

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2014

## Симпозиум



### УРОНЕФРОЛОГИЯ

## Коллоквиум



### ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Пневмония у пациентов урологического профиля • Негонококковый уретрит
- Вирусно-бактериальные уретриты, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией
- Недостаточность питания у детей раннего возраста • Гемофагоцитарный синдром и сальмонеллезная инфекция • Острые тонзиллофарингиты • Гинекомастия у детей и подростков • Деадаптация новорожденных из группы высокого риска
- Железodefицитные состояния у подростков • Ювенильный идиопатический артрит
- Пеленочный дерматит • Заменители грудного молока у детей с ОКИ

### Актуальная тема

- Коморбидная сердечно-сосудистая патология у больных вульгарным псориазом • Хронический панкреатит • Дисплазия соединительной ткани • Псевдопелада Брока как самостоятельное заболевание

### Новости фармынка

- Лекарство от одиночества

### Клинические исследования

- Небулизированный будесонид у детей с острым обструктивным ларингитом • Персистирующая инфекция нижних мочевых путей у женщин • Терапия острых рецидивирующих бронхитов у детей

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

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

# Не забудь выписать любимый журнал



## Мобильная версия



## Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

## PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала [www.lvrach.ru/subscribe/](http://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 Россия»

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

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

Форма № ПД-4

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 06

(наименование платежа)

(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

# Лечащий Врач

№9 сентябрь 2014

## РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, [proektlv@osp.ru](mailto:proektlv@osp.ru)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

## КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

## ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

## КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

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

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все  
исключительные (имущественные) права с момента получения  
материалов от авторов принадлежат редакции.  
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру  
и сокращение текстов.

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



## ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

## ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

## КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



## Уважаемые коллеги!

*Номер, который вы держите в руках, посвящен педиатрии и уронефрологии.*

*Вопросам педиатрии журнал «Лечащий Врач» всегда уделял повышенное внимание, ведь именно в детском возрасте закладываются такие жизненно важные факторы, как правильное, сбалансированное питание, любовь к спорту, здоровому образу жизни, потребность в труде и т. д. И очень важно, чтобы в этот период жизни рядом с ребенком были врачи — настоящие профессионалы своего дела. Именно таких врачей чествовали профессор Л.М.Рошаль и академик А.Н.Коновалов на мероприятии, которое проходило в рамках проекта «Рожденный раньше срока». Мы поздравляем всех врачей, получивших из рук мэтров медицины специальные призы — шапочки «детского доктора».*

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

# Лечащий Врач

Medical Journal

Сентябрь 2014, № 9

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

## Новости

## News

## Симпозиум

## Symposium



## Коллоквиум

## Colloquium



<b>Достижения, события, факты</b> . . . . .	5
<b>Achievements, developments, facts</b> . . . . .	5
<b>Эмпирическая терапия пневмонии у пациентов урологического профиля/ С. К. Яровой</b> . . . . .	7
<b>Empiric pneumonia therapy in patients of urologic profile/ S. K. Yarovoy</b> . . . . .	7
<b>Терапия пациентов с осложненной формой течения негонекоккового уретрита, ассоциированного с условно-патогенными микроорганизмами/ Н. И. Скидан, А. П. Горбунов, В. А. Игликов</b> . . . . .	12
<b>Treatment of patients with complicated forms of current non-gonococcus urethritis associated with opportunistic pathogens/ N. I. Skidan, A. P. Gorbunov, V. A. Iglkov.</b> . . . .	12
<b>Дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией/ Н. И. Скидан, Д. В. Орехов, А. П. Горбунов, Н. П. Евстигнеева, Ю. Н. Кузнецова</b> . . . .	18
<b>Differentiated approach to selection of strategy of observing patients with viral and bacterial urethritis associated with HPV infection/ N. I. Skidan, D. V. Orekhov, A. P. Gorbunov, N. P. Evstigneyeva, Yu. N. Kuznetsova</b> . . . . .	18
<b>Под стекло</b> . . . . .	22
<b>Under the glass</b> . . . . .	22
<b>Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетологическая коррекция/ О. Н. Комарова, А. И. Хавкин</b> . . . . .	24
<b>Deficiency of nutrition in children of the early age: pathogenesis, diagnostics and nutritional correction/ O. N. Komarova, A. I. Havkin</b> . . . . .	24
<b>Гемофагоцитарный синдром и сальмонеллезная инфекция/ Е. И. Краснова, Т. И. Белоусова, С. А. Лоскутова, В. Г. Кузнецова</b> . . . . .	28
<b>Hemophagocytic syndrome and salmonellosis infection/ E. I. Krasnova, T. I. Belousova, S. A. Loskutova, V. G. Kuznetsova</b> . . . . .	28
<b>Топическая терапия при острых тонзиллофарингитах/ Н. Э. Бойкова, Т. И. Гаращенко</b> . . . . .	32
<b>Topical therapy in acute tonsillofaryngitis/ N. E. Boykova, T. I. Garaschenko</b> . . . . .	32
<b>Гинекомастия у детей и подростков/ В. В. Смирнов, Л. Д. Саакян</b> . . . . .	38
<b>Gynecomastia in children and teenagers/ V. V. Smirnov, L. D. Saakyan</b> . . . . .	38
<b>Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска/ Т. С. Тумаева, Л. А. Балыкова, О. А. Пиксайкина</b> . . . . .	44
<b>Meaning of adverse factors of ante-natal and intra-natal periods in formation of deconditioning of newborn children from high-risk group/ T. S. Tumaeva, L. A. Balykova, O. A. Piksaikina</b> . . . . .	44
<b>Железодефицитные состояния у подростков: принципы коррекции/ Т. А. Бокова, Г. В. Масликова</b> . . . . .	49
<b>Iron-deficiency states in teenagers. Principles of correction/ T. A. Bokova, G. V. Maslikova</b> . . . . .	49

<b>Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита/ И. З. Турцевич, Г. А. Новик, Н. М. Калинина, Н. В. Бычкова, Н. И. Давыдова . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>The role of Th17 pathway of lymphocytes in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis/ I. Z. Turtsevich, G. A. Novik, N. M. Kalinina, N. V. Bychkova, N. I. Davydova . . . . .</b>	<b>52</b>
<b>Современные представления о механизмах возникновения и подходах к лечению пеленочного дерматита/ С. В. Гарина, О. Н. Солдатова, Т. С. Тумаева, Л. А. Балькова. . . . .</b>	<b>59</b>
<b>Modern understanding of the mechanisms and treatment of diaper dermatitis/ S. V. Garina, O. N. Soldatova, T. S. Tumaeva, L. A. Balykova. . . . .</b>	<b>59</b>
<b>Новые возможности профилактического и терапевтического применения заменителей грудного молока у детей с острыми кишечными инфекциями/ М. К. Бехтерева, А. М. Лукьянова, О. И. Ныркова . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>New opportunities of prophylactic and therapeutic application of human milk substitutes in children suffering from acute intestinal infections/ М. К. Bekhtereva, A. M. Lukianova, O. I. Nyrkova . . . . .</b>	<b>64</b>
<b>Коморбидная сердечно-сосудистая патология у больных вульгарным псориазом/ Н. В. Кунгуров, Н. Н. Филимонкова, Е. П. Топычанова, Н. В. Киселева, М. М. Кохан . . . . .</b>	<b>68</b>
<b>Comorbid cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris/ N. V. Kungurov, N. N. Filimonkova, E. P. Topychkanova, N. V. Kiseleva, M. M. Kokhan . . . . .</b>	<b>68</b>
<b>Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, гастроинтестинальные гормоны и качество жизни больных хроническим панкреатитом/ Л. В. Винокурова, М. А. Агафонов, Г. Г. Варванина, Д. С. Бордин, Е. В. Ткаченко, Е. А. Дубцова. . . . .</b>	<b>72</b>
<b>Exocrine pancreas incompetence, gastrointestinal hormones and life quality of patients with chronic pancreatitis/ L. V. Vinokurova, M. A. Agafonov, G. G. Varvanina, D. S. Bordin, E. V. Tkachenko, E. A. Dubtsova . . . . .</b>	<b>72</b>
<b>Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах/ И. А. Викторова, Г. И. Нечаева, Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>Disorders of connective tissue: features outpatient management of patients at different ages/ I. A. Viktorova, G. I. Nechayeva, D. S. Kiselyova, I. Yu. Kalinina . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>Псевдопелада Брока как самостоятельное заболевание, подтвержденное клиническими и гистологическими признаками/ Н. Л. Жулимова, Н. В. Зильберберг, О. Г. Римар . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>Pseudopelade Brocq as a separate disease conformed by clinical and histological implications/ N. L. Zhulimova, N. V. Zilberberg, O. G. Rimar. . . . .</b>	<b>81</b>
<b>Лекарство от одиночества/ М. М. Белкин . . . . .</b>	<b>84</b>
<b>Cure for loneliness/ М. М. Belkin . . . . .</b>	<b>84</b>
<b>Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерического небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом/ С. А. Царькова. . . . .</b>	<b>85</b>
<b>Estimation of therapeutic relevance and safety of original and generic forms of nebulized budesonide in children suffering from acute obstructive laryngitis/ S. A. Tsarkova . . . . .</b>	<b>85</b>
<b>Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин/ Х. С. Ибишев, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов. . . . .</b>	<b>90</b>
<b>The treatment of persistent infection of urinary tract in women/ Kh. S. Ibishev, V. V. Malinovskaya, V. V. Parfenov . . . . .</b>	<b>90</b>
<b>Терапия рецидивирующих бронхитов у детей с частыми респираторными заболеваниями, имеющих нарушения микробиоценоза носоглотки/ Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, А. Г. Овчинникова. . . . .</b>	<b>94</b>
<b>Therapy of recurrent bronchitis in children suffering from frequent respiratory diseases who have disorders of nasopharynx microbiocenosis/ T. G. Malanicheva, A. M. Zakirova, A. G. Ovchinnikova . . . . .</b>	<b>94</b>
<b>Последипломное образование. . . . .</b>	<b>96</b>
<b>Postgraduate education. . . . .</b>	<b>96</b>

## Актуальная тема

## Topical theme

## Новости фармрынка

## Pharmaceutical market news

## Клинические исследования

## Clinical trials

## Alma mater

## 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 ФГПО 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 ФГПО 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 ФГПОВ, 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 ФГПО 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, академик РАЕ 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)

## В рамках празднования всероссийского дня медицинского работника профессор Л. М. Рошаль и академик РАН А. Н. Коновалов отметили лучших детских врачей особыми знаками отличия — шапочками «детского доктора»

Так мэтры отечественной медицины лично поддержали социально значимую инициативу, предложенную НП «ОРМиЗ» в рамках проекта «Рожденный раньше срока». Оба мероприятия по вручению шапочек «детского доктора» стали важными этапами в процессе объединения специалистов разного профиля, задействованных в оказании медицинской помощи недоношенным детям.

17 июня 2014 года в НИИ НДХИТ прошло торжественное мероприятие, в рамках которого директор института, детский хирург и профессор Л. М. Рошаль лично вручил 100 шапочек «детского доктора». Награду получили врачи и медицинские сестры института, добившиеся особого профессионального признания в работе с детьми, рожденными раньше срока.

