15 лет от дебюта СД 1-го типа.

Гипергликемия является основной причиной, вызывающей повреждение микроциркуляторного русла, в том числе сосудов клубочков. Хроническая гипергликемия активирует процессы неферментативного гликозилирования белков, полиоловый путь метаболизма глюкозы и прямую глюкозотоксичность.

Поскольку эндотелиальные клетки сосудов являются инсулиннезависимыми, глюкоза беспрепятственно проникает внутрь клеток, вызывая их дисфункцию. Неферментативное гликозилирование белков, превращение глюкозы в сорбитол при участии фермента альдореуктазы, длительное и неконтролируемое при СД 1-го типа воздействие глюкозы на структуру клеток, связанное с активацией фермента протеинкиназы C, приводит к повышению проницаемости стенок сосудов и пролиферации клеток, ускоряя процессы склерозирования тканей, нарушению внутриорганной гемодинамики [8].

Гиперлипидемия, развивающаяся при СД 1-го типа, также способствует развитию диабетической нефропатии. При СД 1-го типа в крови накапливаются атерогенный холестерин липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов. Гиперлипидемия вызывает повреждение эндотелия, базальной мембраны клубочков, пролиферацию мезангия.

В основе формирования АГ при СД 1-го типа лежит устойчивое повышение внутриклубочкового давления, которые многие авторы связывают с нарушением тонуса артериол клубочков в результате эндотелиальной дисфункции. Снижается эффективность NO за счет уменьшения его образования и увеличения его разрушения, снижения плотности мускариноподобных рецепторов, активизация которых приводит к синтезу NO, повышению активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин II, а также выработке эндотелина I и других вазоконстрикторных субстанций. Увеличение образования ангиотензина II приводит к спазму эффекторных артериол и повышению соотношения диаметра приносящей и выносящей артериол.

Ключевая роль в развитии АГ и почечной недостаточности отводится ангиотензину II. Установлено, что местная почечная концентрация ангиотензина II в 1000 раз превышает содержание его в плазме. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбиновой активностью. Одновременно ангиотензин II оказывает повреждающее действие и на другие ткани, в которых его активность высока (сердце, эндотелий сосудов), поддерживая высокое АД.

Профилактика и лечение АГ у больных СД 1-го типа заключается в достижении оптимальной компенсации углеводного обмена и коррекции внутрисердечной гемодинамики. С этой целью используются ингибиторы АПФ. Эти препараты рекомендуются назначать на стадии микроальбуминурии (каптоприл, эналаприл, рамиприл и др.) [9].

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) объединяет группу разных заболеваний, тесно ассоциированных с СД 2-го типа. В основе

МС лежит инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ). Самыми часто сочетаемыми компонентами МС являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП)). По некоторым данным у подростков с ожирением до 50% выявляется метаболический синдром.

В отличие от подкожного жира, который составляет 75% от всей жировой ткани организма и является основным хранилищем липидов, абдоминальный жир в настоящее время рассматривают как самостоятельный эндокринный орган. В его адипоцитах синтезируется значительное количество различных биологически активных веществ, участвующих в метаболизме глюкозы, жиров, воспалении, коагуляции, пищевом поведении, регуляции сосудистого тонуса.

Абдоминальное ожирение, ассоциированное с МС, является ключевым механизмом в формировании АГ. Оказалось, что жировая ткань занимает второе место после печени по образованию ангиотензиногена. При ожирении в адипоцитах повышено содержание ренина, активность АПФ, значительно увеличено содержание ангиотензина II, повышена экспрессия рецепторов ангиотензина II типа I (AT1-рецепторов). Активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы тесно связана с продукцией адипокинов жировой тканью.

Нарушение липидного обмена приводит к избыточному отложению жира в тканях, снижению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. В эндотелии сосудов активизируется протеинкиназа, которая угнетает синтез оксида азота.

С другой стороны, ИР приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Взаимосвязь ГИ и АГ настолько прочна, что при выявлении у больного высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать развитие в скором времени АГ.

В высоких концентрациях инсулин повышает активность симпатoadренальной системы, реабсорбцию натрия и воды в проксимальных канальцах почек, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, блокирует активность Na^+/K^+ -АТФазы и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, увеличивая внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} , что повышает чувствительность сосудов к воздействию вазоконстрикторов.

Усиление активности симпатической нервной системы при избытке жировой массы приводит к нарастанию сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, повышению реабсорбции натрия, а в целом — к увеличению внутрисосудистого объема крови.

Причина развития ИР не ясна. Предполагают, что в основе развития периферической ИР лежит гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II в высоких концентрациях конкурирует с инсулином на уровне инсулиновых рецепторов (IRS 1 и 2), тем самым препятствуя действию его на уровне клеток. С другой стороны, имеющаяся ИР и ГИ активирует AT1-рецепторы ангиотензина II, приводя к реализации механизмов развития АГ.

Итак, при МС основную роль в развитии АГ, сердечно-сосудистых осложнений и прогрессировании атеросклероза играет высокая активность ренин-ангиотензиновой системы. В основе лечения МС лежит снижение массы тела (см. лечение ожирения) и повышение чувствительности рецепторов к инсулину. С этой целью рекомендуются бигуаниды (метформин (Сиофор, Глюкофаж и др.)), которые тормозят всасы-

вание глюкозы в кишечнике, угнетают скорость образования ее в печени, увеличивают количество глюкозных транспортеров в клетках-мишенях [10].

Ожирение

АГ тесно связана с избыточной массой тела и ожирением. У подростков такое сочетание встречается в 30% случаев. Основной причиной возрастания распространенности ожирения и его осложнений является энергетический дисбаланс между избытком поступления энергии в виде продуктов и ее расходом в результате сниженной двигательной активности.

Первичное ожирение (конституционально-экзогенное) представляет собой самостоятельную нейроэндокринную болезнь, зависящую от нарушения адипозно-гипоталамических взаимоотношений. При этой форме имеет место относительная или абсолютная лептиновая недостаточность на алиментарно-гиподинамическом фоне.

Самой распространенной формой вторичного ожирения у подростков является гипоталамический синдром пубертатного периода (пубертатно-юношеский диспитуитаризм). Сущность заболевания обусловлена дисрегуляцией гипоталамусом гормонов (либеринов), главным образом повышением секреции кортиколиберина в пубертатном периоде. В клинике больные предъявляют жалобы на головные боли, жажду, утомляемость, избыточную массу тела. Чаще встречается у лиц женского пола. Ожирение с равномерным распределением жира. На коже имеются полосы растяжения разного цвета. У девочек менструальный цикл нередко нарушается. Лицо мальчиков женоподобно, растительность на нем скудная. Часто выявляется гинекомастия, стрии.

АГ при этих формах заболевания связывают с гемодинамическими изменениями: увеличением объема циркулирующей крови, ударного и сердечного выброса при «неадекватно нормальном» периферическом сопротивлении. При вторичной форме она усугубляется гиперпродукцией АКТГ и кортизола. Клинически АГ может проявляться в виде умеренного повышения артериального давления; у некоторых повышается до гипертонических кризов.

Эффект лечения ожирения, метаболического синдрома и связанной с ними артериальной гипертензии зависит от мотивации пациента к изменению образа жизни, который предполагает повышенную физическую активность и диету со сниженной калорийностью. Физические упражнения позитивно влияют на эмоциональное и психологическое здоровье личности. Физическая активность способствует расходу большого количества углеводов, выходу из депо нейтральных жиров, их расщеплению и преобразованию. Она должна соответствовать возрастным и индивидуальным особенностям больных, обеспечивая повышенные энергозатраты. Это утренная зарядка, прогулки, плавание, танцы, катание на лыжах и велосипеде, массаж и т.д. Физическая нагрузка должна быть средней интенсивности, способствующей усиленному расходу углеводов и жиров. В пище рекомендуется ограничить прием соли, животных жиров, быстроусвояемых углеводов. Для коррекции гипоталамо-гипофизарных нарушений назначают препараты, улучшающие трофику и микроциркуляцию (Кавинтон, Ноотропил и др.). Из гипотензивных препаратов у этой группы больных предпочтительно применять ингибиторы АПФ, так как они оказывают органопротективный эффект, а также диуретики в небольших дозах [9]. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Резюме. Рассмотрены современные подходы к терапии atopического дерматита у детей, терапевтические мероприятия, направленные на купирование острых проявлений болезни, и этапы базового ухода за кожей, что имеет большое значение для достижения ремиссии и поддержания контроля заболевания.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, наружная терапия.

Abstract. Modern approaches to treatment of children's atopic dermatitis have been reviewed together with therapeutic measures to relieve acute manifestations of disease and stages of basic skin care that is important for remission and control of disease.

Keywords: children, atopic dermatitis, external therapy.

Атопический дерматит относится к одному из сложнейших заболеваний детского возраста. Начинаясь у детей первых месяцев жизни, заболевание приобретает хроническое течение, проходя определенную возрастную эволюцию клинических проявлений, вовлекая в патологический процесс не только кожу, но и другие органы и системы [1, 2].

В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании сути сложных механизмов, провоцирующих развитие и поддерживающих течение atopического дерматита. Известно, что в иммунологические механизмы острой и хронической фазы atopического дерматита вовлечены разнообразные иммунокомпетентные клетки: кератиноциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса, эозинофилы, тучные клетки и Т-лимфоциты [3]. Показано, что дисбаланс иммунорегуляторных механизмов у лиц с atopией приводит к избирательному апоптозу Т-хелперов 1-го типа (Th1) и первичному нарастанию Т-хелперов 2-го типа (парадигма Th1/Th2). В острой фазе atopического дерматита Th2-лимфоциты продуцируют цитокины — интерлейкины ИЛ-4 и ИЛ-13, стимулируя синтез аллергенспецифических IgE-антител, а ИЛ-5 способствуют созреванию эозинофилов и их выходу из костного

мозга. Однако цитокиновый профиль воспаленной кожи со временем и течением болезни существенно изменяется. В хронической фазе atopического дерматита начинают преобладать активированные Th1-лимфоциты, экспрессирующие мРНК для таких цитокинов, как интерферон, ИЛ-12.

В настоящее время рассматривается роль toll-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе atopического дерматита. TLR — это клеточные рецепторы, которые являются частью иммунной системы, а именно врожденного иммунитета. Показано, что воспалительный ответ, запускаемый различными микроорганизмами, связан с активацией TLR при atopическом дерматите. TLR экспрессируются на кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах. Данные рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов [4].

TLR содержат лейцин (внеклеточный домен), который распознает лиганды микробных структур. TLR обладают также внутриклеточным доменом. гомологичным цитоплазматическому домену рецептора ИЛ-1 и белка MyD89 (toll-IL-1R, TIR), который участвует в индукции клеточного ответа, опосредованного выработкой провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов.

В процессе связывания молекулярных фрагментов патогена с внеклеточным доменом TLR изменяется кон-

формация внутриклеточного домена, запускается последовательность сигналов, что в конечном итоге приводит к высвобождению различных цитокинов и антимикробных пептидов (дефензины и кателицидины). TLR2 специфичен к грамположительным микроорганизмам, при активации этих рецепторов запускается воспалительный ответ, который сопровождается выработкой ИЛ-9, ИЛ-1, ИЛ-6 [5].

Атопический дерматит помимо воспаления характеризуется поврежденным кожным эпидермальным барьером (генетически детерминированная потеря функции гена филаггрина) и склонностью кожи к инфекциям, а именно к *Staphylococcus aureus*.

Эпидермальный барьер состоит из корнеоцитов и системы липидов (церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты), заполняющих промежутки между корнеоцитами и сохраняющих целостность рогового слоя, что препятствует потере воды и, в конечном итоге, защищает от воздействия патогенных факторов. Липидные структуры кожи, участвующие в построении и регуляции функции эпидермального барьера, обладают мощным антимикробным действием. Кислая среда (pH 5,5) на поверхности кожи благоприятствует синтезу липидов, препятствует заселению патогенными микроорганизмами. Повышение pH и изменение проницаемости кожи способствует развитию вторичной инфекции, которая в свою очередь

нарушает барьерные функции кожи. Поврежденные клетки эпидермиса не могут обеспечить полное восстановление липидного барьера, поэтому эпидермис постепенно обезвоживается, что клинически проявляется сухостью, шелушением, зудом и становится основной причиной страдания больного с длительно текущим атопическим дерматитом [6].

Таким образом, мультифакторный патогенез атопического дерматита, системность и полиорганность поражения при этом заболевании обуславливают необходимость комплексного подхода к его терапии. Терапия больных атопическим дерматитом направлена на подавление иммунного воспаления в коже и уменьшение воздействия причинных факторов. Она складывается из диетотерапии и мероприятий по контролю окружающей среды, системной фармакотерапии, наружной терапии и реабилитации. Одно из ведущих мест в комплексном лечении атопического дерматита занимает наружная терапия, целью которой является устранение симптомов заболевания с помощью системы противовоспалительных и увлажняющих средств. Современная терапия атопического дерматита в основном имеет симптоматическую направленность, увлажнение кожи и облегчение зуда.

Стандартот противовоспалительной наружной терапии у больных атопическим дерматитом являются топические кортикостероиды, особенно при тяжелом течении болезни. Несмотря на огромный опыт применения топических кортикостероидов при атопическом дерматите, их доказанную клиническую эффективность, многие аспекты их использования остаются до конца нерешенными. До сих пор присутствует «стероидофобия» как со стороны родителей больных детей, так и со стороны врачей. Часто возникают вопросы о выборе топических кортикостероидов у детей, именно какому препарату следует отдавать предпочтение, как часто и длительно их можно использовать. Учитывая вероятность развития побочных эффектов, связанных с длительным применением, топические кортикостероиды не считаются подходящими препаратами для поддерживающей терапии, особенно при подостром периоде и ремиссии заболевания.

При атопическом дерматите, особенно при склонности кожи к вторичному инфицированию, в качестве противовоспалительного средства, не содержа-

щего кортикостероидов, используется гамма средств: крем Cu-Zn⁺ и спрей Cu-Zn⁺ (при экссудации и мокнутии). Дифференцированный подход к назначению этих средств существенно увеличивает приверженность больных к наружной терапии и повышает эффективность лечения.

Крем Cu-Zn⁺ эмульсия «вода в масле» содержит термальную воду Урьяж, а также инновационный противовоспалительный комплекс TLR2-Regul, глюконаты меди и цинка. Входящие данные компоненты оказывают антисептическое действие за счет влияния меди и цинка на микрофлору кожи, в частности *Staphylococcus aureus* и *Pityrosporum ovale*. При этом подавляется их рост, поддерживается физиологический баланс pH на поверхности кожи, восстанавливается нарушенный гидролипидный слой, усиливается барьерная функция кожи. Регулирующий комплекс TLR2-Regul уменьшает выброс противовоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-8, и подавляет воспаление, вызванное микроорганизмами путем блокирования toll-подобных рецепторов (TLR2). Силикаты и гидрогенизированный полидецен, способствующий легкому распределению косметических средств на коже, формируют защитную олеоминеральную оболочку, что усиливает барьерную функцию кожи.

Спрей Cu-Zn⁺ со смектином применяется для участков экссудации. Он обладает подсушивающим действием за счет смектина, а также противовоспалительным эффектом благодаря наличию TLR2-Regul регулирующего комплекса и антисептическим действием за счет глюконата меди и цинка.

Гель Cu-Zn⁺ наносится на поврежденные участки кожи как очищающее средство ежедневно с последующим применением ванны с температурой воды 37 °C.

Важным и обязательным этапом наружной терапии атопического дерматита является восстановление целостности рогового и водно-липидного слоев кожи с помощью увлажняющих и питательных средств. Этот этап наружной терапии направлен на гидратацию и питание кожи с использованием увлажняющих и питательных средств (эмоленгов). Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в день, как на фоне применения топических кортикостероидов, так и в период ремиссии заболевания. Для этого этапа наружной терапии относятся эмоленгты: универсальный крем Ксемоз, а для

очень сухой кожи Ксемоз Церат. Это комплексы Церастерол-2F и термальной воды Урьяж (30%). Церастол 2F является оригинальной комбинацией липидов, состоящей из ω -жирных кислот: ω -3-церамиды, ω -6-церамиды и фитостерола PhSt, которые встраиваются в структуру биомембран клеток кожного барьера, действуют патогенетически, восстанавливая и усиливая гидролипидный слой кожи, обеспечивая ее питание. Наличие термальной воды Урьяж в составе крема обеспечивает интенсивное увлажнение кожи, что способствует усилению барьерной функции кожи и продлению ремиссии атопического дерматита.

Обязательным звеном наружной терапии атопического дерматита является правильный ежедневный уход за кожей больных детей — ежедневное очищение кожи с использованием мягкой моющей основы, что повышает патологические изменения в эпидермисе, восстанавливает его функции и предупреждает обострение болезни. Для очищения очень сухой кожи используется крем-гель без мыла Ксемоз Синдет, содержащий липидный комплекс Церастерол-2F и термальную воду Урьяж (30%). Он легко смывается, очищает кожу без пересушивания, не разрушает гидролипидный слой, смягчает и увлажняет кожу.

Таким образом, программа ухода за кожей детей с атопическим дерматитом имеет большое значение для достижения ремиссии заболевания и поддержания контроля за течением заболевания. Она включает в себя следующие этапы:

- 1) очищение кожи (очищающие лосьоны или молочко для сверхчувствительной кожи);
- 2) базовый уход (термальная вода);
- 3) лечебный уход во время и после обострений атопического дерматита (успокаивающий крем и крем, снижающий зуд кожи);
- 4) лечебно-профилактический уход в период ремиссии заболевания.

Такой подход обеспечивает длительный безопасный контроль над воспалением кожи, что обеспечивает стойкую ремиссию болезни, предупреждает ее рецидивирование и существенно улучшает качество жизни больных.

Приводим собственное клиническое наблюдение за ребенком, поступившим в отделение аллергологии с жалобами на кожные высыпания, выраженный зуд кожных покровов и сухость (рис. 1). Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей

Жалобы



При поступлении жалобы:

- на высыпания на коже,
- на сухость и выраженный зуд кожи.

Рис. 1. Клинические проявления атопического дерматита

После лечения



Рис. 2. Результаты терапии атопического дерматита

Стандартная шкала оценки влажности кожи

Таблица

Локализация	Состояние кожи		
	«Очень сухая»	«Сухая»	«Нормальная»
Сгибательная поверхность рук	0–5 баллов	5–25 баллов	25–99 баллов
Кожа груди/спины	0–30 баллов	30–60 баллов	60–99 баллов
Наружная поверхность бедра	0–5 баллов	5–20 баллов	20–99 баллов
Лицо (щеки)	0–30 баллов	30–60 баллов	60–99 баллов

на фоне токсикоза в I триместре (тошнота, рвота). Роды в срок, затяжные, стимулированные, головное предлежание. Вес при рождении 3850 г, рост 54 см. К груди была приложена сразу. Вакцинация в роддоме. Грудное вскармливание по требованию до 4,5 мес. Перенесенные заболевания: острое респираторное заболевание (ОРЗ) однократно. На момент поступления получила сывороточный гидролизат.

Состояние ребенка средней степени тяжести. Рост 70 см, вес 9 кг. На фоне общей бледности, на коже щек, туловища, рук, ног мелкие папулезные высыпания розового цвета, местами сливающиеся, корочки. Эритема кожи щек. Общая сухость кожи, следы от расчесов, элементы инфицированности. По органам без отрицательной динамики.

Проведенное обследование показало, что в общем анализе крови: гемоглобин 120 г/л ↓ (N 130–160), гематокрит 0,371 ↓ (N 0,400–0,480), эозинофилы 12,5% ↑ (N 0,5–5,0). Остальные показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: все показатели в пределах нормы (билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, глюкоза). Общий анализ мочи: прозрачность — слабо-мутная, лейкоциты 7–9 в поле зрения, соли — мочевиная кислота (умеренно). Анализ крови

на общий IgE: 43,86 ↑ МЕ/мл (норма до 15). Иммунологическое исследование крови: IgG (г/л) 2,43 ↓ (N 7,0–16,0), IgM (г/л) 0,206 ↓ (N 0,4–2,3), IgA (г/л) 0,231 ↓ (N 0,7–4,0). Аллергологическое исследование крови: IgE: белок коровьего молока — +3, α-глобулин — +2, β-глобулин — +2, казеин — 3, соя — +2, козье молоко — 0.

УЗИ органов брюшной полости: без патологии.

До начала терапии и спустя 2 и 4 недели лечения у ребенка было проведено измерение влажности кожи с помощью корнеометра Skin Diagnostic SD 27, Courage+Kazarka electronic, Германия) на 4 участках тела при температуре окружающей среды +22 °C. Оценка влажности кожи осуществлялась по стандартной шкале, описанной в инструкции, приложенной к прибору (табл.).

У ребенка отмечалась сухая кожа на сгибательной поверхности рук (21 балл), наружной поверхности бедра (17 баллов).

Ребенок получал следующее лечение: режим общий; гипоаллергенную диету с переводом с «сывороточной смеси» на смесь Нэнни и введением в рацион питания мяса и овощного пюре; антигистаминный препарат (Зиртек). Наружная терапия была представлена следующими средствами: метилено-

вый синий (на следы расчесов 2 дня), крем Cu-Zn+ и термальную воду Урьяж 2 раза в день в течение 7 дней, затем был применен универсальный крем Ксемоз с термальной водой Урьяж.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, исчезновение кожных высыпаний и сухости кожи (рис. 2).

Ребенок выписался домой в удовлетворительном состоянии с ремиссией атопического дерматита. Даны рекомендации продолжить уход за кожей увлажняющими и питательными средствами наружной терапии.

Таким образом, современная терапия атопического дерматита предусматривает использование широкого круга терапевтических мероприятий, направленных на купирование острых проявлений болезни, и назначение базового ухода за кожей. ■

Литература

1. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда. Под ред. В.А. Ревякиной, О.К. Нетребенко, М.: ООО «НьюИнформ», 2005, 237 с.
2. Bieber T. Atopic dermatitis // Ann. Dermatol. 2010. V. 22. P. 125–137.
3. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей. Современные проблемы // Фарматека, 2012. № 6. С. 34–38.
4. Hermann N., Koch S., Leb., N. Bedorf J., Wilms H., Schnatz H., Fimmers R., Bieber T. TLR2 down-regulates FcεRI and its transcription factor PU.1 in human Langerhans cells // Allergy. 2013. V. 68. № 5. p. 621–629.
5. Bieber T. The pro-and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high receptor for IgE (FcεRI) // Immunology. 2007. 212. 499–503.
6. Кочергин Н.Г. Кожный барьер, ксемоз и купероз // Российский аллергологический журнал // 2013. № 6. С. 9–13.

URIAGE

EAU THERMALE

КСЕМОЗ®

Мягкость и комфорт
при любых типах сухости кожи

При ксерозах любой этиологии

Новорожденные • Дети • Взрослые

Без ароматизаторов • Без парабенов • Без консервантов

КСЕМОЗ® МОЛОЧКО - ЭМОЛЬЯНТ

НОВИНКА

- для сухой, шелушащаяся кожи
- снимает раздражение
- увлажняет и смягчает кожу

КСЕМОЗ® – универсальный крем-эмольтант

- увлажняет
- восстанавливает кожный барьер
- оказывает быстрое успокаивающее действие

КСЕМОЗ® ЦЕРАТ – насыщенный крем

Уход при очень сухой коже

- релипидирует кожу
- восстанавливает кожный барьер
- интенсивно увлажняет и смягчает
- обладает насыщенной текстурой
- моментально возвращает коже комфорт

КСЕМОЗ® СИНДЕТ – пенящийся

гель-крем без мыла

- мягко очищает и смягчает кожу
- защищает от сухости кожи,
вызванной жесткой водой

КСЕМОЗ® КРЕМ ДЛЯ ЛИЦА

- успокаивает
- интенсивно увлажняет
- восстанавливает кожный барьер

Высокотехнологичная
формула



ω-3 - церамиды, ω-6 - церамиды
Фитостеролы

URIAGE

EAU THERMALE

Source of Care



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

Особенности метаболизма эндотоксинов у детей с хроническими вирусными гепатитами и возможности терапии

Е. А. Жукова, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Шабунина, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Романова¹, кандидат медицинских наук

М. В. Грошовкина

Л. В. Коркоташвили, кандидат биологических наук

Т. А. Видманова, кандидат медицинских наук

ФГБУ ННИИДГ МЗ РФ, Нижний Новгород

Резюме. Приведены результаты проспективного открытого клинического исследования, в котором участвовали дети в возрасте от 6 до 17 лет с хроническими вирусными заболеваниями печени, из них 35 человек с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 54 пациента с хроническим гепатитом С (ХГС). Оценено состояние детоксицирующей функции печени и описаны подходы к комплексной терапии ХГС и ХГВ у детей.

Ключевые слова: хронический гепатит В, хронический гепатит С, эндогенная интоксикация, детоксикация, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, дети, метадоксин, лактулоза.

Abstract. Results of prospective open clinical research of children from 6 to 17 with chronic viral hepatopathy are presented in the article. 35 children had B chronic hepatitis (BCH) and 54 — C chronic hepatitis (CCH). Detoxifying function of liver is evaluated and approaches to complex therapy of children with BCH and CCH are reviewed.

Keywords: B chronic hepatitis, C chronic hepatitis, endogenous intoxication, detoxification, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, children, metadoxin, lactulose.

Проблема хронического поражения печени является одной из наиболее сложных в гастроэнтерологии. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в диагностике, терапии и профилактике хронических вирусных гепатитов С (ХГС) и В (ХГВ), они продолжают оставаться серьезной медико-социальной проблемой в современном мировом здравоохранении. Это обусловлено их широким распространением среди взрослого и детского населения [1–4], трудностями и недостаточной эффективностью терапии, тяжелыми последствиями данных заболеваний с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у 20–60% больных [5, 6], приводящими к ранней инвалидизации и смерти молодого населения.

Одну из ведущих ролей в развитии патологического процесса при гепатитах различной, в том числе и вирусной этиологии играет эндогенная интоксикация, отражая формирование определенного метаболического ответа организма на воздействие агрессивного фактора. Основной причиной высокого катаболического пула

веществ низкой и средней молекулярной массы служит несостоятельность детоксицирующей функции печени. Считается, что при ее нарушении изменяется активность ферментов, принимающих участие в обезвреживании различных метаболитов с их накоплением в крови [7–9].

Вопросы патогенеза и коррекции эндотоксикоза широко рассмотрены в литературе при различных нозологиях, в том числе при патологии печени [10, 11], однако в детском возрасте его аспекты разработаны недостаточно и представлены лишь в единичных исследованиях [12].

Целью настоящего исследования явилось оценить состояние детоксицирующей функции печени и способы коррекции при ХГС и ХГВ в детском возрасте.

Материалы и методы исследования

В данном проспективном открытом клиническом исследовании участвовали дети в возрасте от 6 до 17 лет с хроническими вирусными заболеваниями печени, из них 35 человек с ХГВ и 54 пациента с ХГС. Исследование проводилось в Клинике патологии верхних отделов пищеварительного тракта ФГБУ ННИИДГ МЗ РФ с разрешения Локального этического комитета. Все

пациенты и их родители дали информированное согласие на проведение обследования и использование их медицинской документации. Полученные результаты сопоставлялись с данными группы сравнения, в которую входили дети 6–17 лет, относящиеся к 1-й и 2-й группам здоровья. При анализе данных также использовались нормативы биохимических показателей, разработанные научными сотрудниками института [13].

Диагноз хронического гепатита устанавливался на основании клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований. Всем больным проводили биохимические и иммунологические анализы крови. Для верификации диагноза определяли серологические маркеры вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV), наличие ДНК и РНК этих вирусов выявляли с помощью полимеразной цепной реакции.

Состояние детоксицирующей функции печени оценивалось по ряду биохимических параметров. Пул веществ низкой и средней молекулярной массы (МСМ) выявлялся по методу М.Я. Малаховой [14]. В его основе лежит осаждение крупномолекулярных белков плазмы крови раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) 150 г/л и регистрации спектральной харак-

¹ Контактная информация: krigina@mail.ru

Таблица 1

Изменения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы, эритроцитов и мочи и активности ферментов первой фазы биотрансформации у детей с хроническими вирусными гепатитами С и В (М ± m)

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	ХГС (n = 54)	ХГВ (n = 35)	p
	1	2	3	
МСМ плазмы, у.е.	6,23 ± 0,29	9,32 ± 0,29	10,31 ± 0,42	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,039
СМ эритроцитов, у.е.	28,84 ± 0,79	20,16 ± 0,67	21,19 ± 0,87	p ₁₋₂ = 0,000 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,260
МСМ мочи, у.е.	23,33 ± 0,30	20,00 ± 1,49	23,13 ± 1,85	p ₁₋₂ = 0,165 p ₁₋₃ = 0,933 p ₂₋₃ = 0,190
АДГ прямая, нмоль/мл × мин	6,25 ± 0,55	9,05 ± 0,41	8,48 ± 0,49	p ₁₋₂ = 0,01 p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ = 0,01
АДГ обратная, нмоль/мл × мин	61,08 ± 8,19	102,14 ± 5,84	94,69 ± 6,46	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,45
АцДГ, нмоль/мин × мг белка	1,43 ± 0,12	1,28 ± 0,07	0,76 ± 0,06	p ₁₋₂ = 0,19 p ₁₋₃ = 0,000 p ₂₋₃ = 0,000

Примечание. n — число пациентов.

теристики водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 296 нм.

Активность алкогольдегидрогеназы (АДГ) определялась по методу A. Shimasue, M. Murakami, T. Tsubokuro, основанному на определении количества образующегося НАДН в реакции этанола с никотинадениндинуклеотидом (НАД) [15].

Активность альдегиддегидрогеназы (АцДГ) определялась прямой реакцией по методу Б. М. Кершенгольд и Е. В. Серкиной [16], в основе которого лежит изменение оптической плотности в результате взаимодействия АцДГ плазмы крови с ацетальдегидом в начале реакции, через 30 (Е30) и 60 (Е60) минут.

У 40 детей в возрасте от 6 до 17 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) и хроническим гепатитом В (ХГВ) было оценено детоксицирующее действие различных терапевтических комплексов, из них 20 человек наряду с применением гепатопротекторов и иммунокорректоров получили терапию с включением лактулозы, 20 пациентов принимали метадоксин. Дети сравниваемых групп были сопоставимы между собой до начала лечения по основным параметрам: возрасту, полу, давности и фазе заболевания, активности воспалительного процесса в печени. В данные группы вошли больные, не получавшие в том момент противовирусного лечения, а именно — закончившие курс противовирусной терапии, не ответившие на интерферонотерапию, имеющие рецидив или прорыв вирусной репликации, либо имеющие противопоказания к назначению парентеральных интерферонов.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения (М) + стандартной ошибки средней (m). Достоверность различий между группами определялась с применением критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [17].

Результаты и их обсуждение

Среди наблюдаемых детей преобладали больные 13–17 лет (53%), средняя давность заболевания при HCV- и HBV-инфекциях составила $6,9 \pm 0,5$ года. У большинства больных с хроническими вирусными гепатитами определялась репликация вируса — у 70% РНК HCV+, у 77% — ДНК HBV+ в сыворотке крови. Более чем у половины детей присутствовала активность патологического процесса в печени.

Результаты клинико-лабораторных сопоставлений показали, что у больных хроническими заболеваниями печени определялись изменения параметров, характеризующих эндотоксикоз, таких как молекулы низкой и средней молекулярной массы. Кроме того, выявлялся дисбаланс активности ферментов детоксикации. Установлено, что при хронических гепатитах показатели эндогенной интоксикации характеризовались превышением их уровня в плазме со снижением на эритроцитах и неизменным содержанием в моче по сравнению с нормой (табл. 1). Так, МСМ в плазме состави-

ли при ХГС $9,32 \pm 0,29$ у.е. ($p = 0,000$), ХГВ $10,31 \pm 0,42$ у.е. ($p = 0,000$). Их величина в эритроцитах и моче колебалась соответственно от $20,16 \pm 0,67$ у.е. до $21,19 \pm 0,87$ у.е. ($p = 0,000$ — $p = 0,000$) и от $20,00 \pm 1,49$ у.е. до $23,13 \pm 1,85$ у.е. ($p = 0,165$ — $p = 0,933$). Максимальное повышение содержания МСМ в плазме регистрировалось при наличии виремии и биохимической активности (табл. 2). В фазу реактивации ХГС и репликации ХГВ оно составило $9,72 \pm 0,31$ у.е. и $10,63 \pm 0,44$ у.е., а при отсутствии возбудителя — $8,05 \pm 0,51$ у.е. ($p = 0,034$) и $8,59 \pm 0,79$ у.е. ($p = 0,04$). При активном гепатите значения МСМ в плазме при HCV-инфекции были на уровне $9,81 \pm 0,35$ у.е., а при более низкой ферментемии соответственно $8,37 \pm 0,41$ у.е. ($p = 0,032$) (табл. 3). Это свидетельствует о нарастании эндотоксикоза в присутствии вирусов в крови и высоких значениях аланинаминотрансферазы, что требует медикаментозной коррекции.

Следовательно, у детей с хроническими вирусными гепатитами преимущественное накопление метаболитов происходит в плазме крови. При оценке выраженности эндотоксикоза следует, прежде всего, ориентироваться именно на величину МСМ в плазме, так как они отражают активность воспалительного процесса в печени и уровень виремии при изучаемых заболеваниях.

Наряду с маркерами эндотоксикоза у пациентов с хроническими гепатитами была рассмотрена активность ферментов детоксикации.

У детей с ХГС и ХГВ определялось увеличение активности прямой АДГ в сыворотке крови. Значения фермента превышали уровень здоровых детей только при наличии виремии и не зависели от степени цитолиза. Аналогично этому отмечалось повышение АДГ в обратной реакции, не связанное с наличием вирусов в крови и выраженностью воспалительного процесса как при ХГС, так и ХГВ (табл. 1–3).

Описанные изменения уровня фермента, по-видимому, взаимосвязаны с синдромом эндогенной интоксикации, на что указывала корреляция значений прямой АДГ с уровнем МСМ в плазме ($R = 0,23$; $p = 0,045$). Увеличение ее активности в обеих реакциях приводит к повышенной выработке альдегидов и спиртов и тем самым способствует поддержанию эндотоксикоза.

Определенный интерес представляет изучение АцДГ, поскольку она способна необратимо обезвреживать токсичные продукты. Впервые отмечено, что при ХГВ содержание АцДГ в сыворотке

Таблица 2

Изменения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы, эритроцитов и мочи и активности ферментов первой фазы биотрансформации в зависимости от фазы хронических вирусных гепатитов С и В у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	Фазы хронического вирусного гепатита С		Фазы хронического вирусного гепатита В		p
		Реактивация (n = 38)	Латентная (n = 16)	Репликация (n = 27)	Интеграция (n = 8)	
		1	2	3	4	
МСМ плазмы, у.е.	6,23 ± 0,29	9,72 ± 0,31 p = 0,000	8,05 ± 0,51 p = 0,003	10,63 ± 0,44 p = 0,000	8,59 ± 0,79 p = 0,002	p ₁₋₂ = 0,034 p ₃₋₄ = 0,04
МСМ эритроцитов, у.е.	28,84 ± 0,79	20,81 ± 0,89 p = 0,000	18,79 ± 0,89 p = 0,000	21,11 ± 1,03 p = 0,000	21,42 ± 1,73 p = 0,000	p ₁₋₂ = 0,22 p ₃₋₄ = 0,65
МСМ мочи, у.е.	23,33 ± 0,30	19,94 ± 1,58 p = 0,075	20,19 ± 3,78 p = 0,223	21,55 ± 1,93 p = 0,317	28,16 ± 4,40 p = 0,034	p ₁₋₂ = 0,97 p ₃₋₄ = 0,13
АДГ прямая, нмоль/мл × мин	6,25 ± 0,55	9,4 ± 0,49 p = 0,006	7,88 ± 0,64 p = 0,35	8,55 ± 0,50 p = 0,05	7,76 ± 0,79 p = 0,13	p ₁₋₂ = 0,122 p ₃₋₄ = 0,8
АДГ обратная, нмоль/мл × мин	61,08 ± 8,19	103,67 ± 6,23 p = 0,001	88,79 ± 7,44 p = 0,04	91,98 ± 6,77 p = 0,02	107,90 ± 7,1 p = 0,002	p ₁₋₂ = 0,161 p ₃₋₄ = 0,39
АцДГ, нмоль/мин × мг белка	1,43 ± 0,12	1,17 ± 0,08 p = 0,05	1,52 ± 0,12 p = 0,82	0,77 ± 0,06 p = 0,000	0,73 ± 0,18 p = 0,005	p ₁₋₂ = 0,497 p ₃₋₄ = 0,56

Примечание. n — число пациентов.