Л. М. Рошаль особенно подчеркнул социальную значимость проводимой инициативы. «Выхаживание маловесных детей, наверное, самый сложный раздел в педиатрии. За прошедший год эта яркая шапочка стала символом некоей клановости, принадлежности к особому обществу тех, кто борется за жизнь и здоровье наших самых юных пациентов — новорожденных», — отметил «детский доктор мира». Его коллега, А. Н. Коновалов, академик РАН и директор Научно-исследовательского института нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко выбрал 32 лучших специалиста из отделений детской нейрохирургии и реанимации для вручения комплектов шапочек в качестве особого знака отличия.

Почетная обязанность определить лучших в перинатальной медицине для вручения последней партии лимитированного тиража в этом году принадлежит академику РАН, президенту Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины Н. Н. Володину. Торжественное награждение состоится в рамках проведения IX Ежегодного Конгресса РАСГПМ.

Выпуск второй партии шапочек приурочен к Международному дню недоношенных детей 17 ноября 2014 года.

«Шапочка детского доктора» появилась благодаря инициативе «Общества по развитию медицины и здравоохранения» (НП «ОРМиЗ») и поддержке признанных авторитетов в области медицины: академика РАН Н. Н. Володина, академика РАН Л. А. Бокерия, профессора Л. М. Рошаль, академика РАН А. Н. Коновалова, академика РАН В. Н. Серова, академика РАН А. А. Баранова, члена-корреспондента РАМН Л. С. Намазовой-Барановой. Дизайн шапочки разработал народный художник Российской Федерации, академик, действительный член Российской академии художеств Вячеслав Михайлович Зайцев. В основу яркого авторского принта шапочки лег рисунок его пятилетней внучки Насти.

## Исследования доказали, что потребление йогурта снижает риск развития ожирения и появления избыточного веса

За последние годы было проведено немало исследований, посвященных влиянию употребления йогурта на развитие ожирения и появление избыточного веса. Согласно Всемирной организации здравоохранения, ожирение становится все более распространенным заболеванием, приобретая статус национальной проблемы во многих странах. В свою очередь, результаты исследования, проведенного Университетом Наварры (Испания), предоставили дополнительные данные, подтверждающие тот факт, что систематическое потребление йогурта (не менее 7 порций в неделю) напрямую влияет на снижение избыточного веса и на риск развития ожирения.

Научный журнал «Питание, обмен веществ и заболевания сердечно-сосудистой системы» опубликовал результаты исследования «Связь употребления йогурта с изменением массы тела и риском развития избыточного веса/ожирения: групповое исследование Университета Наварры». Исследование возглавил профессор Мигель Анхель Мартинез, глава отделения профилактической медицины и общественного здравоохранения Университета Наварры, член центра CIBER. В эксперименте приняли участие 8513 человек. Ученые наблюдали за ними в течение шести лет и восьми месяцев. На момент начала исследования ни один из участников не страдал от избыточного веса, тогда как к его окончанию ожирение либо избыточный вес развились у 1 860 человек.

Участники были разделены на пять групп по общему уровню потребления йогурта в неделю (как цельномолочного, так и обезжиренного). Обнаружено, что при прочих равных условиях у тех, кто был в группе с высоким уровнем потребления йогурта (от 7 и более порций в неделю), риск появления избыточного веса или развития ожирения по сравнению с остальными участниками был значительно ниже. Данную взаимосвязь — между ожирением и уровнем потребления йогурта — ученые объясняют высоким содержанием кальция в этом продукте. Исследование показывает, что кальций ускоряет метаболизм жиров. Более того, отмечалось, что риск развития ожирения снижается еще больше при потреблении йогурта в сочетании с фруктами.

На основе полученных данных были сделаны выводы, что включение йогурта в рацион питания играет важную роль в профилактике ожирения, особенно в сочетании со здоровым и сбалансированным режимом питания в целом.

## Сборная России приняла участие в чемпионате мира по футболу для детей с диабетом

24 августа в г. Арнем (Нидерланды) завершился седьмой чемпионат по футболу Medtronic Junior Cup Diabetes для детей с диабетом. Победителем турнира стала команда из Нидерландов. В действительности же счастьем светились лица всех участников чемпионата, поскольку каждый юный футболист уже одержал победу в ежедневной борьбе с диабетом.

Для участия в чемпионате Medtronic Junior Cup Diabetes приехали подростки с диабетом первого типа из 12 стран (Австрии, Бельгии, Великобритании, Венгрии, Германии, Голландии, Испании, Италии, Польши, России, Словакии и Швейцарии). Российскую сборную представили ребята из Москвы и Подмосковья, Омска, Самары, Санкт-Петербурга и Уфы.

Сотни зрителей наблюдали за увлекательной игрой в финале чемпионата, в котором команда из Нидерландов обыграла Бельгию со счетом 2:0. Помимо главного приза, за победу в чемпионате были вручены две специальные награды: приз за честную игру Международной федерации диабета (IDF) получила команда из Великобритании, а команда Испании получила приз Diversity Trophy, за самый разнообразный состав команды, в которой играли мальчики и девочки разных возрастов. Сборная России заняла 10-е место. Победителем стала команда из Нидерландов. Специальные призы получили команды из Испании и Великобритании.

## Россия и Китай укрепляют сотрудничество в сфере медицины

В свете последних событий на мировой арене все большее значение для России приобретает сотрудничество с Китайской Народной Республикой. Поэтому многие отечественные компании стремятся к установлению новых и укреплению существующих деловых контактов со своими китайскими коллегами в отраслях промышленности, торговли, сельского хозяйства. Не последнее место в этом списке занимает сфера медицины.

Существует целый ряд российских медицинских учреждений, которые в течение длительного периода успешно взаимодействуют с Китаем, и их

количество непрерывно пополняется. Эффективному диалогу между Россией и КНР в отрасли медицины способствуют специализированные мероприятия, такие как XI Всемирный конгресс по традиционной китайской медицине (ТКМ), который состоится 1 и 2 октября в Санкт-Петербурге.

XI Всемирный конгресс по ТКМ, одно из крупнейших научных событий, организаторами которого выступают Всемирная федерация обществ китайской медицины (WFCMS) и российская Корпорация «Ли Вест». Мероприятие пройдет при поддержке Минздрава РФ и объединит более 1200 представителей мирового медицинского сообщества. В ходе Конгресса ведущие специалисты в области медицины обсудят наиболее эффективные подходы с использованием методов и средств ТКМ для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями.

Однако особое внимание в рамках Конгресса будет уделено прежде всего расширению деловых связей между российскими и китайскими специалистами. Официальные представители Всемирной федерации обществ китайской медицины отмечают безусловную значимость Конгресса как площадки для развития российско-китайских отношений.

«На данный момент одно из наших главных стремлений — эффективное взаимодействие с Российской Федерацией по вопросам традиционной китайской медицины, — подчеркивает господин Ли Чжэньцзи, профессор, вице-председатель и генеральный секретарь WFCMS. — Сотрудничая уже много лет с российскими компаниями в области традиционной китайской медицины, мы неоднократно убеждались в надежности и профессионализме наших российских коллег. У нас нет причин сомневаться, что в дальнейшем данное сотрудничество будет только укрепляться и принесет большую выгоду медицинским сообществам Китая и России.

Мы с глубоким уважением относимся к России и к тем специалистам, которые живут и работают здесь. Надеемся, наши совместные усилия помогут нашим странам стабильно развиваться в тесном сотрудничестве друг с другом».

## Российские ученые разработали и запатентовали технологию получения уникальной гриппозной сплит-вакцины

Особенностью разработанной технологии является наличие в новой вакцине не только поверхностных (гемагглютинин и нейраминидаза), но и внутренних антигенов вируса гриппа, что позволяет отказаться от использования адъювантов и получить перекрестную защиту даже от штаммов вируса гриппа, не содержащихся в составе вакцины.

Разработка является перспективной и с рыночной точки зрения. К примеру, самая популярная аналогичная вакцина западного производства занимает сегодня до 40% мирового рынка гриппозных вакцин с объемом продаж 1,4 млрд \$ в год.

«Изобретение, на которое был получен патент, позволит нам выпустить максимально эффективную вакцину против гриппа. Это вакцина третьего поколения. Наличие подобной вакцины снизит зависимость от поставщиков адъювантов и позволит применять новую технологию получения вакцины для создания пандемических вариантов гриппозных вакцин в будущем», — сказал генеральный директор НПО «Микроген» Петр Каныгин.

Патент «Вакцина против гриппа и способ ее получения», подтверждающий авторство коллектива ученых филиала объединения в Уфе на технологию получения новой расщепленной (сплит) гриппозной сезонной вакцины, был выдан июле 2014 года.

После проведения всех необходимых медицинских испытаний новой сплит-вакцины планируется вывести на рынок современную высокоочищенную и иммунологически активную вакцину против гриппа, защищенную патентом и выпускаемую без использования адъювантов, уже в 2016 г.



**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](http://www.adair.ru)

Электронная почта: [adair@adair.ru](mailto:adair@adair.ru)

Реклама 16+

# Эмпирическая терапия пневмонии у пациентов урологического профиля

С. К. Яровой, доктор медицинских наук

ФГБУ НИИ урологии МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Приведены подходы к антибактериальной терапии пневмонии у пациентов урологического профиля, находящихся на стационарном лечении. Рассмотрены типичные ситуации, даны рекомендации по выбору антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** пациенты урологического профиля, стационарное лечение, осложнения, пневмония, пиелонефрит, антибактериальная терапия.

**Abstract.** Approaches to anti-bacterial pneumonia therapy in patients of urologic profile getting hospital treatment were presented. Typical situations were considered, some recommendations on anti-bacterial preparations selection were given.

**Keywords:** patients of urologic profile, hospital treatment, complications, pneumonia, pyelonephritis, anti-bacterial therapy.

**П**невмония является одним из наиболее частых и тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, получающих стационарное лечение. Регистрация нозокомиальных пневмоний не во всех ЛПУ находится на должном уровне, поэтому оценка заболеваемости в России затруднена. Если учитывать только зарегистрированные случаи, то заболеваемость составляет около 0,8% от общего числа пациентов, получающих стационарное лечение. Очевидно, что эта цифра сильно занижена. По оценке Роспотребнадзора, приведенной в Российских национальных рекомендациях по лечению нозокомиальных пневмоний у взрослых (2009), это осложнение переносят до 8% пациентов [1].

Пациенты урологического профиля не являются исключением. По данным служб медицинской статистики ГКУБ № 47 (2009–2012 гг.) и НИИ урологии (2010–2013 гг.) нозокомиальную пневмонию переносят 1–3% больных, преимущественно после обширных или повторных оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы, а также имеющих сопутствующие тяжелые заболевания, влияющие на иммунологическую реактивность организма, такие как сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность. Существенно реже приходится видеть ситуацию, когда у больного наблюдается сочетание пневмонии и инфекционно-воспалительного заболевания органов мочеполовой системы, главным образом пиелонефрита.

Лечение нозокомиальных пневмоний широко освещено в научной литературе. Авторитетные руководства «Рациональная антимикробная фармакотерапия», «Справочник по антимикробной терапии», «Практическое руководство по антимикробной химиотерапии» подробно описывают различные варианты антибактериальной терапии воспалительных заболева-

ний дыхательной системы [2–4]. Однако эти издания не отвечают на самый главный вопрос: «Как выбрать наиболее подходящий в конкретной ситуации препарат?» Например, руководство «Рациональная антимикробная фармакотерапия» для терапии «нозокомиальной пневмонии нетяжелого течения у пациентов, не получавших антибиотики широкого спектра», предлагает 6 лекарственных препаратов выбора, 4 альтернативные схемы и 5 «резервных лекарственных средств». При этом четко не отмечено, какие препараты авторский коллектив признает имеющими «широкий спектр», и особо оговорено, что «в схемах терапии лекарственные средства расположены в алфавитном порядке» [2]. Руководства, посвященные урологической тематике, вопросы лечения пневмоний у пациентов урологического профиля не затрагивают.

На наш взгляд, составлять схемы антимикробной терапии по общепринятой методике — базовый препарат, резервный 1-й линии, резервный 2-й линии и т. д. — имеет смысл лишь в ситуации, когда есть группа больных с более или менее одинаковыми клиническими проявлениями заболевания, вызванного одним, в крайне случае двумя-тремя близкими по своим свойствам возбудителями с мало меняющимся спектром чувствительности. Это классические инфекционные болезни. Диагноз четко соответствует возбудителю. Если есть принципиально разные варианты (стадии, степени тяжести и т. д.) болезни, то на каждый вариант разрабатывается своя схема.

При лечении неспецифических инфекционных поражений подобная практика оказывается неэффективной. На один диагноз приходится более десятка возбудителей, каждый из которых не имеет сколько-нибудь стабильного спектра чувствительности. Клиническая картина заболевания при различных возбудителях практически не различается, что резко затрудняет выбор лекарственного препарата. В этой ситуации мы предлагаем отказаться от претензий на полноту охвата проблемы, а четко и обоснованно рассмотреть типичные клинические ситуации.

**Острый пиелонефрит и пневмония развились практически одновременно, без существенного временного промежутка**

Сочетание острого пиелонефрита и пневмонии не является ни характерным, ни казуистически редким. Пиелонефрит в изучаемой клинической ситуации первичный (необструктивный), между ним и пневмонией какая-либо видимая причинно-следственная связь отсутствует. Близкое по времени развитие острых инфекционно-воспалительных поражений органов, относящихся к разным системам, наводит на мысль о возможном иммунодефиците. Действительно, в большинстве случаев одновременное появление яркой клиники острого пиелонефрита и пневмонии приходится наблюдать на фоне декомпенсированного сахарного диабета, поздних стадий ВИЧ-инфекции или после крайне тяжелых стрессовых нагрузок, которые также приводят к иммунодефициту.

Круг возможных возбудителей этой ситуации отличается своей широтой. Пневмония у ранее условно здорового пациента предполагает возможность *S. pneumoniae*, грамотрицательной флоры, прежде всего *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, теоретически возможен и внутриклеточный (атипичный) возбудитель. На фоне декомпенсированного сахарного диабета и ВИЧ-инфекции, особенно ассоциированной с внутривенной наркоманией, высока вероятность *Staphylococcus* spp. Однако необходимо отметить, что стафилококковые пневмонии, как правило, деструктивные.

Пиелонефрит в свою очередь может быть обусловлен как грамположительными кокками, так и грамотрицательными палочками. В изучаемой ситуации в качестве возбудителя первичного пиелонефрита теоретически может выступить даже *Streptococcus* spp., но внутриклеточные возбудители для пиелонефрита не характерны.

Однако при любом варианте высокую резистентность возбудителя или ассоциации возбудителей ожидать не приходится. Единственно, стоит оговориться, что у внутривенных наркоманов возможно персистирование MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) или MRSE (Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*). Но, как правило, такой больной имеет богатый анамнез всевозможных тромбозов, абсцессов мягких тканей и т. д. и уже получал лечение антистафилококковыми препаратами. При развитии пиелонефрита, пневмонии, эндокардита вместе или порознь возбудитель очевиден, и вопрос заключается в его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Если столь явных «подсказок» не наблюдается, то выбор препарата для эмпирической терапии должен учитывать максимально возможное число вариантов. Наиболее принципиальным требованием к антибактериальному препарату или комбинации препаратов является сочетание высокой активности в отношении *S. pneumoniae* и негоспитальных грамотрицательных палочек. Активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. и внутриклеточных возбудителей желательна.

Выбор производится между фторхинолонами III поколения («респираторными»), ингибиторзащищенными аминопеницилинами в режиме монотерапии или в сочетании с аминогликозидом II поколения и неантисинегными цефалоспорины III поколения. Отличительным признаком «респираторных» фторхинолонов (в частности, левофлоксацина — Ремедиа) является клиниче-

ски значимая активность в отношении *S. pneumoniae*, которая в данной клинической ситуации очень востребована. Кроме того, базовый спектр фторхинолонов включает внутриклеточные микроорганизмы и практически все негоспитальные грамотрицательные палочки, а также микобактерии. Однако антистафилококковая активность фторхинолонов сравнительно невысока, а *Enterococcus* spp. в настоящее время почти на 100% к ним устойчив [4, 5].

Ингибиторзащищенные аминопенициллины (Амоксилав, Аугментин, Трифамокс ИБЛ и т. д.) хорошо подавляют негоспитальную грамположительную флору, включая *Enterococcus* spp., но уступают в антиграмотрицательной активности фторхинолонам. К ним имеют природную резистентность внутриклеточные возбудители и микобактерии. Антиграмотрицательную активность терапии можно усилить посредством дополнительного назначения аминогликозидов II поколения.

Неантисинегные цефалоспорины III поколения для парентерального введения — цефотаксим (Клафоран) и цефтриаксон (Роцефин) — стоят на последнем месте и рассматриваются как вполне жизнеспособный бюджетный вариант ввиду того, что вышеописанные схемы достаточно дорогостоящи. Цефотаксим (Клафоран) и цефтриаксон (Роцефин) отвечают минимальным требованиям, то есть обладают клинически значимой антипневмококковой и высокой антиграмотрицательной активностью.

Итого мы имеем схему с антиграмотрицательным акцентом, схему с антиграмположительным акцентом и бюджетный вариант, который также имеет выраженный антиграмотрицательный акцент. Выбирать приходится исходя из конкретной ситуации. При отсутствии каких-либо уточняющих данных предпочтение, на наш взгляд, стоит отдать первому варианту, то есть респираторно-фторхинолону, например, левофлоксацину (Ремедиа). Тогда в случае неэффективности логически легко определить наиболее вероятного возбудителя, которым является *Enterococcus* spp., и назначить ингибиторзащищенный аминопенициллин. Общеизвестно, что *Enterococcus* spp. практически никогда не выступает в качестве возбудителя пневмонии при отсутствии иммунодефицита. Однако, как уже говорилось, одновременное развитие острого пиелонефрита и пневмонии позволяет этот самый иммунодефицит заподозрить.

Начинать со второй схемы целесообразно только, если есть какие-либо основания предполагать грамположительную инфекцию. Таким весомым аргументом может быть сахарный диабет или предсуществующие гнойничковые поражения кожи. Аминогликозид лучше выбрать II поколения, а амикацин желательно оставить для подавления госпитальных штаммов. В этой ситуации неэффективность может быть связана с наличием MRSA, «атипичной» пневмонии, то есть вызванной «атипичной» (внутриклеточной) флорой, нехарактерной для пиелонефрита. Или же предполагаемая грамотрицательная палочка оказалась устойчивой к обоим препаратам. Последнее маловероятно, хотя в современных условиях быстрого роста антибиотикорезистентности такое допустить возможно.

В качестве препарата второго ряда могут быть назначены ципрофлоксацин (Ципролет) или левофлоксацин (Ремедиа), которые в разной степени активны в отношении всех трех возбудителей. Самым проблемным вариантом

является MRSA, тем не менее, около половины штаммов этого возбудителя сохраняют чувствительность к ципрофлоксацину [4].

Неантиспегнойные цефалоспорины являются вполне жизнеспособным вариантом, особенно если учесть, что тяжелые больные с сочетанной патологией поступают экстренно, зачастую в вечернее и ночное время, когда доступ к редко назначаемым в урологической клинике «респираторным» фторхинолонам и парентеральным ингибиторзащищенным аминопенициллинам может быть затруднен.

Неэффективность цефалоспоринов III поколения позволяет полностью исключить пневмококковую природу заболевания. Вероятной причиной неудачи является устойчивая к цефалоспорином грамотрицательная палочка, можно допустить и возможность *Enterococcus* spp., который при иммунодефицитах способен через неповрежденную кишечную стенку проникать в кровоток и вызывать поражения различных органов (феномен транслокации). Препаратами второго ряда в этой ситуации будут ингибиторзащищенные аминопенициллины в сочетании с аминогликозидами II поколения.

Не стоит в качестве стартовой терапии назначать цефалоспорины II и тем более I поколения по причине низкой чувствительности к ним грамотрицательных палочек, фторхинолоны II поколения, а также аминогликозиды в режиме монотерапии из-за устойчивости к ним *S. pneumoniae*. Не имеет смысла начинать лечение с резервных препаратов антиспегнойного ряда — с цефтазидима (Фортума) и карбапенемов (Тиенама, Меронема, Дорипирекса). О полирезистентной грамотрицательной инфекции в изучаемой ситуации говорить не приходится. Зато у этих препаратов отсутствует активность против *Enterococcus* spp. и внутриклеточных возбудителей. Цефтазидим (Фортум) вообще очень слаб в отношении грамположительной флоры.

Фторхинолоны IV поколения («антианаэробные») в данной ситуации не имеют каких-либо преимуществ перед левофлоксацином (Ремедиа).

## Развитие пневмонии предшествует пиелонефриту

Здесь возможно несколько типичных ситуаций.

**Больной находится на лечении в терапевтическом или пульмонологическом отделении (стационаре) по поводу пневмонии и у него выявлены лабораторные признаки пиелонефрита.**

На фоне тяжелого течения пневмонии или другого инфекционно-воспалительного процесса, вне зависимости специфического или неспецифического, при обследовании нередко выявляется незначительная или умеренная протеинурия, лейкоцитурия, реже эритроцитурия. В ряде случаев подобные явления расцениваются как присоединение второго «конкурирующего» заболевания — острого пиелонефрита, что дает повод для изменения схемы терапии. Как правило, попытки назначить альтернативные антибактериальные средства взамен действующих ни к чему не приводят. Конечно, при условии, что первоначальная терапия пневмонии была адекватна. Иногда дело доходит до карбапенемов, и все равно мочевого синдром сохраняется.

В этой клинической ситуации консультанту-урологу целесообразно задать вопрос: «Имеет ли место поражение почек, а если имеет, то каков объем поражения?» Большинство отказывается даже обсуждать последнюю часть вопроса, справедливо считая, что для доказательного ответа необходима биопсия почки с последующим гисто-

логическим исследованием биоматериала. Однако в условиях пневмонии биопсия почки противопоказана, поэтому решать поставленную задачу придется в эмпирическом режиме.

Если проявления нефропатии сводятся к незначительным изменениям в анализах мочи, в том числе и небольшой лейкоцитурии, то, по всей видимости, никакого пиелонефрита у больного нет, а имеет место раздражение почки эндогенными токсинами. У инфекционистов, которые чаще врачей других специальностей наблюдают это явление, есть понятие «фебрильная протеинурия», под которым они подразумевают нестойкий мочевого синдром (прежде небольшую альбуминурию), развившийся на фоне тяжелой эндогенной интоксикации у больного, не имеющего предшествующего поражения почек [6]. Здесь речь не идет о прямой нефротоксичности (как при отравлении сулемой или этиленгликолем) и не о токсическом нефрите (по типу алкогольного или лекарственного). Морфологическим эквивалентом фебрильной протеинурии является дистрофия канальцевого эпителия, нетяжелая и полностью обратимая.