Таблица 3

Изменения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы, эритроцитов и мочи в зависимости от активности хронических вирусных гепатитов С и В у детей ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	Хронический вирусный гепатит С		Хронический вирусный гепатит В		p
		Неактивный (n = 22)	Активный (n = 32)	Неактивный (n = 17)	Активный (n = 18)	
		1	2	3	4	
МСМ плазмы, у.е.	6,23 ± 0,29	8,37 ± 0,41 p = 0,000	9,81 ± 0,35 p = 0,000	10,07 ± 0,59 p = 0,000	10,37 ± 0,61 p = 0,000	p ₁₋₂ = 0,032 p ₃₋₄ = 0,85
МСМ эритроцитов, у.е.	28,84 ± 0,79	18,61 ± 0,86 p = 0,000	21,28 ± 0,94 p = 0,000	20,05 ± 1,04 p = 0,000	22,32 ± 1,38 p = 0,000	p ₁₋₂ = 0,05 p ₃₋₄ = 0,21
МСМ мочи, у.е.	23,33 ± 0,30	19,81 ± 2,55 p = 0,099	20,11 ± 1,87 p = 0,12	25,44 ± 2,73 p = 0,309	20,58 ± 2,35 p = 0,114	p ₁₋₂ = 0,95 p ₃₋₄ = 0,15
АДГ прямая, нмоль/мл × мин	6,25 ± 0,55	8,33 ± 0,54 p = 0,03	9,35 ± 0,59 p = 0,01	8,45 ± 0,53 p = 0,07	8,46 ± 0,75 p = 0,09	p ₁₋₂ = 0,16 p ₃₋₄ = 0,95
АДГ обратная, нмоль/мл × мин	61,08 ± 8,19	102,15 ± 8,75 p = 0,02	100,69 ± 7,06 p = 0,01	94,75 ± 8,79 p = 0,07	98,43 ± 8,50 p = 0,03	p ₁₋₂ = 0,96 p ₃₋₄ = 0,98
АцДГ, нмоль/мин × мг белка	1,43 ± 0,12	1,27 ± 0,11 p = 0,25	1,34 ± 0,12 p = 0,37	0,71 ± 0,09 p = 0,000	0,81 ± 0,08 p = 0,000	p ₁₋₂ = 0,32 p ₃₋₄ = 0,59

Примечание. n — число пациентов.

крови отчетливо уменьшалось независимо от фазы и активности процесса, тогда как при HCV-инфекции низкие значения уровня фермента регистрировались только при ремиссии (табл. 1–3). Подобное уменьшение активности АцДГ, по-видимому, способствует накоплению метаболитов в крови. Таким образом, у детей с хронической HBV-инфекцией определена выраженная депрессия данного фермента, причиной которой может быть снижение компенсаторных возможностей системы детоксикации, обусловленное выраженным воспалительно-деструктивным процессом в печени с накоплением токсических метаболитов. Они способны, в свою очередь, оказывать отрицательное влияние на обезвреживающую способность гепатоцита. По-видимому, при ХГС функция немикросомального окисления альдегидов детоксицирующей системы более сохранна, что может объясняться особенностями действия РНК-вируса на клетки печени.

Имеющий место дисбаланс ферментов первой фазы биотрансформации у детей

с хроническими вирусными гепатитами, взаимосвязанный с эндогенной интоксикацией, указывает на необходимость коррекции терапии у данного контингента больных.

В этом плане перспективным является оценка влияния на биохимические нарушения новых схем комплексной терапии с использованием препаратов лактулозы и метадоксина, которые относятся к дезинтоксикационным и гепатопротективным средствам, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем, тем самым замедляя прогрессирование заболевания. В частности, лактулоза, оказывая гипоаммониемическое, слабительное, гиперосмотическое действие, способствует выведению продуктов распада белка, преимущественно аммиака, и за счет этого уменьшает его содержание в крови. Метадоксин действует сразу на несколько механизмов детоксикации — обезвреживания аммиака, систему биотрансформации

и инактивацию желчных кислот. Препарат активирует ферменты первой фазы биотрансформации, ускоряя процессы окисления и элиминации этанола и ацетальдегида, нормализует баланс свободных ненасыщенных жирных кислот в плазме, препятствует возникновению структурной дегенерации гепатоцитов, подавляет синтез фибронектина и коллагена, снижает вероятность развития фиброза печени [18, 19].

Пациенты с ХГС и ХГВ были разделены на две группы. Дети первой группы (20 человек) получали в составе комплексной терапии лактулозу в возрастной дозировке 5–15 мл 1 раз в сутки. Больным второй группы (20 пациентов) назначали метадоксин по 500 мг ежедневно 2 раза в день. Продолжительность лечения составила 1 месяц.

У детей, принимавших лактулозу, уровень МСМ в крови и моче не имел выраженной динамики. Содержание МСМ в плазме сохранялось повышенным — $8,94 \pm 0,72$ у.е. ($p = 0,000$). Ферменты первой фазы биотрансформации также

Таблица 4

Динамика показателей эндотоксикоза у детей с хроническими вирусными гепатитами С и В под влиянием курса комплексной терапии с включением метадоксина ($M \pm m$)

Клинические признаки	Здоровые дети (n = 20)	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	p
		1	2	
МСМ плазмы, у.е.	6,23 ± 0,29	10,66 ± 0,47 $p_1 = 0,000$	7,70 ± 0,52 $p_1 = 0,016$	0,006
МСМ эритроцитов, у.е.	28,84 ± 0,79	19,39 ± 0,63 $p_1 = 0,000$	17,77 ± 0,64 $p_1 = 0,000$	0,07
МСМ мочи, у.е.	23,33 ± 0,30	25,27 ± 2,37 $p_1 = 0,422$	23,89 ± 2,50 $p_1 = 0,796$	$p > 0,05$
АДГ прямая, нмоль/мл × мин	6,25 ± 0,55 n = 10	9,43 ± 0,53 $p_1 = 0,001$	8,40 ± 0,57 $p_1 = 0,024$	0,11
АДГ обратная, нмоль/мл × мин	61,08 ± 8,19 n = 10	89,21 ± 7,16 $p_1 = 0,023$	74,74 ± 9,36 $p_1 = 0,355$	0,09
АцДГ, нмоль/мин × мг белка	1,43 ± 0,12 n = 20	0,93 ± 0,10 $p_1 = 0,003$	1,69 ± 0,09 $p_1 = 0,091$	0,000

Примечание. p — достоверность различий показателей до и после лечения; p_1 — достоверность различий с показателем здоровых детей; n — число пациентов.

не изменялись в процессе лечения с сохранением высокой активности АДГ в прямой и обратной реакциях. Таким образом, прием лактулозы в течение 1 месяца не позволил скорректировать нарушения показателей системы детоксикации.

У пациентов на фоне терапии с включением метадоксина отмечалась выраженная позитивная динамика показателей эндотоксикоза, характеризующаяся достоверным снижением концентрации МСМ в плазме крови с $10,66 \pm 0,47$ у.е. до $7,70 \pm 0,52$ у.е. ($p = 0,006$) (табл. 4). Ферменты биотрансформации имели разнонаправленные изменения: активность прямой АДГ в сыворотке крови во время лечения оставалась увеличенной. При этом данный фермент в обратной реакции и АцДГ сыворотки крови достигали нормальных значений. Следует отметить, что активность последней значительно возрастала с $0,93 \pm 0,10$ нмоль/мин × мг белка до $1,69 \pm 0,09$ нмоль/мин × мг белка ($p = 0,000$) и к окончанию курса терапии не отличалась от уровня здоровых детей ($p = 0,091$).

Поскольку АцДГ способна окончательно переводить альдегиды в нетоксичные кислоты, увеличение ее уровня должно способствовать улучшению метаболического статуса организма. Таким образом, дезинтоксикационное действие препарата проявлялось как в снижении концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы, так и в нормализации активности ферментов первой фазы биотрансформации (табл. 4).

При индивидуальном анализе было установлено, что наиболее выраженный положительный эффект от применения метадоксина был отмечен у детей с исходно более низкой активностью АцДГ (ниже

нормы более чем на 50%) и сопровождался улучшением функционального состояния печени по традиционным биохимическим показателям. Представленные результаты применения данных схем свидетельствуют о положительном влиянии комплексной терапии с использованием дезинтоксикационных лекарственных средств на систему обезвреживания у больных ХГС и ХГВ.

Выводы

Таким образом, результаты динамического наблюдения за детьми с хроническими вирусными гепатитами С и В свидетельствовали о значительных изменениях метаболического статуса организма и систем обезвреживания с нарастанием эндотоксикоза и дисбаланса ферментов биотрансформации. Большинство выявленных изменений в системах детоксикации наблюдались не только при активации заболеваний, но и при отсутствии цитолиза и виремии при ХГС и ХГВ. Это указывает на стойкость патологического процесса в печени и возможность его рецидивирования.

У детей с хроническими гепатитами установлена взаимосвязь уровня компонентов эндогенной интоксикации с изменениями активности ферментов биотрансформации.

Отмечено, что при выявлении у детей с ХГС и ХГВ повышенного уровня эндогенной интоксикации и дисбаланса ферментов биотрансформации, в составе комплексной терапии оправдано применение гепатопротективных препаратов, обладающих дезинтоксикационным действием. Наиболее отчетливый метаболический эффект был отмечен при использовании метадоксина, что выражалось в уменьшении уровня молекул средней массы в плазме

крови и нормализации ферментов первой фазы биотрансформации. ■

Литература

1. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия. Под ред. Михаэля Фукса; пер. с нем. под ред. А. О. Буеверова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Нисевич Н. И., Гусева Н. А., Гаспарян М. О., Чаплыгина Г. В. Хронические гепатиты В и дельта у детей: течение и отдаленные исходы // Детские инфекции. 2002. № 1. 14–17.
3. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И. Вирусные гепатиты у детей. М.: Новая волна, 2003.
4. Strader D. B., Wright T., Thomas D. L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. 2004; 39 (4): 1147–1171.
5. Арямкина О. Л. Хроническая HBV- и HCV-инфекция и рак печени: клинико-эпидемиологические и дифференциально-диагностические параллели // Эпидемиол. инфекц. болезни. 2006. № 2. 36–39.
6. Бессонова Е. Н. Возможности противовирусной терапии у больных циррозом печени в исходе HCV-инфекции // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2011. № 4. 43–51.
7. Табина С. В., Коркотавиц Л. В., Переслегина И. А. и др. Детоксицирующая функция печени по данным фармакокинетики антипирина при заболеваниях органов пищеварения у детей // Эфферентная терапия. 2005. Т. 11. № 2. 14–17.
8. Ипатов Ю. П., Комарова Л. Г., Переслегина И. А., Шабунина Е. И. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей. Нижний Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии государственной службы. 1997.
9. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 4. 3–14.
10. Парменова Л. П. Эндогенная интоксикация у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. 2004. № 2. 15–19.
11. Хохлова Н. И., Толоконская Н. П., Лапицкая Н. М., Пупышев А. Б., Гончарова И. А. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных острым вирусным гепатитом В // Инфекционные болезни. 2007. № 2. 11–15.
12. Романова С. В. и др. Нарушения детоксицирующей функции печени и их коррекция при хроническом гепатите В у детей // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2001. № 12, 13. 191.
13. Шабунина Е. И., Комарова Л. Г., Коркотавиц Л. В. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии. Нижний Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии государственной службы. 2004.
14. Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // Эфферентная терапия. 1995. № 1. 38–41.
15. Соколова Л. Я. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать — дитя»: книга для практического врача. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии. 2004.
16. Соловьева А. Н. Активность альдегиддегидрогеназы печени и эритроцитов крыс в норме и при ожоговой токсемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2005.
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера. 2006.
18. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. Т. 3. № 1. 16–18.
19. Сафонова С. А., Гершинович М. Л. Метадоксил в лечении гепатотоксического действия цитостатиков // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51. № 5. 599–600.

Эпилепсия в детском возрасте

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Резюме. Эпилепсия — общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Приведена классификация эпилепсии, рассмотрены этиология и патогенез заболевания в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, хронические пароксизмальные церебральные нарушения, эпилепсия, классификация, этиология, патогенез.

Abstract. Epilepsy is the common name for the group of chronic paroxysmal cerebrum diseases that are manifested by repeated convulsive or other (non-convulsive) stereotyped attacks followed by diverse (pathologic) personality changes and reduction of cognitive functions. Epilepsy classification is provided, aetiology and pathogenesis of the disease in childhood are reviewed.

Keywords: children, chronic paroxysmal cerebral disturbances, epilepsy, classification, aetiology, pathogenesis.

Часть 1

Эпилепсия — общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций.

Детская неврология, в которой постоянно совершенствуются представления о метаболических, иммунологических и молекулярно-генетических основах формирования многих видов психоневрологической патологии, традиционно уделяет эпилепсии немало внимания. Несмотря на это обстоятельство, в повседневной практике у детей и подростков нередко игнорируются нейрогенетические, иммунологические и аутоиммунные аспекты патогенеза эпилепсий, проявления психических нарушений и состояние их когнитивных функций, побочные эффекты антиэпилептических препаратов, альтернативные и дополнительные методы терапии и некоторые другие аспекты болезни.

В XV в. в книге «Молот ведьм» J. Sprenger и H. Kramer-Institoris объясняли этиологию эпилепсии тем, что «... демоны с помощью чародейств телесно берут человека в обладание...». Хотя в настоящее время детские неврологи располагают современными методами лабораторно-инструментальной диагностики, а арсенал антиэпилептических лекарственных средств насчитывает уже десятки препаратов и продолжает пополняться, эпилепсия остается самым изучаемым и менее всего изученным состоянием.

Классификация эпилепсии

Окончательной и общепринятой классификации эпилепсии никогда не существовало, хотя с середины XX в. было предложено немало ее разновидностей.

W. Penfield (1948) подразделял эпилепсию по причинам ее возникновения и морфологическим изменениям со стороны головного мозга, включая в свой вариант классификации эпилептических синдромов при различных активных церебральных процессах. Варианты классификации эпилепсий в свое время представили R. L. Masland (1960), R. N. Dejong (1964) и D. Janz (1969); последний в основу классификации поместил преобладание в клинической

картине эпилепсии тех или иных видов приступов. Классификация эпилепсии по Z. Servit (1960) основывалась на патогенетическом принципе (предполагалось, что развитие церебральных пароксизмов обусловлено взаимодействием эпилептогенного раздражителя, эпилептогенного очага и судорожной готовности мозга).

Венская классификация (1964), принятая Международной противоэпилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE), основывалась на клинко-феноменологическом и неврологическом (локализация патологического очага) принципах, а классификация по Сарадживили П. М. (1969) явилась ее продолжением.

Классификация эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги образца 1969 г. была основана на достаточно большом (6) числе критериев:

- 1) клинический тип приступов;
- 2) тип приступов по электроэнцефалограмме (ЭЭГ);
- 3) интериктальная ЭЭГ-выраженность;
- 4) анатомический субстрат болезни;
- 5) этиология;
- 6) возраст пациентов.

При этом выделялись 4 больших группы припадков: парциальные приступы, генерализованные приступы, односторонние (или преимущественно односторонние) приступы, в также неклассифицируемые эпилептические пароксизмы. Парциальными считались приступы, при которых первые клинические симптомы болезни указывали на активацию анатомических и/или функциональных систем нейронов, ограниченную участком или одним полушарием мозга с соответствующей локализацией ЭЭГ-разряда. Парциальные припадки подразделялись на две подгруппы: с простой и сложной симптоматикой. Понятие генерализованных припадков предусматривало вовлечение в эпилептический процесс обоих полушарий мозга; в нескольких подгруппах рассматривались их судорожные или бессудорожные проявления.

В настоящее время разновидности эпилептических приступов у детей и взрослых рассматриваются в соответствии с классификацией, принятой в 1981 году в г. Киото (Япония). По типу имеющихся приступов предлагается выделять следующие их разновидности:

- I. Парциальные (фокальные, локальные) припадки: А — простые парциальные, В — сложные парциальные, С — парциальные с вторичной генерализацией.
- II. Генерализованные припадки: А — абсансы (типичные и атипичные), В — миоклонические припадки, С — клони-

ческие припадки, D — тонические припадки, E — тонико-клонические припадки, F — атонические припадки.

III. Неклассифицируемые эпилептические припадки.

В 1990-х гг. наибольшее распространение во всем мире получила классификация Международной противоэпилептической лиги, построенная на двух основных принципах дифференциации эпилепсии: разделение болезни на генерализованные и локализационно-обусловленные формы (по локализации эпилептических очагов), выделение эпилепсии известной этиологии (симптоматической) и неуточненной/неизвестной этиологии (идиопатической, криптогенной).

В классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний, принятой Международной противоэпилептической лигой (Нью-Дели, 1989) выделяются следующие рубрики:

1. Локализационно-обусловленные формы (очаговые, фокальные, локальные, парциальные):
 - 1.1. Идиопатические (с возрастзависимым началом): доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая); эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами; первичная эпилепсия чтения.
 - 1.2. Симптоматические: хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия Кожевникова; приступы, характеризующиеся специфическими способами провокации; другие формы эпилепсии с известной этиологией или органическими изменениями в мозге (лобная, височная, теменная, затылочная).
 - 1.3. Криптогенные.
2. Генерализованные формы эпилепсии:
 - 2.1. Идиопатические (с возрастзависимым началом): доброкачественные семейные судороги новорожденных; доброкачественные судороги новорожденных; доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенческого возраста; абсансная эпилепсия детская (пикнолепсия); абсансная эпилепсия юношеская; юношеская миоклоническая эпилепсия; эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения; другие идиопатические генерализованные формы эпилепсии, не названные выше; формы, характеризующиеся специфическими способами провокации (чаще — фотосенситивная эпилепсия).
 - 2.2. Криптогенные и/или симптоматические: синдром Веста (инфантильные спазмы); синдром Леннокса–Гасто; эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами; эпилепсия с миоклоническими абсансами.
 - 2.3. Симптоматические:
 - 2.3.1. Неспецифической этиологии: ранняя миоклоническая энцефалопатия; ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия Ohtahara с паттерном «выскакивание/угнетение» на ЭЭГ; другие симптоматические генерализованные формы эпилепсии, не названные выше.
 - 2.3.2. Специфические синдромы.
3. Эпилепсии, не имеющие четкой классификации как парциальные или генерализованные:
 - 3.1. Имеющие как генерализованные, так и парциальные проявления: судороги новорожденных; тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста; эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленного сна; приобретенная эпилептическая афазия Ландау–Клеффнера; другие неклассифицируемые формы эпилепсии, не определенные выше.
 - 3.2. Приступы, не имеющие четких генерализованных или парциальных признаков.
4. Специфические синдромы:

4.1. Ситуационно обусловленные приступы: фебрильные судороги; приступы, возникающие только по причине острых метаболических или токсических нарушений.

4.2. Изолированные приступы или изолированный эпилептический статус.

4.3. Приступы, связанные исключительно с острым воздействием метаболических или токсических факторов, а также депривацией сна, приемом алкоголя и/или лекарственных средств, эклампсией и т. д.

Впоследствии было высказано мнение о необходимости внесения изменений в Международную классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов, в связи с чем появились некоторые отличия в терминологии (по сравнению с классификацией Международной противоэпилептической лиги, 1989). «Криптогенные» формы эпилепсии было предложено заменить на «вероятно симптоматические», «парциальные» (приступы и формы эпилепсии) — на «фокальные», а слово «судороги» — на «приступы». Исключено подразделение парциальных (фокальных) приступов на простые и сложные (в зависимости от нарушения уровня сознания). Необходимо также отметить предложение по разделению эпилептических приступов на самокупирующиеся (генерализованные и фокальные) и продолжающиеся.

Самокупирующиеся приступы бывают следующими: генерализованные — тонико-клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы), клонические (с легким тоническим компонентом или без него), типичные абсансы, атипичные абсансы, миоклонические абсансы, тонические, эпилептические спазмы, эпилептический миоклонус, массивный двухсторонний миоклонус, миоклонус век (с абсансами или без них), миоклонически-атонические (миотонические), негативный миоклонус, атонические, рефлекторные генерализованные; фокальные — сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной или теменной доли, или со сложными симптомами, связанными с раздражением височно-теменно-затылочной коры), моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны — с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные); геластические — гемиклонические, вторично-генерализованные, рефлекторные фокальные.

К продолжающимся приступам относят следующие: генерализованный эпилептический статус — статус генерализованных тонико-клонических приступов, статус клонических приступов, статус абсансов, статус тонических приступов, статус миоклонических приступов; фокальный эпилептический статус — кожевниковская эпилепсия, продолженная аура, статус лимбических приступов (психомоторный статус), гемиконвульсивный статус с гемипарезом.

Обновленная классификация эпилептических синдромов (ILAE, 2001) предусматривает выделение идиопатических фокальных эпилепсий младенчества и детства (доброкачественные младенческие приступы — несемейные, доброкачественная эпилепсия детства с центрально-височными спайками — роландическая, доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом — тип Панайотопулоса, доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом — тип Гасто), семейных (аутосомно-доминантных) фокальных эпилепсий (доброкачественные семейные приступы новорожденных, доброкачественные семейные приступы младенчества, аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия, семейная височная эпилепсия, семейная фокальная эпилепсия с вариабельным фокусом), симптоматических (или вероятно симптоматических) фокальных эпилепсий (лимбические — мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом, мезиальная височная эпилепсия

вследствие специфической этиологии, другие формы определенной локализации и этиологии, неокортикальные эпилепсии — синдром Расмуссена, синдром гемиконвульсий-гемиплегии, мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества, другие формы определенной локализации и этиологии); идиопатических генерализованных эпилепсий (доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами, детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами); идиопатических генерализованных эпилепсий с переменным фенотипом (юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами, генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс); рефлекторных эпилепсий (идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия, другие формы эпилепсии с приступами вследствие зрительной стимуляции, первичная эпилепсия чтения, стартл-эпилепсия); эпилептических энцефалопатий (ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахары, синдром Веста, синдром Драве, миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях, синдром Леннокса—Гасто, синдром Ландау—Клеффнера, эпилепсия с продолжительной спайк-волновой активностью во время медленного сна); прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (специфические заболевания — болезнь Лафора, синдром Унферрихта—Лундборга, нейрональный цероидный липофусциноз и др.); приступов, для обозначения которых дефиниция «эпилепсия» необязательна (доброкачественные приступы новорожденных, фебрильные приступы, рефлекторные приступы; приступы, связанные с отменой алкоголя; приступы, вызванные лекарственными препаратами или другими химическими агентами; приступы, возникающие сразу после или в раннем периоде черепно-мозговой травмы, единичные приступы или единичные серии приступов, редко повторяемые приступы — олигоэпилепсия).

В МКБ-10 эпилепсии и эпилептическому статусу среди рубрик G40–G47 («Эпизодические и пароксизмальные расстройства») соответствуют рубрики G40 и G41: G40 — эпилепсия, G40.0 — локализованная (фокальная, парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками, G40.1 — локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками, G40.2 — локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками, G40.3 — генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы, G40.4 — другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов, G40.5 — особые эпилептические синдромы, G40.6 — припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками (petit mal) или без них), G40.7 — малые припадки (petit mal) неуточненные без припадков grand mal, G40.8 — другие уточненные формы эпилепсии, G40.9 — эпилепсия неуточненная, G41 — эпилептический статус, G41.0 — эпилептический статус grand mal (судорожных припадков), G41.1 — эпилептический статус petit mal (малых припадков), G41.2 — сложный парциальный эпилептический статус, G41.8 — другой уточненный эпилептический статус, G41.9 — эпилептический статус неуточненный.

N.I. Wolf и соавт. (2005) предлагают соотносить основные виды метаболических эпилепсий с патогенетическими факторами следующим образом: 1) дефицит энергии: гипогликемия, дефицит транспортера глюкозы-1, недостаточность дыхательной цепи, дефицит креатина; 2) токсический эффект: аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты цикла обмена мочевины; 3) нарушения нейрональной функции: болезни накопления; 4) расстройства систем нейротрансмиттеров: неклеточная гиперглицинемия, дефицит ГАМК-трансаминазы (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота), недостаточность янтарной полуальдегид

дегидрогеназы; 5) ассоциированные церебральные мальформации: пероксисомные нарушения (синдром Целльвегера), дефекты О-гликозилирования; 6) зависимость от витаминов/кофакторов: биотинидазная недостаточность, витамин B₆-зависимая эпилепсия, пиридоксальфосфат-зависимая эпилепсия, судороги, зависящие от фолиевой кислоты; болезнь Менкеса (болезнь мочи с запахом кленового сиропа); 7) прочие (разные) метаболические причины: врожденные дефекты гликозилирования, дефицит биосинтеза серина, врожденные ошибки церебральной возбудимости (нарушения со стороны ионных каналов).

Этиология и патогенез

Механизмы эпилептогенеза в детском возрасте имеют дополнительные особенности. В результате разбалансировки между торможением и возбуждением незрелый мозг ребенка чаще реагирует развитием эпилептических приступов.

Этиологические факторы эпилепсии включают острую и хроническую интоксикацию, травмы и инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), генетическую и метаболическую предрасположенность, гипоксию, ишемию и т.д. Эпилептические приступы нередко сопровождают врожденные нарушения формирования ЦНС (артериовенозную фистулу, врожденную гидроцефалию, порэнцефалию, микрогирию, агенезию мозолистого тела, гидроанэнцефалию и другие виды дизгенезий головного мозга), опухоли головного мозга, органические ацидемии, а также травмы головного мозга и черепно-мозговые травмы и т.д.

Среди эпилепсий, ассоциированных с мальформациями мозга, основной патологией следует считать тяжелую форму синдрома Целльвегера, для которой характерны мальформации развития коркового вещества мозга (полимикрогирия фронтального и оперкулярного регионов, пахигирия). Принято считать, что некоторые формы нарушений О-гликозилирования (синдром Уокера—Варбурга, болезнь «мышц/глаз/мозга», мышечная дистрофия типа Фукуяма) приводят к мальформациям головного мозга в виде «бульжной» лиссэнцефалии с сопутствующими фармакорезистентными эпилептическими приступами.

Основными патогенетическими механизмами эпилепсии принято считать аномальное возбуждение и торможение нейрональных мембран и нейронов нейромедиаторами и распространение судорожной активности. Существует также ряд иммунологических, нейрохимических, метаболических и генетических факторов, имеющих значение в патогенезе формирования эпилепсии в детском возрасте.

На клеточном уровне при эпилепсии происходят многочисленные изменения в функциях ионных каналов, регуляции рецепторов нейротрансмиттеров и метаболизма энергии, приводящие к развитию приступов. Кора головного мозга человека состоит из мелких клеточных сетей, функции которых легко нарушаются, приводя к развитию гиперсинхронных разрядов.

При эпилепсии нейроны фокального региона или всего головного мозга синхронно активируются (в норме они относительно десинхронизированы). Под воздействием различных раздражающих факторов нормальный уровень нейрональной активации трансформируется в синхронные разряды, которые могут вовлекать нервные клетки в паттерн аномальной активации. Тип эпилептического приступа при этом зависит от количества и локализации клеток ЦНС, задействованных в процессе патологической активации.

Анатомическая микроструктура коры головного мозга человека и ее физиологические особенности являются достаточным субстратом для развития и распространения гиперсинхронной активности. Если для развития единичного эпизода судорожной активности требуется лишь кратковременное

нарушение физиологии ЦНС, то повторные и непровоцируемые эпилептические припадки обычно сопряжены уже с выраженными анатомическими и патофизиологическими нарушениями, а также с генетическими дефектами. Есть мнение, что большинство форм эпилепсии с первичной генерализацией генетически детерминированы.

Установлена или предполагается генетическая природа многих форм эпилепсии, а также заболеваний, не являющихся эпилептическими синдромами, но в ряде случаев протекающих со специфическими приступами того или иного типа.

Одним из специфических синдромов эпилепсии с генетической детерминированностью является синдром Веста (OMIM #308350, генный локус Хр22.13); существуют еще 3 типа ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии, подпадающие под понятие «инфантильные спазмы»: EIEE2 (OMIM 300672), EIEE3 (OMIM 609304) и EIEE4 (OMIM 612164).

Другими наследственно-обусловленными разновидностями эпилепсии являются следующие: синдром Леннокса—Гасто (OMIM #606369, генный локус 4q21.3), синдром Ландау—Клеффнера (OMIM 245570), синдром Гасто (OMIM 132090), синдром Драве (OMIM #607208), синдром Отахары (OMIM #308350, генный локус Хр22.13) и др.

Определено около 100 генов, ответственных за возникновение различных форм эпилепсии. В международной онлайн-базе данных «Менделевское наследование у человека» (On-line Mendelian Inheritance in Man, OMIM) представлено немало разновидностей эпилепсии и генетических синдромов, протекающих с проявлениями эпилепсии, например: синдром Айкарди (OMIM 304050), болезнь Александра (OMIM #203450, генные локусы 17q21, 11q13), синдром Ангельмана (OMIM 105830), синдром Блоха—Сульцбергера (OMIM #308300), болезнь Лафора (OMIM #254780, генный локус 6q23—25), синдром Миллера—Дикера (OMIM #247200, генный локус 17p13.3), синдром Смит—Лемли—Опитца (OMIM #270400, генный локус 11q12-q13), синдром Sturge—Weber (OMIM 185300), синдром Унферрихта—Лундборга (OMIM #254800), туберозный склероз (OMIM #191100), изовалериановая ацидемия (OMIM 243500), метилмалоновая ацидемия (различные типы по OMIM 251100, 251110, 277400, 277410, 277380, 606169, 251000, генетический локус 6p21.2-p12), пропионовая ацидемия (OMIM #606054), галактосиалидоз — синдром Голдберга (OMIM 256540, генный локус 20q13.1), болезнь Гоше трех типов (OMIM #230800, 1q21; #230900, 1q21; #231000, 1q21), синдром Leigh (OMIM #256000, генные локусы 11q13, 11p11.11, 9q34, 8q22.1, 7q31-q32, 5q31.2, 5q11.1, 5p15, 2q33, 19p13), нейрональный цериодный липофусциноз (OMIM 600143) и его варианты — ранний инфантильный тип 1 (OMIM #256730, генный локус 1p32), поздний инфантильный, тип 2 (OMIM #204500, генный локус 11p15.5), ювенильный вариант, тип 3 (OMIM #610003, генный локус 8p23), семейные фебрильные судороги тип 1 (OMIM 121210, генный локус 8q13-q21), тип 2 (OMIM 602477, генный локус 19p), тип 3 (OMIM 604403, генный локус 2q24), тип 4 (OMIM 604352, генный локус 5q14), тип 5 (OMIM 609255, генный локус 6q), тип 6 (OMIM 609253, генный локус 18p), тип 7 (OMIM 611515, генный локус 21q22), тип 8 (OMIM 611277, генный локус 5q31), тип 9 (OMIM 611634, генный локус 3p24.2-p23), тип 10 (OMIM 612637, генный локус 3q26), болезнь мочи с запахом кленового сиропа (OMIM #309400), нейрофиброматоз тип 1 (OMIM 162200, генный локус 17q11.2) и тип 2 (OMIM #101000, генный локус 22q12.2), синдром Ретта (OMIM #312750 и #300672) и др.

Выделяют несколько механизмов аномальной активации нейронов; происходит усиление местных эксайтоторных цепей (хроническое — вследствие реорганизации синаптических цепей при повреждении головного мозга, острое — в результате нарастания

синаптической эффективности при высокой активации нейронов). Последнее возможно при задействовании рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Формируется система положительной обратной связи между сетью и самой природой эксайтоторной синаптической активности.

Кроме того, нейроны могут синхронизироваться окружающими их внеклеточными потоками (в ограниченном внеклеточном пространстве), что происходит под воздействием повышения внеклеточного калия и снижения внеклеточного кальция, а также электрического взаимодействия между некоторыми клетками. Все эти факторы в норме присутствуют в клетках коры головного мозга, но при нормальной активности ЦНС они активируются на сравнительно низком уровне (избыточная активация предотвращается мощными ингибиторными механизмами). Описываемая ингибция носит как синаптический характер (с задействованием рецепторов ГАМК типов А и В — ГАМК_А и ГАМК_В), так и объясняется активацией внутренних вольтаж-зависимых потоков калия.

Если по какой-либо причине происходит снижение уровня ингибции, препятствующего локальной гиперсинхронизированной активности, то формируется паттерн регенеративной активности (приводя к фокальному эпилептическому разряду). Дальнейшая поломка механизмов ингибиторного контроля сопровождается распространением возбуждающей активности на близко и далеко расположенные отделы мозга с развитием манифестного эпилептического приступа.

Эпилепсия традиционно рассматривается в качестве одной из моделей иммунной патологии, что связано с высокой вероятностью участия различных иммунологических реакций в патогенезе многих форм эпилепсии.

Гипотеза об участии иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии была высказана А.Е. Уокер (1969), но отечественные исследователи А.Д. Адо и Т.М. Царегородцева (1968) описали механизмы аллергических реакций при аутоиммунных поражениях нервной системы еще до него. В середине 1980-х гг. были выявлены аномалии соотношения субпопуляций CD4/CD8 (хелперов и супрессоров) у пациентов с эпилепсией, а в начале 1990-х гг. появились сообщения об изменениях соотношения каппа/лямбда-легких цепей иммуноглобулинов у детей с резистентными формами эпилепсии.

Иммуногенетические исследования при эпилепсии были преимущественно сосредоточены на изучении системы HLA; в частности, было обнаружено повышение встречаемости аллели HLA-DRW13 (W6) у пациентов с ювенильной миоклонус-эпилепсией (39,5%), повышение встречаемости HLA-DR5 и снижение HLA-DR4 при криптогенном синдроме Леннокса—Гасто (55%), повышение встречаемости HLA-A2 у пациентов с семейными случаями генерализованной формы эпилепсии (89%).

Отечественными исследователями отмечены изменения в структуре популяций иммунокомпетентных клеток, характеризующих систему цитокинов (повышение по маркерам CD25 — низкоаффинная субъединица рецептора интерлейкина 2 (ИЛ-2), CD122 — высокоаффинная субъединица рецептора ИЛ-2), то есть признаки аутоиммунного компонента эпилептического процесса. Зарубежными исследователями у детей с резистентными формами эпилепсии (синдром Веста, Леннокса—Гасто) в крови обнаруживались даже кортикальные тимоциты (CD1+).

Продолжает оставаться не выясненным клиническое значение нейросенсибилизации лимфоцитов при эпилепсии в детском возрасте. Известно, что при эпилепсии в ЦНС индуцируется синтез аутоантител различной нейроспецифичности, а их потенциальный вклад в патогенетический механизм заболевания считается чрезвычайно значимым у детей, хотя речь может идти не обо всех формах эпилепсии.

При эпилепсии патогенетическое значение могут иметь нейромимунные процессы, вызываемые антителами к специфическим сайтам глутаматных и холиновых рецепторов, ганглиозидам, а также нейрональным элементам эпилептических очагов (кора, гиппокамп, миндалина, наружное коленчатое тело).

Имеются публикации, указывающие на роль аллергических и/или аутоиммунных реакций в патогенезе эпилепсии в детском возрасте (в частности, провокация эпилепсии пищевой непереносимостью или аллергией, инфантильных спазмов — вакцинацией АКДС и т. д.). По мнению J. Choi и S. Koh (2008), воспаление играет немаловажную роль в процессах иммунного эпилептогенеза (воспалительные и иммунные реакции оказывают несомненное влияние на возбудимость нейронов). Именно хроническое церебральное воспаление в ряде случаев определяет фармакорезистентность эпилептических приступов.

Каждый нейрон, находящийся в эпилептогенном очаге, обладает способностью к стереотипическому и синхронизированному электроответу (пароксизмальное деполяризующее переключение). В качестве эпилептического очага рассматриваются несколько аномально функционирующих нейронов, действующих патологически синхронно. Общепринятым критерием эпилептизации нейрона является деполяризация мембраны (уменьшение величины отрицательного заряда при поляризации). Возникновение эпилептического приступа — результат интрацеллюлярной пароксизмальной деполяризации, которая в интериктальном периоде сменяется глобальной деполяризацией.

Формирование симптоматической эпилепсии у детей с детским церебральным параличом и гидроцефалией является вполне ожидаемым явлением, как и исход перинатального поражения нервной системы. Анатомо-морфологические изменения головного мозга при этих заболеваниях ЦНС являются органическим субстратом для возникновения аномальной электрической активности с генерацией эпилептических пароксизмов. При фебрильных судорогах трансформация имеющихся пароксизмов в симптоматическую эпилепсию происходит в ходе преобразования фебрильных судорожных эпизодов в афебрильные, чему способствует относительная незрелость церебральных структур у детей грудного, раннего и дошкольного возраста.

Существует немало эпилепсий метаболического происхождения. Некоторые из них ассоциированы с нарушениями обмена креатина (X-связанный дефект транспортера креатина, нарушения синтеза креатина при гуанидиноацетат метилтрансферазной недостаточности, нарушения синтеза креатина при аргинин-глицин амидинотрансферазной недостаточности), нарушениями нейрональных функций вследствие болезней накопления (болезнь Тей-Сакса, салидоз тип I и II, нейрональный цереиодный липофусциноз — типы I, II, III и IV), нарушениями цикла мочевины (гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинурия, гипераргининемия и др.), нарушениями метаболизма аминокислот (фенилкетонурия, лейциноз и др.), нарушениями метаболизма органических кислот (метилмалоновая и пропионовая ацидемия, глутаровая ацидурия тип I и др.), нарушениями метаболизма пурина и пиримидина (дефицит аденилосукцинатлиазы и др.), нарушениями нейротрансмиттерных систем (некетотическая гиперглицинемия и др.), нарушениями метаболизма ГАМК (недостаточность янтарной полуальдегиддегидрогеназы).

В группу витаминозависимых эпилепсий, помимо витамин B₆-зависимой эпилепсии, входят пиридоксаминфосфатоксигеназная недостаточность, фолатзависимые судороги, дефицит биотинидазы и голокарбоксилазосинтазы.

Хотя у многих детей с митохондриальной патологией не отмечается эпилепсии, соответствующие приступы считаются характерными проявлениями митохондриальных цитопатий. N.I. Wolf и соавт. (2005) подчеркивают, что в младенческом и детском возрасте эпилепсия сопут-

ствует 26–60% митохондриальных нарушений. В классическом варианте эпилепсия обычно сопутствует синдромам MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibres — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами) и MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes — митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультподобные эпизоды). При митохондриальной патологии наиболее часто встречаются две разновидности эпилептических синдромов: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия и синдром Веста.

К числу факторов, провоцирующих рефлекторные приступы при эпилепсии, относятся зрительные стимулы (мелькающий свет, фотосенситивный паттерн, другие зрительные стимулы), мыслительный процесс, музыка, еда, выполнение движений, соматосенсорные стимулы, проприоцептивные стимулы, чтение, горячая вода, резкие звуки.