При разрешении основного инфекционно-воспалительного заболевания изменения в анализах мочи уходят самопроизвольно, без каких-либо дополнительных лечебных мероприятий. Однако для восстановления канальцевого эпителия необходимо время, причем в каждом конкретном случае разное. Поэтому в изучаемой ситуации смена антибактериального препарата, адекватно подобранного для лечения пневмонии, на столь же эффективный резервный ни к чему не приводит.

Для дифференциальной диагностики пиелонефрита и фебрильной протеинурии необходимо отметить, что последняя никогда не сопровождается отеком почечной паренхимы (что выявляется при ультразвуковом сканировании), какими-либо клиническими проявлениями, утяжелением общего состояния больного. Изменения в анализах мочи в большинстве случаев выражены умеренно. Вполне очевидно, что в изучаемой ситуации никакого специфического лечения не требуется. Нет необходимости и корректировать ранее назначенную схему лечения пневмонии при условии, что она адекватна и эффективна.

**У больного на фоне лечения пневмонии выявлены лабораторные и клинические признаки острого пиелонефрита.**

Если у больного на фоне проводимого лечения пневмонии наблюдается ухудшение общего состояния, боль в поясничной области, лихорадка, лейкоцитурия, то, действительно, по всей видимости, имеет место пиелонефрит. Самым главным аргументом в пользу этого заболевания является отек паренхимы одной из почек, выявленный при ультразвуковом сканировании. Асимметричность нефропатии не патогномична для пиелонефрита, но является признаком принципиальной важности.

При изначально интактных мочевых путях стоит рассмотреть возможность гематогенного инфицирования почки. Такой вариант пиелонефрита склонен быстро переходить в гнойно-деструктивную форму, особенно если возбудителем является *Staphylococcus* spp. [7].

Если у больного имеются сопутствующие хронические урологические заболевания, нарушающие уродинамику, сопровождающиеся бессимптомной бактериурией, тем более если ранее отмечались эпизоды обострения хронического пиелонефрита или цистита, то возможны два варианта:

гематогенный пиелонефрит или реактивация имеющейся хронической инфекции. Второй вариант более вероятен.

При эмпирической терапии приходится выбирать между препаратами антисинегнойного ряда и резервными антиграмположительными антибиотиками (прежде всего, ванкомицином).

На момент развития пиелонефрита больной уже какое-то время получал антибактериальные средства по поводу пневмонии. Это могут быть аминопенициллины в чистом виде или ингибиторзащищенные, как в режиме монотерапии, так и в сочетании с аминогликозидами, а также макролиды, цефалоспорины II, а иногда и III поколения, реже фторхинолоны. Предполагаемый возбудитель должен быть устойчив к ранее назначенным препаратам. В роли возбудителя может выступить грамотрицательная палочка, в частности *K. pneumoniae*, которая нередко демонстрирует множественную лекарственную устойчивость; MRSA; теоретически возможен и *Enterococcus spp.*

Наиболее вероятный вариант, особенно если имеются какие-либо хронические урологические заболевания, — грамотрицательная палочка. Поэтому базовым препаратом должен быть цефтазидим (Фортум) или, если фторхинолоны ранее не назначались, левофлоксацин (Ремедиа). В случае отсутствия эффекта назначаем карбапенем.

О грамположительной инфекции стоит думать только при наличии каких-либо предрасполагающих факторов — иммунодефицита, сахарного диабета, внутривенной наркомании и т. д. В пользу стафилококковой природы заболевания свидетельствует быстрое развитие деструкции пораженного органа. Однако эмпирическое назначение ванкомицина (Эдицина) по поводу пиелонефрита, препарата, не активного в отношении его характерных возбудителей, требует осмотрительности. Энтерококковая пневмония встречается почти исключительно при тяжелых иммунодефицитах.

**У больного имеет место повторная пневмония и хронический пиелонефрит с периодическими обострениями.**

Ситуация следующая: у больного с периодически рецидивирующей очаговой пневмонией находят признаки хронического пиелонефрита, также периодически рецидивирующего. Эффект от терапии есть, но он недостаточен и нестойкий. В анализах мочи отмечается лейкоцитурия и небольшая эритроцитурия. Бактериологическое исследование мочи чаще всего не позволяет выявить возбудителя, что обычно связывают с проводимой антибактериальной терапией и длительным приемом «уросептиков» (в фармакологии такого понятия нет).

В этой ситуации необходимо исключить туберкулез, в том числе и почки. В пользу предположения о туберкулезе свидетельствуют первично хроническое течение с обострениями, стойкая лейкоцитурия, причем выраженность ее вне обострения часто идет вразрез с отсутствием клинических симптомов поражения почки, асимметричность нефропатии, а также поражение верхних сегментов легких.

Рассмотрим подробнее ситуацию с лечением. Что обычно получают больные с обострением хронического пиелонефрита? Особенно с «обострением», которое заключается в лейкоцитурии, высокой скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эпизодах субфебрильной лихорадки и по своей малосимптомности не является поводом для госпитализации. Пероральные антибактериальные препараты, активные в отношении грамотрицательной флоры. Пероральные цефалоспорины III поколения (Цедекс и Супракс) недороги и мало распространены, фосфомицин (Монурал) используется однократно или двукратно при цистите, при

пиелонефрите он неэффективен. Остаются фторхинолоны, пероральные формы которых и являются в реальной клинической практике основой терапии подобных пациентов. Большинство фторхинолонов в той или иной степени активны в отношении *M. tuberculosis*, но в случае наличия у больного туберкулеза длительность курса терапии оказывается недостаточной для получения выраженного и стойкого эффекта [2–5].

Однако какого-то подобия ремиссии чаще всего удается достичь. Подобная практика может длиться годами, пока не разовьется кавернозный туберкулез почки или легких, и больной не попадет в стационар с гематурией, кровоохарканием или тяжелой интоксикацией.

В ситуации, когда заподозрен туберкулез, но полной уверенности в нем нет, и имеется необходимость в экстренном эмпирическом назначении антибактериальных препаратов, препаратами выбора все равно будут фторхинолоны. Среди последних высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* обладает левофлоксацин (Ремедиа), входящий в отдельные схемы терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза [2–5].

Вполне очевидно, что до начала терапии весьма желательно забрать мочу для бактериологического исследования на предмет выявления туберкулеза органов мочеполовой системы.

### **Пневмония развилась на фоне пиелонефрита**

Пневмония не является частым и характерным осложнением пиелонефрита. Более вероятно развитие пневмонии у тяжелого больного, страдающего гнойно-деструктивным пиелонефритом. Присоединение пневмонии в большинстве случаев свидетельствует о неадекватности проводимой терапии пиелонефрита и является показанием к коррекции антибактериальной терапии. Пневмония, как и пиелонефрит, в этой ситуации, как правило, обусловлены грамотрицательными палочками. Если в качестве стартовой терапии пиелонефрита был назначен фторхинолон II поколения или аминогликозид в режиме монотерапии (чего мы делать не рекомендуем), то в принципе возможна и стрептококковая (пневмококковая) пневмония, однако это маловероятно.

В эмпирическом режиме препаратом выбора является антисинегнойный цефалоспорин III поколения цефтазидим (Фортум). Препаратом второго ряда будет любой карбапенем.

Не стоит при развитии пневмонии на фоне пиелонефрита переходить с фторхинолона II поколения на «респираторный» или «антианаэробный». Стремление «повысить поколение» применяемого фторхинолона лишено микробиологического обоснования. Во-первых, в группе фторхинолонов достаточно развита перекрестная резистентность. Во-вторых, несмотря на гипотетическую возможность наличия *S. pneumoniae*, ради которого собственно и назначаются «респираторные» фторхинолоны, этого возбудителя можно всерьез не опасаться. Любой антисинегнойный беталактам *S. pneumoniae* подавить в состоянии.

### **Пневмония или экссудативный плеврит после оперативного вмешательства на органах мочеполовой системы**

Это самый частый в урологической клинике вариант пневмонии. Вероятность развития пневмонии после урологических оперативных вмешательств сильно колеблется в зависимости от диагноза больного, объема операции,

наличия или отсутствия факторов риска (предшествующая хроническая обструктивная болезнь легких, курение, алкоголизм, иммунодефицит, застойная недостаточность кровообращения), адекватности антибактериальной профилактики. Риск пневмонии наибольший при значительных по объему онкоурологических вмешательствах и при оперативном лечении гнойно-деструктивных форм пиелонефрита, особенно на фоне иммунодефицита.

Основными возбудителями нозокомиальной пневмонии в урологической клинике являются грамотрицательные палочки с высоким уровнем резистентности. В качестве базового препарата используются левофлоксацин (Ремедиа), цефтазидим (Фортум), в резерве остаются карбапенемы (Тиенам, Меронем, Дорипрекс). При развитии пневмонии после оперативного вмешательства с использованием фрагмента кишки целесообразно дополнительное назначение метронидазола.

В ряде случаев во время сложных и длительных по времени оперативных вмешательствах на почках происходит травматизация плеврального синуса, что влечет за собой возможность экссудативного плеврита. Вероятность этого осложнения наиболее высока при выполнении открытых органосохраняющих операций по поводу кораллоподобного нефролитиаза, который практически всегда сопровождается хроническим обструктивным пиелонефритом.

Терапия экссудативного плеврита после урологических оперативных вмешательств основана на эмпирическом применении антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью — левофлоксацина (Ремедиа), цефтази-

дима (Фортума), цефепима (Максипима) в режиме монотерапии или в сочетании с амикацином [8]. В резерве остаются имипенем/циластатин (Тиенам), меропенем (Меронем) и дорипенем (Дорипрекс). Схему терапии целесообразно дополнить коротким курсом диклофенака, позволяющим достичь скорейшего разрешения плеврального выпота. При своевременной и адекватной терапии выпот не достигает значительного объема и быстро уходит, так что плевральная пункция обычно не требуется. ■

## Литература

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под редакцией Чучалина А. Г., Гельфанда Б. Р. М.: ООО «Компания Боргес». 2009. 90 с.
2. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. Яковлева В. П. и Яковлева С. В. М.: Литтерра. 2003. 1002 с.
3. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Козлова Р. С., Дехнича А. В. Смоленск: МАКМАХ. 2010. 416 с.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. Смоленск: МАКМАХ. 2007. 464 с.
5. *Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J.* Basic and clinical pharmacology. 11 th Edition. McGraw-Hill. Medical Publishing Division. 2009. 1200 p.
6. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Ющука Ю. Я., Венгерова Ю. Я. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1058 с.
7. Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина Н. А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1021 с.
8. *Gilbert D. N., Moellering R. C., Eliopoulos G. M., Chambers H. F., Saag M. S.* The sanford guide to antimicrobial therapy. 2010. Antimicrobial therapy Inc. USA. 219 p.

# РЕМЕДИА

(левофлоксацин)

- таблетки 250, 500, 750 мг №5 и №10
- инфузионный раствор 500 мг в 100 мл на NaCl

**ПРИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

- Острый пиелонефрит
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей
- Хронический бактериальный простатит
- Внебольничная пневмония
- Нозокомиальная пневмония
- Обострение хронического бронхита
- Острый синусит



**КОРАЛ-МЕД**  
**CORAL-MED**

Эксклюзивный поставщик в России:  
119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34,  
офис А 303, БЦ «West Park»  
Тел.: (495) 935-76-65; (495) 269-07-78;  
факс: (495) 269-07-79  
www.coralmed.ru, mail: info@coralmed.ru



**SIMPEX**

Производитель  
Симпекс Фарма Пвт. Лтд,  
Офис: Б-4/160, Сафдарджанг Энклав,  
Нью Дели - 110 029, Индия.

# ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР



реклама

# Терапия пациентов с осложненной формой течения негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенными микроорганизмами

Н. И. Скидан\*, кандидат медицинских наук

А. П. Горбунов\*,<sup>1</sup> кандидат медицинских наук

В. А. Игликов\*\*, доктор медицинских наук

\* ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

\*\* ГБУЗ ОКВД № 3, Челябинск

*Резюме.* С целью оптимизации терапии пациентов с осложненным течением негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенной микрофлорой, определены клинико-диагностические показания для назначения озонотерапии и антибактериальных препаратов.

*Ключевые слова:* негонококковый уретрит, условно-патогенные микроорганизмы, озонотерапия.

*Abstract.* To increase efficiency of therapy of patients with conflicated current of non-gonococcus urethritis, connected with middle-normal microflora, definded clinical and diagnostical indications to prescribe ozone-therepy ahd antibiotics.

*Keywords:* non-gonococcus urethritis, middle-normal microflora, ozone-therapy.

**В** настоящее время, несмотря на широкое применение антимикробных препаратов, инфекционные заболевания и осложнения, обусловленные микробными агентами, по-прежнему занимают доминирующее положение в патологии человека [1–6].

По данным различных авторов доля негонококковых уретритов (НГУ) у мужчин составляет до 65,0% наблюдений [1, 6, 7]. В то же время у 20,0–30,0% больных негонококковыми уретритами не удается обнаружить никаких инфекционных агентов, за исключением представителей условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей слизистые оболочки урогенитального тракта [8–10].

Проблема негонококкового уретрита активно обсуждается врачами различных специальностей: урологами, дерматовенерологами, микробиологами и др. Актуальность проблемы объясняется недостаточной изученностью данного заболевания, многообразием проявлений, трудностью диагностики и спорными моментами в лечении. Противоречивы и суждения об этиоло-

гической роли различных микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний мочеполовой системы. В Европейском руководстве по ведению больных с уретритами рекомендованы схемы для лечения негонококковых уретритов, заключающиеся в назначении доксицилина по 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней или азитромицина 1,0 г перорально, однократно. При этом указывается на вероятность рецидива после лечения негонококкового уретрита у 20,0–60,0% пациентов [11].

Наряду с другими причинами рецидивов заболевания называется несостоятельность систем местной иммунной защиты. В настоящее время все чаще используют немедикаментозные методы лечения, которые могут воздействовать на регуляцию нарушений гомеостаза, улучшения функционального состояния различных органов и систем, активации защитных сил организма и в то же время сократить потребность в лекарственных препаратах. Одним из таких методов является применение медицинского озона, получившее значительное распространение в хирургии, урологии, акушерстве и гинекологии [12, 13].

В терапевтических концентрациях озон оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактери-

цидное, вирусолитическое, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее действие [14–17]. В связи с этим представляется перспективным включение озонотерапии в комплекс лечения больных с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 87 мужчин, обратившихся с жалобами со стороны органов урогенитального тракта в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст которых составил  $31 \pm 6,3$  года. Набор пациентов осуществлялся на консультативном приеме в ФГБУ УрНИИДВиИ в период с 2012 по 2014 годы. Оформление медицинской документации включало наличие информированного согласия пациента на проведение диагностических и лечебных манипуляций, разработанных в ФГБУ УрНИИДВиИ.

Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследования служило отделяемое уретры. Исследование проводилось в нативных препаратах и при микроскопии препаратов, окрашенных метиленовым синим и по Граму.

<sup>1</sup> Контактная информация:  
gorbunovap@bk.ru

Бактериологическое исследование для диагностики гонококков проводилось в соответствии с приказом МЗ СССР № 1570 от 04 декабря 1986 г. «Об улучшении выявления больших гонорей и трихомонозом в акушерских и гинекологических отделениях (палатах, кабинетах), женских консультациях и урологических кабинетах поликлиник».

Исследование урогенитальной микрофлоры выполнялось в соответствии с методическими указаниями по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клиничко-диагностических лабораториях, утвержденными приказом Минздрава СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию выделенных дрожжеподобных грибов проводили на среде Candiselect, для определения чувствительности к антимикотикам использовали Фунгитест Bio-RAD (Франция). Для идентификации *U. urealyticum* и *M. hominis* был использован культуральный метод исследования, с использованием набора Mucoplazma IST 2 фирмы Bio-Merieux (Франция) с подсчетом колониеобразующих единиц и определением чувствительности к антимикробным препаратам. Полимеразная цепная реакция использовалась для выявления *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов и *Human Papillomavirus* 16-го/18-го типа.

Для выявления заболеваний в органах урогенитального тракта проводилось общемурологическое обследование: пальцевое ректальное исследование предстательной железы и микроскопия ее секрета, ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы и органов мошонки (по показаниям). Для УЗИ применялся диагностический аппарат RT-X200 фирмы General Electric (США), с использованием датчика наружного сканирования с рабочей частотой 3,5 МГц.

Диагноз «хронический простатит, эпидидимит, орхит, везикулит» устанавливался на основании жалоб и анамнеза больного, объективных клинических данных (пальцевое исследование простаты), результатов лабораторного и инструментального исследования — микроскопии секрета предстательной железы, ультразвуковой диагностики предстательной железы и органов мошонки. Наличие этих проявлений

**Критерии включения в исследование больных мужчин с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой**

Таблица 1

Осложненное течение НГУ		
1-я группа (озон + антибиотик)	2-я группа (антибиотики)	P
n = 45	n = 42	
Критерии включения		
Пациенты мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет		p > 0,05
Пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании		p > 0,05
Наличие диагноза НГУ (клинические и субклинические формы), подтвержденного лабораторно микроскопически и микробиологически		p > 0,05
Наличие осложнений со стороны урогенитального тракта		p > 0,05
Критерии исключения		
Возраст менее 18 лет и старше 46		p > 0,05
Наличие ИППП		p > 0,05
Индивидуальная непереносимость озона		p > 0,05
Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны самого пациента		p > 0,05
Другие инфекционные заболевания мочевыводящих путей		p > 0,05
Тяжелые соматические заболевания		p > 0,05

**Распределение жалоб у больных мужчин с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой (% к числу больных мужчин, p ± m)\***

Таблица 2

Жалобы больных	Кол-во пациентов (n = 87)	
	абс.	%
Выделения из уретры	49	56,3 ± 3,7
Дискомфорт в канале	29	33,3 ± 3,8
Жжение в уретре	49	56,3 ± 3,7
Гиперемия и отечность губок уретры	28	32,2 ± 3,7
Запах в области наружных половых органов	7	8,0 ± 3,7
Гиперемия кожи головки полового члена	29	33,3 ± 3,4
Дискомфорт в области промежности	38	43,7 ± 3,3
Рези в уретре	26	29,8 ± 3,1
Зуд в уретре	22	25,3 ± 2,8
Слипание губок уретры	16	18,4 ± 2,7
Дизурия	12	13,8 ± 0,7

Примечание. \* Поливариантный признак.

со стороны органов урогенитального тракта рассматривалось как фактор, осложняющий течение негонококкового уретрита, и данные больные составили группу пациентов с осложненным течением НГУ.

Для получения озонированного физиологического раствора использовали аппарат для озонотерапии «Медозонс БМ-02» (г. Н. Новгород).

В группу исследования вошли больные с осложненным течением негонококкового уретрита — 87 пациентов, которые были рандомизированы методом случайных чисел, пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, клинической картине и составили две группы.

Первая группа — 45 (51,7%) больных в качестве терапии получала антибакте-

риальные препараты в течение 10 дней в соответствии с выделенными возбудителями и определенной к ним чувствительностью в сочетании с инстилляциями в уретру озонированного физиологического раствора по 5 мл один раз в сутки ежедневно, курс которой составлял 5 процедур. Пациенты получали патогенетическую терапию, направленную на устранение явлений конгестии в малом тазу и улучшение оттока застоявшегося секрета, а также факторов, способствующих сохранению воспалительного процесса в предстательной железе: назначались ферментные препараты и применялись физиотерапевтические методы лечения.

Вторую группу составили 42 (48,3%) пациента, которые получали только

**Результаты лечения больных негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой (% к общему числу пациентов в подгруппе,  $p \pm m$ )**

Критерии	Количество пациентов							
	1-й контроль после окончания терапии (n = 87)				2-й контроль через месяц после окончания терапии (n = 85)			
	1-я группа (n = 45)		2-я группа (n = 42)		1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 41)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Этиологическая излеченность	43	95,5 ± 3,1*	32	76,2 ± 6,6*	40	90,1 ± 4,5*	28	68,3 ± 7,3*
Клиническое выздоровление	43	95,5 ± 3,1*	34	81,0 ± 6,0*	42	95,4 ± 3,1*	31	75,6 ± 6,7*

Примечание. \* Различия статистически достоверны в группах ( $p < 0,05$ ) (число выбывших больных из исследования в 1-й группе — 1, во 2-й группе — 1).

антибактериальные препараты в течение 10 дней, в соответствии с выделенными возбудителями и определенной к ним чувствительностью, и патогенетическую терапию, направленную на устранение факторов, способствующих сохранению воспалительного процесса в предстательной железе.

### Результаты и их обсуждение

К моменту обращения пациентов в ФГБУ УрНИИДВиИ длительность заболевания составляла от 10 дней до 6 месяцев. При этом в основную группу вошел 51 больной с длительностью заболевания от 1 до 3 месяцев, что составило 58,6 ± 3,9% от общего числа пациентов с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой. Критерии включения в исследование представлены в табл. 1.

Распределение жалоб у мужчин при негонококковых уретритах, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой, представлено в табл. 2.

Наиболее распространенными жалобами у больных мужчин с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой, являлись жжение в уретре (56,3 ± 3,7%), выделения из уретры (56,3 ± 3,7%), дискомфорт в области промежности (43,7 ± 3,3), дискомфорт в мочеиспускательном канале (33,3 ± 3,8%), гиперемия и отечность губок уретры (32,2 ± 3,7%). Обращает внимание, что такие жалобы, как жжение в уретре (56,3 ± 3,7%), выделения из уретры (56,3 ± 3,8%) и дискомфорт в области промежности (43,7 ± 3,3), встречались достоверно чаще, чем гиперемия кожи головки, неприятный запах в области гениталий, рези и зуд в уретре, слипание губок уретры, дизурия ( $p < 0,05$ ).

У 55 больных (63,2 ± 3,8%) с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой, воспалительный процесс в мочеиспускательном канале протекал подостро, а у 32 пациентов (36,8 ± 3,8%) отмечалось торпидное течение.

Хронический простатит диагностировался у 87 пациентов, при этом моноинфицирование одним из возбудителей инфекционного процесса наблюдалось у 51 (58,6 ± 3,9%), а микст-инфекция — у 36 (41,4 ± 3,9%) больных.

Основными микроорганизмами условно-патогенной флоры мочевых путей являлись представители семейства *Micrococcaceae* — *Staphylococcus epidermidis* (18,4 ± 3,6%), *Staphylococcus aureus* (12,6 ± 2,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,7 ± 1,7%), и семейства *Streptococcaceae* — *Enterococcus* spp. (36,8 ± 3,6%), *Streptococcus agalactiae* (16,1 ± 2,8%), негемолитический *Streptococcus* (5,7 ± 2,4%),  $\alpha$ -гемолитический *Streptococcus* (2,3 ± 1,9%). Небольшую группу образовали факультативные грамотрицательные палочки, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные *E. coli* (19,5 ± 2,8%) и *Klebsiella* spp. (2,3 ± 0,8%). Из группы прочих возбудителей высевались *Gardnerella vaginalis* (17,2 ± 2,9%), *Corynebacterium* spp. (12,6 ± 2,5%), *Mycoplasma hominis* (5,7 ± 2,0%), *Ureaplasma urealyticum* (10,3 ± 1,8%).

В результате бактериологического обследования у 51 (58,6 ± 3,9%) больного было выявлено моноинфицирование одним из возбудителей, сочетанная инфекция с инфекционным индексом 2 установлена у 18 (20,7 ± 3,9%) пациентов, с инфекционным индексом 3 у 17 (19,5 ± 3,0%), а с инфекционным индексом 4 всего у 1 (1,1 ± 0,6%) пациента.

Этиологическую эффективность оценивали сразу после окончания лечения и через месяц после проведенной терапии на основании эрадикации со слизистой уретры обнаруживаемых до лечения условно-патогенных микроорганизмов, вызвавших воспалительный процесс в уретре. Клиническую эффективность оценивали на основании динамики субъективных жалоб и объективной клинической картины, пальпаторного и ультразвукового исследований предстательной железы, динамики показателей ее секрета и результатов мазков

из уретры. Данные первого и второго контроля терапии больных с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой, представлены в табл. 3.

Результаты клинической эффективности терапии больных негонококковым уретритом, ассоциированным с условно-патогенной микрофлорой, представлены в табл. 4.

При анализе результатов проведенного первого контроля лечения пациентов первой группы с осложненным течением негонококкового уретрита, где в качестве терапии больные получали антибактериальные препараты в течение 10 дней в сочетании с инстилляциями в уретру озонированного физиологического раствора, клиническое выздоровление и этиологическая излеченность наблюдались у 43 (95,5%) пациентов. У больных второй группы с осложненным течением заболевания, получавших только антибактериальную терапию в течение 10 дней, являющуюся базисной, эффективность была менее успешной, при этом этиологическая излеченность отмечалась у 32 (76,2%) больных, а клиническое выздоровление у 34 (81,0%) пациентов.

Анализ результатов второго контроля лечения показал, что у пациентов первой группы с осложненным течением негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенной микрофлорой, после проведенной антибактериальной и патогенетической терапии в течение 10 дней в сочетании с инстилляциями в уретру озонированного физиологического раствора нами отмечено клиническое выздоровление у 42 (95,4%) больных, а этиологическая излеченность зарегистрирована у 40 (90,1%) пациентов. У пациентов второй группы с осложненным течением заболевания, получавших только антибактериальную терапию в сочетании с патогенетической в течение 10 дней, эффективность проведенного лечения была статически значимо менее успешной ( $p < 0,05$ ). При этом этиологическая излеченность

**Результаты клинической эффективности терапии больных негонококковым уретритом, ассоциированным с условно-патогенной микрофлорой**

Показатели	Количество пациентов											
	1-я группа						2-я группа					
	До лечения (n = 45)		1-й контроль (n = 45)		2-й контроль (n = 44)		До лечения (n = 42)		1-й контроль (n = 42)		2-й контроль (n = 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Жалобы пациента</b>												
Выделения из канала	25	55,5 ± 7,4					24	57,1 ± 7,6	2	4,7 ± 3,3	3	7,3 ± 4,1
Зуд	12	26,6 ± 6,6					10	23,8 ± 6,6				
Рези	16	35,5 ± 7,1					10	23,8 ± 6,0				
Жжение в канале	21	46,6 ± 7,4					28	66,6 ± 7,3				
Чувство дискомфорта в уретре	17	37,7 ± 7,2			1	2,3 ± 2,2*	12	28,6 ± 7,0	1	2,4 ± 2,4	6	14,6 ± 5,5*
Дискомфорт в области промежности	18	40,0 ± 7,3	1	2,2 ± 2,2*	1	2,3 ± 2,2*	20	47,6 ± 7,7	6	14,3 ± 5,4*	7	17,1 ± 5,9*
Запах наружных половых органов	5	11,1 ± 4,7					2	4,7 ± 3,3				
Дизурия	5	11,1 ± 4,7					7	16,6 ± 5,7				
<b>Наличие объективной клинической картины</b>												
Гиперемия кожи головки	14	31,1 ± 6,0					15	35,7 ± 6,0	1	2,4 ± 2,4		
Гиперемия и отечность губок уретры	18	40,0 ± 7,3					10	23,8 ± 7,6	1	2,4 ± 2,4		
Налет на головке полового члена	7	15,5 ± 5,4	1	2,2 ± 2,2			9	21,4 ± 6,3			1	2,4 ± 2,4
Слипание губок уретры	9	20,0 ± 4,7					7	16,7 ± 5,1				
<b>Лабораторные данные</b>												
Микроскопия окрашенного по Граму мазка — среднее число лейкоцитов более 4–5 в поле зрения	45	100,0 ± 0,0	2	4,4 ± 3,0*	4	9,3 ± 4,4*	42	100,0 ± 0,0	10	23,8 ± 6,6*	13	31,7 ± 7,3*
Секрет предстательной железы — наличие лейкоцитов более 10 в поле зрения	45	100,0 ± 0,0	2	4,4 ± 3,0*	4	9,3 ± 4,4*	42	100,0 ± 0,0	10	23,8 ± 6,6*	13	31,7 ± 7,3*
УЗИ предстательной железы — признаки хронического простатита	45	100,0 ± 0,0	2	4,4 ± 3,0*	4	9,3 ± 4,4*	42	100,0 ± 0,0	10	23,8 ± 6,6*	13	31,7 ± 7,3*

Примечание. \* Различия статистически достоверны в группах (p<0,05)

отмечалась у 28 (68,3%) больных, а клиническое выздоровление наблюдалось у 31 (75,6%) пациента.

На основании комплексного клинко-лабораторного обследования и терапии 87 мужчин с осложненным течением негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенной микрофлорой, разработан алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенными микроорганизмами, заключающийся в комбинации применения антибактериальных препаратов и инстилляции озонированного физиологического раствора в уретру (рис.).

На первом этапе оказания специализированной медицинской помощи больным с негонококковыми уретри-

тами, ассоциированными с условно-патогенными микроорганизмами, всем мужчинам, обратившимся с жалобами со стороны органов уrogenитального тракта, проводится общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза заболевания и уточнение давности воспалительного процесса, формы течения заболевания и частоты рецидивов, а также проводятся лабораторные исследования и устанавливается клинический диагноз. Учитываются ранее перенесенные уrogenитальные инфекции, используемые диагностические методики и лекарственные препараты, а также результаты контрольных обследований. Для правильной постановки диагноза НГУ исключаются инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и исследуется материал уретры на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам.

ру с определением чувствительности к антибиотикам.

При обнаружении инфекции, передаваемой половым путем, лечение проводится согласно существующим протоколам и стандартам лечения ИППП с обязательным обследованием и лечением (по показаниям) полового партнера.

На втором этапе после установления диагноза «негонококковый уретрит, ассоциированный с условно-патогенной микрофлорой», определяется тактика лечения в зависимости от формы течения воспалительного процесса в уrogenитальном тракте.

Критериями для постановки диагноза «негонококковый уретрит, ассоциированный с условно-патогенной микрофлорой», являются:

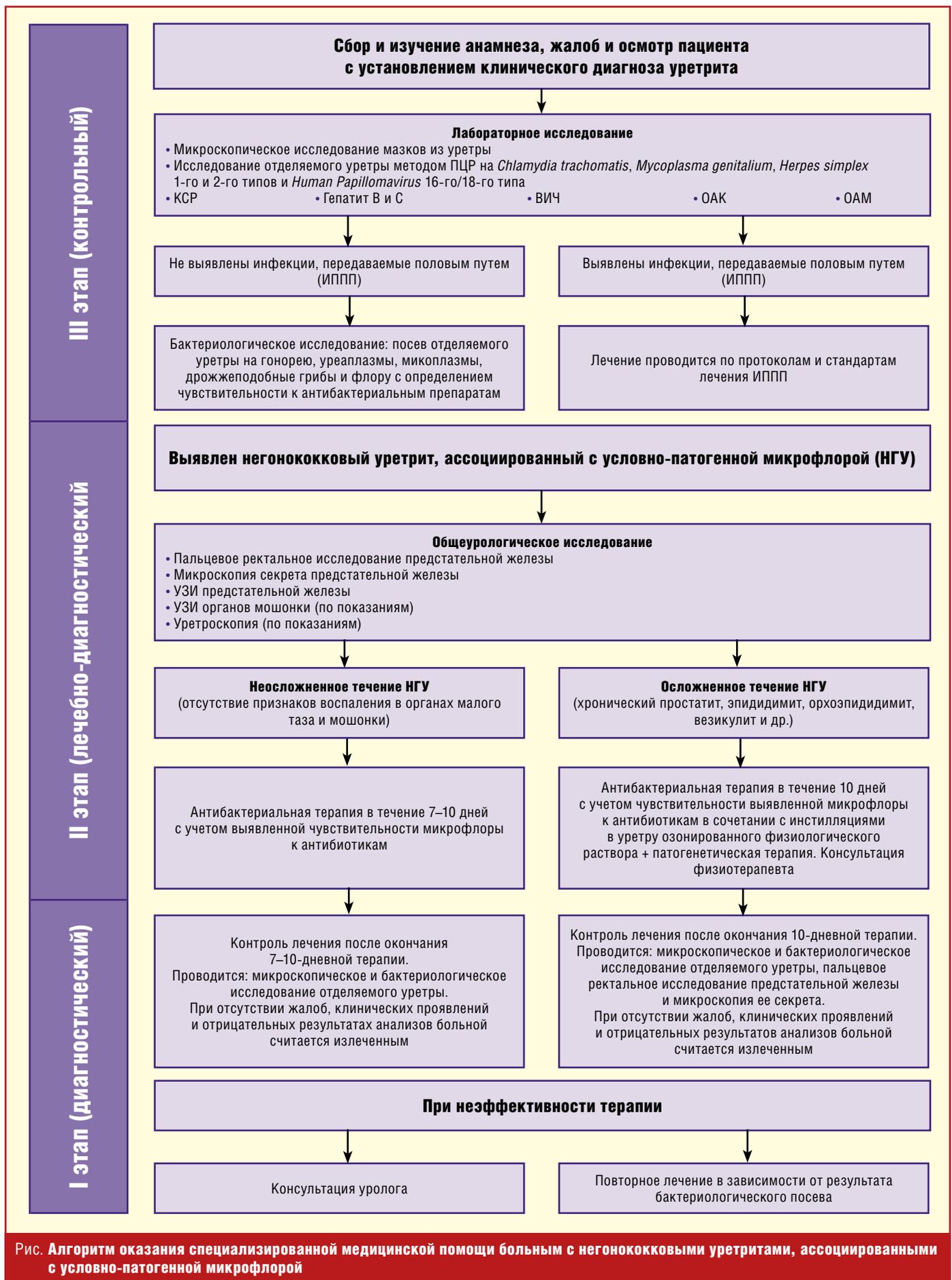


Рис. Алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой

- анамнестические данные (ранее перенесенные негонококковые уретриты, случайные половые связи, переохлаждения, злоупотребление алкоголем, хронические заболевания мочеполовой системы);
- жалобы пациента (выделения из мочеиспускательного канала, зуд, рези, жжение, чувство дискомфорта в уретре, запах в области наружных половых органов);
- наличие объективной клинической картины (выделения из канала слизистого, слизисто-гнойного или гнойного характера, гиперемия кожи головки, гиперемия и отечность губок уретры, налет на головке полового члена);
- лабораторные данные: микроскопия окрашенного по Граму мазка из мочеиспускательного канала, где количество лейкоцитов составляет более 4–5 в поле зрения; бактериологическое исследование — рост условно-патогенной микрофлоры в концентрации  $10^4$  и выше КОЕ/мл;
- отсутствие инфекций, передаваемых половым путем.