Предполагается, что в будущем лишь комплексные исследования (нейрогенетические, нейроиммунологические, нейрохимические) позволят получить объективную информацию о процессах, происходящих в ЦНС при эпилепсии у детей, уточнив патогенетические механизмы этой группы хронических пароксизмальных церебральных нарушений. ■

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Литература

1. Броун Т. Р., Холмс Г. Л. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: «Изд-во БИНОМ». 2006. 288 с.
2. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 256 с.
3. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение // Лечащий Врач. 2008. № 5. С. 68–71.
4. Эпилепсия в невропедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2011. 440 с.
5. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia-Tokyo. Wolters Kluwer. 2004. 516 p.
6. Berg A. T., Blackstone N. W. Concepts in classification and their relevance to epilepsy // Epilepsy Res. 2006. Vol. 70. Suppl. S. 11–19.
7. Chapman K., Rho J. M. Pediatric epilepsy case studies. From infancy and childhood through infancy. CRC Press/Taylor&Francis Group. Boca Raton—London. 2009. 294 p.
8. Choi J., Koch S. Role of brain inflammation in epileptogenesis // Yonsei Med. J. 2008. Vol. 49. P. 1–18.
9. Schwartzkroin P. ed. Encyclopedia of basic epilepsy research/Three-volume set. Vol. 1–3. Philadelphia. Elsevier/Academic Press. 2009. 2496 p.
10. Engel J., Pedley T. A. eds. Epilepsy: A comprehensive textbook. 2nd ed. Vol. 1–4. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Business. 2008. 2986 p.
11. Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P. et al. eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. (with video). Montrouge (France). John Libbey Eurotext. 2005. 604 p.
12. Goodman M., Lamm S. H., Bellaman M. H. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunization and infantile spasms // Vaccine. 1998. Vol. 16. P. 225–231.
13. Levite M. Autoimmune epilepsy // Nat. Immunol. 2002. Vol. 3. P. 500.
14. Montelli T. C., Soares A. M., Peracoli M. T. Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function // Arq. Neuropsiquiatr. 2003. Vol. 61. P. 731–737.
15. Palace J., Lang B. Epilepsy: an autoimmune disease? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. Vol. 69. P. 711–714.
16. Rosenberg R. N., DiMauro S., Paulson H. L., Prack L., Nestler E. J. (eds.) The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease. 4th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Business. 2008. 882 p.
17. Soltesz I., Staley K. (eds.) Computational neuroscience in epilepsy. Amsterdam-Boston. Academic Press/An Imprint of Elsevier. 2008. 604 p.
18. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigevaro F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis // Brain Dev. 2010. Vol. 32. P. 51–56.
19. Wallace S. J., Farrell K. (eds.) Epilepsy in children. London. Arnold Press. 2004. 497 p.
20. Wolf N. I., Bast T., Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism // Epileptic Disord. 2005. Vol. 7. P. 67–81.

Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных

Т. С. Тумаева, кандидат медицинских наук

ГБУЗ РМ МРКПЦ, Саранск

Резюме. Изучено влияние ряда факторов ante- и интранатального периодов (рождение путем кесарева сечения, перенесенная гипоксия-ишемия) на функциональную активность головного мозга у доношенных детей в раннем неонатальном периоде. Показано, что углубленное обследование головного мозга с применением электроэнцефалографии в состоянии естественного сна позволяет уже на ранних сроках развития выявить дезадаптационные нарушения и тем самым способствовать их своевременной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, ранний неонатальный период, кесарево сечение, гипоксия-ишемия, электроэнцефалография.

Abstract. The effect of a number of factors ante- and intrapartum periods (birth by Caesarean section, hypoxia-ischemia) on the functional activity of the brain in full-term infants in the early neonatal period, according to the EEG pattern of natural sleep was studied. It is shown that an in-depth examination of the brain in infants with the use of electroencephalography in a state of natural sleep mode already in the early stages of development to evaluate the bioelectrical activity of the brain, to identify violations and disadaptive that facilitate the timely correction of medication.

Keywords: full-term infants, early neonatal period, caesarean section, hypoxia-ischemia, electroencephalography.

В настоящее время интенсивно развивается перинатальная медицина, одной из основных задач которой является концентрация внимания на обеспечении здоровья плода и новорожденного [1, 2]. В ряде случаев экстрагенитальные болезни беременной, тяжело протекающие осложнения, заболевания и задержка развития плода диктуют необходимость своевременно закончить беременность и обеспечить внеутробное развитие новорожденного, при этом основным методом быстрого и бережного окончания беременности признано родоразрешение путем кесарева сечения (КС) [1, 3]. Однако на состояние новорожденного при КС влияют характер и тяжесть акушерской и экстрагенитальной патологии матери, депрессивное влияние средств для анестезии, физиологическая неподготовленность ребенка к внеутробному существованию вследствие выключения естественного биомеханизма родов и нарушения процессов адаптации, а также осложнения, которые могут возникнуть при проведении анестезиологического пособия и/или самой операции [4, 5]. Отмечено,

что у детей, состояние которых уже было отягощено хронической кислородной недостаточностью, даже плановое КС не всегда устраняет развитие патологии центральной нервной системы (ЦНС) [6].

Поскольку в последние годы значительно возросло количество детей из группы высокого риска по развитию различной патологии, в том числе патологии ЦНС, а сведений об особенностях их постнатального развития накоплено еще недостаточно, целью нашего исследования было изучение функциональной активности головного мозга у доношенных новорожденных после КС, включая перенесших гипоксию-ишемию, в раннем неонатальном периоде на основе электроэнцефалографических характеристик паттерна естественного сна.

Пациенты и методы исследования

На базе детского отделения и отделения патологии недоношенных и новорожденных детей ГБУЗ РМ МРКПЦ (г. Саранск) проведено комплексное клинико-инструментальное исследование 217 доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде. Основная группа: 160 детей, рожденных путем КС. Выделены 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 60 детей, перенесших

церебральную ишемию (ЦИ); 2-я подгруппа — 100 детей без ЦИ. Критерии исключения из обследования: аномалии развития, соматическая патология, инфекционные процессы, родовая травма. Контрольная группа: 57 доношенных новорожденных от физиологичных беременностей и родов с оценкой по шкале Апгар не ниже 8–9 баллов.

Схема обследования включала изучение перинатального анамнеза, физикальное исследование, консультацию невролога. Оценка структурных особенностей головного мозга проводилась на основании данных нейросонографии (НСГ) на ультразвуковой диагностической системе Toshiba APLIO MX (Япония) мультисекторным датчиком 3,5–9 МГц по общепринятым методикам. Функциональная активность головного мозга оценивалась по результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ), проводимой в состоянии естественного сна ребенка с расположением электродов на голове в соответствии с Международной схемой отведений (система «10–20», Jasper H., 1958). Продолжительность записи составляла 20–30 минут. Регистрация суммарной электрической активности мозга осуществлялась на нейродиагностической системе NicoletOne (США) в монополярном отведении с объединенны-

Таблица 1

Характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Основная группа		Контрольная группа, n = 57
	Первая подгруппа, n = 60	Вторая подгруппа, n = 100	
Пол: мальчики, абс. (%) девочки, абс. (%)	30 (50%) 30 (50%)	58 (58%) 42 (42%)	7 (47%) 30 (53%)
Масса, г, диапазон, M ± m	2250–4550 3376,3 ± 160,5	2388–4450 3398,6 ± 144,7	2950–4110 3427,3 ± 160,5
Апгар, 1 мин, диапазон Апгар, 5 мин, диапазон	4–8 7–9	7–9 8–9	8–9 8–9
Синдром гипертонической болезни, абс. (%)	18 (30%)	40 (40%)	12 (21%)
Синдром угнетения, абс. (%)	28 (47%)*	–	–
Судорожный синдром, абс. (%)	3 (5%)*	–	–
Реанимационные мероприятия, абс. (%)	21 (35%)*	–	–
Потребность в ИВЛ, абс. (%)	6 (10%)*	–	–

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; * достоверность отличий детей, рожденных путем КС, с клиникой ЦИ, при $p \leq 0,05$; n — число пациентов в группе.

Таблица 2

Выявляемость структурных особенностей головного мозга у новорожденных исследуемых групп по данным нейросонографии

Показатели	Основная группа		Контрольная группа, n = 57
	Первая подгруппа, n = 60	Вторая подгруппа, n = 100	
Ишемические изменения в перивентрикулярных областях и лобных долях, абс. (%)	42 (70%) [#]	71 (71%) [#]	23 (40%)
Геморрагические осложнения, абс. (%)	6 (10%)*	3 (3%)	–
Отек, абс. (%)	5 (8%)*	–	–
Кисты субэпендимальные, абс. (%)	12 (20%)*	4 (4%)	–
Кисты сосудистых сплетений, абс. (%)	21 (35%)*	11 (11%)	8 (14%)
Стриатная васкулопатия, абс. (%)	3 (5%)	7 (7%)	2 (3,5%)
Вентрикуломегалия, абс. (%)	5 (8%)*	–	–
Незрелость, абс. (%)	36 (60%) [#]	69 (69%) [#]	12 (21%)

Примечание. * достоверность отличий детей, рожденных путем КС, с клиникой ЦИ, при $p \leq 0,05$; [#] достоверность детей, рожденных путем КС, от детей контрольной группы при $p \leq 0,05$; n — число пациентов в группе.

ми референтными ушными электродами. Проводилась оценка фоновой биоэлектрической активности (БЭА) фазы спокойного сна, наличие патологических графоэлементов, стойкость амплитудно-частотной межполушарной симметрии, соответствие характеристик БЭА возрасту ребенка.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. Количественные показатели анализировались по критерию Стьюдента с расчетом средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего ($\pm m$) и соответствующему уровню достоверности; для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 .

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

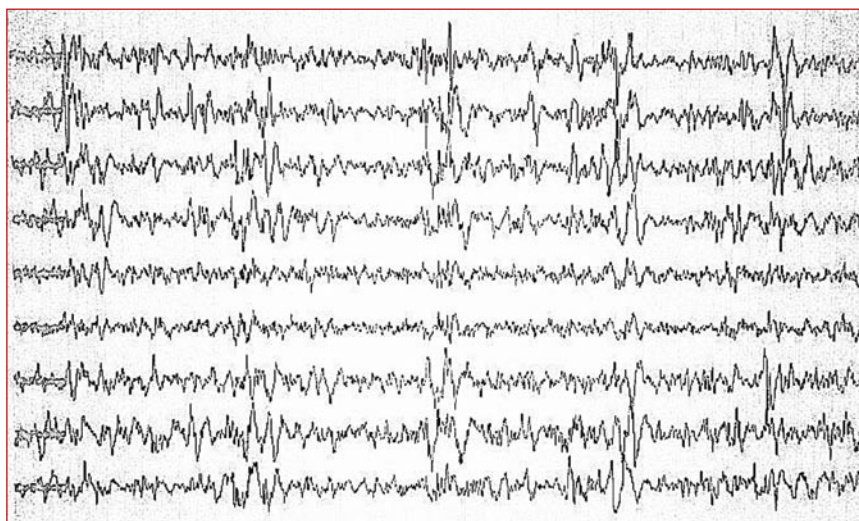
Для изучения особенностей антенатального и интранатального периодов развития новорожденных изучался анамнез матерей исследуемых групп. Возраст женщин был сопоставим ($28,2 \pm 1,22$, $28,8 \pm 0,79$ и $26,9 \pm 0,71$ соответственно). По ряду исследуемых показателей выявлены существенные различия. Сочетанные соматические заболевания, чаще хронические, значительно преобладали у женщин, родивших оперативным путем ($p = 0,001$). Следует отметить, что женщины, чьи

дети перенесли ЦИ, достоверно чаще имели в анамнезе указания на воспалительные заболевания женской репродуктивной сферы ($p = 0,000$), формирование хронической фетоплацентарной недостаточности ($p = 0,000$), были носителями вирусных инфекций, передающихся половым путем (герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз и т. д.) ($p = 0,001$). Показания к проведению КС в подгруппах существенно не различались. Таким образом, совокупность отягощенного акушерско-гинекологического статуса матерей, особенно в сочетании с соматической патологией, формировала показания к оперативному родоразрешению, а у ряда новорожденных способствовала развитию хронической гипоксии плода и/или острой асфиксии в родах, что создавало предпосылки для развития церебральной гипоксии-ишемии.

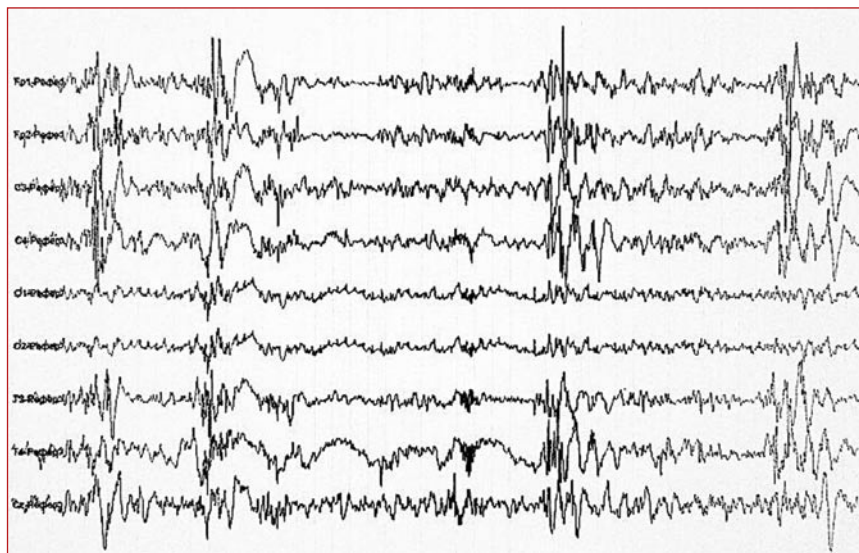
Клиническая характеристика новорожденных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Тяжесть состояния детей с ЦИ в первые сутки жизни была в первую очередь связана с перинатальным повреждением ЦНС, дыхательной недостаточностью различного генеза, а также гемо- и ликвородинамическими нарушениями, что потребовало для ряда новорожденных проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации. В ходе комплексного обследования у 32 (53%) детей отмечались клинические проявления ЦИ 1-й степени, у остальных выявлена ЦИ 2-й и 3-й степени тяжести (у 15 (25%) и у 13 (22%) новорожденных соответственно) с преобладающим синдромом угнетения. По данным нейросонографии (НСГ) (табл. 2) у всех детей после КС значительно чаще выявлялись ишемические поражения в перивентрикулярных областях и лобных долях от легкой до умеренной степени выраженности, структурная незрелость, для которой характерны расширение межполушарной щели, наличие полостей Верге. У новорожденных с клиническими проявлениями ЦИ чаще регистрировались кистозные изменения, умеренная вентрикуломегалия, а формирование геморрагических осложнений, отека структур головного мозга коррелировало со степенью перенесенной ЦИ ($rs = 0,906$, $p = 0,001$).

Для оценки биоэлектрической активности головного мозга всем детям в возрасте 7 дней проводилась ЭЭГ в состоянии естественного сна (рис. 2).

При интерпретации полученных данных мы руководствовались современными представлениями о качественных и количественных критериях паттерна сна доношенных новорожденных в возрасте 38–40 недель [7–9]. Сон доношенного новорожденного ребенка включает два специфических и хорошо организованных состояния: активированный и спокойный сон. При этом паттерн ЭЭГ состояния спокойного сна представляет собой альтернирующую активность в виде всплесков медленных волн 1–4 Гц амплитудой 50–200 мкВ, возникающих каждые 4–5 сек и продолжающихся по 2–4 сек. В промежутках между всплесками регистрируется непрерывная низкоамплитудная активность от 20 до 40 мкВ. Периодичность этого паттерна у детей периода новорожденности связывают с пейсмекерной активностью созревающих стволовых структур. Важным критерием зрелости ЦНС является правильная амплитудно-частотная зональность фоновой активности по конвексии головного мозга с амплитудным максимумом в проекции каудальных отделов [7, 10, 11]. По данным, полученным в ходе исследования, были выявлены существенные различия в исследуемых группах. Паттерн ЭЭГ, соответствующий возрасту, у всех детей после КС регистрировался реже, чем у детей от физиологических родов (в 40 (25%) случаях против 48 (84%) соответственно, $p = 0,000$). Доминирующим оказался паттерн с различными фоновыми аномалиями. Так, у 105 (66%) детей после КС был зарегистрирован излишне прерывистый паттерн, в котором интервалы между всплесками превышали 6 сек, что свидетельствует о незрелости ЦНС новорожденных [7, 12, 13]. Следует отметить, что только у детей с ЦИ формировались более выраженные нарушения в виде депрессии базальной активности (в 14 (9%) случаях) и у одного новорожденного был зарегистрирован паттерн по типу «вспышка-подавление». В 3 случаях после КС на фоне измененной основной активности были зарегистрированы аномальные графоэлементы ЭЭГ в виде генерализованных всплесков высокоамплитудной пароксизмальной активности, полиморфной эпилептиформной активности, что ассоциировалось с высокой судорожной готовностью головного мозга и тяжестью перенесенной ЦИ у этих новорожденных ($rs = 0,926$, $p = 0,000$). Следует



А. Ребенок С., 6 дней, гестационный возраст (ГВ) 39 недель, вес 3450 г. Диагноз: здоров, период ранней адаптации. ЭЭГ: паттерн ЭЭГ соответствует возрастным критериям.



В. Ребенок К., 7 дней, ГВ 39–40 недель, вес 3100 г. Диагноз: ЦИ 1–2 ст., синдром гипервозбудимости. ЭЭГ: излишне прерывистый паттерн; интервалы между всплесками 4–13 сек.



С. Ребенок П., 7 дней, ГВ 38–39 недель, вес 2900 г. Диагноз: ЦИ 2–3 ст., синдром угнетения. ЭЭГ: депрессия базальной активности.

Рис. Фрагменты ЭЭГ (продолжительность 50 сек) доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения

Таблица 3

Количественная характеристика некоторых показателей паттерна спокойного сна в исследуемых группах

Группы	Основная активность, амплитуда, мкВ, М ± m	Возрастная норма	Фоновые аномалии
1-я подгруппа, n = 60	Фронтальные отделы Каудальные отделы	57,2 ± 9,32 101,2 ± 14,68	107,9 ± 5,45* 52,9 ± 4,65*
2-я подгруппа, n = 100	Фронтальные отделы Каудальные отделы	66,2 ± 3,77 89,3 ± 7,94	93,2 ± 3,19* 53,5 ± 4,86*
Контрольная группа, n = 57	Фронтальные отделы Каудальные отделы	69,2 ± 2,63 94,3 ± 4,75	71,3 ± 2,32 69,7 ± 1,05
Группы	Интервалы между вспышками	Возрастная норма	Фоновые аномалии
1-я подгруппа, n = 60	Амплитуда, мкВ, М ± m Продолжительность, сек, М ± m	36,1 ± 5,54 4,7 ± 0,37	20,9 ± 1,72* 14,1 ± 1,19*
2-я подгруппа, n = 100	Амплитуда, мкВ, М ± m Продолжительность, сек, М ± m	34,2 ± 2,59 4,5 ± 0,49	22,9 ± 1,61* 12,5 ± 1,15*
Контрольная группа, n = 57	Амплитуда, мкВ, М ± m Продолжительность, сек, М ± m	35,6 ± 2,32 4,7 ± 0,19	29,9 ± 3,15 7,8 ± 0,08
Примечание. * достоверность отличий детей, рожденных путем КС, при $p \leq 0,05$; n — число пациентов в группе.			

отметить, что в контрольной группе патологические паттерны сна не формировались.

Количественная оценка ЭЭГ-паттерна включала анализ амплитудно-частотных характеристик доминирующей активности в период вспышек и в интервалах между ними, оценку продолжительности самих интервалов. У 119 (74%) детей после КС вне зависимости от ЦИ выявлено нарушение зонального распределения основной активности со смещением амплитудного максимума в передние отделы (табл. 3). Возникновение дельта-активности с извращенным топографическим распределением связывают со снижением функциональной активности корковых нейронов, а провоцирующим фактором могут являться как очаги ишемического поражения подкоркового белого вещества, так и диффузные метаболические нарушения нейронов коры [7, 11]. Частотные характеристики фоновой активности в исследуемых группах существенных различий не имели (от 1,1 ± 0,01 Гц до 1,4 ± 0,03 Гц, $p > 0,05$). Интервалы между спонтанными вспышками дельта-активности у всех детей после КС были более продолжительными по сравнению с контрольной группой. При этом у 37 детей с ЦИ продолжительность превышала 20 сек, что свидетельствовало о более выраженном нарушении БЭА головного мозга, в то время как в контрольной группе наиболее продолжительные интервалы составляли лишь 7–8 сек ($p \geq 0,05$). Наиболее низкая амплитуда активно-

сти в интервалах между вспышками зарегистрирована у детей после КС с признаками ЦИ. При этом у 2 из них амплитуда исследуемой активности не превышала 2,9–5,3 мкВ, в то время как у детей после КС без ЦИ амплитуда не снижалась менее 7,1–8,4 мкВ. Следует отметить, что в группе здоровых детей амплитуда активности в интервалах между вспышками не опускалась ниже 19–20 мкВ, что соответствовало возрастным критериям.

Таким образом, влияние многообразных патологических факторов антен- и интранатального периодов на доношенных детей, рожденных путем КС, находит свое отражение в нарушении функциональной активности головного мозга в раннем неонатальном периоде.

Выводы

КС является фактором высокого риска для плода и новорожденного, а перенесенная ЦИ отягощает течение процесса ранней адаптации. Углубленное обследование детей с отягощенным перинатальным периодом с применением ЭЭГ в состоянии естественного сна позволяет уже на ранних сроках развития оценить функциональную активность головного мозга, выявить дезадаптационные фоновые нарушения биоэлектрической активности (излишне прерывистый паттерн ЭЭГ, угнетение фоновой активности, нарушение топографического распределения амплитудного максимума дельта-активности, судорожную готовность головного мозга); способствует проведению своевременной

медикаментозной коррекции с целью предотвращения развития заболеваний и повышения дальнейшего качества жизни детей из группы высокого риска. ■

Литература

1. Айламазян Э. К. Акушерство. 7-е изд., перераб. и доп. СПб: СпецЛит, 2010. 543 с.
2. Краснополянский В. И., Логутова Л. С., Петрухин В. А. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 4–8.
3. Палади Г., Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. Задержка внутриутробного развития плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 45–48.
4. Jain L., Dudell G. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section // Seminars in perinatology. 2006. Vol. 30, № 5. P. 296–304.
5. Signore C., Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery // Clin Perinatol. 2008. Vol. 35, № 2. P. 361–371.
6. Яковлева О. В., Музурова Л. В., Зрячкин Н. И. Ведущие факторы формирования церебральной ишемии у новорожденного // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 4. С. 772–774.
7. Строганова Т. А., Дегтярева М. Г., Володин Н. Н. Электроэнцефалография в неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 280 с.
8. Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Горбунов А. В., Гребенникова О. В., Дуленков А. Б., Воронов В. В. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения // Педиатрия. 2011. Т. 90, № 1. С. 66–70.
9. Korotchkova I., Connolly S., Ryan C. A., Murray D. M., Temko A., Greene B. R. EEG in the healthy term newborn within 12 hours of birth // Clinical neurophysiology. 2009. Vol. 120, № 6. P. 1046–53.
10. Понятишин А. Е., Пальчик А. Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. 2-е изд. СПб: СОТИС-Мед. 2010. 172 с.
11. Cilio M. R. EEG and the newborn // Journal of Pediatric Neurology. 2009. № 7. P. 25–43.
12. Rennie J. M., Chorley G., Boylan G. B., Pressler R., Nguyen Y., Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004. № 89. P. 37–40.
13. Khan R. L., Nunes M. L., Garcias da Silva L. F., da Costa J. C. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome // J Child Neurol. 2008. № 23. P. 144–150.

Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока

Г. А. Новик, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Формирование толерантности к белкам коровьего молока — это ключевой вопрос лечения и профилактики детей, страдающих пищевой аллергией. Расшифровка механизмов формирования толерантности к белкам коровьего молока может ускорить достижение ремиссии у детей и индивидуализировать элиминационную диету.

Ключевые слова: пищевая аллергия, толерантность, аллергия к белкам коровьего молока, дендритные клетки, IgE, свободные легкие цепи иммуноглобулинов (IgLC).

Abstract. Formation of tolerance to cow's milk protein — a key issue for the treatment and prevention of children with food allergies. Deciphering mechanisms of tolerance to cow's milk protein can afford to accelerate remission in children and individualize the elimination diet.

Keywords: food allergy, tolerance, allergy to cow's milk protein, dendritic cells, IgE, free immunoglobulin light chains (IgLC).

Вопросы, связанные с диагностикой, лечением и профилактикой пищевой аллергии, беспокоят миллионы врачей. Трудно найти педиатра, который не сталкивался бы в своей работе с больными, страдающими различными формами пищевой аллергии (ПА), в том числе и с очень тяжелыми реакциями в виде анафилактических реакций или хронических проявлений.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности пищевой аллергической реакции в мире. Это связано, с одной стороны, с разнообразными проявлениями заболевания, поражающего многие органы и системы, а с другой стороны — с трудностями точной верификации диагноза. Предположительно в мире насчитывается примерно 520 млн человек, страдающих пищевой аллергией [1, 2, 6]. Пищевая аллергия чаще встречается у детей, чем у взрослых, и представляет собой серьезную глобальную проблему [7, 8].

Далеко не все неблагоприятные реакции на пищу относятся к пищевой аллергии. Исходя из общепринятого определения, к пищевой аллергии относят только иммунологически обусловленные реакции [8]. К неблагоприятным реакциям на пищу относятся и целый ряд метаболических заболеваний, токсических реакций, непереносимость пищевых продуктов, не имеющих никакого отношения к пищевой аллергии. По мнению большинства исследователей именно 8 аллергенов вызывают подавляющее число аллергических реакций. Это куриное яйцо, коровье молоко, рыба, морепродукты, орехи, арахис, соя, пшеница. Согласно последним данным аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) стабильно занимает 2-е место (после куриного яйца) как в Европе, так и в США и Японии [1, 6]. Основные аллергены коровьего молока сосредоточены в сывороточной и казеиновой фракциях, но чаще всего сенсibilизацию выявляют сывороточные белки. АБКМ часто проявляется в виде синдрома атопической экземы/дерматита [3]. Аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта встречается по данным разных исследователей у 32–60% больных, имеющих молочную аллергию. Острые реакции в виде анафилаксии встречаются значительно реже, но прогностически — это наиболее опасные проявления АБКМ.

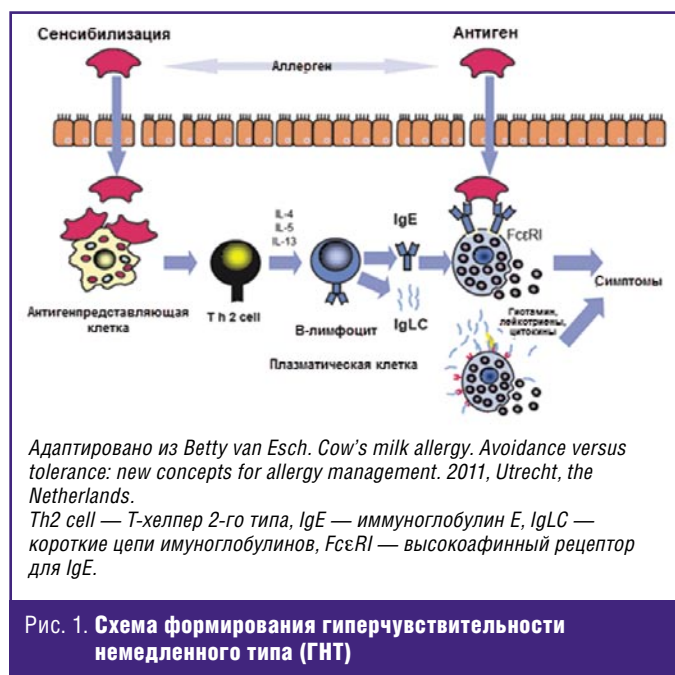
Поражения респираторного тракта проявляются и в виде аллергического ринита, и в виде бронхиальной астмы при участии IgE-зависимых механизмов. Особой формой молочной аллергии является синдром Хейнера, или болезнь молочных прецепитинов, обусловленная не-IgE-механизмами [4, 5].

Острую реакцию гиперчувствительности могут вызывать не только IgE, но и свободные легкие цепи иммуноглобулинов (Immunoglobulin light chains, IgLC) (рис. 1).

Хорошо изучен путь формирования гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) с образованием IgE. Для синтеза IgE необходима кооперация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Антигены поступают через слизистые дыхательных путей и ЖКТ, а также через кожу и взаимодействуют с макрофагами, которые перерабатывают и представляют его Т-лимфоцитам. Под действием цитокинов, высвобождаемых Т-лимфоцитами, В-лимфоциты активируются и превращаются в плазматические клетки, синтезирующие IgE.

Синтезированные в организме IgE-антитела связываются преимущественно с тучными клетками или базофилами крови. IgE связываются с высокоаффинными рецепторами (FcRI), экспрессированными на поверхности тучных клеток к Fc-фрагменту эпислон-цепей. На поверхности тучной клетки одновременно присутствуют IgE, направленные против разных антигенов. На одной тучной клетке может находиться от 5000 до 500 000 молекул IgE.

Высвобождение медиаторов из тучных клеток не приводит к разрушению самой клетки. В аллергических реакциях немедленного типа участвуют и цитокины. При IgE-зависимой активации антиген должен соединиться, по крайней мере, с двумя молекулами IgE на поверхности тучной клетки, поэтому антигены, несущие один участок связывания с антителом, не активируют тучные клетки. Образование комплекса между антигеном и несколькими молекулами IgE на поверхности тучной клетки активирует ферменты, связанные с мембраной, в том числе фосфолипазу C, метилтрансферазы и аденилатциклазу. Активация фосфолипазы A₂ приводит к образованию арахидоновой кислоты. Медиаторы тучных клеток обладают хемотаксической и ферментативной активностью. Помимо медиаторов воспаления в тучных клетках образуется супероксидный анион-радикал, который также играет важную роль в патогенезе аллергических реакций [1].



Недавние исследования продемонстрировали, что IgLC могут вызывать аллергический ответ, подобный IgE [9].

На первых этапах аллергической реакции этот тип реакции напоминает IgE-зависимую реакцию, но после трансформации В-лимфоцита в плазматическую клетку происходит синтез не IgE-антител, а образуются короткие легкие цепи иммуноглобулинов (lambda- и kappa-IgLC). Они воздействуют через пока нерасшифрованный рецептор на мембране тучной клетки с последующей активацией всего процесса дегрануляции. Формирующиеся под влиянием медиаторов клинические симптомы подобны IgE-зависимым проявлениям аллергии [10].

Передача антигенспецифичных IgLC наивным мышам приводит к появлению кожного отека и острому бронхоспазму при проведении провокационной интраназальной пробы [11]. Удаление CD4⁺CD25⁺ у мышей при формировании оральной толерантности к сывороточным белкам приводит к изменению реакции с IgE-зависимого механизма на IgLC-зависимый [12]. Выявлено важное значение повышения уровня lambda- и kappa-IgLC в сыворотке крови для формирования атопического дерматита и аллергического ринита у детей [13]. У больных с не-IgE-зависимым аллергическим ринитом было обнаружено повышение уровня lambda- и kappa-IgLC концентрации в назальном секрете. В недавнем исследовании Schouten et al. (2010) была показана диагностическая роль определения IgLC у детей с пищевой аллергией с подтвержденной по DBPCFC (Double-blind Placebo-controlled Food Challenge — двойная слепая плацебо-контролируемая пищевая провокация) [9].

В. van Esch (2011) выдвинула гипотеза о том, что гастроинтестинальные проявления ПА обусловлены увеличенным уровнем IgLC. Кроме того, именно казеиновая фракция белков коровьего молока преимущественно стимулирует не-IgE-зависимый механизм освобождения биологически активных веществ из тучных клеток, в то время как сывороточные белки коровьего молока имеют преимущественно IgE-зависимый путь. По мнению ряда исследователей, определение lambda- и kappa-IgLC в ближайшее время можно будет рассматривать как новый биологический маркер пищевой аллергии [14].

Жалобы родителей на аллергию к коровьему молоку колеблются в диапазоне от 1% до 17,5% у детей до 5 лет, от 1% до 13,5% у детей 5–16 лет и от 1% до 4% у взрослых [6]. АБКМ диагно-

стируется у 1,9% детей финской популяции, у 2,22% в исследовании в Дании, у 2,24% в Нидерландах и у 4,9% в Норвегии. Согласно результатам проведенного мультицентрового исследования в Германии (1995–2008 гг.) частота АБКМ постепенно с возрастом уменьшается и составляет 4% к 2 годам и меньше чем 1% к 10 годам. Эти данные были получены на основании наблюдения за 1314 детьми с рождения и до 13 лет. Обследовались дети многократно (в возрасте 2, 5, 7, 10 и 13 лет) [15].

С возрастом у детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, происходит формирование толерантности. Процесс формирования толерантности сложный, и механизм, лежащий в его основе, до конца остается неясным, несмотря на большое количество исследований, посвященных этому процессу. Толерантность — это способность переносить пищу в результате естественного процесса угасания иммунопатологической реакции на пищу или после периода времени, прошедшего с момента прекращения проведенной иммунотерапии. Не следует путать толерантность и десенсибилизацию. Десенсибилизация у больных с пищевой аллергией — это способность переносить аллерген после приема регулярных доз (например, в результате аллергенспецифической иммунотерапии). Этот процесс может быть временным и обратимым и опосредован изменениями в эффекторных клетках.

У большинства детей из группы риска по формированию аллергических заболеваний (отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям) существует шанс реализовать свою предрасположенность в виде пищевой аллергии. Во время беременности соотношение типов хелперных клеток Th1/Th2 у матери (даже не имеющей какие-либо проявления аллергии!) направлено в сторону Th2-хелперов, что сокращает риск Th1-ассоциированного отторжения плаценты. Иммунная система сохраняет доминанту Th2-хелперов и поддерживает продукцию IgE на протяжении раннего детского возраста. Под воздействием генетических и внешних факторов у некоторых детей нарушается баланс между Th1- и Th2-хелперами. Суть вышеописанного феномена заключается в том, что равновесие между транскрипционными сетями, которые определяют Т-клеточное взаимодействие, отклоняется в сторону Th2-дифференциации. Внешние факторы, такие как раннее поступление чужеродного антигена и собственная флора кишечника, влияют на это равновесие посредством особых механизмов врожденного и приобретенного иммунитета [16–18].

Незрелость иммунной системы в сочетании с формирующимся на первом году жизни кишечным барьером считается фактором риска для развития аллергической реакции на пищевые аллергены, если они введены в рацион слишком рано [1–21]. С другой стороны, поступление антигенов оральным путем важно для созревания и «тренировки» иммунной системы слизистых оболочек [22, 23].

Существует неустойчивый баланс между необходимостью исключения белков, чтобы предотвратить раннюю сенсибилизацию, и необходимостью введения белков для формирования оральной толерантности.

10 лет клинических исследований показали, что и частичные сывороточные, и высокогидролизные смеси эффективны в предотвращении формирования аллергии на коровье молоко у детей из группы риска [24–28].

Профилактический эффект частично гидролизных сывороточных смесей (pWH) возможно связан с индукцией оральной толерантности сывороточными белками (рис. 2). Частично расщепленные белки могут проникать в собственную пластинку слизистой ЖКТ, «захватываться» толерогенными CD103⁺ дендритными клетками (Dendritic cells, DC) в собственной пла-

стинке слизистой или в просвете кишечника (рис. 2, а), а затем CD103⁺ DC с захваченными антигенами мигрируют в мезентериальные лимфоузлы (MLN) (рис. 2, б). Возможен вариант, когда антигены проникают через М-клетки пейеровых бляшек и транспортируются к местным дендритным клеткам (рис. 2, с).

Интестинальные дендритные клетки имеют особо важное значение, поскольку толерогенные дендритные клетки формируют связь между врожденной и адаптивной иммунной системой и обеспечивают индукцию этих регуляторных Т-клеток. В кишечнике было обнаружено несколько подклассов дендритных клеток с регуляторными функциями. Обычные CD11c⁺CD11b⁺ миелоидные дендритные клетки и CD11c⁺B220⁺ плазмацитоидные дендритные клетки обладают уникальными регуляторными функциями в кишечнике и могут способствовать развитию оральной толерантности [29, 30].

Значительная доля дендритных клеток в собственной пластинке слизистой кишечника и мезентериальных лимфоузлах экспрессирует интегриновый антиген CD103 [31, 32] и с большой вероятностью маркирует блуждающие клетки из собственной пластинки слизистой. И у человека, и у мышей CD103⁺ DC вызывают дифференциацию Foxp3⁺-регуляторных Т-клеток за счет механизмов с участием TGF-β и ретиноевой кислоты, поступающей с пищей [33–35]. Недавно было высказано предположение о роли CD103⁺ DC в формировании толерантности [36].

Оральная толерантность, вызванная рWH, приводит к индукции регуляторных Т-клеток (Treg) или Th1-клеток, к снижению относительного числа Th2-клеток в MLN, таким образом изменяя аллергический фенотип. В MLN антиген презентуется наивным Т-клеткам и происходит индукция их пролиферации, дифференциации или формируется состояние анергии [37]. Treg и Т-эффекторы скапливаются в собственной пластинке слизистой, где они могут участвовать в эффекторном иммунном ответе, направленном против специфичных антигенов (рис. 2, d). В экспериментальных работах толерантность, вызванная рWH, была связана с увеличением процентной доли Foxp3⁺ Treg и CD103⁺ DC в MLN. Толерогенные дендритные клетки, такие как CD103⁺ DC, известны своей способностью индуцировать Foxp3⁺ Treg, супрессоры активации эффекторных клеток, после взаимодействия с наивными Т-клетками [38].