При установлении диагноза «негонококковый уретрит, ассоциированный с условно-патогенной микрофлорой», для уточнения формы течения заболевания проводится общемуринологическое обследование, целью которого является выявление воспалительного процесса других органов мочеполового тракта, включающее в себя: пальцевое ректальное исследование предстательной железы, микроскопию секрета предстательной железы, УЗИ предстательной железы и органов мошонки (по показаниям), уретроскопию (по показаниям).

Диагноз «хронический простатит» устанавливается на основании анамнеза и жалоб больного, объективных клинических данных (пальцевое исследование простаты) и результатов лабораторного исследования — микроскопии секрета предстательной железы и данных ультразвуковой диагностики предстательной железы.

При микст-инфекции этиологическим фактором воспаления считается тот микроорганизм, концентрация которого превышает  $10^4$  КОЕ/мл, и назначается антибактериальный препарат, к которому определена чувствительность данного возбудителя.

При осложненном течении негонококкового уретрита проводится комплексная терапия, включающая назначение антибактериального препарата, с учетом чувствительности выявленной микрофлоры к нему, в течение 10 дней в сочетании с инстилляциями в уретру по 5 мл

озонированного физиологического раствора один раз в сутки, ежедневно, курс терапии которой составляет 5 процедур, а также патогенетическое лечение (ферментные препараты) и физиотерапия — магнитолазеротерапия на область промежности (проводится консультация врача-физиотерапевта).

На третьем этапе после окончания терапии больным с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенной микрофлорой, проводится клинико-лабораторный мониторинг.

При осложненном течении негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенной микрофлорой, контрольные исследования проводятся после окончания 10-дневной терапии: микроскопическое и микробиологическое исследование отделяемого уретры, пальцевое ректальное исследование предстательной железы и микроскопия ее секрета. В случае отсутствия субъективных и объективных признаков воспаления в уретре, органах малого таза и/или мошонки, отрицательных (отсутствие или снижение количества условно-патогенной микрофлоры до  $10^3$  КОЕ/мл) результатов микробиологического исследования больной считается излеченным.

Критериями клинической и этиологической излеченности негонококковых уретритов, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой, являются:

- отсутствие жалоб со стороны уrogenитального тракта;
- регресс объективной клинической симптоматики;
- снижение количества лейкоцитов до 4–5 в поле зрения при микроскопии в мазках из уретры, окрашенных по Граму;
- при бактериологическом посеве отделяемого уретры отсутствие или снижение количества условно-патогенной микрофлоры до  $10^3$  КОЕ/мл.

При наличии субъективных или объективных проявлений заболевания и положительных (наличие этиологического фактора воспаления) результатов лабораторного исследования проводится повторный курс терапии с учетом результатов бактериологического посева и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Также проводится консультация уролога для определения дальнейшей тактики лечения.

Внедрение на практике разработанного алгоритма терапии осложненных форм течения негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенными микроорганизмами, у мужчин позволяет добиться при использовании антибактериальной

терапии в сочетании с инстилляциями в уретру озонированного физиологического раствора этиологической и клинической излеченности у 95,5% пациентов, что способствует снижению количества рецидивов у данной группы пациентов в 3,2 раза в отличие от пациентов, получавших только антибактериальную терапию. ■

## Литература

1. *Xhosropour C. M., Manhart L. E., Colombara D. V.* Suboptimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: a prospective cohort study // *Sex Transm Infect.* 2014, Feb; 90 (1). P. 3–7.
2. *Кунгуров Н. В., Скидан Н. И., Горбунов А. П.* Негонококковые уретриты у мужчин, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой. Екатеринбург, 2011. 104 с.
3. *Горбунов А. П., Скидан Н. И.* Клиническое течение негонококковых уретритов, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой у мужчин // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2009. № 1. С. 32–38.
4. *Лопаткин Н. А., Аполин О. И., Козлов П. С.* Клинические рекомбинации Европейской урологической ассоциации (EAU). 2007. 221 с.
5. *Рахматуллина М. Р., Фриго Н. В., Цыликowa Н. Н.* Инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2008. № 5. С. 72–82.
6. *Дмитриева М. В.* Роль условно-патогенной бактериальной флоры в развитии и течении рецидивирующих уретритов и хронических бактериальных простатитов, совершенствование этиотропной терапии: автореферат дис. к.м.н. Екатеринбург, 2007. 22 с.
7. *Кисина В. И., Ширинова Е. В., Забиров К. И.* Современные подходы к диагностике и лечению негонококковых уретритов // *Consilium medicum.* 2005. С. 26–30.
8. *Молочков В. А., Ильин И. И.* Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 273 с.
9. *Якубович А. И., Корепапов А. П.* Урогенитальный хламидиоз. Иркутск, 2006.
10. *Thomas B. J., Whitaker L., Renton A.* An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners // *Genitourin Med.* 1997. 73. P. 373–377.
11. Европейское руководство по заболеваниям, передаваемым половым путем. М., 2010.
12. *Алехина С. В., Щербатюк Т. А.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Н. Новгород: Литера, 2003. 240 с.
13. *Масленников О. В., Конторщикова К. Н.* Озонотерапия внутренних болезней. Н. Новгород, 2003. 132 с.
14. *Перетягин С. П., Бояринов Г. А., Зеленов Д. М.* Техника озонотерапии: Методические рекомендации. Н. Новгород, 1991. С. 15.
15. *Побединский Н. М., Зуев В. М., Джибладзе Т. А.* Озонотерапия в гинекологической практике. Методические рекомендации. М., 1992. 9 с.
16. *Smeliakov V. A., Borisov V. I.* Ozone therapy and tamsulosin in the treatment of cystitis // *Urologia.* 2013, Jan-Feb; 1: p. 38–40.
17. *Ne mark A. I., Kondrat'eva Iu. S.* Combined treatment of complicated chlamydial infection in males with ozone therapy // *Urologia.* 2008, May-Jun; 3: p. 31–36.

# Дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией

Н. И. Скидан, кандидат медицинских наук

Д. В. Орехов<sup>1</sup>

А. П. Горбунов, кандидат медицинских наук

Н. П. Евстигнеева, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Н. Кузнецова, кандидат медицинских наук

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

**Резюме.** Проведен анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекции урогенитального тракта среди пациентов урологического приема у 360 мужчин репродуктивного возраста. Представлены данные о клинических особенностях течения папилломавирусной инфекции в ассоциациях с условно-патогенными микроорганизмами.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, клиническая картина, условно-патогенная микрофлора.

**Abstract.** The analysis of frequency of occurrence papillomaviral infection by an infection papillomaviral infection a path at 360 men of reproductive age is carried out. The data about frequency of occurrence papillomaviral infection an infection and clinical features of its current in associations with is conditional-pathogenic microorganisms is presented.

**Keywords:** papillomaviral infection, a clinical picture, is conditional-pathogenic microflora.

В последние годы большое внимание исследователей и практикующих специалистов привлекают вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) человека, что связано с неуклонным ростом ее распространенности, высокой контагиозностью и доказанной онкогенностью [1–3]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) обуславливает многообразие поражений кожи и слизистых оболочек. Полагают, что папилломавирусная инфекция носит оппортунистический характер, и манифестация болезни происходит на фоне изменений в иммунной системе, которая становится несостоятельной в распознавании и элиминации трансформированных вирусом клеток [1, 4–6]. В то же время, несмотря на широкое распространение инфекции и большое количество посвященных ей исследований, до настоящего

времени мало изучены факторы, лежащие в основе рецидивирования ПВИ, изменений специфической и неспецифической реактивности организма [7, 8].

Доминирующим кофактором, способствующим развитию ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность. В целом рак гениталий, как и выявление ВПЧ, регистрируется чаще среди пациентов, рано начавших половую жизнь и имеющих большое количество половых партнеров [5, 9, 10]. Так, высок процент обнаружения этого вируса у сексуально активных подростков и молодых людей, не использующих барьерные методы контрацепции. Вторым важнейшим кофактором инфицирования, снижающим местный иммунитет, является наличие урогенитальных инфекций: хламидии, уреаплазмы, микоплазмы и условно-патогенная микрофлора [11].

Данные о частоте ПВИ урогенитального тракта в России недостаточно полны и основаны на статистике отдельных медицинских учреждений или врачей, занимающихся этой патологией [12].

Диагностика ПВИ представляет определенные трудности, особенно ее латентной формы, при которой, несмотря на наличие вируса папилломы человека, морфологических изменений в ткани не наблюдается [13].

Отягчающим фактором является длительная персистенция ВПЧ, на фоне которой развивается интраэпителиальная неоплазия, в 15,0–20,0% случаев приводящая к саркома in situ и инвазивному раку [2, 6, 11, 14]. Потенциальный риск озлокачествления эпителия при длительно существующей (персистирующей) папилломавирусной инфекции диктует необходимость обязательной санации при выявлении ВПЧ.

## Материалы и методы исследования

На базе ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 360 мужчин в возрасте от 21 до 46 лет (средний возраст составил  $33,2 \pm 2,2$ ), обратившихся с различными жало-

<sup>1</sup> Контактная информация: orehovd@mail.ru

Таблица 1

## Жалобы больных с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией

Жалобы больных*	Число пациентов (n = 360)	
	Абс.	%
Выделения из уретры	108	30,0
Дискомфорт в уретре	219	61,0
Жжение в уретре	155	43,0
Гиперемия и отечность губок уретры	194	54,0
Налет на головке полового члена	79	22,0
Гиперемия кожи головки полового члена	129	36,0
Наличие остроконечных кондилом	50	14,0
Дискомфорт в области промежности	65	18,0

Примечание. \* Поливариантный признак.

Таблица 2

## Удельный вес частоты встречаемости различных серотипов ВПЧ у пациентов с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией

Серотипы ВПЧ	Число пациентов (n = 86)	
	Абс.	%
16	29	33,7
18	7	8,1
31	4	4,6
33	3	3,5
35	4	4,6
45	2	2,3
Два серотипа	18	20,9
Три серотипа	15	17,4
Четыре серотипа	4	4,6

бами со стороны органов мочеполового тракта. Из всех обследованных пациентов 54,0% имели половые контакты с одной половой партнершей, 32,0% имели половые контакты с двумя и 14,0% мужчин — с тремя и более. Клиническое обследование включало осмотр наружных половых органов, ректальное пальцевое исследование предстательной железы. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование предстательной железы. Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследования служило отделяемое уретры. Исследование проводилось в нативных препаратах и при микроскопии препаратов, окрашенных метиленовым синим и по Граму.