У детей с пищевой аллергией в мезентериальных лимфоузлах после контакта антигенпредставляющей клетки и наивной Th-клетки происходит индукция Th2-клеток с последующей активацией В-лимфоцита, трансформацией его в плазматическую клетку и синтезом не блокирующих антител класса IgG, а антител класса IgE (рис. 2, f). Помимо IgE-антител плазматические клетки начинают синтезировать в большом количестве IgLC.

В случае сформированной толерантности в экспериментальной модели на мышах было показано, что происходит повышение уровня IgLC наряду с увеличением уровня IgG-антител (рис. 2, h). Этот факт позволяет рассматривать образование IgLC не только как один из механизмов, вызывающих не-IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток и базофилов крови, но и как один из важнейших этапов формирования толерантности при АБКМ.

Специальная смесь неперевариваемых олигосахаридов, которая структурно и функционально имитирует свойства неперевариваемых углеводов, в избытке содержащихся в грудном молоке, улучшает вызванную рWH-толерантность (рис. 2, e). Медиаторы эпителия, такие как ретиноевая кислота (RA) и TGF-β, могут косвенно способствовать этому эффекту, поскольку они индуцируют CD103⁺ DC [39, 40].

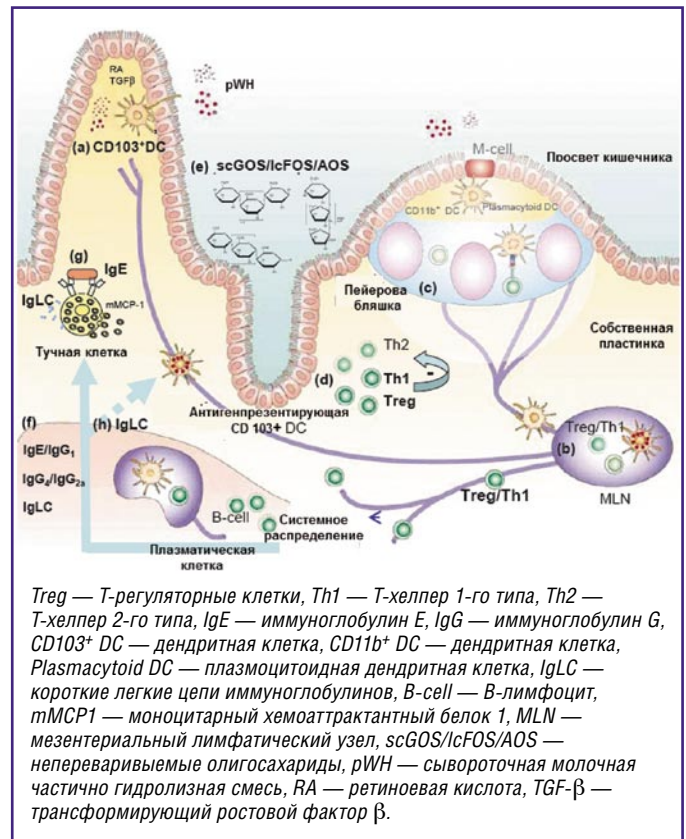


Рис. 2. Схема формирования иммунного ответа при пищевой аллергии (адаптировано из Mowat et al. Nat Rev Immunol. 2003)

Детские молочные смеси с добавлением неперевариваемых олигосахаридов, содержащие нейтральные короткие галакто-олигосахариды (scGOS) и фруктоолигосахариды с длинными цепями (lcFOS) в соотношении 9:1, а также смеси scGOS/lcFOS в сочетании с пектиновыми кислотными олигосахаридами (AOS) в соотношении 9:1:1 (смесь GFA), были разработаны для структурной и функциональной имитации некоторых свойств олигосахаридов человеческого молока, поддерживающих здоровье и иммунитет. Ранее проведенные исследования показали, что смесь GFA вызывает функциональную супрессию с участием регуляторных Т-клеток [41, 42].

На основании данных, полученных на животных и изученных у человека, сделано предположение, что неперевариваемые олигосахариды могут выполнять поддерживающую функцию в развитии оральной толерантности к белкам коровьего молока. Также ожидалось, что смеси GFA поддержат развитие популяций толерогенных дендритных клеток и регуляторных Т-клеток [43–54].

Таким образом, оральная толерантность, вызванная рWH, приводит к индукции регуляторных Т-клеток (Treg) или Th1-клеток, к снижению относительного числа Th2-клеток в MLN, изменяя аллергический фенотип [55].

Специальная смесь неперевариваемых олигосахаридов галактоолигосахаридов (scGOS) и фруктоолигосахаридов с длинными цепями (lcFOS) в соотношении 9:1 (GFA), в избытке содержащихся в грудном молоке, улучшают вызванную рWH-толерантность.

Медиаторы эпителия, такие как ретиноевая кислота и TGF-β, могут косвенно способствовать этому эффекту, поскольку они индуцируют толерогенные CD103⁺ DC [56, 57].

В 1976 г. канадский педиатр J.Gerrard, отмечая низкую распространенность аллергии среди коренных народов север-

ной Канады, предположил, что высокая распространенность аллергии среди белого канадского населения является следствием малого количества перенесенных в детстве инфекционных заболеваний. Его статья, однако, вызвала мало интереса. В 1989 году британский эпидемиолог D. Strachan обратил внимание на то, что дети, имевшие старших братьев или сестер, были менее склонны к развитию проявлений сенной лихорадки во взрослом возрасте по сравнению со старшими детьми. Он предположил, что причиной этого могло быть защитное влияние инфекций, переносимых старшими детьми. Сообщение вызвало большой резонанс, и возник термин «гигиеническая гипотеза». С тех пор многие исследования подтвердили наличие обратной взаимосвязи между количеством старших братьев и сестер и склонностью к развитию аллергии. В настоящее время «гигиеническая» гипотеза сменилась гипотезой «microbial deprivation», т.е. недостаточная микробная колонизация с рождения как фактор риска развития аллергических и аутоиммунных заболеваний [58, 59].

Микробная флора кишечника является необходимым условием для развития оральной толерантности. Данные, посвященные роли микробиоты в формировании пищевой толерантности, многочисленны, но противоречивы. По мнению согласительного документа Всемирной аллергологической организации (Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy, CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper (2012), несмотря на обилие литературы, посвященной исследованию роли пробиотиков, наши знания о роли и значении микробиоты в формировании заболеваний пребывают по-прежнему в зачаточном состоянии. Существует необходимость фундаментальных исследований микробиоты у человека. В будущем фундаментальные исследования должны быть направлены на изучение клинического и в том числе профилактического эффекта пробиотиков не только при аллергических заболеваниях [60].

Основные перспективы с ускорением формирования толерантности у детей с АБКМ в основном связывают с использованием различных методов алергенспецифической иммунотерапии как с нативными белками, так и с модифицированными аллергенами. Возможно использование TLR9-агонистов в качестве добавки в смеси для искусственного вскармливания с целью изменения вектора иммунологического ответа с Th2-фенотипа на Th1-фенотип.

Формирование толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией сложный и до конца не изученный процесс. Безусловно, существуют различные иммунологические механизмы толерантности, приводящие к переносимости белков коровьего молока. У подавляющего большинства детей с АБКМ рано или поздно формируется пищевая толерантность. На сегодняшний день отсутствуют общепризнанные иммунологические предикторы формирующейся пищевой толерантности, и врач в своей практической работе вынужден ориентироваться в основном на клинические признаки переносимости коровьего молока. Дальнейшие исследования в области изучения механизмов формирования пищевой толерантности позволят персонализировать длительность элиминационной диеты и эффективность проводимого лечения детей с пищевой аллергией. ■

Литература

1. Пищевая аллергия. Рук-во для врачей. Под ред. А. А. Баранова. М. ПедиатрЪ, 2013.
2. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Союз педиатров России и др. Под ред. А. А. Баранова и др. М.: ПедиатрЪ, 2014. 48 с.

3. Атопический дерматит: руководство для врачей под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2014. 72 с.
4. Новик Г. А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Лечащий Врач. 2011, № 4, с. 54–61.
5. Новик Г. А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012, № 1, с. 16–25.
6. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *Pediatr Allergy Immunol*. 2010, 21 (Suppl. 21): 1–125.
7. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012.
8. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010, 126 (6).
9. Powe D. G., Kormelink T. G., Sisson M., Blokhuis B. J., Kramer M. F., Jones N. S., Redegeld F. A. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2010, 126, 677–678.
10. Redegeld F. A., van der Heijden M. W., Kool M., Heijdra B. M., Garssen J., Kraneveld A. D., Van Loveren H., Roholl P., Saito T., Verbeek J. S., Claassens J., Koster A. S., Nijkamp F. P. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses // *Nat Med*. 2002, 8: 694–701.
11. Kraneveld A. D., Kool M., van Houwelingen A. H., Roholl P., Solomonu A., Postma D. S., Nijkamp F. P., Redegeld F. A. Elicitation of allergic asthma by immunoglobulin free light chains // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005, 102: 1578–1583.
12. Garssen J., van Esch B. C., Schouten B., Blokhuis B. R., Hofman G. A., Boon L., Knippels L. M., Willemsen L. E., Redegeld F. A. Depletion of CD4 (+) CD25 (+) T cells switches the wheyallergic response from immunoglobulin E- to immunoglobulin free light chain-dependent // *Allergy and Clinical Immunology*. 2010. 40 (9): 1414–1421.
13. Schouten B., van Esch B. C., van Thuijl A. O., Blokhuis B. R., Groot Kormelink T., Hofman G. A., Moro G. E., Boehm G., Arslanoglu S., Sprickelman A. B., Willemsen L. E., Knippels L. M., Redegeld F. A., Garssen J. Contribution of IgE and immunoglobulin free light chain in the allergic reaction to cow's milk proteins // *J Allergy Clin Immunol*. 125: 1308–1314.
14. Betty van Esch. Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. 2011, Utrecht, the Netherlands.
15. Matricardi P. M., Bockelbrink A., Beyer K., Keil T., Niggemann B., Gruber C., Wahn U., Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort // *Clin Exp Allergy*. 2008, 38: 493–500.
16. Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 331–341.
17. Iliev I. D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function // *J Exp Med*. 2007, 204: 2253–2257.
18. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells // *Gut*. 2009. 58: 1481–1489.
19. Groschwitz K. R., Hogan S. P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis // *J Allergy Clin Immunol*. 2009, 124: 3–20; quiz 21–22.
20. Heyman M., Desjeux J. F. Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease // *Ann N Y Acad Sci*. 2000, 915: 304–311.
21. O'Connell E. J. Pediatric allergy: a brief review of risk factors associated with developing allergic disease in childhood // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003, 90: 53–58.
22. Kraehenbuhl J. P., Neutra M. R. Transepithelial transport and mucosal defence II: secretion of IgA // *Trends Cell Biol*. 1992, 2: 170–174.
23. Menezes J. S., Mucida D. S., Cara D. C., Alvarez-Leite J. I., Russo M., Vaz N. M., de Faria A. M. Stimulation by food proteins plays a critical role in the maturation of the immune system // *Int Immunol*. 2003, 15: 447–455.
24. Von Berg A., Koletzko S., Grubl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H. E., Bauer C. P., Reinhardt D., Berdel D. The effect of hydrolyzed cow's milk



Здоровые дети



Дети с риском развития аллергии



Дети с коликами, запорами



Nutrilon®
PREMIUM 1



Nutrilon®
ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ 1



Nutrilon®
КОМФОРТ 1



Nutrilon® Premium с PronutriPlus
правильный выбор в пользу развития!

- поддерживает здоровый иммунитет¹⁻³
- помогает развивать интеллектуальный потенциал ребенка⁴

1. Scholtens P., J. Nutr. 2008. 2. Bruzesse E., Clinical Nutrition, 2009. 3. Gruber C., J. Allergy Clin Immunol., 2010. 4. Willatts P., Am J Clin Nutr, 2013

Смеси Nutrilon® – питание при отсутствии грудного вскармливания или недостатке грудного молока. Грудное молоко – лучшее питание для детей раннего возраста. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация для работников системы здравоохранения.

- formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized doubleblind trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2003, 111: 533–540.
25. Zeiger R. S., Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance // *J Allergy Clin Immunol*. 1995, 95: 1179–1190.
26. Halken S., Hansen K. S., Jacobsen H. P., Estmann A., Faelling A. E., Hansen L. G., Kier S. R., Lassen K., Lintrup M., Mortensen S., Ibsen K. K., Osterballe O., Host A. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study // *Pediatr Allergy Immunol*. 2000, 11: 149–161.
27. Chan Y. H., Shek L. P., Aw M., Quak S. H., Lee B. W. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children // *J Paediatr Child Health*. 2002, 38: 84–88.
28. Vandenplas Y., Hauser B., Van den Borre C., Clybourn C., Mahler T., Hachimi-Idrissi S., Deraeve L., Malfroot A., Dab I. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease // *Eur J Pediatr*. 1995, 154: 488–494.
29. Goubier A., Dubois B., Gheir H., Joubert G., Villard-Truc F., Asselin-Paturel C., Trinchieri G., Kaiserlian D. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance // *Immunity*. 2008, 29: 464–475.
30. Min S. Y., Park K. S., Cho M. L., Kang J. W., Cho Y. G., Hwang S. Y., Park M. J., Yoon C. H., Min J. K., Lee S. H., Park S. H., Kim H. Y. Antigen-induced, tolerogenic CD11c⁺, CD11b⁺ dendritic cells are abundant in Peyer's patches during the induction of oral tolerance to type II collagen and suppress experimental collagen-induced arthritis // *Arthritis Rheum*. 2006, 54: 887–898.
31. Johansson-Lindbom B., Svensson M., Pabst O., Palmqvist C., Marquez G., Forster R., Agace W. W. Functional specialization of gut CD103⁺ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing // *J Exp Med*. 2005, 202: 1063–1073.
32. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J. L., Berg P. L., Davidsson T., Powrie F., Johansson-Lindbom B., Agace W. W. Small intestinal CD103⁺ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans // *J Exp Med*. 2008, 205: 2139–2149.
33. Benson M. J., Pino-Lagos K., Rosenblatt M., Noelle R. J. All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation // *J Exp Med*. 2007, 204: 1765–1774.
34. Coombes J. L., Siddiqui K. R., Arancibia-Carcamo C. V., Hall J., Sun C. M., Belkaid Y., Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism // *J Exp Med*. 2007, 204: 1757–1764.
35. Sun C. M., Hall J. A., Blank R. B., Bouladoux N., Oukka M., Mora J. R., Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3⁺ T reg cells via retinoic acid // *J Exp Med*. 2007, 204: 1775–1785.
36. Matteoli G., Mazzini E., Iliev I. D., Mileti E., Fallarino F., Puccetti P., Chieppa M., Rescigno M. CD103⁺ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction // *Gut*. 2010, 59: 595–604.
37. Chehade M., Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities // *J Allergy Clin Immunol*. 2005, 115: 3–12; quiz 13.
38. Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 331–341.
39. Iliev I. D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function // *J Exp Med*. 2007, 204: 2253–2257.
40. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells // *Gut*. 2009, 58: 1481–1489.
41. Van't Land B., Schiff M., van Esch B. C., van Bergenhenegouwen J., Bastiaans J., Schouten B., Boon L., Garssen J. Regulatory T-cells have a prominent role in the immune modulated vaccine response by specific oligosaccharides // *Vaccine*. 2010, 28: 5711–5717.
42. Schouten B., van Esch B. C., Hofman G. A., Boon L., Knippels L. M., Willemsen L. E., Garssen J. Oligosaccharide-induced whey-specific CD25⁺ regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice // *J Nutr*. 2010, 140: 835–841.
43. Van't Land B., Schiff M., van Esch B. C., van Bergenhenegouwen J., Bastiaans J., Schouten B., Boon L., Garssen J. Regulatory T-cells have a prominent role in the immune modulated vaccine response by specific oligosaccharides // *Vaccine*. 2010, 28: 5711–5717.
44. Schouten B., van Esch B. C., Hofman G. A., Boon L., Knippels L. M., Willemsen L. E., Garssen J. Oligosaccharide-induced whey-specific CD25⁺ regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice // *J Nutr*. 2010, 140: 835–841.
45. Haarman M., Knol J. Quantitative real-time PCR analysis of fecal *Lactobacillus* species in infants receiving a prebiotic infant formula // *Appl Environ Microbiol*. 2006, 72: 2359–2365.
46. Fanaro S., Boehm G., Garssen J., Knol J., Mosca F., Stahl B., Vigi V. Galactooligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review // *Acta Paediatr Suppl*. 2005, 94: 22–26.
47. Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G., Kock R., Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005, 41: 186–190.
48. Boehm G., Stahl B., Jelinek J., Knol J., Miniello V., Moro G. E. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas // *Acta Paediatr Suppl*. 2005, 94: 18–21.
49. Arslanoglu S., Moro G. E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life // *J Nutr*. 2008, 138: 1091–1095.
50. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch Dis Child*. 2006, 91: 814–819.
51. Van Hoffen E., Ruiter B., Faber J., M'Rabet L., Knol E. F., Stahl B., Arslanoglu S., Moro G., Boehm G., Garssen J. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy // *Allergy*. 2009, 64: 484–487.
52. Vos A. P., van Esch B. C., Stahl B., M'Rabet L., Folkerts G., Nijkamp F. P., Garssen J. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice // *Int Immunopharmacol*. 2007, 7: 1582–1587.
53. Vos A. P., Knol J., Stahl B., M'Rabet L., Garssen J. Specific prebiotic oligosaccharides 231. Summarizing discussion modulate the early phase of a murine vaccination response // *Int Immunopharmacol*. 2010, 10: 619–625.
54. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F., Moro G., Chirico G., Braegger C. P., Riedler J., Boehm G., Wahn U. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants // *J Allergy Clin Immunol*. 2010, 126: 791–797.
55. Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens // *Nat Rev Immunol*. 2003, 3: 331–341.
56. Iliev I. D., Matteoli G., Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function // *J Exp Med*. 2007, 204: 2253–2257.
57. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells // *Gut*. 2009, 58: 1481–1489.
58. Strachan D. P. Hay fever, hygiene, and household size». *BMJ*. 1989, 299 (6710): 1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259. PMC 1838109. PMID 2513902. // www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1838109/.
59. Brooks C., Pearce N., Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013, 13: 70–77.
60. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper // *WAO Journal*. 2012; 5: 148–167.

Стресс и расстройства адаптации

Е. С. Акарачкова¹, доктор медицинских наук

О. В. Котова, кандидат медицинских наук

С. В. Вершинина, кандидат медицинских наук

И. В. Рябоконь, кандидат медицинских наук

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

Резюме. В статье обсуждается современная лечебно-профилактическая тактика, разработанная на основании многолетних исследований, в том числе и собственных, как для помощи в лечении пациентов с клиническими проявлениями стресса, так и для его профилактики.

Ключевые слова: стресс, дезадаптация, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, вегетативная дисфункция, тревога, депрессия, NMDA-рецепторы, глутамат, гигиена сна, аэробный тренинг, биоорганический магний.

Abstract. The article discusses the modern treatment and prevention tactic, based on years of researching, including own researching, to help in the treatment of patients with clinical manifestations of stress, and for its prevention.

Keywords: stress, maladaptation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, autonomic dysfunction, anxiety, depression, NMDA-receptors, glutamate, sleep hygiene, aerobic training, bioorganic magnesium.

Каким бы ни был стресс, «хорошим» (эустресс) или «плохим» (дистресс), эмоциональным или физическим (или тем и другим одновременно), воздействие его на организм имеет общие неспецифические черты адаптационного синдрома, который протекает в три стадии: начинается в виде первичной тревоги, сменяется периодом сопротивления и заканчивается истощением.

Стресс: определение

Hans Selye в своей книге «The stress of life» (1956) писал, что «...стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования. С точки зрения стрессовой реакции не имеет значения, приятна или неприятна ситуация, с которой мы столкнулись. Имеет значение лишь интенсивность потребности в перестройке или в адаптации...» [1].

В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс (в основе которого лежит регуляция по принципу обратной связи [2]), модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу с помощью



Рис. Проявления стресса и его тотальное влияние

разнообразных приспособительных реакций как на системном, так и на клеточном уровне [3].

Другими словами, стрессорный ответ, охватывая весь организм человека, влияет на работу головного мозга, а также на эмоции и поведение, что проявляется соматическими телесными симптомами (рис.) [4].

Стресс: последствия хронического стресса

Стресс сам по себе очень важен для выживания. Однако хронический стресс напрямую связан с началом

и прогрессированием многих патологических состояний [5]. В условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации) [4]. Дезадаптация определяет развитие негативных психологических и соматических последствий стресса [6]:

I. Развивается психическое напряжение, повышается уровень бодрствования и сверхконтроль:

- чрезмерные опасения и беспокойство по мелочам, суетливость;

¹ Контактная информация:
nevrologus@mail.ru

Таблица 1

Препараты, применяемые в терапии стресса и его последствий**1. Влияющие на активность нейромедиаторов:**

- ГАМК: бензодиазепины (типичные, атипичные);
- моноаминергические: антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСиН);
- анксиолитики с другими механизмами

2. Определяющие работу NMDA-рецептора и повышающие стрессоустойчивость:

- Mg^{2+} (пидолат магния, цитрат магния).

Примечание: СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА — трициклические антидепрессанты; СИОЗСиН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Таблица 2

Немедикаментозное лечение стресса**1. Обучение навыкам преодоления стресса (копинг-стратегия):**

- когнитивное реконструирование;
- креативное решение проблемы;
- тайм-менеджмент (умение управлять своим временем, соблюдение режима труда и отдыха);
- умение прощать;
- хобби и занятия творчеством (музыка, рисование и т. д.);
- чувство юмора

2. Релаксационные техники без и с применением биологической обратной связи (БОС):

- прогрессивное расслабление мышц;
- контролируемая сигналом (репликой) релаксация;
- управление стрессом

3. Расширение физической активности**4. Соблюдение режима труда и отдыха****5. Здоровый образ питания**

- ощущение взвинченности и пребывание на грани срыва;
- тревожные ожидания, страхи, эмоциональная лабильность;
- инсомния (затруднения при засыпании и прерывистый сон);
- нарушения концентрации внимания и ухудшение памяти.

II. Изменяется работа головного мозга, эндокринной и вегетативной нервной систем:

- в напряженном режиме начинают работать надпочечники, выбрасывая кортизол и адреналин;
- появляются полисистемные симптомы вегетативной дисфункции в сочетании с повышенной утомляемостью;
- нарастает мышечное напряжение, особенно в аксиальной мускулатуре, что сопровождается болью.

При стрессах в 4 раза повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [7] и в 2 раза — риск боли в спине [8].

Результаты собственных исследований 100 женщин в возрасте от 24 до 51 года, испытывающих хронический эмоциональный стресс, актуализировали возраст-зависимую стрессоустойчивость: после 40 лет стрессоустойчивость значительно ниже, что проявляется в увеличении частоты полисистемных жалоб, выраженности вегетативной дисрегуляции, высо-

ком уровне стресса и низком качестве жизни [9].

В тяжелых ситуациях, когда имеет место чрезмерная болезненная реакция на какое-либо жизненное событие с выраженной дезадаптацией (особенно психологической), пациенту выставляется диагноз «Острая реакция на стресс» (F 43.0), что требует участия врачей-психиатров в установлении причин и подбора адекватной психотропной терапии.

Еще одним из тяжелых проявлений дезадаптации является «Посттравматическое стрессовое расстройство» (F 43.1). Это тяжелое психическое состояние, которое возникает в результате единичной или повторяющихся психотравмирующих ситуаций, как, например, военные действия, тяжелая физическая травма, сексуальное насилие либо угроза смерти.

Стресс: взаимодействие патофизиологических механизмов

В последние годы активно обсуждается роль глутаматергической системы головного мозга и дисфункции N-метил-D-аспартата (NMDA)-рецепторов в патогенезе стресса, когнитивных и эмоциональных нарушений при стресс-связанных расстройствах.

Дисфункция NMDA-рецепторов при стрессе:

- 1) приводит к повреждениям клеток глии и нейронов префронтальной коры, миндалины, гиппокампа и их связей с нижележащими структурами (таламусом, гипоталамусом, гипофизом, ретикулярной формацией) [10, 11];
- 2) универсальна и отражает дезадаптацию на клеточном уровне. Встречается при различных патологических состояниях, например, при окислительном стрессе, дефиците магния, гипергомоцистеинемии, а также позволяет объяснить коморбидность неврологических заболеваний и аффективных расстройств (например, депрессии) [12, 13].

Стресс: лечение и профилактика

Цель — выявить и постараться ликвидировать причины стрессового состояния.

В последующем применение лечебно-профилактической тактики, основанной на принципах персонализированной медицины с использованием традиционных и нетрадиционных методов, позволит активизировать естественные механизмы адаптации и повысить стрессоустойчивость (табл. 1 и 2) [14].

Из ГАМК-эргических препаратов наиболее подходящими можно назвать бензодиазепины. Высокопотенциальные бензодиазепины, такие как алпразолам, клоназепам, лоразепам, широко применяются в терапии пациентов с патологической тревогой при хроническом стрессе. Однако по профилю переносимости и безопасности данная группа не является средствами первой линии выбора. Им свойственны быстрое начало действия, они не вызывают обострения тревоги на начальных этапах терапии (в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), но при этом не лишены недостатков, свойственных всем бензодиазепинам: развитие седации, потенцирование действия алкоголя (который часто принимается больными с тревожно-депрессивными расстройствами), формирование зависимости и синдром отмены, а также недостаточное влияние на коморбидные тревожные симптомы. Это обуславливает возможность применения бензодиазепинов только короткими курсами. Поэтому в настоящее время препара-

ты рекомендуются в качестве «бензодиазепинового моста» — в первые 2–3 недели инициального периода терапии антидепрессантами.

Препараты, влияющие на активность моноаминергической передачи, являются приоритетными в выборе фармакотерапии. К современным средствам первого выбора для лечения патологической тревоги относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), т. к. преимущественно дефицит данного нейромедиатора реализует психовегетативные проявления патологической тревоги. СИОЗС характеризуются широким спектром терапевтических возможностей при достаточно высокой безопасности при длительной терапии. Однако, несмотря на все свои положительные стороны, СИОЗС имеют и ряд недостатков. Среди побочных эффектов отмечаются обострение тревоги, тошнота, головные боли, головокружение в течение первых нескольких недель лечения, а также недостаточная их эффективность у части пациентов. У пожилых людей СИОЗС могут приводить к нежелательным взаимодействиям. СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), т. к. увеличивается риск гастроинтестинального кровотечения, а также пациентам, принимающим варфарин, гепарин, т. к. усиливается антитромботический эффект с угрозой кровотечения [15].

Интересные перспективы открывает применение биоорганических солей магния как для лечения, так и для профилактики стресса и его последствий. Биоорганические соли магния обладают более высокой способностью усваиваться из желудочно-кишечного тракта и проникать во внутриклеточное пространство по сравнению с неорганическими солями. Одновременный прием с магниофиксаторами (витамин B₆, B₁, цитрат, оротат, таурин, карнитин и др.) повышает усвоение магния [14]. Ионы Mg²⁺ являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, возбуждаемых при любом стрессе (эмоциональном, физическом, химическом, в т. ч. и в результате гипоксии и ишемии клетки), а также контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca²⁺, Na⁺, K⁺. На фоне терапии

транквилизаторами индуцированная дефицитом магния гипервозбудимость ГГНО с клиническими проявлениями патологической тревоги регрессирует [16]. В ряде российских исследований также была продемонстрирована связь тревожных расстройств и вегетативной дисфункции с дефицитом магния. На фоне применения магнийсодержащих препаратов в терапевтической дозе, покрывающей суточную потребность в магнии, устойчивость организма к стрессу возрастала [14, 17, 18].

Установлено, что дефицит магния, во-первых, вызывает активацию NMDA-рецепторов в сочетании с открытием кальциевых каналов, что приводит к нейрональному повреждению и дисфункции, которые могут клинически выражаться не только в виде тревоги, но и депрессии [19]. Низкое содержание магния в пище приводит к повреждению белков головного мозга и биохимических путей, содействуя дисрегуляции при аффективных расстройствах [20].

Во-вторых, приводит к увеличению интенсивности транскрипции кортикотропин-релизинг-фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и повышению содержания адренотропного гормона в плазме крови, что сенсibiliзирует ГГНО, и при стрессе индуцирует развитие патологической тревоги, которая клинически выражается в тревожном поведении со спектром симптомов вегетативной дистонии [16].

Также известно, что стресс, активируя ГГНО, приводит к увеличению выброса адреналина и кортизола надпочечниками. Гиперкатехоламинемия формирует дисгомеостаз кальция и магния на клеточно-тканевом уровне, обуславливая значительные внутриклеточные потери магния. Даже у здоровых людей с нормальным содержанием магния в организме при мощном стрессорном воздействии уже на следующие сутки будет выявляться дефицит магния в тканях и резкое повышение его содержания в моче с клиническими симптомами резкой астении и подавленного настроения [16, 21].

Особое значение приобретает дефицит магния с позиции нарушений работы митохондрий и синтеза нуклеиновых кислот РНК и ДНК, концевые участки которых (теломеры) необходимы как для поддержания целостности генома, так и для сдерживания

клеточного старения [22]. Установлено, что активность фермента теломеразы (добавляющей фрагменты ДНК) магнийзависима. Повышение активности ГГНО и катехоламинов приводит к избыточной потере клетками внутриклеточного Mg²⁺. На фоне дефицита магния и высокой катехоламиновой активности в результате дестабилизации ДНК нарушается ее репликация и транскрипция, что приводит к укорочению теломер, нарушению синтеза белка и функции митохондрий и, как следствие, к старению и смерти клетки [23].

Стресс: продолжительность курсового лечения

До сих пор определение продолжительности курсового лечения не теряет своей актуальности. Это связано с недостатком информации об оптимальном сроке лечения и отсутствием стандартов длительности терапии пациентов с проявлениями хронического стресса. Важно, что короткие курсы длительностью 1–3 месяца чаще приводят к последующему обострению, чем длительные (6 месяцев и более). Учитывая подобные сложности, для практикующего врача рекомендована следующая схема терапии:

- через 2 недели от начала использования полноценной терапевтической дозы СИОЗС необходимо оценить начальную эффективность и наличие побочных эффектов от лечения. В этот период возможно применение «бензодиазепинового моста»;
- при хорошей и умеренной переносимости, а также при признаках положительной динамики в состоянии пациента необходимо продолжить терапию сроком до 12 недель и обязательное введение немедикаментозного лечения (табл. 2);
- через 12 недель следует решать вопрос о продолжении терапии или поиске альтернативных методов. Цель терапии — достижение ремиссии, которую можно определить как отсутствие симптомов тревоги (и/или депрессии) с возвращением к состоянию, которое было до начала заболевания. Например, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований за абсолютный критерий ремиссии принят балл по шкале Гамильтона ≤ 7. В свою очередь, для пациента наиболее важным критерием ремиссии является улучшение настроения, появление опти-

мистического настроения, уверенности в себе и возвращение к нормальному уровню социального и личностного функционирования, характерного данному человеку до начала заболевания. Таким образом, если пациент все еще отмечает остаточные симптомы тревоги или депрессии, врачу необходимо приложить дополнительные усилия для достижения поставленной задачи;

- биоорганические соли магния применяются длительно, так, например, в исследовании эффективности магния при резистентной к трициклическим антидепрессантам депрессии терапия составила 12 месяцев [19]. Эффективность терапии оценивается так же, как и при лечении СОЗС, — через 8–12 недель;
- ведение пациентов с резистентными состояниями врачами общей практики нежелательно. В данных ситуациях необходима помощь врача-психиатра или психотерапевта. В этой связи четких рекомендаций не существуют. Однако в условиях отсутствия специализированной помощи и имеющейся необходимости рекомендуется переход на антидепрессанты с другим механизмом действия (трициклические антидепрессанты (ТЦА) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)). В случае резистентности к СИОЗС рекомендуется присоединение бензодиазепинов или малых нейрорептиков [14, 15].

Тактика отмены лекарственной терапии

Отмена базисного препарата зависит, в первую очередь, от психологического настроения пациента. Отмена препарата может происходить резко, так называемый «обрыв» лечения. Однако при наличии у больного страха перед отменой длительно принимаемого средства сама отмена препарата может вызвать ухудшение состояния. В подобных ситуациях рекомендуют постепенную отмену (градуированная отмена) или перевод пациента на «мягкие» анксиолитики, в том числе растительные средства [16, 17].

Стресс: современные немедикаментозные лечебно-профилактические подходы

Обучение по применению релаксационных методик и модификации образа жизни (табл. 2).

Наряду с психотерапией и релаксационными методиками из немедикаментозных методов правильный отдых и соблюдение режима сна помогут повысить адаптационные возможности.

Потребность во сне индивидуальна. Стрессы часто приводят к инсомнии, что делает необходимым соблюдение правил гигиены сна.

1. Следовать биологическим часам:

- соблюдать регулярность засыпания и пробуждения с помощью будильника;
- избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 часов;
- стараться спать не менее 7–8 часов;
- заниматься физкультурой не позже, чем за 3 часа до сна.

2. Расслабляться и спать:

- избегать возбуждающей или волнующей активности незадолго до отхода ко сну;
- избегать деятельности, требующей высокого уровня концентрации непосредственно перед сном;
- находясь в постели, избегать интеллектуальной деятельности (размышления, планирования, воспоминания);
- сексуальная активность рекомендуется.

3. Остерегаться сильнодействующих веществ и агрессивного окружения:

- избегать приема таких продуктов, как алкоголь, табак, кофеин и любых других веществ, действующих на центральную нервную систему;
- сделать так, чтобы кровать была удобной, а матрас, простыня и одеяло соответствовали температуре окружающей среды;
- обеспечить темноту и тишину в спальне, а также температуру воздуха около 24 °С (от 17 до 27 °С).

Регулярная физическая активность позволит снять напряжение, повысить адаптацию и стрессоустойчивость.

Лицам моложе 40 лет рекомендуется физическая активность в виде интервальных тренировок (циклические смены умеренной и интенсивной нагрузки в течение 30–40 мин) с частотой 3–7 дней в неделю.

Это могут быть ходьба, бег, велосипедные или лыжные прогулки по пересеченной местности, групповые игры, борьба, теннис, тренировки в плавательном бассейне, ритмичные танцы, аквааэробика и другие виды фитнеса.

Лицам старше 40 лет на начальном этапе рекомендуется ежедневная ходьба в течение 40–60 минут со скоростью 5 км/час. По мере адаптации к нагрузкам и тренированности можно переходить к интервальным видам тренировок [16].

Независимо от возраста ритмичные виды физических нагрузок рекомендуется чередовать с занятиями релаксационной направленности: йога, пилатес, стрейчинг и др. виды статодинамического стрейчинга с частотой 1–2 раза в неделю, что также позволит укрепить опорно-связочный аппарат [26, 27].

Любая физическая нагрузка в тренировочном режиме должна быть регулярной и строиться по принципу:

- 10–15 мин разминка в легком и умеренном темпе;
- 20–30 мин активных нагрузок;
- 10–15 мин окончание упражнений в легком темпе.

До занятий за 1,5–2 часа и 2 часа после занятий должен быть полноценный прием пищи, сбалансированной по количеству потребляемых углеводов, жиров и белков, в том числе и в виде специально разработанных спортивных белково-углеводных питательных смесей.

Если человек голоден или от последнего приема пищи прошло более 2 часов, к физическим нагрузкам он не допускается во избежание обмороков и других последствий метаболического стресса [16].

Общие рекомендации по базовому аэробному кардиотренингу

Занятия должны проводиться под контролем сердечного ритма с помощью нагрудного или запястного кардиодатчика на кардиотренажере (беговая дорожка, велотренажер, эллипс, степпер или гребной тренажер).

Целевая зона пульса определяется при фитнес-тестировании или при стандартном обследовании в «Кабинетах здоровья», широко открытых в поликлинической сети Российской Федерации.

Также целевые зоны пульса у лиц без нарушений кардиоритма возможно определить с помощью общепринятой формулы по методу Карвонена, где субмаксимально допустимый уровень пульса — величина, полученная при вычитании из 220 возраста (в годах).

В последующем вычисляется уровень пульса в зависимости от предполагае-

мой нагрузки в 60–80%. Например, для человека в возрасте 40 лет низкий уровень наружки в 60–65% составит: $(220 - 40 \text{ лет}) \times 60 / 100$ или $(220 - 40) \times 65 / 100$.

В итоге, целевой уровень пульса будет в пределах 108–117 уд./мин. Это так называемый базовый пульс, для достижения тренировочной пульсовой зоны необходимо тренироваться на 80% от субмаксимального пульса.

Что для человека в возрасте 40 лет будет составлять 144 уд./мин [14, 26].

Принципы питания

Регулярные физические занятия должны сопровождаться правильным и здоровым питанием.

Ухудшение качества и состава современной пищи, избыточное потребление жирной, сладкой, соленой пищи изо дня в день негативно влияют на организм. Эти влияния постоянны и гораздо мощнее снижают стрессоустойчивость по сравнению с другими факторами. Питательные вещества, витамины и микроэлементы должны поступать в организм с пищей. Их соотношение должно быть сбалансировано, что позволяет таким образом обсуждать профилактику стресса и его последствий. Однако в ситуации хронического стресса, особенно у жителей мегаполисов, пищевая дотация оказывается недостаточной, что диктует назначение лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок к пище (БАД), обладающих высокой биодоступностью.

Физические нагрузки, низкокалорийная диета, обогащенная магнием, одинаково стимулируют выработку никотинамидадениндинуклеотида (НАД) — одного из главных переносчиков энергии в клетке, что продлевает жизнь клеткам и является основой Anti-age терапии [27].

Заключение

Стресс — это общая (неспецифическая) реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз (постоянство внутренней среды), а также измененное (преимущественно, возбужденное) состояние нервной системы и организма в целом. Клинические проявления дезадаптации усугубляются по мере старения организма, что отражает снижение стрессоустойчивости.

Представленная лечебно-профилактическая тактика позволяет повысить приспособительные (адаптационные) возможности и стрессоустойчивость, вернуть организму нарушенное равновесие со средой. ■

Литература

1. Selye H. What is stress? // *Metabolism*. 1956; 5: 525–530.
2. Mappi P., Греннер Д., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т. 2. Пер. с англ. М.: Мир, 1993. 415 с., илл.
3. McEwen B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032: 1–7.
4. Hellhammer D. H., Hellhammer J. Stress: the brain-body connection/volume editors, Dirk H. Hellhammer, Julianne Hellhammer. Key issues in mental health, 2008; ISSN 1662–4874; p. 174.
5. Munhoz C. D., Garcia-Bueno B., Madrigal J. L. M. et al. Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets // *Braz J Med Biol Res*. 2008, 41: 1038–1046.
6. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view // *Eur J Intern Med*. 2012; 23 (4): 295–301.
7. Bacon S. L., Campbell T. S., Arsenaault A., Lavoie K. L. The impact of mood and anxiety disorders on incident hypertension at one year // *Int J Hypertens*. 2014; 2014: 953094. doi: 10.1155/2014/953094. Epub 2014 Feb 2.
8. Matsuda K., Konishi H., Miyoshi K., Isomura T., Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers // *PLoS One*. 2014; Apr 8; 9 (4): e93924. doi: 10.1371/journal.pone.0093924. ECollection 2014.
9. Акарачкова Е. С. с соавт. Роль дефицита магния в формировании клинических проявлений стресса у женщин // *Проблемы женского здоровья*. 2013, № 3, т. 8, с. 25–32.
10. McEwen B. S., Magarinos A. M. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders // *Hum Psychopharmacol*. 2001, Jan; 16 (S1): S7–S19.
11. McEwen B. S., Morrison J. H. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course // *Neuron*. 2013, Jul 10; 79 (1): 16–29.
12. Marsden W. N. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression // *Med Hypotheses*. 2011, Oct; 77 (4): 508–528.
13. Costa-Nunes J. I., Zubareva O., Araujo-Correia M., Valenza A., Schroeter C. A., Pawluski J. L., Vignisse J., Steinbusch H., Hermes D., Phillipines M., Steinbusch H. M., Strekalova T. Altered emotionality, hippocampus-dependent performance and expression of NMDA receptor subunit mRNAs in chronically stressed mice // *Stress*. 2014, Jan; 17 (1): 108–816.
14. Акарачкова Е. С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
15. Акарачкова Е. С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // *Лечащий Врач*. 2010, № 10, с. 60–64.
16. Sartori S. B., Whittle N., Hetzenauer A. et al. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment // *Neuropharmacology*. 2012; 62 (1): 304–312.
17. Акарачкова Е. С., Вершинина С. В., Котова О. В., Рябоконь И. В. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. 2013, т. 12, № 3, с. 38–45.
18. Громова О. А., Калачева А. Г., Сатапина Т. Е. и др. Влияние препарата Магне В₆ на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психо-эмоциональных нагрузках // *Трудный пациент*. 2008; 12: 27–32.
19. Eby G. A., 3rd, Eby K. L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis // *Med. Hypotheses*. 2010; 74 (4): 649–660.
20. Whittle N., Li L., Chen W. Q., Yang J. W., Sartori S. B., Lubec G., Singewald N. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior // *Amino Acids*. 2011; 40 (4): 1231–1248. doi: 10.1007/s00726-010-0758-1.
21. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. П. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. 2010; 8: 35–38.
22. Zhang M. L., Tong X. J., Fu X. H. et al. Yeast telomerase subunit Est1 p has guanine quadruplex-promoting activity that is required for telomere elongation // *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2010; 17 (2): 202–209.
23. Rowe W. J. Correcting magnesium deficiencies may prolong life // *Clin. Interv. Aging*. 2012; 7: 51–54.
24. Mishra N., Mishra V. N. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts // *J Midlife Health*. 2011, Jul; 2 (2): 51–56.
25. Cramer H., Lauche R., Langhorst J., Dobos G. Effectiveness of yoga for menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012: 863–905.
26. <http://www.brianalkins.com/HeartRate.htm>.
27. Tsvetkov P., Myers N., Eliav R., Adamovich Y., Hagai T., Adler J., Navon A., Shaul Y. NADH Binds and Stabilizes the 26 S Proteasomes Independent of ATP // *J Biol Chem*. 2014, Mar 4.

Таблица

Функциональная классификация тяжести легочной гипертензии для детей 2–5 и 5–16 лет*

Класс I	Асимптоматичны. Нормальный рост. Регулярно посещают детские образовательные учреждения. Физическая активность без ограничений, занимаются спортом с детьми своего возраста
Класс II	Незначительное ограничение физической активности, одышка и повышенная утомляемость при играх со сверстниками. Комфортное состояние в покое. Нерегулярное (75%) посещение детских образовательных учреждений. Отсутствие болей в грудной клетке
Класс IIIa	Заметное ограничение физической активности (регресс физической активности, не поднимаются по лестнице — для детей 2–5 лет). Не играют с друзьями. Подавленность. Комфортное состояние в покое. Обычная повседневная деятельность приводит к одышке, утомляемости, обмороку, пресинкопе, боли в грудной клетке. Нерегулярное (50%) посещение детских образовательных учреждений
Класс IIIb	Не могут посещать детские образовательные учреждения, но мобильны в домашних условиях. При передвижении по улице нуждаются в инвалидном кресле. Задержка роста. Снижение аппетита. Необходимо дополнительное питание. Повседневная деятельность ниже по интенсивности, чем обычная, приводит к утомляемости, одышке, обмороку, боли в грудной клетке. Плюс признаки IIIa класса
Класс IV	Невозможность перенести какую-либо физическую нагрузку без одышки, утомляемости, обморока, боли в грудной клетке. Не могут посещать детские образовательные учреждения. Зависимость от инвалидного кресла. Не общаются с друзьями. Обмороки и/или недостаточность правого желудочка. Плюс признаки III класса

* Л. И. Агапитов. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей // *Лечащий Врач*. 2014. № 4, 6.

Таблица

Физиологические потребности в витаминах детей в возрасте от 1 года до 18 лет [4]*

Витамины	Нормы потребления отдельных витаминов в зависимости от возраста и пола					
	1–2 года	2–3 года	3–7 лет	7–11 лет	11–14 лет	14–18 лет
Витамин С, мг	45	45	50	60	70 — ♂ 60 — ♀	90 — ♂ 70 — ♀
Витамин В ₁ , мг	0,8	0,8	0,9	1,1	1,3	1,5 — ♂ 1,3 — ♀
Витамин В ₂ , мг	0,9	0,9	1,0	1,2	1,5	1,8 — ♂ 1,5 — ♀
Витамин В ₆ , мг	0,9	0,9	1,2	1,5	1,7 — ♂ 1,6 — ♀	2,0 — ♂ 1,6 — ♀
Ниацин, мг	8,0	8,0	11,0	15,0	18,0	20,0 — ♂ 18,0 — ♀
Витамин В ₁₂ , мкг	0,7	0,7	1,5	2,0	3,0	3,0
Фолиевая кислота, мкг	100	100	200	200	300–400	400
Пантотеновая кислота, мг	2,5	2,5	3,0	3,0	3,5	5,0 — ♂ 4,0 — ♀
Биотин, мкг	10	10	15	20	25	50
Витамин А, мкг рет. экв.	450	450	500	700	1000 — ♂ 800 — ♀	1000 — ♂ 800 — ♀
Витамин Е, мг ток. экв. (эквивалента токоферола)	4,0	4,0	7,0	10,0	12,0	15,0
Витамин D, мкг	10	10	10	10	10	10
Витамин К, мкг	30	30	55	60	80 — ♂ 70 — ♀	120 — ♂ 100 — ♀

* В. М. Студеникин. Возможности применения поливитаминных комплексов в невропедиатрии // Лечащий Врач. 2013. № 9.

Таблица

Потребность детей различного возраста в минеральных веществах [4]*

Минеральные вещества: макро- и микроэлементы	Нормы потребления в зависимости от возраста и пола										
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–2 года	2–3 года	3–7 лет	7–11 лет	11–14 лет		14–18 лет	
								♂	♀	♂	♀
Кальций, мг	400	500	600	800		900	1100	1200			
Фосфор, мг	300	400	500	700		800	1100	1200			
Магний, мг	55	60	70	80		200	250	300	300	400	400
Калий, мг	–	–	–	400		600	900	1500		2500	
Натрий, мг	200	280	350	500		700	1000	1100		1300	
Хлориды, мг	300	450	550	800		1100	1700	1900		2300	
Железо, мг	4,0	7,0	10,0				12,0		15,0		18,0
Цинк, мг	3,0		4,0	5,0		8,0	10,0	12,0			
Йод, мг	0,06			0,07		0,10	0,12	0,13	0,15		
Медь, мг	0,5		0,3	0,5		0,6	0,7	0,8		1,0	
Селен, мг	0,01	0,012		0,015		0,02	0,03	0,04		0,05	
Хром, мкг	–	–	–	11		15		25		35	
Фтор, мг	1,0	1,0	1,2	1,4		2,0	3,0	4,0		4,0	

* В. М. Студеникин. Возможности применения поливитаминных комплексов в невропедиатрии // Лечащий Врач. 2013. № 9.

Сердечно-сосудистые заболевания и анемия

Е. С. Темникова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Анемия часто диагностируется у пациентов с кардиальной патологией. Накапливаются данные о том, что она может рассматриваться при сердечно-сосудистых заболеваниях как независимый предиктор риска неблагоприятных клинических исходов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, анемия, прогностическая значимость, диагностика, медикаментозная терапия.

Abstract. Anemia is often being diagnosed with patients with cardiac pathology. It may be considered as independent predictor of unfavorable clinical outcome risk for cardio-vascular diseases according to data gathered.

Keywords: coronary heart disease, chronic heart failure, anemia, prognostic significance, diagnosis, drug therapy.

Число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире продолжает расти. Заключение о том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) «...является ведущей причиной смерти во всем мире, ее уровень постоянно растет и в настоящее время достиг размеров пандемии, не знающей границ», появившееся на сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г., воспринимается как все более актуальное. В 2011 г. ИБС стала причиной гибели 7,3 млн человек [1, 2].

Анемией в мире, по оценкам ВОЗ, страдает 1,62 млрд человек [3]. Частота анемии, также как ИБС, значительно увеличивается с возрастом. Признаки анемии имеют более 10% лиц старше 65 лет и до 50% пожилых пациентов с хроническими заболеваниями, проживающих в домах престарелых [4].

В практике врача терапевта и кардиолога часто встречается сочетание сердечно-сосудистой патологии с анемией. Анемия определяется у 25–40% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и 10–20% пациентов с ИБС [5–7].

Вышедшие в последние два года европейские и американские рекомендации по ведению пациентов со стабильной стенокардией пред-

полагают обязательное определение уровня гемоглобина у всех пациентов и рассматривают анемию как фактор, провоцирующий коронарную недостаточность [8, 9]. В последних рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХСН американские и европейские эксперты отмечают, что анемия не только усиливает симптомы ХСН, ухудшает качество жизни пациентов, снижает толерантность к физической нагрузке, может являться причиной развития острой декомпенсации ХСН и увеличения частоты госпитализаций, но и является независимым негативным предиктором прогноза [10, 11]. Риск смерти при ХСН у больных с анемией в два раза выше, чем без нее даже при учете дополнительных переменных (почечная дисфункция, тяжесть ХСН и другие) [13]. Негативное влияние на прогноз при ХСН может оказывать уже латентный дефицит железа [14], что делает целесообразным определение его маркеров у всех пациентов с ХСН.

При остром коронарном синдроме наличие анемии может в четыре раза повышать вероятность смерти пациентов и рассматривается как независимый предиктор риска неблагоприятных клинических исходов [15, 16]. Даже синдром болей в груди у женщин при его сочетании с анемией оказывается более прогностически неблагоприятным (риск смерти увеличивается вдвое) [17].

Предоперационная анемия при кардиохирургических операциях определяет высокий риск последующего переливания крови и худшие результаты лечения, что делает актуальной задачи раннего выявления анемии и качественного, своевременного ее лечения [18].

Доказана роль анемии как независимого фактора риска неблагоприятного прогноза при фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста [19].

Как показал анализ влияния сочетания анемии и нарушения функции почек на ИБС в популяционном исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), анемия встречается у лиц с незначительным и умеренным снижением функции почек намного чаще, чем предполагалось. А сочетание анемии и почечной дисфункции значительно повышает риск развития ИБС даже после учета таких известных факторов риска, как сахарный диабет, уровень липидов крови, артериальное давление и применение антигипертензивной терапии. В выводах подчеркивается необходимость своевременного выявления и лечения анемии для улучшения прогноза пациентов [20].

Неблагоприятное взаимное влияние ХСН, анемии и почечной дисфункции дало основание для выделения новых синдромов: «синдром кардиоренальной анемии», «кардиоренальный железodefицитный син-

дром» и даже «синдром кардиоренальной анемии и дефицита железа». Последние термины подчеркивают значение дефицита железа как самостоятельного фактора риска неблагоприятного прогноза при ХСН. Возможность непосредственного влияния дефицита железа на диастолическую функцию, гипертрофию, фиброз и дилатацию миокарда, уровень циркулирующего эритропоэтина, молекулярные сигнальные пути и активацию воспаления доказана в экспериментах на животных [21]. Такой широкий спектр негативных последствий дефицита железа, вероятно, связан с ролью железа в организме. Оно не только входит в состав гемоглобина и миоглобина, но и находится в ферментах, участвующих в процессах превращения аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат, способствует транспорту электронов в митохондриальных цепях, определяет тканевой метаболизм и поглощение свободных радикалов [19]. Железо задействовано в иммунных реакциях, необходимо для миелинизации нервных волокон, синтеза ДНК [22, 23].

Анемия у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями может иметь те же этиологические факторы, что и в целом в популяции. Дополнительную роль в развитии анемии при сердечно-сосудистой патологии могут играть характерные для нее более старший возраст пациентов, что само по себе связано с более низким значением гемоглобина, возрастающая частота хронической болезни почек, высокая распространенность сахарного диабета. Предполагается, что в развитие анемии при патологии сердечно-сосудистой системы вносят вклад: хронический воспалительный процесс (повышение синтеза провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6), ишемическая депрессия костно-мозгового кроветворения, снижение синтеза эндогенного эритропоэтина вследствие почечной дисфункции. При ХСН в формировании анемии может играть роль гемодилюция с задержкой натрия и воды и нарушение всасывания железа и витаминов в кишечнике. Дополнительным фактором для развития анемии может быть проводимая медикаментозная терапия, вызывающая кровопотери (при приеме Аспирина, антикоагу-

лянтов), снижение продукции эритропоэтина и чувствительности к нему костного мозга (при использовании блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и т. д.

Актуальность вопроса ранней диагностики анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией определяется тем, что запоздалое ее выявление приводит к задержке или отсутствию необходимого вмешательства в отношении потенциально корригируемого состояния.

Значительная часть пациентов с сердечно-сосудистой патологией имеют латентный дефицит железа, либо железодефицитную анемию (ЖДА) или сочетание этих состояний с другими видами анемий.

Клинические признаки ЖДА складываются из анемического и сидеропенического синдромов, последний определяется также при дефиците железа. Анемический синдром может включать следующие проявления: слабость, головокружение, синкопальные и ортостатические состояния, снижение памяти, эпилептические припадки, симптомы коронарной недостаточности (ангинальные боли, нарушения реполяризации на ЭКГ, аритмии), симптомы миокардиальной недостаточности, систолический шум при аускультации сердца. Сидеропенический синдром приводит к множественным нарушениям различных органов и систем. Общеизвестны поражения при дефиците железа кожного покрова, придатков кожи и слизистых (сухость, поражение волос и ногтей и т. д.). Не менее частыми проявлениями являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение и извращение аппетита, дисфагия, запоры или диарея, глоссит, жжение языка, эзофагит, дистрофические изменения клеток слизистой оболочки желудка); нервной системы (повышенная утомляемость, шум в ушах, головокружение, головные боли, снижение интеллектуальных возможностей); сердечно-сосудистой системы (тахикардия, диастолическая дисфункция); мочевыделительной системы (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе, ночной энурез).

При лабораторной диагностике хронической ЖДА микроскопия мазка периферической крови выявляет микроцитарную гипохромную анемию с гипопролиферацией ретикулоцитов.

Для подтверждения дефицита железа необходимо сниженное содержание железа и ферритина в сыворотке крови.

Лечение ЖДА направлено на терапию заболевания, лежащего в основе дефицита железа и собственно компенсацию дефицита железа.

Хотя пациентам с ЖДА необходимы диетические рекомендации, важно четко объяснить, что диета не является основой терапии. Наибольшее количество железа содержится в мясе (гемовое железо). Все остальные продукты содержат железа меньше, а, главное, всасывается оно из них значительно меньше (1–5% из яблок, 10–15% из яиц и рыбы при 25–30% из мяса).

В медикаментозной терапии ЖДА главным направлением было и остается применение препаратов железа. Выбор лекарственного препарата железа определяется его эффективностью (количеством и биодоступностью содержащегося в нем железа) и переносимостью. Необходимо поступление от 100 до 300 мг элементарного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Препараты железа на отечественном рынке представлены гидроксиполимальтозным комплексом, железосорбитоловым комплексом, протеин сукцинилатом железа, железосахарозным комплексом. Для пациентов с кардиальной патологией крайне важно при проведении дополнительной медикаментозной терапии ЖДА, кроме высокой эффективности, отсутствие негативных лекарственных взаимодействий и хорошая переносимость препарата. Этим требованиям отвечает препарат Мальтофер — полимальтозный комплекс железа сульфата (III). Мальтофер — неионный препарат железа. Его абсорбция обеспечивается активным транспортом, без предварительной диссоциации в кишечнике, что позволяет исключить раздражающее действие на слизистую оболочку и избежать большинства нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, типичных для ионизированных препаратов железа [25, 26]. Мальтофер не взаимодействует ни с пищей, ни с другими лекарственными препаратами, а форма выпуска в виде жевательных таблеток позволяет применять его в любое время и в любой обстановке [27–30]. В то же

время всасывание железа из других препаратов железа может уменьшаться под влиянием содержащихся в некоторых пищевых продуктах веществ — фитинов (рис, соя), фосфатов (рыба, морепродукты), танина (чай, кофе), при одновременном приеме ряда медикаментов (тетрациклины, антациды, соли кальция и магния), что требует приема этих лекарственных средств с учетом времени употребления пищи и указанных медикаментов. Препараты солей железа содержат двухвалентное железо, которое после поступления в кровь превращается в трехвалентное для последующего его включения в молекулу гемоглобина, что может сопровождаться образованием свободных радикалов и оказывать негативное влияние на физиологические процессы в различных органах и тканях [31]. Мальтофер содержит трехвалентное железо, непосредственно используемое для построения молекулы гемоглобина, поэтому не имеет прооксидантного действия [32]. При использовании препаратов железа в адекватных дозах уже через несколько дней может отмечаться субъективное улучшение самочувствия. Первый объективный критерий — ретикулоцитарный криз (увеличение числа ретикулоцитов в 2–10 раз по сравнению с исходным) отмечается к концу первой недели терапии. Отсутствие ретикулоцитарного криза говорит либо о неадекватной дозе препарата, либо об ошибочном назначении препарата. Повышение уровня гемоглобина и числа эритроцитов отмечается на третьей неделе терапии. После нормализации уровня гемоглобина половинную дозу препарата железа рекомендуется применять еще 4–8 недель для насыщения им депо железа.

В 2013 г. вышли первые рекомендации по лечению анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, выпущенные американским колледжем врачей [20]. Они в целом определяют тактику ведения пациента с кардиальной патологией и анемией независимо от ее этиологии. Рассматривается три стратегии лечения: использование эритропоэтин-стимулирующих агентов, переливание эритроцитов и восполнение дефицита железа. Подчеркивается, что переливание эритроцитов не дает пользы и может нанести вред пациентам, поэтому оно возможно только у госпитализированных тяжелых

пациентов с ИБС при тяжелой анемии. Не рекомендуется применение эритропоэтин-стимулирующих средств при легкой и среднетяжелой анемии у пациентов с ХСН и ИБС из-за потенциального риска развития тромбоэмболических осложнений и отсутствия влияния терапии на прогноз и частоту госпитализаций. Положительные данные на сегодня имеются для стратегии восполнения дефицита железа введением внутривенно карбоксималтозата железа, эта тактика улучшает толерантность к физической нагрузке, качество жизни, снижает смертность и частоту госпитализаций [33].

Таким образом, анемия является частой сопутствующей патологией при сердечно-сосудистых заболеваниях. Сегодня в кардиологии она оценивается как независимый предиктор риска неблагоприятных клинических исходов, поэтому пациенты с сердечно-сосудистой патологией нуждаются в своевременной диагностике анемии для проведения адекватной терапии. ■

Литература

1. World Health Organization. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень № 317. Март 2013 г. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> [Дата обращения: 10.04.2014].
2. World Health Organization. 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень № 310. Июль 2013 г. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> [Дата обращения: 10.04.2014].
3. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. [Электронный ресурс] — Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf [Дата обращения: 10.04.2014].
4. Bross M. H., Soch K., Smith-Knuppel T. Anemia in older persons // *Am Fam Physician*. 2010. Sep 1; 82 (5). P. 480–487.
5. Boyd C. M., Leff B., Wolff J. L. et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease // *J Am Geriatr Soc*. 2011. 59. P. 797–805.
6. Felker G. M., Adams K. F. Jr., Gattis W. A. et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2004. 44. P. 959–966.
7. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and anemia in patients with coronary artery disease with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary interventions: relation to New York Heart Association class // *Isr Med Assoc J*. 2010. 12. P. 489–493.
8. Stable Coronary Artery Disease (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/GuidelinesList.aspx> [Дата обращения: 10.04.2014].
9. Fihn S. D., Cardin J. M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. Vol. 60. № 24. P. e44–e164.
10. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240.extract> [Дата обращения: 10.04.2014].
11. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/GuidelinesList.aspx> [Дата обращения: 10.04.2014].
12. Groeneweld H. F., Januzzi J. L., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2008. 52 (10). P. 818–827.
13. Jankowska E. A., Rozentritt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2010. 31 (15). P. 1872–1880.
14. Meneveau N., Schiele F., Seronde M. F. et al. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes // *Am J Cardiol*. 2009. Feb 15; 103 (4). P. 442–447.
15. Hasin T., Sorkin A., Markiewicz W. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Transient, Persistent, and New-Onset Anemia After Acute Myocardial Infarction // *Am J Cardiol*. 2009. Aug 15; 104 (4). P. 486–491.
16. Arant C., Wessel T., Olson M. et al. Hemoglobin Level Is an Independent Predictor for Adverse Cardiovascular Outcomes in Women Undergoing Evaluation for Chest Pain. Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study // *J Am Coll Cardiol*. 2004. 2, Jun 2;

- 43 (11). P. 2009–2014.
17. Muñoz M, Ariza D., Gómez-Ramírez S. et al. Preoperative Anemia in Elective Cardiac Surgery: Prevalence, Risk Factors, and Influence on Postoperative Outcome // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2010. 11 (2). P. 47–56.
 18. Sharma S., Gage B. F., Deych E. et al. Anemia: an independent predictor of death and hospitalizations among elderly patients with atrial fibrillation // *Am Heart J*. 2009. Jun; 157 (6). P. 1057–1063.
 19. Astor B. C., Coresh J., Heiss G. et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am Heart J*. 2006. Feb; 151 (2). P. 492–500.
 20. Naito Y., Tsujino T., Matsumoto M. et al. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009. 296. P. 585–593.
 21. Ordway A. G., Garry D. J. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle // *J Exp Biol*. 2004. 20; 7. P. 3441–3446.
 22. Arredondo M., NбЦез M. T. Iron and copper metabolism // *Mol Aspects Med*. 2005. 26. P. 313–327.
 23. Ortiz E., Pasquini J. M., Thompson K., Felt B. et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models // *J Neurosci Res*. 2004. 77. P. 681–689.
 24. Treatment of anemia in patients with heart disease: A clinical practice guideline from the American college of physicians // *Annals of Internal Medicine*. [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1784292> [Дата обращения: 10.04.2014].
 25. Geisser P., Muller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide carbohydrate complexes // *Drug Research* 1987. 37. P. 100–104.
 26. Pestaner J. P., Ishak K. G., Mullick F. G., Centeno J. A. Ferrous Sulfate toxicity. A review of autopsy findings // *Biol Trace Elem Res*. 1999. 69 (3). P. 191–198.
 27. Andrade J. V. D., Rodrigues P. P. B., Fontoura I. B. et al. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimaltosado — Estudo multicêntrico comparativo entre tratamento ministrado com e sem alimentação concomitante // *Arq bras Med (Suppl)*. 1992. 66. P. 253–258.
 28. Funk F., Canclini C., Geisser P. Interactions between iron (III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used medications. Laboratory studies in rats // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2007. 57 (6 a). P. 370–375.
 29. Potgieter M. A., Potgieter J. H., Venter C., Venter J. L., Geisser P. Effect of oral tetracycline on iron absorption from iron (III)-hydroxide polymaltose complex in patients with iron deficiency anemia. A single-centre randomized controlled isotope study // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2007. 57 (6 a). P. 376–384.
 30. Burekhardt-Herold S., Klotz J., Funk F. et al. Interactions between iron (III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used drugs. Simulations and in-vitro studies // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. 2007. 57 (6a). P. 360–369.
 31. Hutchinson C., Al-Ashgar W., Liu D. Y. et al. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron // *Eur. J. Clin. Invest*. 2004. 34. P. 782–784.
 32. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III) hydroxide Polymaltose Complex. A review of 25 years experience. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2007. 57 (6 a). P. 439–452.
 33. Anker S. D., Comin-Colet J., Filippatos G. et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency // *N. Engl. J. Med*. 2009. 361. P. 2436–2448.

Мальтофер®

Вкусное и полезное железо

Можно
применять
во время
беременности

Подходит
для всей семьи,
начиная с первых
дней жизни
(капли)

Лечение и
профилактика
железо-
дефицитной
анемии

Простота
и удобство
применения

Широкая
линейка
форм



Раствор
для приема внутрь

Рег. П № 011981/05 от 14.08.2008



Таблетки
жевательные

Рег. П № 011981/03 от 14.08.2008



Сироп
для приема внутрь

Рег. П № 011981/04 от 14.08.2008



Капли
для приема внутрь

Рег. П № 011981/01 от 14.08.2008

Вифор Фарма 

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1.
Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru

Сокращенная информация по назначению:
Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых.
Противопоказания: переизбыток железа, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анеми.
Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением неусвоенного железа.
Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или точеч после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа.
Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови.
Дата выпуска рекламы: май 2014.

Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования

И. В. Друк¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова, кандидат медицинских наук

О. В. Дрокина

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. С целью изучения частоты регистрации и факторов формирования кардиоваскулярных синдромов дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста было проведено комплексное обследование 549 пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, кардиоваскулярные синдромы.

Abstract. To study the frequency registration and factors of cardiovascular syndromes connective tissue dysplasia among young persons was carried out a comprehensive survey 549 patients with signs of connective tissue dysplasia.

Keywords: connective tissue dysplasia, cardio-vascular syndromes.

Дисплазии соединительной ткани — вариант наследственной патологии с полиморфной клинической картиной от недифференцированных до синдромных форм, широко распространенный в популяции. Проявления дисплазии соединительной ткани вследствие всеобъемлющего распространения соединительной ткани полиорганны и включают, в частности, сердечно-сосудистые синдромы, которые могут нести непосредственную угрозу жизни и здоровью пациентов вследствие прогрессирующего течения и развития осложнений [1–3]. Представления о формировании кардиоваскулярных изменений при дисплазии соединительной ткани, а также знания о факторах, влияющих на их формирование и прогрессивное течение, представляются недостаточными, направление изучения клинико-патогенетических особенностей структурно-функциональных изменений сердца и сосудов с диффе-

ренцированной оценкой влияния внесердечных факторов остается нереализованным. Целью настоящего исследования было изучение частоты регистрации и факторов формирования кардиоваскулярных синдромов дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования

В соответствии с критериями включения (наличие признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани; возраст 18–45 лет; подписанное информированное согласие) и исключения (употребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем на момент включения; наследственные синдромы патологии соединительной ткани у пациента и/или родственников первой линии родства) в исследование было включено 549 человек, имеющих признаки дисплазии соединительной ткани (330 (60,11%) мужчин; средний возраст $23,51 \pm 8,67$ (95% ДИ 22,78–24,24)). Проявления дисплазии соединительной ткани включали признаки со стороны костно-мышечной (100,00%),

сердечно-сосудистой (74,49%), мочеполовой (15,85%), пищеварительной (14,75%) и дыхательной систем (21,68%), проявления со стороны кожи (30,78%) и органа зрения (21,86%). У абсолютного большинства пациентов (88,71%, 95% ДИ 85,69–91,17; $n = 487$) проявления затрагивали 2–4 системы. Средний диагностический коэффициент составил $28,84 \pm 10,76$ (95% ДИ 27,94–29,74). Комплексное обследование включало проведение двухмерной и трехмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), доплер-ЭхоКГ (аппарат ARTIDA, Toshiba, Япония), велоэргометрии (стресс-тест кардиографическая система X-SCRIBE I, Mortara, США), ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и интракраниальных артерий мозга (прибор Pioneer TC8080, EME/Nicolet), дуплексного сканирования экстракраниальных артерий (кардиоваскулярный ультразвуковой сканер экспертного класса Vivid-4, General Electric) по общепринятым методикам. Статистическая обработка материалов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 12,0 (StatSoft). Критическое значение

¹ Контактная информация:
drukinna@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика сосудистого синдрома: клинически проявления

Признак	Абс./% (95% ДИ)
Патология позвоночных артерий	310/56,47 (52,20–60,65)
Изгибы в V1-V2	170/30,97 (27,16–35,05)
Непрямолинейный ход	206/37,52 (33,48–41,74)
Венозная патология (классификация CEAP [8])	194/35,34 (31,37–39,52)
Флебопатия (C0 S Ep An Pn)	92/16,76 (13,79–20,21)
Класс C1 (C1 A, S Ep As Pn)	96/17,49 (14,46–20,99)
Класс C2 (C2 S Ep As, d Pn, r)	6/1,09 (0,44–2,48)
Хирургическое лечение	2/0,36 (0,06–1,45)
Расширение аорты	16/2,91 (0,73–4,79)
Z-критерий > возрастной нормы	16/2,91 (1,73–4,79)
Расширение корня и восходящего отдела аорты	1/0,18 (0,01–1,17)
Извитость внутренней сонной артерии	1/0,18 (0,01–1,17)

Таблица 2

Нарушения ритма и проводимости по данным Холтер-ЭКГ

Признак	Абс./% (95% ДИ)
Эпизоды синусовой тахикардии	115/20,95 (17,67–24,65)
Нефизиологическая синусовая тахикардия	6/1,09 (0,44–2,48)
Синусовая брадикардия	21/3,83 (2,45–5,89)
Синусовая аритмия	219/39,89 (35,79–44,13)
Вегетативная дисфункция синусового узла	4/0,73 (0,23–1,99)
Миграция водителя ритма по предсердиям	45/8,20 (6,11–10,90)
Желудочковая экстрасистолия	89/16,21 (13,28–19,62)
Парасистолия	2/0,36 (0,06–1,45)
Суправентрикулярная экстрасистолия	97/17,67 (14,62–21,18)
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	15/2,73 (1,59–4,57)
Атриовентрикулярная блокада	7/1,28 (0,56–5,74)
Синоатриальная блокада	4/0,73 (0,23–1,99)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	40/7,29 (5,32–9,88)
WPW-синдром	1/0,18 (0,01–1,17)

уровня значимости (p) принималось равным 5%.

Результаты и их обсуждение

Традиционно описываемые проявления сосудистого синдрома дисплазии соединительной ткани — диспластико-зависимая патология вен и артерий [4] — регистрировались у 388 пациентов (70,67%; 95% ДИ 66,63–74,41). Наиболее частыми проявлениями сосудистого синдрома были венозная патология и патология позвоночных артерий, более редкой — патология аорты (табл. 1).

Диспластико-зависимая патология позвоночных артерий в части случаев ($n = 31$; 9,81%; 95% ДИ 6,86–13,77) сочеталась с малыми аномалиями развития (гипоплазия позвоночных артерий), у 1 пациента — с извитостью внутренней сонной артерии, еще в 1 случае — с интракраниальной артериовенозной мальформацией. Патология позвоночных артерий повышала шанс выявления такой аномалии развития, как полно-

стью разомкнутый виллизов круг, в 2 раза ($\chi^2 = 6,814$; $p = 0,001$; OR 2,19 (95% ДИ 1,20–4,05)). Среди пациентов с патологией артерий (артерии головы и шеи, патология аорты) значимо преобладали мужчины ($n = 193$; 59,20%; 95% ДИ 53,63–64,55; $n = 133$; 40,80; 95% ДИ 35,45–46,37; соответственно — мужчины и женщины; $p = 0,000$). В полном соответствии с данными литературы, в группе пациентов с венозной патологией доминировали женщины ($n = 135$; 69,59%; 95% ДИ 62,52–75,87) [5]. Женский пол повышал шанс развития венозной патологии в 7 раз ($\chi^2 = 108,44$; $p = 0,000$; OR 7,38 (95% ДИ 4,90–11,14)). Шанс развития венозной патологии повышался также при наличии диагностического коэффициента дисплазии соединительной ткани « ≥ 23 » в 1,7 раза ($\chi^2 = 6,66$; $p = 0,011$; OR 1,65 (95% ДИ 1,12–2,43)), при наличии диспластико-зависимых изменений кожи — в 2 раза ($\chi^2 = 14,125$; $p = 0,001$; OR 2,10 (95% ДИ 1,41–3,12)).

Аритмический синдром выявлялся у 69,95% пациентов ($n = 384$) и был представлен чаще нарушениями ритма ($n = 368$; 95,83%, 95% ДИ 93,18–97,52) и реже — нарушениями проводимости ($n = 49$; 12,76%; 95% ДИ 9,67–16,61; $p = 0,000$) (табл. 2).

Аритмический синдром в 52,60% случаев ($n = 202$; 95% ДИ 47,48–57,67) сочетался с наличием диспластико-зависимых клапанных изменений, в 61,98% случаев ($n = 238$; 95% ДИ 56,90–66,82) — с сосудистым синдромом. Среди пациентов с аритмическим синдромом было достоверно больше мужчин, чем в группе «аритмии» ($n = 253$; 65,89% (95% ДИ 60,88–70,58) и $n = 77$; 46,67% (95% ДИ 38,93–54,57) соответственно; $\chi^2 = 17,27$; $p = 0,000$). Мужчины имели в 2 раза больший шанс развития аритмического синдрома, чем женщины: OR 2,21 (95% ДИ 1,46–3,26), также как и пациенты с более высоким значением диагностического коэффициента: показатель « ≥ 26 » увеличивал шанс развития аритмического синдрома в 1,7 раза (χ^2

Таблица 3

Характеристика клапанного синдрома: клинические проявления	
Признак	Абс./%; 95% ДИ
Пролапсы клапанов сердца	204/37,16 (33,13–41,37)
Пролапс митрального клапана	201/36,61 (32,60–40,81)
Пролапс трикуспидального клапана	20/3,64 (2,30–5,66)
Пролапс аортального клапана	1/0,18 (0,01–1,17)
Сочетанные пролапсы	18/3,28 (2,01–5,23)
Миксоматозная дегенерация клапанов	106/19,31 (16,14–22,92)
Изолированная	29/5,28 (3,63–7,59)
Сочетание с пролапсами клапанов	77/14,03 (11,29–17,28)
Клапанная регургитация	157/28,60 (24,89–32,61)
Митральный клапан: регургитация 1-й степени	69/12,57 (9,97–15,70)
Митральный клапан: регургитация 2-й степени	11/2,00 (1,05–3,66)
Трикуспидальный клапан: регургитация 1-й степени	54/9,84 (7,54–12,72)
Трикуспидальный клапан: регургитация 2-й степени	1/0,18 (0,01–1,17)
Аортальный клапан: регургитация 1-й степени	28/5,10 (3,48–7,38)

Таблица 4

Факторы развития диастолической дисфункции при дисплазии соединительной ткани		
Признак	X ² ; df 1; p	OR; 95% ДИ
Пролапс митрального клапана	110,406; 0,001	10,06 (6,13–16,56)
Деформации грудной клетки	2,711; 0,099	1,44 (0,94–2,18)
Дефицит массы тела	0,769; 0,381	0,81 (0,52–1,26)
Диагностический коэффициент «≥ 23»	16,718; 0,001	2,63 (1,62–4,29)
Аномально прикрепленные хорды	12,974; 0,001	2,13 (1,39–3,26)
Гиперсимпатикотония	0,997; 0,319	1,48 (0,74–2,89)
Патология вен	1,713; 0,191	1,48 (0,84–2,60)
Митральная регургитация	26,068; 0,001	3,50 (2,09–5,87)
Аритмии	9,753; 0,003	2,23 (1,33–3,78)

= 7,85; $p = 0,006$; OR 1,73 (95% ДИ 1,17–2,54)). Также шанс развития аритмии увеличивался в 9 раз при значении дисперсии скорректированного интервала QT ≥ 50 мс (OR 8,84 (95% ДИ 4,79–16,59)). Наличие отклонений циркадного индекса повышало шанс возникновения аритмий в 3 раза (OR 3,39 (95% ДИ 2,1–5,45)). У каждого второго пациента с нарушением ритма (55,73%; 95% ДИ 50,60–60,74) определялись неспецифические изменения процессов реполяризации миокарда, что было значимо чаще, чем в группе «аритмии» ($\chi^2 = 50,49$; $p = 0,000$). Аритмический синдром повышал шанс обнаружения реполяризационных нарушений в 4 раза (OR 4,36 (95% ДИ 2,81–6,76)). Трактовка данного наблюдения, по меньшей мере, неоднозначна. По мнению В.М.Яковлева с соавт. (2011) абберация реполяризации ST-T при нарушениях восстановления потенциала действия может рассматриваться как следствие реализации эндогенных патологических электрофизиологических и биофизических механизмов, таких как суправентрикулярные и желудочковые очаги гетеротопии, очаговая патология про-

водящей системы [4]. В этом контексте реполяризационные нарушения — маркер указанных вариантов аритмий. В нашем наблюдении, в частности, желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия по данным Холтер-ЭКГ, действительно, регистрировалась достаточно часто ($n = 172$ (31,33%; 95% ДИ 27,50–35,42)) и в 51,91% (95% ДИ 45,18–60,51) случаев сочеталась с абберацией реполяризации. Для выявления зависимостей между формированием аритмического синдрома и рассматриваемыми параметрами была проведена процедура логит-регрессионного анализа. В итоге в корреляционную матрицу (показатели логит-модели: $\chi^2 = 144,983$; $df = 3$; $p = 0,000$, OR 8,310; перс. correct 77,23%) были включены 3 параметра — циркадный индекс (ЦИ), дисперсия скорректированного интервала QT, индексированный конечно-диастолический размер левого желудочка. В итоге соответствующее уравнение логит-регрессии «аритмии $f(z) = 1 / (1 + \exp(-((0,133) QTCd + (-1,486)ЦИ + (-0,781)иКДР))$ » позволило с приемлемым уровнем корректной оценки определять риск развития нарушений ритма. Например,

для пациента с параметрами QTCd 61 мс, ЦИ 1,33 и иКДР 2,61 $f(z) = 0,961$, т. е. вероятность развития нарушений ритма достаточно высока — 96%, пациент находится в группе высокого риска развития аритмии. Для пациента с параметрами QTCd 29 мс, ЦИ 1,30 и иКДР 2,62 расчетное значение $f(z) = 0,212$, т. е. вероятность развития нарушений ритма низкая — 21%.

Один из наиболее частых проявлений дисплазии соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы — клапанный синдром [4, 6] был выявлен у 281 пациента (51,18%; 95% ДИ 46,91–55,43) (табл. 3).

Наиболее часто выявляемым клапанным проявлением был пролапс митрального клапана (98,53% всех клапанных пролапсов), который в 47,76% случаев ($n = 96$; 95% ДИ 40,72–54,89) сочетался с наличием аномально прикрепленных хорд левого желудочка, в 35,32% случаев ($n = 71$; 95% ДИ 28,81–42,40) — с миксоматозной дегенерацией клапана 1–2 степени. В абсолютном большинстве случаев регистрировался пролапс 1-й степени ($n = 181$; 90,05%; 95% ДИ 84,84–93,67), значительно реже — 2-й степени ($n = 20$;

9,95%; 6,33–15,16). При всех вариантах клапанной регургитации (митральная, трикуспидальная, аортальная) ее выраженность не превышала 2-й степени, наиболее часто регистрировалась регургитация 1-й степени. В большинстве случаев ($n = 202$; 71,89%; 95% ДИ 66,18–76,99) пациенты с клапанным синдромом имели проявления аритмического синдрома, в 63,35% ($n = 178$; 95% ДИ 57,39–68,94) — сосудистые проявления. Не было выявлено гендерных различий между пациентами с клапанными проявлениями и без таковых (мужской пол: $n = 166$; 59,07%; 95% ДИ 53,06–64,83 и $n = 164$; 61,19%; 95% ДИ 55,05–67,01; в соответствующих группах; $\chi^2 = 0,18$; $p = 0,675$). Диагностический коэффициент при учете внеклапанных проявлений дисплазии соединительной ткани не различался между пациентами с клапанным синдромом и без такового (соответственно $25,37 \pm 11,97$ (95% ДИ 23,97–26,78) и $25,11 \pm 7,65$ (95% ДИ 24,19–26,03); критерий Беренса–Фишера 0,311; $p = 0,756$). Среди пациентов с клапанным синдромом при воспроизведении физической нагрузки достоверно чаще регистрировалась низкая толерантность по результатам велоэргометрии. Наличие клапанного синдрома повышало шанс снижения толерантности к физической нагрузке в 2 раза (OR 1,89 (95% ДИ 1,23–2,91)). Также достоверно чаще при наличии клапанного синдрома регистрировалась диастолическая дисфункция левого желудочка — в 41,28% случаев (95% ДИ 35,51–47,30; $\chi^2 = 110,04$; $p = 0,000$). В целом оценка параметров, потенциально способных влиять на диастолическую функцию [5], показала, что именно клапанный синдром оказался наиболее значимым фактором развития диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 4).

Рассмотренные факторы реализуют свое действие различными путями: нарушения в поздней фазе диастолического наполнения, как и в фазе диастазиса, могут быть связаны, в частности, с наличием аритмий [5]; наличие аномально прикрепленных хорд может нарушать синхронность сокращения и релаксацию левого желудочка, увеличивать объем митральной регургитации и усугублять ее последствия [8]; рассматривая диагностический коэффициент дисплазии соединительной ткани как количественную характеристику выраженности диспластического процесса,

можно полагать и более выраженные дисморфогенетические нарушения на тканевом уровне, что было показано в предшествующих исследованиях [1] (морфологические изменения миокарда, выявляемые при ДСТ в виде белковой и жировой дистрофии, могут являться непосредственным патогенетическим фактором, меняющим жесткость/податливость левого желудочка). Наиболее значимый вклад клапанного синдрома может определяться изменениями внутрипредсердного давления и объема трансмитрального потока, что ведет к изменениям фазы раннего диастолического наполнения [5–7].

Выводы

Основными кардиоваскулярными синдромами дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста являются: сосудистый синдром (70,67%); аритмический синдром (69,95%); клапанный синдром (51,18%). Сосудистый синдром имеет следующие характеристики: а) преобладание по частоте патологии артерий головы и шеи (56,47%), венозной патологии (35,34%), редкое формирование расширения аорты (2,91%); б) патология артерий значимо чаще выявляется среди мужчин ($p = 0,000$), венозная патология — среди женщин (OR 7,38, $p = 0,000$); в) частое сочетание с низкой толерантностью к физической нагрузке ($p = 0,023$); г) факторами, повышающими вероятность развития венозной патологии, являются диагностический коэффициент дисплазии соединительной ткани « ≥ 23 » (OR 1,50, $p = 0,011$), патологии кожи (OR 2,10, $p = 0,001$). Аритмический синдром характеризуется: а) преобладанием нарушений ритма над нарушениями проводимости ($p = 0,000$); б) сочетанием в 52,60% с клапанным и в 61,98% с сосудистым синдромами ДСТ; в) повышением шанса регистрации реполяризационных аберраций (OR 4,36, $p = 0,000$) и диастолической дисфункции (OR 2,23, $p = 0,003$); г) факторами, повышающими вероятность развития аритмий, являются мужской пол (OR 2,21, $p = 0,000$), диагностический коэффициент дисплазии соединительной ткани « ≥ 26 » (OR 1,70, $p = 0,006$), дисперсия скорректированного интервала QT ≥ 50 мс (OR 8,84, $p = 0,000$), отклонения от нормы циркадного индекса (OR 3,39, $p = 0,000$). Клапанный синдром характеризует-

ся: а) наличием пролапсов клапанов сердца (37,16%, с преобладанием пролапса митрального клапана 1–2 степени) с функциональной недостаточностью 1–2 степени или без таковой, миксоматозной дегенерацией клапанов (28,60%) изолированной или в сочетании с пролапсом; б) более частым сочетанием с врожденными аномалиями подклапанных структур (50,89%; $p = 0,000$), частым сочетанием с аритмическим (71,89%) или сосудистым (63,35%) синдромами; в) отсутствием гендерных различий и связи с выраженностью внеклапанных проявлений; г) большей частотой регистрации низкой толерантности к физической нагрузке ($p = 0,003$) и повышением шанса развития диастолической дисфункции (OR 10,06, $p = 0,001$).

По результатам проведенного анализа установлено, что состояние сердечно-сосудистой системы пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани характеризуется совокупностью проявлений в структуре сосудистого, аритмического и клапанного синдромов, на клиническую реализацию которых в разной степени оказывают влияние немодифицируемые (пол, степень выраженности и характер проявлений дисплазии соединительной ткани) и модифицируемые (электрофизиологические, морфометрические параметры сердца) факторы. ■

Литература

1. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. Дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2005. 432 с.
2. Шилов М. А., Конев В. П., Царегородцев А. Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти // Казанский мед. журн. 2007. Т. 88, № 5. С. 33–35.
3. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Агентство курьер, 2001. 160 с.
4. Яковлев В. М., Нечаева Г. И., Бакулина Е. Г. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани: руководство для практического врача. Ставрополь: АРГУС, 2011. 408 с.
5. Cronenwett J. L., Johnston K. W. Rutherford's Vascular Surgery. Seventh Edition, Saunders, 2010. 2448 p.

Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом

И. Б. Манухин, доктор медицинских наук, профессор

Л. Г. Гогсадзе

И. Г. Гогсадзе¹

Ю. Н. Пономарева, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Этиопатогенетически обоснованные принципы предгравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом позволяют снизить число осложнений беременности и улучшить исходы родов с уменьшением показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, внутриутробное инфицирование, аномалии родовой деятельности, травмы родовых путей, послеродовый эндометрит.

Abstract. Sound principles of preparation for pregnancy of patients with chronic endometritis can reduce the number of complications in pregnancy and improve delivery outcomes together with decreasing perinatal morbidity and mortality.

Keywords: chronic endometritis, placental insufficiency, fetal growth retardation, intrauterine infection, abnormal labor, uterine rupture, postpartum endometritis.

Особенности клинического течения хронического эндометрита (ХЭ) и его исход определяются разнообразными морфоструктурными особенностями эндометрия, связанными с воспалительными изменениями, взаимообусловленными процессами программированной клеточной гибели, пролиферативной активности клеток и рецепторным статусом эндометриальных тканей [1–3].

Широкое разнообразие патоморфологической трактовки инфекционно обусловленной патологии эндометрия, трудности выделения этиологической составляющей воспалительного процесса не всегда предполагают окончательную верификацию диагноза [2, 4]. Актуальным является проведение комплексной оценки иммуногистохимических маркеров воспалительного процесса, апоптоза, пролиферации, стероидной рецепции для оценки иммунологической направленности воспалительного процесса, что позволит повысить эффективность диагностики хронического эндометрита и лечебных мероприятий, основанных на дифференцированном подходе к выбору фармакотерапии и контролю за эффективностью лечения в проведении комплексной предгравидарной подготовки.

Материалы и методы исследования

Для изучения механизмов развития хронического эндометрита проведено комплексное клинико-морфологическое исследование 30 пациенток с диагнозом хронического эндометрита, морфологически верифицированного ранее при проведении инструментального удаления плодного яйца или выскабливания полости матки. Возраст пациенток варьировал от 27 до 38 лет, составив в среднем $34,6 \pm 8,1$ года. Исследование и лечение проводилось на базе Городской

клинической больницы № 36 Департамента здравоохранения г. Москвы в 2008–2012 гг.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии со стандартами объемов обследования и лечения в гинекологии: общеклиническое обследование, микробиологические и лабораторные исследования, трансвагинальная эхография, морфологическое исследование биоптатов эндометрия [5].

Для проведения иммуноморфологической диагностики изучались результаты биопсии эндометрия, выполненные при помощи аспирационной кюретки (пайпель) на 5–7 и 19–21 дни менструального цикла. В качестве контроля при проведении иммуноморфологических исследований использовали 10 образцов материала, полученного при проведении пайпель-биопсии у здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и данным анамнеза.

Для иммуноморфологического исследования использовали иммунопероксидазный метод с применением первичных специфических моноклональных антител. В качестве первичных специфических использовали моноклональные антитела (производства DAKO, UK, Germany и Lab Vision, USA) к иммуноглобулинам М (IgM) и иммуноглобулинам G (IgG) для выявления плазмобластов и плазматических клеток, маркеру макрофагов, к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР, клон G153-694), фактору некроза опухолей α (ФНО- α), трансформирующему фактору роста β_1 (ТФР- β_1), маркеру пролиферирующих клеток ядерному белку Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, индуктору апоптоза Bax, рецепторам эстрогенов (ER) и прогестерона (PR).

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали с помощью полуколичественного морфометрического метода [4]. Вычисляли среднее число плазмобластов и плазмочитов, экспрессирующих IgM и IgG, число макрофагов в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 120$. Вычисляли процент

¹ Контактная информация: iya_gogsadze@mail.ru

Таблица 1

Морфологические признаки хронического эндометрита у женщин в группах сравнения

Морфологические признаки	ХЗ, n = 30	Контроль, n = 10
Лимфоплазмочитарная инфильтрация	67,5 ± 7,4*	6,7 ± 4,6
Лимфоидная инфильтрация	37,5 ± 7,7*	0
Фиброз стромы	50,0 ± 7,9*	3,3 ± 3,3
Изменения сосудов микроциркуляторного русла	40,0 ± 7,7*	0

Примечание. * достоверность значимых различий, $p < 0,05$; n — число пациентов.

Таблица 2

Определение в эндометрии маркеров воспаления и неоваскулогенеза в группах обследованных в зависимости от фазы менструального цикла

Показатели	ХЗ, n = 40		Контроль, n = 30	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
Плазматические клетки, %	5,4 ± 0,6*	3,3 ± 0,3*	0	0
ФНО-α, баллы	4,6 ± 0,5* **	0,4 ± 0,4*	0	0
ТФР-β ₁ , баллы	0,7 ± 0,2* **	4,2 ± 0,2*	0	0
СЭФР, строма, баллы	3,8 ± 0,3* **	1,9 ± 0,3*	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,2

Примечание. * достоверность значимых различий по сравнению с контролем, $p < 0,001$; ** достоверность значимых различий при сравнении показателей I и II фазы менструального цикла, $p < 0,001$.

клеток, ядра которых экспрессируют белок Ki-67 в 10 полях зрения при увеличении микроскопа ×120. Применяли балльную систему для оценки экспрессии СЭФР, ФНО-α, ТФР-β₁, Вах и Vcl-2. Визуально оценивали интенсивность окраски клеток в баллах от 0 до 3 (отрицательная, слабая, умеренная и выраженная окраска) и подсчитывали процент позитивно окрашенных клеток при каждом значении интенсивности окраски (в 10 полях зрения при увеличении микроскопа ×120). Коэффициент экспрессии рассчитывали для каждого наблюдения по формуле [6]:

$$K = \frac{\sum (B \times P)}{100},$$

где B — интенсивность окраски в баллах (от 0 до 3), P — процент окрашенных клеток (от 0% до 100%) при каждом значении B.

Для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона использовали количественный метод с подсчетом гистохимического индекса Histochemical score (H-score) (McCarty и соавт., 1985) [6]. Система подсчета включала интенсивность иммуногистохимической окраски, оцениваемой по 3-балльной шкале и процент окрашенных клеток, и представляла собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Подсчет проводился в трех когортах по 100 клеток в различных полях зрения объективом ×40. Интенсивность окраски оценивалась следующим образом: 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное и 3 — сильное окрашивание. Формула подсчета:

$$H\text{-score} = \sum P_i \times i,$$

где P_i — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью, i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3.

О степени экспрессии стероидных гормонов судили по результату H-score: 0–50 — отрицательная, 51–100 — низкая, 101–200 — умеренная и 201 и более — высокая.

Статистическую обработку данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики [7]. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий использовали критерий Стьюдента (t), критический

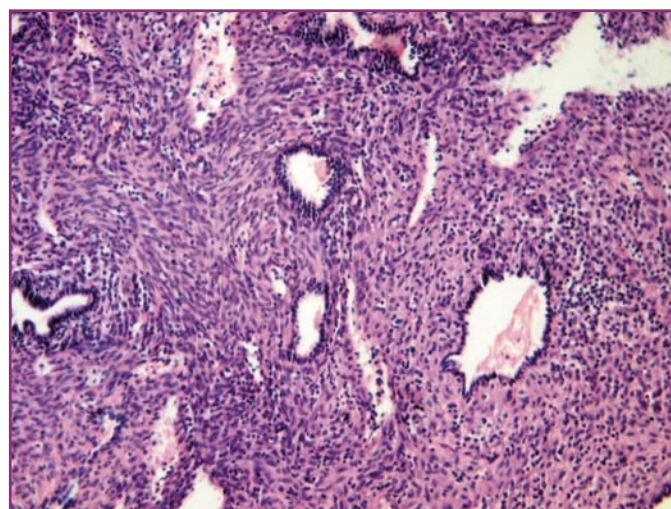


Рис. 1. Выраженный склероз стромы эндометрия с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией, ×200

уровень значимости (p) принимался меньшим или равным 0,05. В представленных таблицах приведены коэффициенты только статистически значимых различий.

Результаты и обсуждение

Проведенное иммуноморфологическое исследование эндометрия у больных хроническим эндометритом продемонстрировало наличие различной степени выраженности скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, окруженных фибробластами. Лимфогистиоцитарные воспалительные инфильтраты чаще располагались локально вокруг желез и сосудов или диффузно в базальном и функциональном слоях эндометрия. В строме эндометрия, вокруг спиральных артерий и в базальных отделах выявлялись выраженные склеротические изменения с накоплением коллагена (табл. 1, рис. 1). Необходимо отметить, что степень выраженности морфологических признаков хронического воспаления зависела от фазы менструального цикла и наиболее четко проявлялась при исследовании эндометрия на 5–7 день менструального цикла. В ходе изучения морфологических особенностей эндометрия при воспалительном процессе обнаружено, что

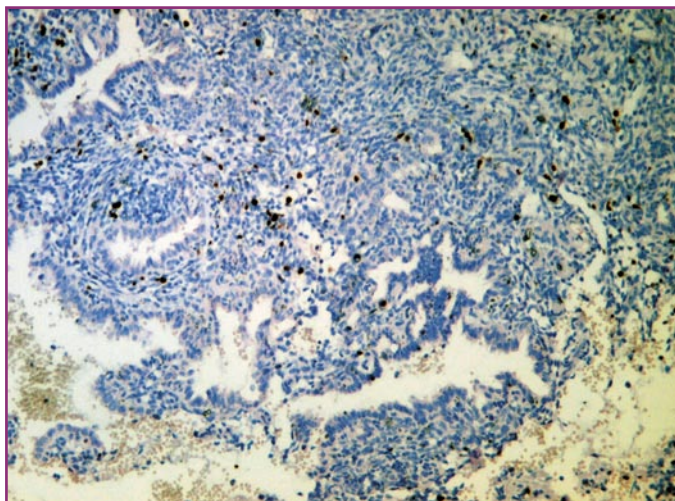


Рис. 2. Выраженная экспрессия ТФР-β₁ в клетках и экстрацеллюлярном матриксе эндометрии на 22–24 день менструального цикла. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к ТФР-β₁, ×200

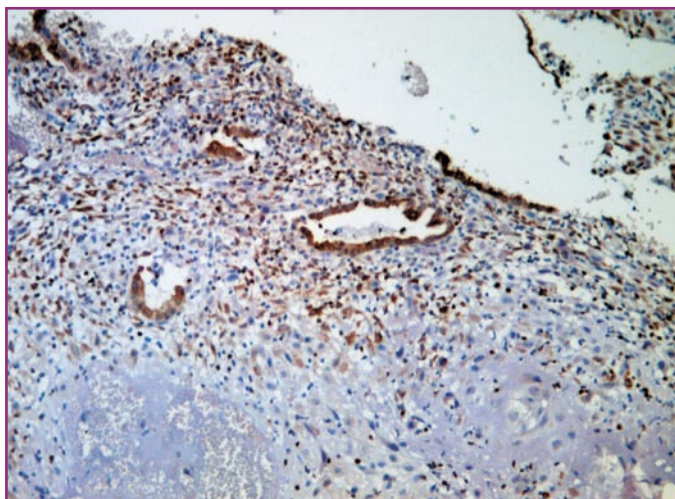


Рис. 3. Выраженная экспрессия Vαx в стромальных клетках, клетках желез и экстрацеллюлярном матриксе эндометрия. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к Vαx-2, ×120

количество лимфоплазмочитарных инфильтратов не соотносилось с тяжестью клинических проявлений заболевания, и, более того, у 6,7% здоровых женщин, составивших группу контроля, выявлялись единичные плазмоциты.

Иммунный ответ на инфицирование предполагает формирование клеточных и гуморальных реакций, опосредуемых при помощи медиаторов межклеточных взаимодействий — цитокинов, интерлейкинов и факторов роста. Активация лимфоцитов, продуцирующих спектр провоспалительных цитокинов — ФНО-α, интерферон-γ, интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-3, способствует развитию реакций клеточного иммунитета, связанного с защитой от внутриклеточных микроорганизмов — вирусов и хламидий. Лимфоциты, секретирующие ТФР-β₁, СЭФР, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, определяют реакции гуморального иммунитета [2, 3, 8, 9]. Таким образом, развитие, клинические проявления и исход инфекционного процесса во многом зависят от степени выраженности локальных иммунных реакций.

Иммуногистохимическое изучение выявило высокий уровень экспрессии макрофагами провоспалительного цитокина

ФНО-α у пациенток с хроническим эндометритом, содержание которого значительно превышало свои значения в фазу пролиферации по сравнению с фазой секреторной трансформации эндометрия (табл. 2). В контрольной группе пациенток этот цитокин не определялся.

Исследование факторов склероза и неоангиогенеза установило, что уровень экспрессии цитокина ТФР-β₁ при хроническом эндометрите во II фазу менструального цикла превышал свои значения по сравнению с I фазой цикла (рис. 2). Также как и ФНО-α, ТФР-β₁ не выявлялся в эндометрии здоровых обследованных. Экспрессия проангиогенного фактора СЭФР соответствовала высоким значениям, превышая показатели контрольной группы, и превалировала на 5–7 день менструального цикла с уменьшением на 19–21 дни цикла, но превышая значения при сопоставлении с контролем.

В ходе изучения регуляторов апоптоза и пролиферативной активности клеток обнаружилось увеличение продукции индуктора апоптоза Вах на протяжении всего менструального цикла, более выраженное на 19–21 дни (рис. 3), на фоне стабильных показателей ингибитора апоптоза Bcl-2, и, соответственно, снижение по сравнению с контролем соотношения Bcl-2/Вах в сторону активации механизмов программированной клеточной гибели. Пролиферативная активность клеток эпителия и стромы у больных хроническим эндометритом повышалась в фолликулярную фазу с последующим снижением в лютеиновую фазу менструального цикла (рис. 4).

При сравнении динамики экспрессии рецепторов стероидных гормонов в течение цикла отмечено снижение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии на протяжении всего менструального цикла. Выявлено значительное снижение уровня экспрессии рецепторов прогестерона в фазу секреторной трансформации эндометрия (рис. 5). Выявленные нарушения рецепторного аппарата предопределяют нарушение процессов пролиферации, неполноценность секреторной трансформации и десинхронизацию изменений в железистом и стромальном компонентах эндометрия.

Выявленный комплекс иммуноморфологических нарушений у больных хроническим эндометритом — наличие выраженных признаков воспаления, нарушения процессов гибели клеток, пролиферации, ангиогенеза, стероидной рецепции — предполагает проведение многокомпонентной терапии [1].

Предгравидарная подготовка включала в себя антибактериальную и противовирусную терапию, гормональное лечение, препараты антиоксидантной направленности, иммуномодуляторы, физиолечение. Показателями эффективности терапии больных хроническим эндометритом считали купирование клинической симптоматики, эрадикацию возбудителей инфекционного процесса, восстановление морфологической структуры эндометрия и восстановление фертильности. Клинико-морфологический контроль за эффективностью лечебных мероприятий проводился через 6 месяцев лечения и включал в себя оценку клинической симптоматики, микробиологическое исследование посевов цервикального канала, иммуоферментный анализ вирусных антител, пайпель-биопсию эндометрия на 19–21 день менструального цикла с оценкой уровня экспрессии ФНО-α, ФНО-β, соотношения Bcl-2/Вах, рецепторов прогестерона.

Проведение комплекса лечебных мероприятий на начальном этапе включало элиминацию инфекции с учетом выявленной инфекции. В проведенном исследовании в качестве этиотропной терапии применялись антибиотики широкого спектра действия группы макролидов (ровамицин, азитромицин), фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) в сочетании с нитрои-

мидазолами (метронидазол). Проводили локальную санацию влагалищной флоры (Флуомизин). В случае детекции вирусного поражения слизистой оболочки полости матки лечение дополняли противовирусными препаратами (ацикловир). Применение антибиотиков сочетали физиотерапевтическим воздействием — электрофорез, ультрафонофорез силицилатов на нижние отделы живота, поясничную область. Антибактериальная и противовирусная терапия комбинировалась с иммуномодулирующими препаратами (Полиоксидоний, Генферон).

Все этапы комплексной терапии проводили на фоне применения монофазного комбинированного орального контрацептива мидиана. Выбор этого препарата предопределило сочетание эстрогенного компонента — этинилэстрадиола с принципиально новой прогестагенной составляющей — дроспиреноном (химическое название — 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -иметил-3-оксид-17 α -прегн-4-эне-21,17-карболактон). Дроспиренон, являясь высокоселективным гестагеном и максимально соответствуя по своим характеристикам свойствам эндогенного прогестерона, связывается преимущественно со специфическими рецепторами и вызывает необходимый гестагенный эффект (секреторные изменения эндометрия), при этом оказывая минимальное влияние на обмен веществ [10]. Использование препарата мидиана преследовало несколько целей — контрацепция, нормализация гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, восстановление рецепторного статуса эндометрия и профилактика восходящей инфекции за счет выраженных изменений состава цервикальной слизи.

Следующий этап предгравидарной подготовки составила коррекция антиоксидантного статуса — витамины группы В, аскорбиновая кислота, метионин, токоферол ацетат. Применялась системная энзимотерапия (Вобэнзим). На фоне антибактериальной и гормональной терапии с целью уменьшения спаечного процесса в малом тазу проводилось физиолечение (электрофорез цинка, магнитотерапия на низ живота).

Среди последствий и осложнений хронического эндометрита ведущими являются нарушения репродуктивной функции — бесплодие и невынашивание беременности [2, 3, 8]. Этиопатогенетически обоснованная комплексная терапия хронического эндометрита, проведенная нами в рамках предгравидарной подготовки, способствовала созданию оптимальных условий для наступления беременности в 86,7% случаев (26 из 30 наблюдаемых). Необходимо отметить, что предложенные лечебные мероприятия не только устранили клинко-морфологическую симптоматику хронического воспалительного процесса в эндометрии и способствовали наступлению беременности, но и позволили снизить в этой группе пациенток такие медико-социальные показатели, как уровень перинатальной заболеваемости и смертности. В группе пациенток с хроническим эндометритом, которым проводилась комплексная предгравидарная подготовка, значительно реже по сравнению с общей популяцией родильниц отмечались такие осложнения, как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, внутриутробное инфицирование, патология амниона, патологическая плацентация, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, травмы родовых путей, послеродовый эндометрит. Из 27 новорожденных 88,9% составили доношенные дети и 11,1% — недоношенные, из которых один ребенок родился в гестационном сроке 36–37 недель и двое из двойни в сроке 33–34 недели. Случаев перинатальной смертности в группе обследованных отмечено не было. ■

Литература

1. Манухин И. Б., Захарова Т. П. Комплексное лечение хронических эндометри-

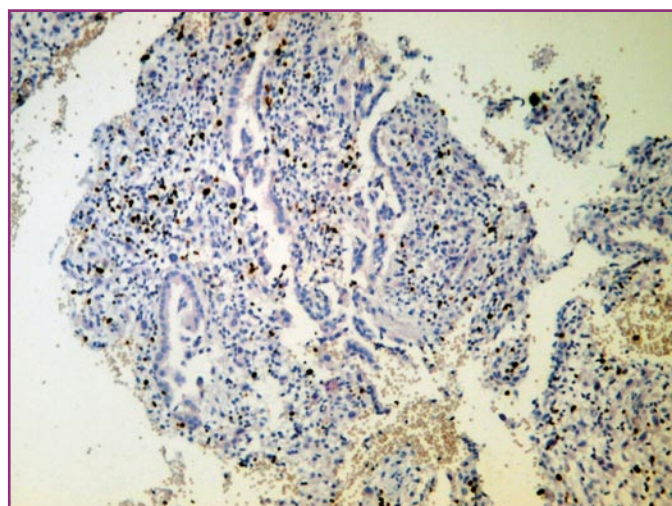


Рис. 4. Большое число клеток эндометрия, ядра которых экспрессируют Ki-67. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к Ki-67, $\times 120$

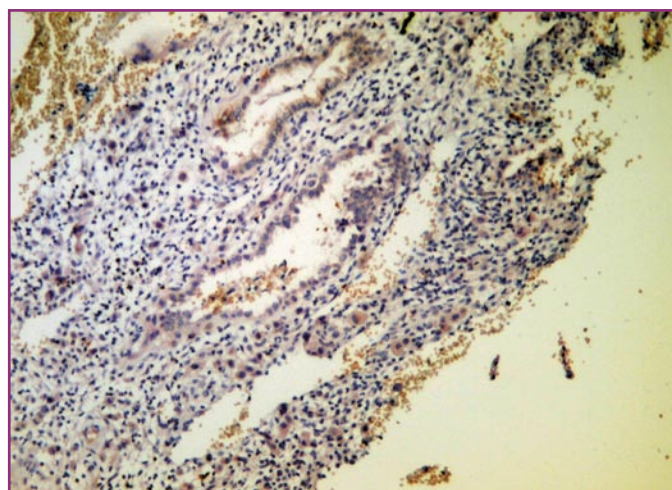
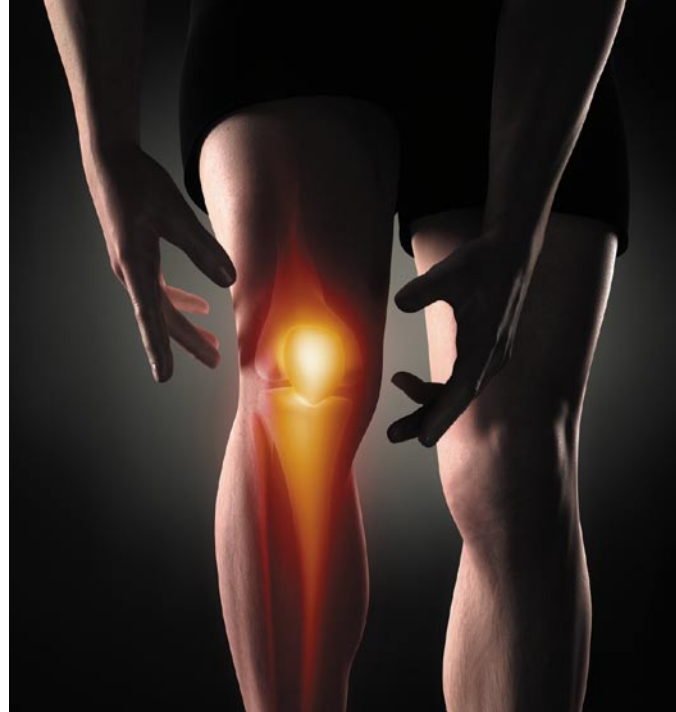


Рис. 5. Умеренная экспрессия рецепторов прогестерона в клетках стромы и желез эндометрия. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к прогестерону, $\times 120$

тов у женщин с привычным невынашиванием беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001, т. 3, № 5, с. 54–55.

2. Сухих Г. Т., Шуришалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
3. Eckert L. O., Hawes S. E., Wölner-Hanssen P. K. et al. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002, vol. 186, № 4, p. 690–695.
4. Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. NY.: Arnold, 2002. 264 p.
5. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова, акад. РАМН В. Н. Серова, проф. Ю. И. Барашнева. М.: Трида-Х, 1999. С. 97–216.
6. Эллиниди В. Н., Аникеева Н. В., Максимова Н. А. Практическая иммуноцитохимия. СПб: ВЦЭРМ МЧС России, 2002. 36 с.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
8. Сидельникова В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности: цикл клинических лекций. М., 2000. С. 11–23.
9. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. 2000, № 1, с. 61–64.
10. Winkler U. The effect of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormandione acetate or 0,15 mg desogestrel on lipid hormone and metabolic parameters [Текст] / [Текст] / U. Winkler, R. Sudik // Contraception, 2009, Vol. 79. p. 15–23.



Патогенетические основы развития острой фазы ответа на внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов

О. В. Якушевская¹, кандидат медицинских наук

С. В. Юренева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

Резюме. Внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов является устоявшимся методом лечения остеопороза. Первоначальная дозировка азотсодержащих бисфосфонатов для внутривенного введения может быть определена на основании реакции острой фазы. Приводится обзор литературы по вопросу реакции острой фазы при лечении бисфосфонатами.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, реакция острой фазы, золедроновая кислота, фарнезил-дифосфатсинтаза.

Abstract. Infusions of aminobisphosphonates are now established therapies in osteoporosis. Initial doses of intravenous aminobisphosphonates can be associated with an acute phase response. The published literature on acute phase response with bisphosphonate therapy was reviewed.

Keywords: postmenopause osteoporosis, biphosphonates, reaction of the acute phase response, Zoledronic acid, FDPS

Постменопаузальный остеопороз (ПМО) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости костей, являясь одной из социальных проблем в развитых странах мира. Частота заболеваемости увеличивается с возрастом, а связанные с ним осложнения растут с увеличением продол-

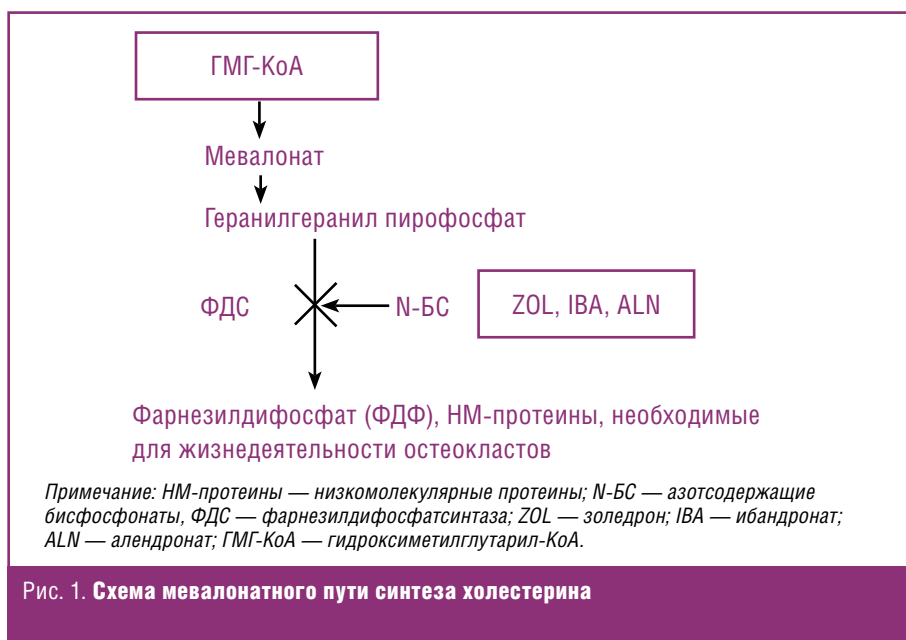
жительности жизни. Особенно остро эти проблемы актуальны для женщин и определяются его широкой распространенностью среди населения, многофакторной природой, высокой частотой инвалидизации, а в ряде случаев смертельными исходами [1–3].

С точки зрения доказательной медицины наиболее эффективными лекарственными средствами терапии ПМО являются бисфосфонаты (БФ) [4]. Несмотря на то, что первые исследования по изучению воздействия БФ на кость были проведены более 30 лет назад, активное применение последних для лечения остеопороза начато только

в последние 15 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью сделало этот класс соединений перспективным в лечении остеопороза. В результате фармакотерапии БФ можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением болевого симптома в костях, снижением риска возникновения переломов в среднем на 40–70% и улучшением качества жизни больных [5, 6].

Этот класс лекарственных средств (ЛС) создан на основе неорганических

¹ Контактная информация:
yukshox83@mail.ru



пик подъема интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферона- γ (ИНФ- γ) в сыворотке крови. Повышенные значения данных показателей сохранялись в течение 3–5 дней после инфузии [11]. Азотсодержащие БС способны выступать в роли небелкового фосфатного антигена, впрочем, как и ферменты мевалонатного пути синтеза холестерина: изопентил дифосфат, диметилаллил фосфат [12]. Данные химические соединения связываются с рецепторами γ , δ -Т-лимфоцитов, активируя их напрямую. Непрямой механизм активации γ , δ -Т-лимфоцитов связан с тем, что ингибирование ФДС влечет за собой повреждение внутриклеточного синтеза изопrenoидных липидов и тормозит пренилирование низкомолекулярных протеинов (рис. 2) [13–15, 21, 22].

В 7-дневной культуре человеческой периферической крови *in vitro* было отмечено достоверное повышение уровня мононуклеарных клеток (γ , δ -Т-лимфоцитов CD3+ популяции). Причем в крови пациентов, пролеченных золедроновой кислотой, уровень Т-лимфоцитов повышался на 59,0%; ибандроновой кислотой — на 37,1%; алендронатом — на 46,2%; клодронатом — на 4,5%. Т-лимфоциты несут ответственность за осуществление антибактериального, противопаразитарного, противоопухолевого защитного эффекта. По этой причине активация Т-лимфоцитов азотсодержащими бисфосфонатами является проявлением их иммуномодулирующего действия [16].

пирофосфатов — синтетических производных фосфоновых кислот, которые отличаются наличием в своей химической структуре замены атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P). Две фосфонатные группы функционируют в роли «защелки» в костной ткани и определяют механизм действия бисфосфонатов. Наличие ОН-группы способствует связыванию с поверхностью кости. Кроме того, в структуре боковых цепей бисфосфонатов имеется два радикала (R_1 и R_2). R_2 облегчает физико-химическое связывание бисфосфонатов с гидроксиапатитом и определяет биологическое действие ЛС на костные клетки [7].

Совсем недавно был изучен молекулярный механизм действия бисфосфонатов. Он касается ключевого фермента внутриклеточного мевалонатного пути синтеза холестерина — фарнезилдифосфатсинтазы (FDPS — farnesyl diphosphate synthase, ФДС), который является мишенью для этих соединений. Азотсодержащие БФ способны ингибировать мевалонатный путь биосинтеза холестерина в остеокластах за счет торможения фермента ФДС. К продуктам метаболизма мевалоната относится не только холестерин, но и специфические низкомолекулярные G-белки семейства Rab, Rac, Rap и Rho (рис. 1). Они участвуют в процессах внутриклеточной передачи сигналов, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграции клеток, регуляции транскрипции генов, в поддержании цитоскелета и в осуществлении защитных реакций кост-

ных клеток. Различная способность бисфосфонатов подавлять активность ФДС детерминирована участком R_2 . При ингибировании бисфосфонатом фермента ФДС эти G-белки не подвергаются посттрансляционной модификации с помощью фарнезилпирофосфата и геранил-пирофосфата. Механизм торможения пренилирования G-белков потенцирует апоптоз остеокластов [8–10].

Ряд исследователей проанализировали изменения отдельных цитокинов в периферической крови после введения различных азотсодержащих БС (золедронат, ибандронат, алендронат). Через 28–36 часов после инфузии золедроната был зафиксирован

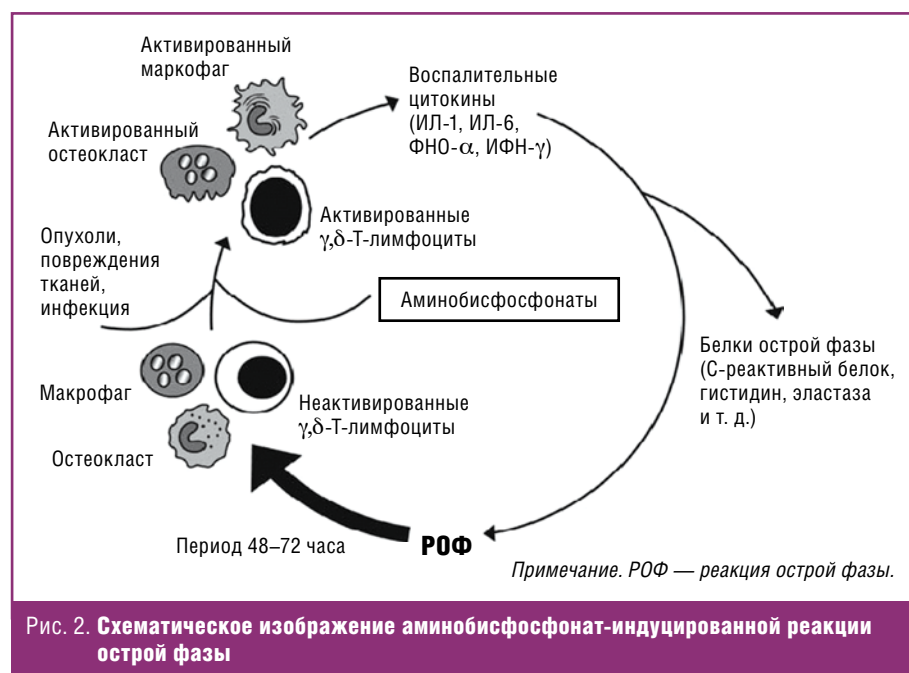


Рис. 2. Схематическое изображение аминокислот-индуцированной реакции острой фазы

Таблица

Сравнение реакции острой фазы, индуцированной различными бисфосфонатами

БС	Структура	Цитокины	БОФ	ИР	Симптомы
Клодронат	Не содержит атом азота	↔ ИЛ-6 ↔ ИЛ-1 ↔ ФНО-α	↔ СРБ ↓ ГДК	↓ макрофаг ↔ γ,δ-Т-лимфоцит ↔ Т-лимфоцит ↔ НК	Не отмечено
Ибандронат	Содержит атом азота	↔ ИЛ-6 ↔ ИЛ-1 ↑ ФНО-α	↔ СРБ ↑ ГДК	↓ макрофаг ↑ γ,δ-Т-лимфоцит ↑ лимфоциты ↑ В-лимфоциты ↑ CD4 Т-лимфоцит ↑ CD8 Т-лимфоцит	Иногда лихорадка
Памидронат	Содержит атом азота	↑ ИЛ-6 ↔ ИЛ-1 ↑ ФНО-α	↑ СРБ ↑ эластаза	↓ лимфоциты ↓ лейкоциты ↓ макрофаги ↑ α-Т-лимфоцит ↓ CD4 Т-лимфоцит ↓ CD8 Т-лимфоцит ↓ НК	Иногда лихорадка
Золедронат	Содержит атом азота	↑ ИЛ-6 ↑ ФНО-α ↔ ИФН-α	↑ СРБ	↑ α-Т-лимфоцит	Иногда лихорадка

Примечание. ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; СРБ — С-реактивный белок; ИФН-α — интерферон гамма; ИР — иммунологические реакции; БОФ — белки острой фазы; ГДК — глутаматдекарбоксилаза, НК — натуральные киллеры.

Dunford и соавт. исследовали способность бисфосфонатов ингибировать ФДС *in vitro*, используя гомогенаты J774 макрофагов и рекомбинантную человеческую ФДС. Результаты исследования демонстрируют 70-кратную разницу в силе действия между памидронатом и золедроновой кислотой. Различия в антирезорбтивной активности среди БФ были выше *in vivo* (300-кратное различие между памидронатом и золедроновой кислотой). Ингибирующая активность бисфосфонатов на ФДС тесно связана с их антирезорбтивным действием. Dunford и соавт. показали достоверную корреляцию между антирезорбтивным действием бисфосфонатов и их способностью ингибировать ФДС ($r = 0,95$, $p < 0,0001$; Spearman's rho correlation) [17].

Кроме того, подавление активности ФДС способствует накоплению продуктов промежуточного метаболизма изопреноидов в мевалонатном пути биосинтеза холестерина. К ним относятся изопентилдифосфат и геранилдифосфат. Именно они опосредуют развитие постинфузионной реакции в ответ на введение азотсодержащих бисфосфонатов [10].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании HORIZON PFT с участием 3889 женщин с постменопаузальным остеопорозом были подробно проанализированы симптомы реакции острой фазы

(РОФ) после внутривенного введения золедроновой кислоты в течение 36 месяцев.

Для удобства все симптомы РОФ были условно разделены на 5 групп:

1. Гипертермия: лихорадка, прилив холодный, прилив горячий.
2. Скелетно-мышечные проявления: отек суставов, локальная скелетно-мышечная боль, распространенная скелетно-мышечная боль, ригидность мышц.
3. Гастроинтестинальные симптомы: боль в животе, анорексия, диарея, тошнота, рвота.
4. Глазные проявления: признаки иридоциклита, боль в глазах.
5. Общие симптомы: слабость, головокружение, отечность, гриппоподобный синдром, головная боль, обморок, вазомоторный ринит, жажда, бессонница [18].

По данным исследования после введения золедроновой кислоты отмечались нежелательные реакции острой фазы (РОФ) длительностью обычно не более 3 дней после введения препарата у 801 (20,6%) пациентки из группы плацебо ($n = 3876$) и у 1901 (48,9%) из группы пациенток, получающих золедроновую кислоту ($n = 3889$).

Наиболее распространенными симптомами были повышение температуры тела, озноб или приливы жара. На втором месте по частоте развития отмечались боли в костях, мышцах. Реже наблюдались нежелательные явления со стороны желудочно-

кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), иридоциклиты, назофарингиты, отек суставов.

Исследователи отмечают, что симптомы РОФ имели преходящий характер и по продолжительности редко превышали 3 дня. С каждой последующей инфузией уменьшалась их длительность и степень выраженности. Кроме того, авторы рассчитали риски возникновения нежелательных явлений. Оказалось, что основными факторами риска возникновения РОФ являются молодой возраст, высокие значения индекса массы тела (ИМТ), азиатская раса. Кроме того, РОФ чаще наблюдали у пациентов с остеоартритами и онкологическими заболеваниями в анамнезе. Гораздо реже РОФ развивались у курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, у людей, принимающих нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ЦОГ-2, статины [8, 18].

В Сиднее (Австралия), в педиатрическом институте эндокринологии и диабета проведено ретроспективное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности терапии золедроновой кислотой различных остеопатий у 68 детей в возрасте от 2,2 до 18 лет. Было проанализировано несколько режимов терапии от 0,0125 мг/кг до 0,05 мг/кг каждые 6 месяцев. Следует отметить, что режим для взрослого человека составляет в среднем 0,06 мг/кг. Костная патология включала аваскулярный некроз

костной ткани на фоне дерматомиозитов, болезни Крона, остеопороз на фоне длительного использования стероидов, иммобилизации, псевдоартрозов и т.д. Исходно проводили забор крови на общий кальций, креатинин, витамин D₃, паратиреоидный гормон, С-реактивный белок. Измеряли рост, вес, ИМТ, ППТ (общая площадь поверхности тела), мышечную массу, массу жировой ткани. Данный скрининг проводили в течение 48–72 часов после каждой инфузии. Часть детей предварительно и в течение 3 дней после инфузии получали препараты кальция 2 г и 5000 ЕД эргокальцитриола. У 42% детей после инфузии золедроновой кислоты в дозе 0,0125 мг/кг отмечали гипокальциемию (< 2,1 ммоль/л) и у 74% в дозе 0,025 мг/кг. Соответственно, в группе детей, предварительно принимающих кальций и витамин D, случаи гипокальциемии были крайне редкими (p < 0,05). Через 48 часов после инфузии у 77% детей отмечались гриппоподобные симптомы. У 68% — боли в мышцах и костях, у 52% — лихорадка, у 35% — тошнота и рвота, у 17% — головная боль. В 16% случаев отмечались парестезии на фоне гипокальциемии. Все симптомы не имели тяжелого течения. Средняя продолжительность симптомов составила 24 часа. Частота гриппоподобных симптомов превалировала в группе детей, получающих терапию золедроновой кислотой в дозе 0,05 мг/кг, в сравнении с минимальным режимом введения — 0,0125 мг/кг (p < 0,05). В группе детей с отмеченными симптомами постдозной реакции было зарегистрировано достоверное повышение уровня С-реактивного белка. Последующие инфузии не сопровождалось развитием данных симптомов. Авторы исследования отмечают дозозависимый эффект золедроната на развитие симптомов постдозной реакции, которые носят воспалительный характер [19].

Другие исследования продемонстрировали взаимосвязь сыровоточных концентраций витамина D и риска развития симптомов реакции острой фазы. В одном из них 90 женщинам в возрасте 63,7 ± 10,6 года проводили антирезорбтивную терапию остеопороза золедроновой кислотой. После чего все женщины были рандомизированы в две группы: с наличием симптомов реакции острой фазы (РОФ+) и без них (РОФ–). Случаи повышения уровня С-реактивного белка и температуры тела являлись критериями отбора. Сыровоточные concentra-

ции витамина D менее 30 нг/мл регистрировали у 31% пациенток с РОФ+ и у 76% без РОФ–. Относительный риск возникновения симптомов РОФ у женщин с дефицитом витамина D составил 5,8 (95%, ДИ 5,30–6,29; p < 0,0002) и 2,38 (95%, ДИ 1,85–2,81; p < 0,028) для женщин с нормальными значениями витамина D. Уровни витамина в сыворотке крови обратно коррелировали со степенью повышения температуры тела после инфузии золедроновой кислоты (r = –0,64, p < 0,0001) и уровнем С-реактивного белка (r = –0,79; p < 0,001). Температура тела выше 37,0 °C и патологическое повышение значений С-реактивного белка чаще наблюдали у женщин с уровнем витамина D менее 30 нг/мл. Авторы делают вывод о том, что витамин D так или иначе вовлечен в иммунологические механизмы развития РОФ после приема бисфосфонатов [20].

Механизм действия азотсодержащих бисфосфонатов имеет сложный многонаправленный характер. Развитие специфической симптоматики в ответ на внутривенное введение бисфосфонатов доказывает вмешательство данных соединений в систему иммунологического ответа и требует проведения направленных исследований в этой области. ■

Литература

1. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Мылов Н. М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.
2. Green A. D., Colon-Emeric C. S. Does this woman have osteoporosis? // JAMA. 2004. № 292 (23). P. 2890–2900.
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006.
4. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocr. Prac. 2003. Vol. 9, № 6. P. 544–564.
5. Black D. M. Presented at: ASBMR 28 th Annual Meeting; September 15–19, 2006; Philadelphia, Pa. Abstract 1054.
6. Brown J. P., Josse R. G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. 2002. Vol. 167 (10). P. 1–34.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) № 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. June 2003. www.sign.ac.uk.
8. Lyles K. W., Colon-Emeric C. S., Magaziner J. S. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and

Mortality after Hip Fracture // New Engl. J. Med. 2007. P. 357.

9. Manolagas S. C. Birth and death of bone cell: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 115–137.
10. Schweitzer D. H., Oostendorp-van de Ruit M. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patient with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate // J Bone Miner Res. 1995. Vol. 10 (6). P. 956–962.
11. Olson K., Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses // Jour of Oncology Pharmacy Practice. 2007. Vol. 13. P. 223.
12. Kunzmann V., Bauer E. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma // Blood. 2000. Vol. 96. P. 384–392.
13. Bijvoet O. L., Frijlink W. B. Role of the mononuclear phagocyte system? // Arthritis Rheum. 1980. Vol. 23 (10). P. 1193–1204.
14. Thompson K., Michael J. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis // Molec Pharm. 2005. № 6. Vol. 69. P. 1624–1632.
15. Thompson K., Rogers M. J. Statins Prevent Bisphosphonate-Induced γ , δ -T-Cell Proliferation and Activation In Vitro // J Bone and Min Res. 2004. № 2. Vol. 19. P. 278.
16. Sauty A., Pecherstorfer M. IL-6 and TNF- α levels after bisphosphonate treatment in vitro and in patient with malignancy // Bone. 1996. Vol. 18 (6). P. 133–139.
17. Dunford J. E. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition // Curr Pharm Des. 2010. Vol. 16 (27). P. 2961–2969.
18. Reid D., Delmas P. The Addition of Once-Yearly Zoledronic Acid 5 mg to Non-Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis Reduce Fractures in Postmenopausal Women: The HORIZON RFT // 19 th Annual Meeting. Orlando, USA. 2008. P. 36.
19. Craig F., Mansoor H., Janet H. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children // Bone. 2007. № 41. P. 366–370.
20. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion // JBMR. 2010. № 3. Vol. 25. P. 447–454.
21. Parfitt A. M. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone // J. Cell Biochem. 1994. Vol. 55. P. 273–286.
22. Thiebaud D., Sauty A. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute phase response associated with bisphosphonate // Calcif Tissue Int. 1997. Vol. 61 (5). P. 386–392.

Геморрой: причины, симптомы, диагностика и подходы к терапии

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

В. Л. Полуэктов, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены основные механизмы развития геморроя, классификация, клинические проявления заболевания и патогенетически обоснованные методы лечения больных в зависимости от стадии геморроидальной болезни.

Ключевые слова: геморрой, геморроидальная болезнь, патогенетические факторы, лечение, образ жизни.

Abstract. Main mechanisms of haemorrhoids development, systematization, clinical manifestations of the disease and pathogenetically sound treatment methods depending on the stage of haemorrhoidal disease have been analyzed.

Keywords: haemorrhoids, haemorrhoidal disease, pathogenetic factors, treatment, way of living.

Термин «геморрой» происходит от греческого слова «haema» — кровь и «rhoos» — течет и впервые встречался в трудах Гиппократов при описании кровотечения из ануса [1]. Заболевание упоминается в древних медицинских трудах различных культур, вавилонский, индуистской, греческой, египетской.

Являясь широко распространенным заболеванием, встречающимся у 36% населения экономически развитых стран, геморрой занимает первое место в структуре проктологических заболеваний [2]. Значительное количество пациентов — лица молодого и трудоспособного возраста, что свидетельствует о существенной социальной и экономической значимости рассматриваемой проблемы.

В течение многих лет существовала теория варикозного расширения вен, согласно которой геморрой развивается вследствие варикозного расширения вен анального канала. Сегодня доказано, что формирование геморроя включает широкий спектр патологических изменений, включая венозную дилатацию, сосудистый тромбоз, дегенеративные изменения коллагеновых волокон и волокнисто-эластичных тканей, деформацию и разрыв анальной субэпителиальной мышцы [3, 4]. Дополнительным усугубляющим фактором является при-

соединение воспалительных изменений сосудистой стенки и окружающей соединительной ткани. Последние данные показывают участие ряда ферментов, в первую очередь матриксных металлопротеиназ (ММП) и цинк-зависимой протеиназы в деградации соединительной ткани, разрушении белков внеклеточного матрикса (эластина, фибронектина, коллагена). Установлена роль ММП-9 в разрушении эластических волокон [4]. Активация ММП-2 и ММП-9, тромбина, плазмина или других протеиназ сопровождается нарушением капиллярного кровотока, активацией трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [5]. Гиперваскуляризация и увеличение плотности микрососудов являются важным патогенетическим фактором геморроя. [6]. Плотность микрососудов увеличивается в геморроидальных тканях. Повышение уровня эндоглина (одного из сайтов связывания TGF- β) является маркером пролиферации сосудов [7]. Показано, что диаметр верхней ректальной артерии у пациентов с геморроем имеет значительно больший диаметр, более высокую пиковую скорость кровотока по сравнению со здоровыми лицами. Указанные изменения сохраняются даже после хирургического лечения геморроя [8, 9].

Имеется связь с нарушением дефекации, в частности, с частотой стула [10–12]. Данные о роли диетических факторов, включая низкобелковую диету, употребление острой пищи, алкоголя, остаются противоречивыми [13].

На современном этапе в качестве основных механизмов развития геморроя рассматриваются следующие (Л. Л. Капуллера (1974), Г. И. Воробьева и соавт. (2002)):

1. Дисфункция сосудов, обусловленная усилением притока артериальной крови, и уменьшение оттока по кавернозным венам.
2. Дистрофические процессы в общей продольной мышце подслизистого слоя и связке Паркса, удерживающих кавернозное сплетение в анальном канале.
3. Разрушение фиброзно-мышечного каркаса внутренних геморроидальных узлов, удерживающих их в анальном канале выше аноректальной линии, в сочетании с усилением артериального притока крови, увеличением размеров геморроидальных узлов, смещением в дистальном направлении и, в конечном итоге, выпадение из анального канала.

Потеря эластичности приводит к подвижности геморроидальных узлов, которые под действием давления в прямой кишке начинают сдвигаться к анальному каналу (при возникновении проблем с опорожнением прямой кишки и при запорах). В поздних стадиях происходит разрыв подвешивающей связки и связки Паркса, и внутренние геморроидальные узлы начинают выпадать.

Классификация геморроя

На практике чаще всего используются следующие четыре категории геморроя:

¹ Контактная информация:
lyalykova@rambler.ru

- 1) острый/хронический;
- 2) наружный/внутренний;
- 3) осложненный/неосложненный;
- 4) стадия геморроя по степени выпадения и вправляемости узлов.

В Международной классификации болезней МКБ-10 (1995 год, ВОЗ, Женева) выделяют следующие формы геморроя в разделе заболевания вен:

- I 84 геморрой;
- I 84.0 внутренний тромбированный геморрой;
- I 84.1 внутренний геморрой с другими осложнениями (кровотечение);
- I 84.2 внутренний геморрой без осложнений;
- I 84.3 наружный тромбированный геморрой;
- I 84.5 наружный геморрой без осложнений;
- I 84.6 остаточные геморроидальные метки;
- I 84.7 тромбированный геморрой неуточненный;
- I 84.8 геморрой с другими осложнениями неуточненный;
- I 84.9 геморрой без осложнений неуточненный.

Клинические проявления геморроя

Наиболее распространенным проявлением геморроя является ректальное кровотечение, связанное с дефекацией, описываемое пациентами как «наличие капель крови в унитазе». Кровь, как правило, имеет ярко-красный цвет [13–15]. Типичный симптомокомплекс хронического течения заболевания складывается из повторяющихся кровотечений, связанных, как правило, с дефекацией, выпадением геморроидальных узлов из заднего прохода во время и после дефекации и болями в заднем проходе. Кровотечение из заднего прохода отмечается у 76% пациентов. Выпадение геморроидальных узлов (как первый симптом) наблюдается у 39% (Г.И. Воробьев, 2006). Геморроидальное кровотечение, как правило, происходит во время дефекации. При этом алая кровь выделяется из анального канала в виде часто капающих капель после дефекации, отдельно от кишечного содержимого. Иногда кровь полосками определяется на кале. Сравнительно редко (в 10% наблюдений) кровотечение носит постоянный характер. В еще более редких случаях кровь застаивается в прямой кишке, и тогда возможно наличие сгустков и темно-красной

крови. Объемы кровопотери могут изменяться в значительной степени. Кровь может быть едва заметна на туалетной бумаге, а может забрызгивать унитаз. Прежде чем утверждать, что это геморроидальное кровотечение, необходимо провести ирригацию и колоноскопию, которые позволят исключить все остальные причины кровотечения, особенно опухоли толстой кишки.

Положительный анализ кала на скрытую кровь или наличие анемии, как правило, не связаны с геморроем и требуют исключения ряда заболеваний кишечника, включая колоректальный рак.

Болевой синдром не является характерным признаком хронического геморроя. Тем не менее, при возникновении боли необходимо определить ее тип, выяснить, является ли она острой или хронической и как проявляется ее интенсивность при опорожнении прямой кишки. Тупые постоянные боли характерны для длительного течения заболевания с частыми обострениями. Боли после дефекации при геморрое более характерны для острого тромбоза внутренних геморроидальных узлов и анальной трещины. Таким образом, если главной жалобой пациента является болевой синдром, следует искать другие его причины [16].

Дискомфорт и анальный зуд, особенно выраженные у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки или другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, являются более характерными признаками для поздних стадий заболевания. Анальный зуд при геморрое обычно связан с выпадением узлов и попаданием слизи на кожу, в результате чего развивается мацерация кожных покровов перианальной области. В то же время в этой области может развиваться контактный дерматит в результате применения анальных свечей или мазей, содержащих раздражающие компоненты.

Перианальный отек кожи является, как правило, проявлением острого геморроя и достаточно редко встречается при хроническом течении. Отек иногда сопровождается чувством дискомфорта, которое пациенты чаще принимают за чувство тяжести в промежности и заднем проходе и желание опорожнить кишечник. В хронической фазе перианальный отек связан с частым выпадением геморроидальных узлов и сопровождается другими

симптомами, в частности выделением слизи и кровотечением.

Патологические выделения из прямой кишки в виде слизи нельзя называть патогномоничными для геморроя, так как они могут иметь место при других патологических состояниях толстой кишки. Практически у всех пациентов с патологическими выделениями из анального канала отмечены сопутствующие заболевания прямой и ободочной кишки.

Диагноз геморроя основан на данных клинического обследования, которое включает осмотр, пальцевое исследование, аноскопию. Учитывая, что у каждого третьего больного с геморроем выявляются сопутствующие заболевания анального канала, прямой и ободочной кишки, обязательным является проведение ректороманоскопии и колоноскопии, которые позволяют выявить другие заболевания кишечника, сопровождающиеся кровотечениями. Так, у 1% больных, направленных на консультацию к проктологу, установлен рак прямой или ободочной кишки. Всем пациентам показана консультация терапевта, с проведением общеклинических методов исследования [16].

Классификация методов лечения геморроя [17]

I. Консервативные (диета с повышенным содержанием пищевых волокон, флеботонические препараты, свечи, мази).

II. Малоинвазивные:

- инфракрасная коагуляция;
- склерозирующее лечение;
- латексное лигирование геморроидальных узлов;
- шовное лигирование геморроидальных артерий под контролем ультразвуковой доплерометрии.

III. Хирургические методы:

- геморроидопексия (операция Лонга);
- геморроидэктомия по Миллигану—Моргану, Парксу, Фергусону.

Приступая к выбору метода лечения геморроя, практикующий врач должен помнить, что геморроидальное сплетение является нормальной анатомической структурой и его не следует удалять при отсутствии клинических симптомов заболевания. Учитывая существенную роль внутренних геморроидальных сплетений в герметизации анального канала, необходимо стараться применять более щадящие методы лечения геморроидальной

болезни. Исследования зарубежных и отечественных колопроктологов свидетельствуют, что радикальная геморроидэктомия показана не более чем 30% пациентов геморроидальной болезнью [18].

Алгоритм выбора метода лечения

I стадия: консервативное лечение (нормализация функции кишечника, флеботоническая терапия) в сочетании с малоинвазивными методами лечения (склерозирующее лечение, инфракрасная коагуляция, биполярная коагуляция).

II стадия: консервативная терапия и малоинвазивные методы лечения (склерозирующее лечение, инфракрасная коагуляция, биполярная коагуляция, лигирование внутренних геморроидальных узлов латексными лигатурами).

III стадия: склерозирующее лечение, биполярная коагуляция, лигирование внутренних геморроидальных узлов латексными лигатурами, сочетание методов лечения.

IV стадия: операция Лонго, геморроидэктомия по Миллигану–Моргану, геморроидэктомия по Парксу, геморроидэктомия по Фергюсону.

Изменение образа жизни рекомендуется для пациентов с любой стадией геморроя как часть лечения и как превентивная мера [19]. Эти изменения включают увеличение потребления пищевых волокон и прием жидкости, снижение потребления жиров, регулярные физические упражнения, улучшение анальной гигиены. Поскольку действие прохождения твердого стула на слизистую анального канала может привести к дополнительной травматизации геморроидальных узлов, увеличение потребления клетчатки в рационе может помочь устранить напряжение во время дефекации. По данным клинических исследований включение пищевых волокон в рацион снижает риск кровотечения на 50%, однако не уменьшает проявления пролапса и такие симптомы, как боль и зуд.

Пероральные флавоноиды. Венотонизирующие агенты повышают тонус сосудов, снижают проницаемость капилляров, оказывают противовоспалительное действие. Недавно проведенный метаанализ 14 рандомизированных клинических испытаний с включением 1514 пациентов по оценке эффективности флавоноидов при лечении геморроя

показал, что флавоноиды снижали риск кровотечения на 67%, постоянные боли на 65%, зуд на 35%, уменьшали частоту рецидивов на 47% [20].

Местное лечение. Основной целью для большинства средств местного лечения в виде кремов, суппозитория является контроль симптомов. Большинство препаратов является средствами безрецептурного отпуска. Лекарства могут содержать различные компоненты, такие как местные анестетики, кортикостероиды, антибиотики. Tjandra с соавт. [20] показали хороший результат при лечении мази, содержащий нитроглицерин для облегчения симптомов. Perrotti сообщил хорошую эффективность местного применения мази нифедипина в лечении острых тромбированных наружных геморроидальных узлов [20]. Стоит отметить, что эффект местного применения нитратов и блокаторов кальциевых каналов на облегчение симптомов геморроя может быть следствием их влияния на релаксацию внутреннего анального сфинктера.

Таким образом, геморрой является одним из распространенных заболеваний со сложным и до конца не изученным патогенезом и высокой распространенностью факторов риска среди населения. Многочисленные патогенетически обоснованные методы лечения геморроя (консервативные, малоинвазивные, хирургические) должны применяться в зависимости от стадии геморроидальной болезни. Своевременная диагностика и выбор рациональной тактики ведения пациентов позволят снизить экономические затраты на лечение, повысить качество жизни. ■

Литература

1. Leff E. Hemorrhoids // Postgrad Med. 1987; 82: 95–101.
2. Johanson J. F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study // Gastroenterology. 1990; 98: 380–386.
3. Thomson W. H. The nature of haemorrhoids // Br J Surg. 1975; 62: 542–552.
4. Han W., Wang Z. J., Zhao B., Yang X. Q., Wang D., Wang J. P., Tang X. Y., Zhao F., Hung Y. T. Pathologic change of elastic fibers with difference of microvessel density and expression of angiogenesis-related proteins in internal hemorrhoid tissues // Zhonghua Weichang Waikexue. 2005; 8: 56–59.
5. Yoon S. O., Park S. J., Yun C. H., Chung A. S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis // J Biochem Mol Biol. 2003; 36: 128–137.

6. Han W., Wang Z. J., Zhao B., Yang X. Q., Wang D., Wang J. P., Tang X. Y., Zhao F., Hung Y. T. Pathologic change of elastic fibers with difference of microvessel density and expression of angiogenesis-related proteins in internal hemorrhoid tissues // Zhonghua Weichang Waikexue. 2005; 8: 56–59.
7. Chung Y. C., Hou Y. C., Pan A. C. Endoglin (CD105) expression in the development of haemorrhoids // Eur J Clin Invest. 2004; 34: 107–112.
8. Aigner F., Gruber H., Conrad F., Eder J., Wedel T., Zelger B., Engelhardt V., Lametschwandner A., Wienert V., Böhrer U. et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease // Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 105–113.
9. Aigner F., Bodner G., Gruber H., Conrad F., Fritsch H., Margreiter R., Bonatti H. The vascular nature of hemorrhoids // J Gastrointest Surg. 2006; 10: 1044–1050.
10. Johanson J. F., Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study // Gastroenterology. 1990; 98: 380–386.
11. Johanson J. F., Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents // Am J Gastroenterol. 1994; 89: 1981–1986.
12. Loder P. B., Kamm M. A., Nicholls R. J., Phillips R. K. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology // Br J Surg. 1994; 81: 946–954.
13. Pigot F., Siproudhis L., Allaert F. A. Risk factors associated with hemorrhoidal symptoms in specialized consultation // Gastroenterol Clin Biol. 2005; 29: 1270–1274.
14. Aigner F., Gruber H., Conrad F., Eder J., Wedel T., Zelger B., Engelhardt V., Lametschwandner A., Wienert V., Böhrer U. et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease // Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 105–113.
15. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S. D. Hemorrhoidal disease: A comprehensive review // J Am Coll Surg. 2007; 204: 102–117.
16. Ливзан М. А. Болевой синдром в гастроэнтерологии — алгоритм терапии // Медицинский совет. 2010, № 3–4. С. 68.
17. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids // Gastroenterology. 2004; 126: 1461–1462.
18. Acheson A. G., Scholefield J. H. Management of haemorrhoids // BMJ. 2008; 336: 380–383.
19. Ливзан М. А. Современные принципы лечения запоров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19, № 2. С. 70–74.
20. Alonso-Coello P., Zhou Q., Martinez-Zapata M. J., Mills E., Heels-Ansell D., Johanson J. F., Guyatt G. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids // Br J Surg. 2006; 93: 909–920.

Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока

Т. В. Белоусова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Рассмотрены вопросы вскармливания новорожденных и детей раннего возраста (первых трех месяцев жизни), в том числе с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), в условиях дефицита грудного молока либо его отсутствия. Молочная смесь на основе козьего молока (преимущественно сывороточная формула), содержащая пре- и пробиотики, может быть рекомендована в качестве базового питания детей с периода новорожденности, в том числе родившихся с ЗВУР.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, вскармливание, молочная смесь на основе козьего молока.

Abstract. Problems of nutrition of infants (first three months of life) in case of deficit or absence of breast milk, including I degree of FTG are covered. Goat milk formula (mainly whey formulas) with pre- and probiotics can be recommended as basic nutrition for newborns and infants, including I degree of FTG.

Keywords: infant, early age, nutrition, goat milk formula.

Как известно, правильное питание детей в определенные критические периоды развития, в частности, в первый год жизни, служит основой для здоровья человека в течение всей его последующей жизни. Данное обстоятельство является основанием для педиатров всего мира к реализации теории программирования питанием в течение первых 1000 дней жизни, что означает: правильное и полноценное детское питание в первые 1000 дней жизни ребенка помогает правильно расти и развиваться, дает возможность «созреть» многим органам и системам организма, обеспечивая гармоничное физическое развитие, формирование зрения, мозга, интеллектуального потенциала, пищеварительной и ферментных систем и др. Таким образом, питание детей до 3 лет — это жизненно важный вопрос для врачей разных специальностей и родителей, которые хотят заложить в малыше большой потенциал здоровья на годы учебы и всю его взрослую жизнь.

Женское молоко — это «золотой стандарт» во вскармливании детей раннего возраста. Каждый компонент из его состава имеет свои эффекты, но только вместе они создают уникальный комплекс, обеспечивающий закладку потенциала для достижения указанных результатов.

Наряду с этим в условиях дефицита грудного молока либо его отсутствия возникает потребность в подборе наиболее оптимального выбора его заменителя (детской молочной смеси) для данного конкретного ребенка, с учетом его индивидуальных особенностей, а порой и предпочтений. В этой связи детские адаптированные смеси на основе натурального козьего молока Kabrita® GOLD с учетом сбалансированности их состава также, наряду со смесями на основе коровьего молока, рекомендуются в качестве ежедневного питания здоровых детей с рождения [1–4]. Например, белковый состав этих смесей адаптирован по своему белковому составу к составу грудного молока. Это значит, что наиболее растворимая сывороточная белковая фракция оптимально сбалансирована с казеиновой в соответствии с возрастными физиологическими особенностями ребенка младшего возраста. Комплекс DigestX®, включенный в состав смеси, предназначен для лучшего пищеварения, энергообмена, усвоения кальция и снижения риска запоров, поскольку обеспечивает более комфортное пищеварение за счет смягчения стула и снижения вероятности колик [5–8].

Не менее важны вкусовые характеристики смесей Kabrita® GOLD — они обладают мягким сливочным вкусом. Их адаптированный состав и питательная ценность соответствуют требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Российской Федерации и Таможенного Союза. В связи с вышеизложенным, особенности состава данного продукта питания для новорожденных и детей раннего возраста могут быть рассмотрены в качестве предпочтительного продукта вскармливания.

В этой связи целью данного исследования явилось:

1. Проведение клинико-лабораторной оценки переносимости смеси на основе козьего молока Kabrita® 1 GOLD у детей периода новорожденности и раннего возраста (первых 3 месяцев жизни), в том числе родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР).
2. Оценка динамики массы тела, переносимости смеси (наличие/отсутствие диспепсических проявлений, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аллергических реакций), биохимических показателей (уровень общего белка, альбумина, мочевины), гемограммы и общего анализа мочи при вскармливании детей смесью Kabrita® 1 GOLD.

Критерии включения детей в группу исследования:

- доношенные новорожденные, в том числе с ЗВУР I–II степени;
- дети 2–3 месяцев жизни, родившиеся доношенными, в том числе с ЗВУР при рождении;
- возможность (отсутствие противопоказаний) вскармливания базовой формулой.

Критерии невключения в группу исследования:

- недоношенность;
- критическое и тяжелое состояния;
- механическая и динамическая кишечная непроходимость;
- лактазная недостаточность;
- некротический энтероколит;
- врожденные пороки развития ЖКТ;
- наследственные болезни обмена веществ.

Критерии исключения из группы исследования:

- отказ матери или «отказ» ребенка от приема смеси;
- появление признаков непереносимости смеси.

Перед началом исследования оформлялось информированное согласие родителей на участие в исследовании, а также предусматривалось оформление информированного согласия в случаях перевода детей с другого вида питания (формул на основе коровьего молока премиум-класса).

Дизайн исследования

Исследование проведено по принципу наблюдательного, проспективного.

В группу исследования включены 45 детей, родившихся доношенными, при сроке гестации 38–41 неделя. На момент формирования группы все дети находились в отделении патологии новорожденных на стадии реконвалесценции различных соматических заболеваний, на совместном посту с матерью, имели стабильные прибавки в массе тела, усваивали полный объем энтерального питания и не нуждались в назначении лечебных смесей. Из них 20 мальчиков и 25 девочек; при рождении 10 (22,2%) детей имели признаки ЗВУР I степени (преимущественно гипотрофический вариант). На момент начала исследования у 11 (24,4%) детей имелись признаки постнатальной гипотрофии I степени.

Исследование продолжалось 3 месяца, длительность приема смеси Kabrita® 1 GOLD для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель, в среднем 16 дней. Все дети находились на искусственном вскармливании в связи с отсутствием грудного молока у их матерей.

Оценка переносимости и эффективности продукта осуществлялась по динамике состояния больного и критериям, занесенным в протокол наблюдения. В частности, проводилась оценка динамики массы тела (среднесуточные прибавки), функции ЖКТ (наличие и степень выраженности срыгиваний, метеоризма, расстройств стула и его характеристики), биохимических показателей крови — уровень общего белка, альбумина, мочевины (динамика показателей исследовалась не менее одного раза в неделю), общего анализа мочи и крови. Все показатели сравнивались с исходными.

Результаты исследования

Все дети имели удовлетворительную переносимость продукта, отрицательной динамики по состоянию нутритивного статуса, желудочно-кишечного тракта, а также аллергических реакций не зарегистрировано ни в одном случае наблюдения.

Среднесуточные прибавки массы тела составили на первой неделе применения смеси у детей первого месяца жизни в среднем — 30 г, по сравнению с предыдущей (предшествовавшей данному наблюдению) неделей — 20 г, на второй неделе приема смеси в среднем — 40 г. У детей в возрасте от 1 до 3 месяцев на первой неделе приема смеси среднесуточные прибавки массы тела составили в среднем 25 г, по сравнению с предыдущей неделей (в среднем 18 г), в последующие 1–2 недели — 30 г. Дисфункция ЖКТ в виде выраженного метеоризма отмечена у 7 (15,5%) детей до начала применения смеси Kabrita® 1 GOLD, в динамике она сохранялась к концу первой недели у 5 детей, но с уменьшением степени выраженности и купированием симптомов на второй неделе использования смеси, при этом объем потребляемого продукта увеличился в среднем в 1,3 раза. Следует заметить, что до перехода на данную смесь эти дети нуждались в назначении прокинетики и препаратов, содержащих симетикон, и уже к концу первой недели приема смеси указанные препараты были отменены. Во всех случаях наблюдения значимых нарушений в характеристике стула не было отмечено, он характеризовался как регулярный, в среднем 2–3 раза в сутки, задержки стула или запоров у детей не было. Исходно, до начала приема смеси Kabrita® 1 GOLD у 12 (26,7%) детей регистрировались срыгивания на 1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний (Y.Vandenplas и соавт., 1993), которые купировались на второй неделе приема смеси полностью. При оценке биохимии крови не установлено отклонений изучаемых показателей от нормативных значений (исходный уровень значений показателей также находился в пределах нормы), вместе с тем к окончанию второй недели приема смеси Kabrita® 1 GOLD значения уровней общего белка и альбумина были ближе к верхней границе нормы, в то время как исходно они находились ближе к нижней границе нормативных величин. Уровень мочевины не превысил верхней границы нормы ни в одном случае, также как и не отмечалось снижение данного показателя ниже установленных значений (снижение показателя

мочевины ниже нормы является косвенным признаком дефицита белка в организме). Отклонений в общем анализе мочи, свидетельствующих о какой-либо почечной дисфункции, также не определялось.

Особо следует остановиться на характеристике детей с состоянием гипотрофии в постнатальном периоде и исходно имевших дефицит питания, т.е. родившихся с признаками ЗВУР I степени. Таких детей из всей группы исследования в общей сложности было 21 (46,7%). Именно наличие указанных состояний послужило основанием смены питания для данной категории пациентов, до этого момента они получали заменители грудного молока на основе сывороточных белков коровьего молока, базовые формулы. До момента назначения смеси Kabrita® среднесуточные прибавки в массе тела у детей несколько отличались от средних значений по группе и составили, также по средним значениям на предшествующей исследованию неделе, не более 15 г. Уже к концу первой недели приема смеси Kabrita® среднесуточные прибавки у них возросли до 25 г, а к концу 2-й недели составили в среднем 35 г. При этом именно среди данной категории пациентов отмечались ранее описанные признаки гастроинтестинальной дисфункции. Кроме того, при опросе матерей относительно толерантности к питанию и комфортности в поведении детей были получены положительные отзывы.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что молочная смесь Kabrita® 1 GOLD, обогащенная комплексом DigestX®, является продуктом, который характеризуется хорошей переносимостью при использовании в качестве основного продукта питания для детей, начиная с периода новорожденности, формирует адекватный нутритивный статус, обеспечивая стабильные прибавки в массе тела и показатели белкового обмена, оказывает положительное влияние при наличии у детей функциональных расстройств питания в виде метеоризма, срыгиваний. При наличии у детей умеренного дефицита питания в виде ЗВУР и постнатальной гипотрофии I степени отмечена отчетливая положительная динамика в нутритивном статусе в сравнении с показателями при использовании формул на основе сывороточных белков коровьего молока.

Молочная смесь Kabrita® 1 GOLD, обогащенная комплексом DigestX®, содержащая пре- и пробиотики, может быть рекомендована в качестве базового питания для новорожденных и детей раннего возраста, в том числе при умеренном дефиците питания, относится к продуктам с хорошей переносимостью при отсутствии грудного молока у матери. ■

Литература

1. Attia R., Richter R.L. Size Distribution of fat globules in goat milk // Journal of Dairy Science. 2000, 83, 940–944.
2. Barrionuevo M., Alferez M.J., Lopez A.I., Sanz S.M., Campos M.S. Beneficial effect of goat milk on nutritive utilization of iron and copper in malabsorption syndrome // J Dairy Sci. 2002, 85, 657–664.
3. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Захарова И.Р., Степанова Т.Н. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // Вопросы современной педиатрии. 2013.
4. Ceballos L.S., Morales E.R., De la Torre Adarve G., Castro J.D., Martinez L.P., Remedios Sanz Sampelayo M. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology // J. Food Composition and Analysis. 2009, 22, 322–329.
5. Haenlein G.F.W. Goat milk in human nutrition // Small Ruminant Research. 2004, 51, 155–163.
6. Jenness R. Composition and characteristics of goat milk: Review 1968–1979 // J. Dairy Science. 1980, 63, 1605–1630.
7. Park Y.W. Goat milk — Chemistry and Nutrition. Chapter in: Handbook of milk of non-bovine mammals. Y.W. Park and G. F.W. Haenlein, Blackwell Publishing, 2006.
8. Park Y.W., Juarez M., Ramos M., Haenlein G.F.W. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk // Small Ruminant Research. 2007, 68, 88–113.

Kabrita®

Отличное начало жизни!

Рост, развитие и защита — для малыша важно все!



ПРЕБИОТИКИ
БИФИДО-
БАКТЕРИИ

100%
не
содержит
коровье
молоко

DHA
+
ARA

+ DIGESTX®

преимущества
козьего молока

+

современные
ингредиенты
для роста, развития
и защиты малыша

=

Kabrita®
GOLD

- Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока*
- Уникальный комплекс **DIGESTX®** копирует структуру липидов грудного молока и способствует лучшему пищеварению, усвоению кальция, снижает риск запоров
- Современные нутриенты: пребиотики (ГОС, ФОС) и пробиотик (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12®), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы
- Kabrita® GOLD не содержит мальтодекстрина, соевого лецитина, кристаллического сахара и ароматизаторов



www.kabrita.ru

Подробная информация
о продукте

8 800 100 55 12

бесплатная горячая линия



Произведено
в Голландии

* Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan at all, Handbook of milk of non-bovine mammals, Blackwell Publishing. 2006)
Грудное молоко — лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма.
Адаптированная молочная смесь Kabrita®1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 400 г и 800 г
Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita®2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 400 г и 800 г
Сухой молочный напиток Kabrita®3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 400 г и 800 г
Для медицинских работников.

Оценка эффективности злакового прикорма у детей с гастроинтестинальной аллергией

Т. Г. Маланичева*¹, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Закирова*, кандидат медицинских наук

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

И. И. Сидоров**, кандидат медицинских наук

* **ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань**

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

Резюме. Изучена эффективность диетотерапии с использованием гречневой каши на основе козьего молока у детей грудного возраста с гастроинтестинальной аллергией, находящихся на естественном вскармливании. Показано, что применение прикорма на основе козьего молока позволяет оптимизировать диетотерапию.

Ключевые слова: дети, гастроинтестинальная аллергия, питание, прикорм.

Abstract. Efficiency of diet therapy with buckwheat groats on the base of goat's milk for suckling children with gastrointestinal allergy on breast feeding has been studied. Using supplemental feeding on the base of goat's milk allows optimizing diet therapy.

Keywords: children, gastrointestinal allergy, feeding, supplemental feeding.

Гастроинтестинальная аллергия (ГИА) занимает важное место среди патологий, которая связана с пищевой аллергией [1]. Формирование гастроинтестинальной формы аллергии определяется сенсibilизацией организма к пищевым аллергенам и воздействием генетических факторов. Основным аллергеном, вызывающим развитие пищевой аллергии (ПА) у детей первого года жизни, является коровье молоко, что необходимо учитывать при назначении прикорма [2–5]. Согласно Национальной программе вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2011) в качестве первого прикорма целесообразно назначать каши промышленного производства, а при паратрофии и запорах — овощное пюре [6]. Принципы введения прикорма грудным детям с ПА отличаются от здоровых детей. Используются безмолочные каши, не содержащие глютен [6, 7]. Однако исключение из рациона питания ребенка злаковых продуктов и молока может привести к дефициту кальция и витаминов. Поэтому необходим поиск продуктов прикорма, содержащих низкоаллергенные ингредиенты. К таким продуктам относятся Библикаши, содержащие цельнозерновые крупы Organic (гречневая, рисовая), и адаптированную формулу Нэнни на основе новозеландского козьего молока, а также пребиотический комплекс Orafi® Synergy1.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности диетотерапии с использованием гречневой Библикаши на основе новозеландского козьего молока

у детей раннего возраста с ГИА, находящихся на естественном вскармливании.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 детей в возрасте от 5 до 6 месяцев с ГИА, имеющих сенсibilизацию к пищевым аллергенам. Гастроинтестинальная аллергия у детей проявлялась в виде кишечной колики у 88% детей, кишечной диспепсии (неустойчивый стул с примесью слизи, метеоризм) — у 70%, желудочной диспепсии (срыгивания, рвота) — у 36%, колитом с ректальными кровотечениями — у 16% пациентов. Дети были разделены на две группы — основную и группу сравнения. В основную группу вошли 30 детей, получавших в качестве первого прикорма гречневую Библикашу на основе новозеландского козьего молока в объеме 150 мл/сут. Группу сравнения составили 20 детей, имевших в качестве первого прикорма другую безмолочную гречневую инстантную кашу в объеме 150 мл/сут. Все дети находились на естественном вскармливании.

Детям с ГИА проводились сбор аллергологического анамнеза, клиническое обследование, общий анализ крови, мочи, специфические аллергологические методы обследования — определение уровня общего IgE в сыворотке крови и аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего молока и казеину.

Диетотерапия назначалась в составе комплексной терапии ГИА и включала в себя назначение гипоаллергенной диеты кормящей матери, антигистаминных препаратов, сорбентов, ферментов и в сравниваемых группах не различалась.

Оценку эффективности терапии проводили на основе оценки динамики клинических симптомов ГИА, сниже-

¹ Контактная информация: tgmali@mail.ru

Таблица 1

Оценка клинической эффективности комплексной терапии у детей с ГИА

Группы детей	ОТЭ	Средняя длительность обострения, дни	Низкий ИТЭ
Основная (n = 30)	83,3%	14,0 ± 1,5	16,7%
Сравнения (n = 20)	75%	16,0 ± 1,8	25%

Таблица 2

Динамика показателей аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке крови у детей с ГИА

Специфические IgE	Выраженность аллергических состояний (классы)			
	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Белки коровьего молока	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	2 ± 1
Казеин	3 ± 1	1 ± 1	3 ± 1	2 ± 1

Примечание: классы выраженности аллергических состояний: 1 — 1-й класс (очень низкий уровень специфических IgE); 2 — 2-й класс (низкий уровень специфических IgE); 3 — 3-й класс (средний уровень специфических IgE).

ния уровня общего и аллергенспецифических IgE к белкам коровьего молока и казеину. Положительным клиническим эффектом считалось исчезновение симптомов на 14–18 день после начала лечения. Клиническую эффективность оценивали на основе общего терапевтического эффекта (ОТЭ) и индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ). При высоком ИТЭ ремиссия наступала через 10–13 дней, а при среднем ИТЭ — через 14–18 дней.

ОТЭ оценивался по проценту больных, имеющих положительный ИТЭ от лечения.

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что среди детей основной группы, получавших гречневую Бибикашу в составе комплексного лечения, ОТЭ составил 83,3%. Высокий ИТЭ отмечался в 46,6% случаев, средний — в 36,7% (табл. 1). У 84% больных с ГИА с первых дней лечения



смеси НЭННИ®

На основе козьего молока фермерских хозяйств Новой Зеландии



БИБИКАША®

На основе НОВОЗЕЛАНДСКОГО козьего молока и смеси НЭННИ®



СМЕСИ НЭННИ - ЭТО СОВРЕМЕННЫЕ ПОЛНОСТЬЮ АДАПТИРОВАННЫЕ КАЗЕИНОВЫЕ ФОРМУЛЫ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА

- Без добавления молочной сыворотки
- Прошли 12 летние мультицентровые исследования в России
- Безопасность и эффективность смесей на основе новозеландского козьего молока для питания детей доказана 6 летними клиническими исследованиями и признана в Европе (Заключение EFSA 2012; 10(3): 2603)

СМЕСИ НЭННИ МОГУТ БЫТЬ РЕКОМЕНДОВАНЫ

- Здоровым детям при невозможности грудного вскармливания
- Для профилактики пищевой аллергии
- Детям с непереносимостью белков коровьего молока
- Детям с функциональными нарушениями пищеварения

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СМЕСЕЙ НЭННИ

- Лактазная недостаточность
- Аллергия и/или сенсибилизация к козьему молоку

БИБИКАШИ НА ОСНОВЕ НОВОЗЕЛАНДСКОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА И СМЕСИ НЭННИ

- Обеспечивают ребенка важными питательными веществами
- Помогают нормальному функционированию желудочно-кишечного тракта
- Укрепляют иммунитет
- Формируют привычку к здоровому питанию
- Подходят для детей с непереносимостью белков коровьего молока

Производятся в Германии

пюре БИБИКОЛЬ®

из экологически чистых овощей, фруктов и ягод, выращенных в органических сельских хозяйствах



Органическое детское пюре БИБИКОЛЬ

- Гарантированное отсутствие пестицидов
- Высокая пищевая ценность
- Никаких добавок, ничего лишнего

Производятся в Германии

Лучшее питание для младенца – грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси посоветуйтесь с врачом. Дети, склонные к острым аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача. Перед вводом прикорма посоветуйтесь с врачом.

Сухой молочный напиток на основе козьего молока НЭННИ 3 рекомендован детям от 1 года до 3 лет. БИБИКАША на основе козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению: овсяная каша с 5 месяцев, гречневая каша с 4 месяцев, рисовая каша с 4 месяцев. Яблочное пюре БИБИКОЛЬ рекомендовано к употреблению с 4 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

Полная информация:
www.bibicall.ru

Телефон горячей линии
8 800 200 888 0

уменьшились кишечные колики, улучшился характер стула, исчезли проявления метеоризма, срыгивания и рвота, а к 10–18 дню отмечалось наступление клинической ремиссии заболевания. Средняя продолжительность обострения составила 14 дней.

Среди пациентов группы сравнения с ГИА, получавших гречневую безмолочную инстантную кашу, в составе комплексной терапии ОТЭ составил 75%. Высокий ИТЭ имел место в 35% случаев, средний — в 40%. Средняя продолжительность периода обострения составила 16 дней.

Изучение долгосрочных результатов лечения на фоне продолжения приема Библикаши в качестве злакового прикорма в течение 12 месяцев показало, что средняя продолжительность ремиссии в основной группе увеличилась в 3,5 раза — с 3 до 10,5 мес, а в группе сравнения в 2,6 раза — с 3 до 8 мес ($p < 0,05$). Обострения, отмечаемые после лечения на фоне получения Библикаши, протекали значительно легче, с более низкой интенсивностью клинических проявлений ГИА: уменьшились боли в животе, срыгивания, рвота, метеоризм, отмечался более спокойный сон, улучшился аппетит. У 53,3% пациентов основной группы отмечалась стойкая клиническая ремиссия, обострений ГИА за время наблюдения не отмечалось, тогда как в группе сравнения у 40% ($p < 0,05$).

У пациентов с ГИА основной группы в 86,6% случаев отмечалось увеличение в сыворотке крови общего IgE, а его средние значения до лечения составили 280 МЕ/мл. После лечения общий IgE снизился в 3,2 раза — до 87,5 МЕ/мл. В группе сравнения до назначения терапии повышение уровня общего IgE отмечалось в 85% случаев, после лечения уменьшился в 2,5 раза — с 275 МЕ/мл до 110 МЕ/мл.

У детей основной группы отмечалось повышение в сыворотке крови специфических IgE к белкам коровьего молока, казеину в 76,6%

случаев, а в группе сравнения — в 80%. У детей основной группы специфические IgE к белкам козьего молока отсутствовали. В основной группе через 8 месяцев после лечения темпы снижения уровня сенсибилизации к казеину выше, чем в группе сравнения (табл. 2), и составляют соответственно 3 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, введение в качестве первого злакового прикорма у детей с ГИА гречневой Библикаши на основе новозеландского козьего молока показало хорошую переносимость и благоприятное влияние на течение болезни, что приводит к положительным краткосрочным и долгосрочным результатам на фоне снижения содержания общего IgE в сыворотке крови и аллергенспецифических IgE к казеину. Замена в рационе питания больных ГИА безмолочных инстантных каш на новый класс продуктов прикорма на основе новозеландского козьего молока — Библикаши позволяет оптимизировать диетотерапию при данной патологии. ■

Литература

1. Лечение аллергических заболеваний у детей / Под ред. И. И. Балаболкина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. С. 315–349.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер с англ. М.: Практика, 2000. 806 с.
3. Muraro M. A., Giampietro P. G., Galli E. Soy Formulas and nonbovine milk // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (6, suppl 1). P. 97–101.
4. Lien E. L. Infant formulas with increased concentration of alfa-lactalbumin // *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (6, suppl 2). P. 1555–1558.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2011. 68 с.
6. Руководство по детскому питанию. Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 662 с.



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны — Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 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.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к Юбилею. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82 Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Реклама 16+

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

Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом

М. А. Хан¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. А. Лян, кандидат медицинских наук
Е. Л. Вахова, кандидат медицинских наук, доцент
Н. А. Микитченко, кандидат медицинских наук
ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены клинические наблюдения и специальные исследования, проведенные у детей с острым назофарингитом, получавших лечение препаратом Мирамистин® технологиями физиотерапии. Отмечена эффективность предложенного метода лечения, характеризующаяся противовоспалительным, трофическим действием, нормализацией мукоцилиарного клиренса. На основании полученных результатов исследования разработаны оптимальные методики использования препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом.

Ключевые слова: дети, вирусные инфекции, острый назофарингит, острый синусит, фарингит.

Abstract. The article presents results of clinical observations and special research of children with acute nasopharyngitis treated by physiotherapy technologies with preparation Miramistin®. Proposed treatment method is effective, it is characterized by antiphlogistic, trophic action, normalization of mucociliary clearance. Optimal methods of research of using Miramistin® for treatment of children with acute nasopharyngitis were developed on the base of obtained results.

Keywords: children, viral infection, acute nasopharyngitis, acute sinusitis, pharyngitis.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой для здравоохранения в России вследствие высокой распространенности у детей [1]. ОРЗ представляют собой полиэтиологичную группу инфекций. Среди этиологических факторов у детей удельный вес вирусов составляет 65–90% [2–4]. Наиболее частыми бактериальными возбудителями, выявляемыми при ОРЗ у детей, являются *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus*, *M. catarrhalis* [5]. Особенно высока роль бактериальной флоры в развитии осложнений и повторных респираторных заболеваний у часто болеющих детей [6].

У детей значительно чаще регистрируется осложненное течение острых респираторных заболеваний в виде воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух, глотки, имеющих рецидивирующее течение.

В настоящее время лечение этих заболеваний эффективно при применении, прежде всего, антисептических средств в комплексе с симптоматическими препаратами [7, 8].

В последние годы широкое применение находит антисептик нового поколения — Мирамистин®, обладающий выраженной активностью в отношении целого ряда микробов — вирусов, бактерий, грибов. В настоящее время обычными способами введения раствора препарата Мирамистин® являются полоскания, промывания, орошения.

В комплексном лечении наряду с медикаментозной терапией успешно используются физические факторы [9–11].

Одной из актуальных проблем современной физиотерапии является развитие физиофармакотерапевтических технологий, позволяющих вводить лекарственные средства с помощью методов аппаратной физиотерапии [12].

Эффективным методом лечения заболеваний верхних дыхательных путей является аэрозольтерапия в виде ингаляций лекарственных веществ, имеющих более высокую химическую и физическую активность, чем обычные жидкие лекарства, вследствие увеличения суммарной поверхности дисперсной фазы.

Преимуществом лекарственного электрофореза является введение малых, но достаточно эффективных доз действующего вещества в наиболее химически активной форме — в виде ионов; пролонгированность действия; возможность введения вещества непосредственно в очаги воспаления, блокированные в результате нарушения локальной микроциркуляции.

Целью исследования являлось научное обоснование возможности применения раствора препарата Мирамистин® при остром назофарингите у детей с помощью технологий физиотерапии и повышение эффективности комплексного лечения.

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения и сравнительные исследования проведены у 60 детей с острым назофарингитом. Часть пациентов получали Мирамистин® путем эндоназального электрофореза (20 детей), вторая группа — ингаляции аэрозоля препарата Мирамистин® с помощью маски через небулайзер (20 детей), также была выделена группа пациентов, не получавших физиотерапевтического лечения с использованием препарата (20 детей — контрольная группа). Возраст детей составлял от 2 до 17 лет.

Эндоназальный электрофорез проводили по следующей методике. В обе ноздри вводятся марлевые турунды, обильно смоченные препаратом Мирамистин®. Их свободные концы укладываются поверх клеенки на верхней губе, а затем на них же располагают токопроводящую пластину, соединенную с анодом. Нижний край клеенки затягивают на токопроводящую пластину, с последующей фиксацией бинтом.

¹ Контактная информация: 5881871@mail.ru

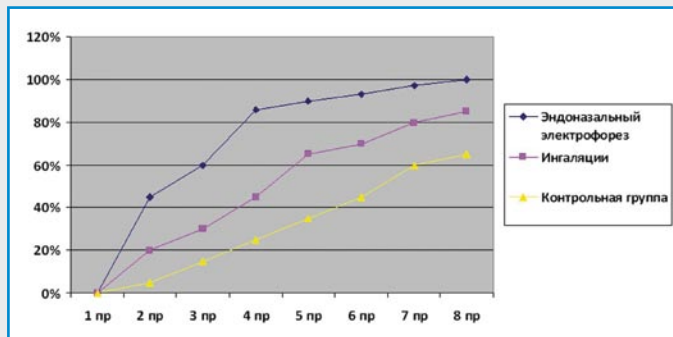


Рис. 1. Динамика отека слизистой носовых ходов у детей с острым назофарингитом (по данным риноскопии)

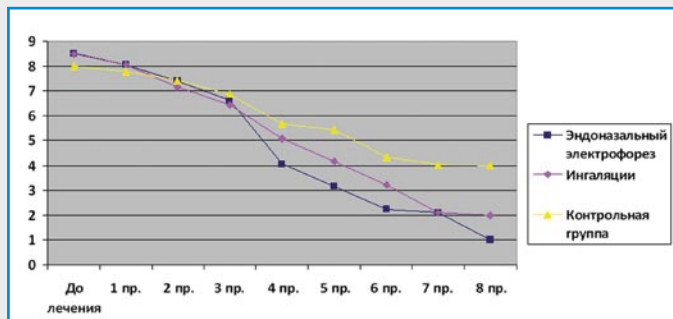


Рис. 2. Динамика выраженности заложенности носа у детей с острым назофарингитом

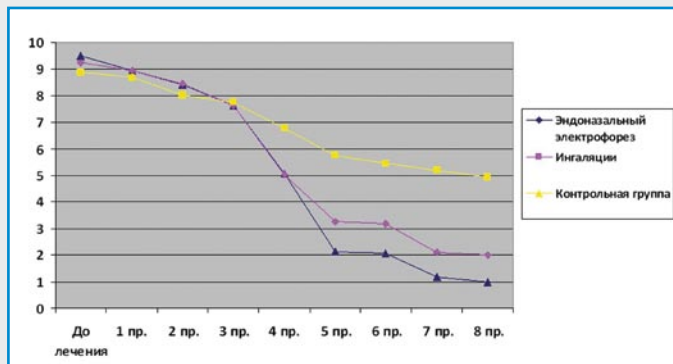


Рис. 3. Динамика выраженности отделяемого из носовых ходов у детей с острым назофарингитом

Второй электрод площадью 50–60 см² размещают на задней поверхности шеи (нижние шейные позвонки) и присоединяют к катоду. Силу тока в процессе курсового лечения постепенно повышают от 0,3 мА до 1 мА. Продолжительность процедуры составляет 8–10 минут, на курс назначается 8–10 ежедневных процедур.

Ингаляции крупно- или среднedisперсного аэрозоля препарата Мирамистин® проводили с помощью загубника или маски, используя компрессорный или ультразвуковой небулайзер. Дыхание через рот и нос. Для проведения процедуры необходимо 3–4 мл препарата Мирамистин®. Ингаляции проводят ежедневно в течение 10 минут. Курс лечения составляет 8–10 ингаляций.

Оценка эффективности применения препарата Мирамистин® проводилась на основании данных динамического наблюдения, в соответствии с результатами различных методов исследования (общий анализ крови, риноскопия, фарингоскопия). Оценка динамики субъективных жалоб проводилась с использованием сенсорно-аналоговой шкалы (САШ), по 10-балльной системе, мониторинг артериального давления и ЧСС, уровень физического развития и физической подготовленности.

Исследования проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Статистическая обработка результатов

исследования проводилась с использованием стандартных компьютерных программ Statistika 7.0 и SPSS 15.0.

Результаты и их обсуждение

До начала исследования 45 детей (75,0%) жаловались на плохое самочувствие, недомогание. У 24 детей (40,0%) явления ринита были осложнены симптомами катарального синусита: затрудненное носовое дыхание, тяжесть и боль в голове, в проекциях пазух. При риноскопии у 17 детей (28%) отмечалось слизистогнойное отделяемое из носа в среднем и нижнем носовых ходах, у 43 (72,0%) — слизистое, у 29 больных (48,0%) определялись гиперемия и отечность слизистой носовых ходов. При фарингоскопии наблюдалось покраснение слизистой оболочки глотки, стекание слизи по задней стенке глотки в 48,1% случаев. У детей наряду с насморком отмечались признаки острого фарингита, что сопровождалось першением в горле и сухим кашлем, в 55% случаев кашель имел приступообразный характер.

О наличии активности острого воспалительного процесса у большинства детей (75,0%) с острым назофарингитом, особенно осложненным катаральным синуситом, свидетельствовали лейкоцитоз до $11,08 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ у 19 (31,7%) детей, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в среднем до $16,2 \pm 1,45$ мм/час в 45,0% случаев.

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов заболевания у детей, получавших эндоназальный электрофорез препарата Мирамистин®, показал, что у большинства больных (60%) регресс клинических симптомов отмечался уже после 4-й процедуры — кашель стал мягче, реже, уменьшилась заложенность носа, улучшился отток и изменился характер носового секрета, улучшилось носовое дыхание. Отечность слизистой полости носа при риноскопии к середине курса эндоназального электрофореза препарата Мирамистин® сохранялась лишь у 4 детей (14%), к концу курса отечность полностью исчезла у всех больных. Под влиянием ингаляций препаратом Мирамистин® у половины детей уменьшение выраженности клинической симптоматики наблюдалась после 5-й процедуры, отечность слизистой носовых ходов сохранилась к концу лечения у двух детей. В контрольной группе положительная динамика клинических симптомов была менее выраженной и наступила в более поздние сроки (рис. 1).

Оценка динамики субъективных жалоб с использованием САШ показала, что к концу курса лечения у детей всех групп улучшились самочувствие, двигательная активность.

У 90% детей, получавших эндоназальный электрофорез, исчез кашель, заложенность носа снизилась по данным САШ с $8,50 \pm 0,157$ до $1,00 \pm 0,00$ балла, выделения из носовых ходов — с $9,50 \pm 0,135$ до $1,00 \pm 0,01$.

При применении ингаляций препаратом Мирамистин® кашель исчез у 75% больных, заложенность носа по САШ уменьшилась с $8,49 \pm 0,137$ до $2,00 \pm 0,0$, выделения из носовых ходов — с $9,25 \pm 0,155$ до $2,00 \pm 0,10$.

В группе контроля по САШ динамика выраженности заложенности носа и отделяемого из носа уменьшились с $7,99 \pm 0,207$ до $4,00 \pm 0,100$ и с $8,89 \pm 0,266$ до $4,92 \pm 0,140$ соответственно (рис. 2, 3).

В ответ на курсовое воздействие эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин® выявлена нормализация показателей периферической крови, характеризующих наличие воспалительного процесса.

Мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений выявило отклонения указанных параметров у детей всех групп в пределах физиологических колебаний.

Данные повторного изучения функционального состояния мышечной системы у всех детей с назофарингитом после выздоровления свидетельствовали о положительной динамике скоростно-силовых показателей физической подготовленности (прыжок в длину с места, динамометрия).

Комплексная оценка эффективности физиофармакотерапевтических методов показала высокую терапевтическую эффективность технологий физиотерапии — эндоназального электрофореза препаратом Мирамистин® (90,0%) и ингаляций препаратом Мирамистин® (85,0%), что достоверно выше, чем в контрольной группе (71,0%, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований научно обоснована возможность применения раствора препарата Мирамистин® методами эндоназального электрофореза и ингаляции.

Установлена более высокая терапевтическая эффективность введения раствора препарата Мирамистин® с помощью технологий физиотерапии.

Выявлено выраженное противовоспалительное действие эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин®, благоприятное влияние на клиническую симптоматику острого назофарингита, показатели периферической крови, сроки выздоровления.

Установлена целесообразность включения эндоназального электрофореза и ингаляций препаратом Мирамистин® в комплексное лечение детей с острым назофарингитом, в том числе осложненным катаральным синуситом.

Высокая эффективность, отсутствие побочных реакций, наличие отечественного препарата Мирамистин® расширяют спектр физиофармакотерапевтических методов в педиатрии и позволяют рекомендовать для применения в различных детских учреждениях системы здравоохранения (поликлиника, больница, санаторий, центр медицинской реабилитации) и образования (школы здоровья, оздоровительные лагеря, детские сады). ■

Литература

1. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. 2011, т. 90, № 1, с. 102–106.
2. Таточенко В.К. Острые респираторные заболевания у детей — антибиотики или иммуностимуляция? // Вопросы современной педиатрии. 2004, т. 3, № 2, с. 35–42.
3. Cohen R., Just J., Koskas M. et al. Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements? // Archives de pediatrie. 2005, 12, 183–190.
4. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин, Кешишян Е.С., Блинова О.В., Быстрова О.В. Острые респираторные заболевания у детей (Пособие для врачей) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008, № 3, с. 1–36.
5. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов // Лечащий Врач. 2011, № 3, с. 58–64.
6. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей // Пед. фармакология. 2007, № 4 (2), с. 48–52.
7. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2012, 91 (5): 67–73.
8. Лискунов Г.З., Лискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002. 390 с.
9. Хан М.А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2012, № 4, с. 53–56.
10. Хан М.А., Хоруженко О.В., Вахова Е.Л. Физические факторы в терапии острого риносинусита у детей // Вестник восстановительной медицины. 2012, № 6, с. 59–62.
11. Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А. Применение элиминационной терапии в комплексном лечении риносинуситов у детей // Педиатрия. 2012, № 2, с. 62–66.
12. Улащик В.С. Физиофармакотерапия как направление в лечении, профилактике и реабилитации // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013, № 3, с. 3–10.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ИЮНЬ VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2014»

12–13 июня, Москва, Центральном Доме ученых (ул. Пречистенка, д. 16)
Ассоциация детских кардиологов России
Тел.: (495) 483-21-01
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru
www.cardio-rus.ru

СЕНТЯБРЬ КОНГРЕСС «СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И КАЧЕСТВО»

22–23 сентября, гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2)
Медицинское маркетинговое агентство
E-mail: perinatal@mm-agency.ru
(Карпинская Елена Александровна)
Тел./факс: (495) 660-60-04 www.congress-raspm.ru

ОКТАБРЬ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

XII Научно-практическая конференция
1–2 октября, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9) ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

6–8 октября, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (Москва, пр. Вернадского, д. 84)
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52.
E-mail: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
www.gastro.ru, www.liver.ru.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

IV Московский Форум
15–17 октября, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9) ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ РОССИИ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ИЛИ ИМЕЮЩИМИ ДРУГИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Октябрь–ноябрь, Москва
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: (495) 518-31-09
E-mail: adair@adair.ru www.adair.ru

НОЯБРЬ IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября, Москва
RNMOT
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ

**Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора И. М. Воронцова
ФПК и ПП на 2014–2015 гг.**

Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2, (812) 295-14-04

Зав. кафедрой д. м. н., профессор

Новик Геннадий Айзикович

Наименование циклов	Слушатели	Вид обучения	Дата проведения
2014			
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ДПУ	ОУ-серт	08.09–04.10
Детская кардиология	Педиатры, кардиологи ЛПУ	ПП	08.09– 20.12
Ревматология	Педиатры, ревматологи ЛПУ	ПП	08.09–20.12
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ЛПУ	ОУ-серт	10.11–06.12
Ревматология детского возраста	Детские кардиологи, ревматологи ЛПУ	ОУ-серт	10.11–06.12
Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры ЛПУ, поликлиник, больниц	ОУ-серт	18.09–11.12 (прерывистый)
Нефрология детского возраста	Врачи-нефрологи ЛПУ	ОУ-серт	08.09–04.10
Нефрология	Педиатры ЛПУ, поликлиник, больниц	ПП	08.09–20.12
Нефрология детского возраста	Врачи-нефрологи ЛПУ	ОУ-серт	06.10–01.11
Нефрология детского возраста	Врачи-нефрологи ЛПУ	ОУ-серт	17.11–13.12
2015			
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ЛПУ	ОУ-серт	12.01–07.02
Детская кардиология	Педиатры, кардиологи ЛПУ, поликлиник	ПП	12.01–07.05
Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	12.01– 07.05
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ЛПУ	ОУ-серт	09.02–07.03
Ревматология детского возраста	Детские кардиологи, ревматологи ЛПУ	ОУ-серт	02.03–03.04
Аритмология детского возраста	Детские кардиологи, кардиологи	ТУ	06.04–18.04
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ДПУ	ОУ-серт	03.09–30.09
Детская кардиология	Педиатры, кардиологи ЛПУ	ПП	03.09– 24.12
Ревматология	Педиатры, ревматологи ЛПУ	ПП	03.09–24.12
Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи ЛПУ	ОУ-серт	15.10–31.10
Ревматология детского возраста	Детские кардиологи, ревматологи ЛПУ	ОУ-серт	05.11–02.12
Аритмология детского возраста	Детские кардиологи, кардиологи	ТУ	14.12–26.12
Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры ЛПУ, поликлиник, больниц	ОУ-серт	15.01–16.04 (прерывистый)
Педиатрия	Педиатры ЛПУ	ОУ-серт	12.05–23.06
Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры ЛПУ, поликлиник, больниц	ОУ-серт	18.05–16.06 (выездной)
Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры ЛПУ, поликлиник, больниц	ОУ-серт	24.09–24.12 (прерывистый)

Примечания: ПП — профессиональная подготовка; ОУ — общее усовершенствование.

Не забудь выписать любимый журнал



Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



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 1464 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

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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 _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама

Инфезол® 40/100*

Аминокислоты для парентерального питания



На правах рекламы.

Лечение и профилактика белково-энергетической недостаточности*

* **Краткая инструкция по применению препарата Инфезол® 40:** Показания к применению: парентеральное питание; восполнение потери жидкости; профилактика и терапия белкового дефицита различного генеза (при ожогах, операциях, потере крови и др.). Разрешен к применению с 2 лет. **Противопоказания Инфезол® 40:** повышенная чувствительность к натрию дисульфиду (натрия метабисульфиту) и другим компонентам препарата; тяжелые поражения печени; нарушение аминокислотного обмена (например, фенилкетонурия); метаболический ацидоз; острая черепно-мозговая травма; интоксикация метанолом; гиперкалиемия; шок; гипоксия; патологически высокий уровень электролитов, содержащихся в данном растворе, в плазме крови; патологические состояния, сопровождающиеся предполагаемой или установленной почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мкмоль/л); декомпенсированная сердечная недостаточность; острый отек легких; гипергидратация; бронхиальная астма; детский возраст до 2 лет (для детей до 2 лет существуют специфические требования к аминокислотам). **С осторожностью:** Беременность, период лактации. **Способ применения и дозы:** Препарат вводят внутривенно, капельно, медленно при тщательном наблюдении за состоянием больного. Дозировка рассчитывается в зависимости от клинического состояния пациента и его потребностей в аминокислотах, электролитах и жидкости. **Режим дозирования:** Взрослые: От 0,6 г до 1,0 г аминокислот (до 25 мл препарата Инфезол®40 на кг массы тела в сутки). При состояниях с преобладанием катаболизма: от 1,3 г до 2,0 г аминокислот (до 50 мл препарата Инфезол®40 на кг массы тела в сутки). Для детей с 2 до 18 лет: от 1,0 г до 2,0 г аминокислот (до 50 мл препарата Инфезол®40 на кг массы тела в сутки). При более высокой потребности организма в жидкости и калориях рассчитанное количество препарата Инфезол®40 может быть дополнено одновременным или поочередным введением растворов электролитов, глюкозы и др. При наличии возможности частичного перорального питания количество препарата Инфезол®40, поступающего парентерально соответственно уменьшается на количество жидкости и калорий, введенных перорально. При слишком быстрой инфузии возможны реакции непереносимости, а также ренальные потери аминокислот с нарушением их баланса. При почечной и печеночной недостаточности требуется индивидуальная дозировка. Длительность применения до полного перехода на энтеральное или пероральное питание. **Побочное действие:** Обычно препарат Инфезол®40 переносится хорошо. При использовании препарата побочных явлений обычно не наблюдается. В очень редких случаях могут иметь место: тошнота, рвота, головная боль, озноб, повышение температуры тела и раздражение стенок вен, как правило, при слишком быстром введении. В единичных случаях возможно возникновение аллергических реакций. Форма выпуска Инфезола® 40: По 100, 250 или 500 мл препарата в стеклянных флаконах. Условия хранения: При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Срок годности: 2 года. Подробная информация содержится в инструкции по применению от 06.09.11

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини" 123317, 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>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
Инфезол.мод.утвержден в печать 21.11.2013



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**