Исследование урогенитальной микрофлоры выполнялось в соответствии с методическими указаниями по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях, утвержденными приказом Минздрава СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микро-

Таблица 3  
Частота сопутствующих урогенитальных инфекций у мужчин с ВПЧ-инфекцией\*

Возбудители	Число пациентов (n = 86)	
	Абс.	%
<i>Ch. trachomatis</i>	6	7,1
<i>U. urealyticum</i>	25	29,2
<i>M. genitalium</i>	9	10,0
Условно-патогенная микрофлора	56	65,1

Примечание. \* Поливариантный признак.

биологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию выделенных дрожжеподобных грибов проводили на среде Candiselect, для определения чувствительности к антимикотикам использовали Фунгитест Bio-RAD (Франция). Для идентификации *U. urealyticum* и *M. hominis* был применен культуральный метод исследования, с использованием набора Mycoplasma IST 2 фирмы Bio-Merieux (Франция) с подсчетом колониеобразующих единиц и определением чувствительности к антими-

кробным препаратам. Полимеразная цепная реакция использовалась для выявления *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов и *Human Papillomavirus* 16-го/18-го, 31-го/33-го, 35-го/45-го типов.

### Результаты и обсуждение

При первичном обращении основными жалобами пациентов были дискомфорт в мочеиспускательном канале (61,0%), дискомфорт в области промежности (18,0%), выделения из уретры слизистого или слизистогнойного характера (30,0%), жжение в уретре (43,0%), гиперемия и отечность губок уретры (54,0%),

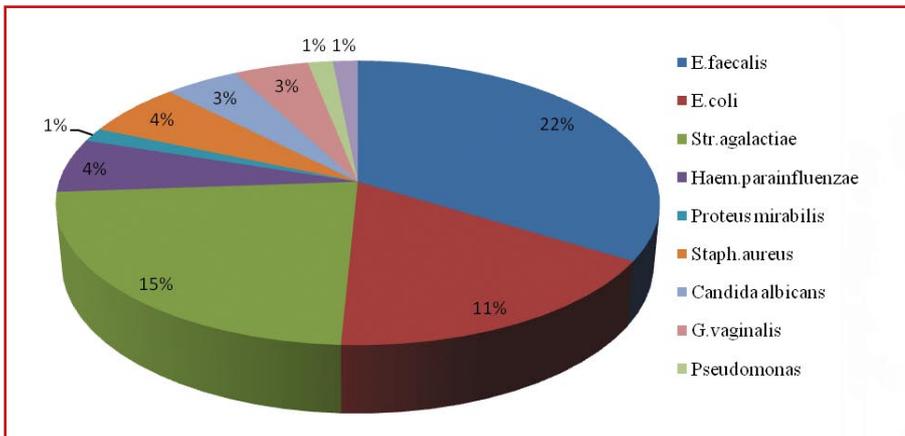


Рис. 1. Структура условно-патогенной микрофлоры у больных с вирусно-бактериальными уретритами (n = 360)

гиперемия кожи головки полового члена (36,0%), налет на головке полового члена (22,0%). Высыпания на половом члене в виде остроконечных кондилом наблюдались у 50 (14,0%) пациентов (табл. 1).

Результаты обследования пациентов на ВПЧ высокого онкогенного риска показали высокий уровень инфицированности мужчин, обратившихся на прием. ВПЧ был выявлен у 86 (24,0%) пациентов. Сравнительный анализ частоты встречаемости различных генотипов ВПЧ показал, что наиболее часто выявлялся 16-й тип ВПЧ (33,7%), 18-й тип определялся у 8,1% больных,

31-й тип — у 4,6%, 33-й тип — у 3,5%, 35-й тип — у 4,6%, 45-й тип — у 2,3%. У целого ряда пациентов было выявлено микст-инфицирование различными генотипами ВПЧ. Так, у 18 (20,9%) больных было выявлено два генотипа ВПЧ, у 15 (17,4%) пациентов — три генотипа, а у 4 (4,6%) мужчин — четыре генотипа ВПЧ (табл. 2).

Микст-инфицирование различными генотипами ВПЧ обуславливает менее благоприятный прогноз течения заболевания и устойчивость к терапии. При персистирующем течении ПВИ микст-инфицирование регистрируется чаще. Сочетание различных гено-

типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16-й/18-й тип) и потенциально канцерогенных способствует персистенции ПВИ. Генотипирование дает возможность дифференцирования персистирующей инфекции от вновь приобретенной. Микст-инфицирование различными генотипами ВПЧ снижает скорость элиминации вируса из организма при терапии и является неблагоприятным прогностическим признаком.

При проведении диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 86 пациентов было выявлено сочетание ВПЧ с другими инфекциями, передающимися половым путем. Так, у 6 (7,1%) пациентов было обнаружено наличие *Ch. trachomatis*, у 25 (29,2%) — *U. urealyticum*, у 9 (10,0%) — *M. genitalium* (табл. 3). Сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, удлиняют сроки лечения и увеличивают риск развития рецидивов. При смешанной инфекции не исключается возможность синергического действия возбудителей на развитие и течение воспалительного процесса.

При бактериологическом исследовании отделяемого уретры больных с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, наиболее часто обнару-

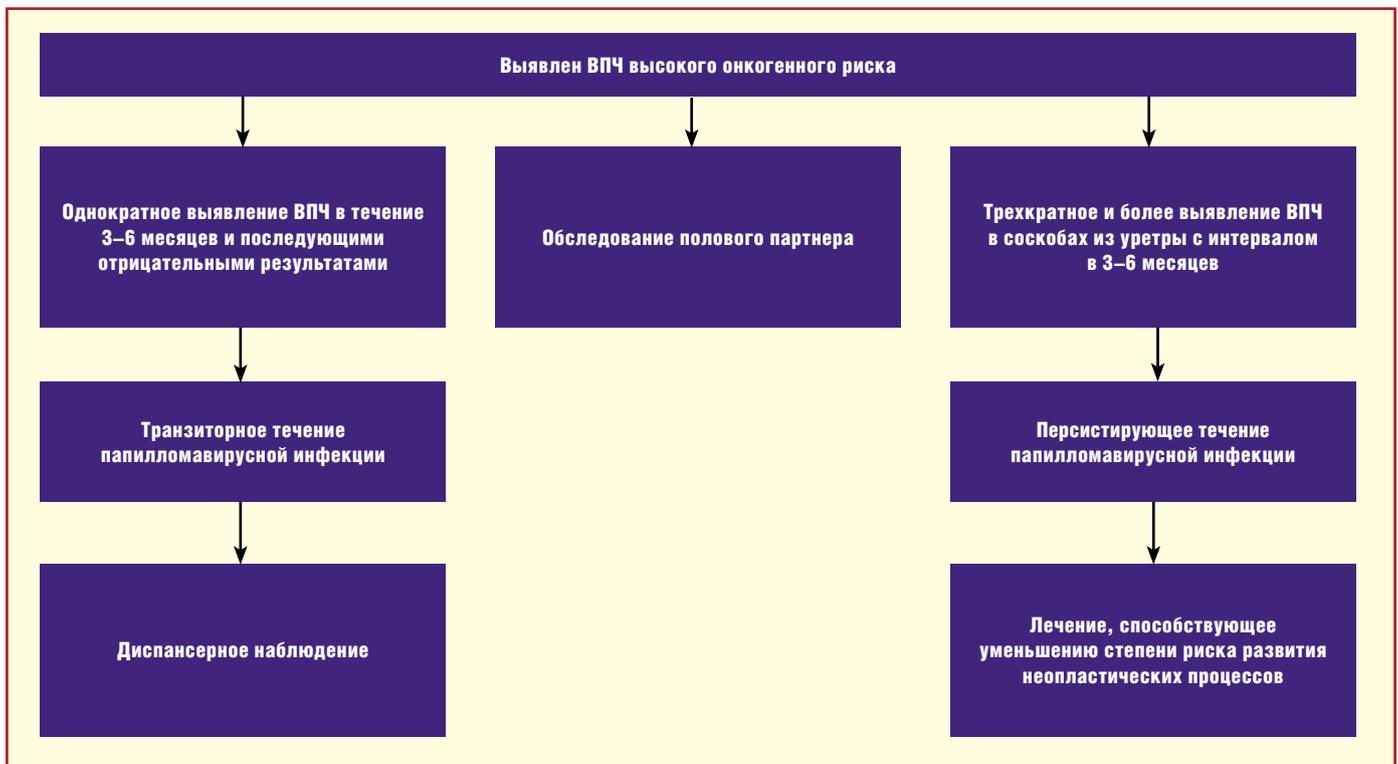


Рис. 2. Алгоритм тактики ведения пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией в зависимости от варианта течения

живался *Enterococcus faecalis* (22,0%), у 15,0% больных был выделен *Streptococcus agalactiae*, у 11,0% — *E. coli*, у 4,0% — *Staphylococcus aureus*, у 4,0% — *Haemophilus parainfluenzae*, у 3,0% — *Candida albicans*, у 3,0% — *Gardnerella vaginalis* (рис. 1).

Таким образом, с учетом обозначенной проблемы и негативной роли папилломавирусной инфекции на органы репродуктивной системы приводим дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с урогенитальной ПВИ в зависимости от варианта течения (рис. 2).

Обследование на онкогенные типы ВПЧ показано пациентам с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), нарушением микробиоценоза урогенитального тракта, остроконечными кондиломами, воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. По эпидемиологическим показаниям обследованию на онкогенные типы ВПЧ подлежат половые партнеры женщин с ИППП, в том числе вирусной этиологии, пациенты с ранним возрастом начала половой жизни, лица промискуитетного поведения.

Латентная форма ПВИ диагностируется только с помощью молекулярно-биологических методов исследования — выявление ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР при отсутствии клинических проявлений. Производится комплексное бактериологическое, бактериоскопическое, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование отделяемого уретры на *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *G. vaginalis*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Herpes simplex virus* I, II типов, *Cytomegalovirus*, определение микрофлоры урогенитального тракта с учетом количества, вида микроорганизмов и чувствительности микрофлоры к антибиотикам, выявление микст-инфицирования ИППП. При верификации сопутствующих ИППП и условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах лечение пациенту назначается в соответствии с чувствительностью к антибактериальным препаратам.

На втором этапе — определение варианта течения папилломавирусной инфекции (транзитный, персистирующий). Критериями персистирующего течения считаются случаи трехкратного и более выделения ВПЧ высокого онкогенного

риска (16-го/18-го генотипов) в соскобах из уретры методом ПЦР при взятии материала с интервалом в 3–6 месяцев. Критерии транзитного течения ПВИ: инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска эпителиальных клеток уретры в течение 3–6 месяцев, когда вирус папилломы человека выявлялся однократно, с последующими отрицательными результатами исследований.

При транзитном варианте течения папилломавирусной инфекции урогенитального тракта, при отсутствии манифестных проявлений, необходимо диспансерное наблюдение в кожно-венерологическом учреждении с периодическим обследованием на ВПЧ один раз в 3–4 месяца в течение 1,5 лет. При установлении персистирующего варианта течения урогенитальной ПВИ рекомендовано назначение противовирусной и/или иммуотропной терапии, способствующее уменьшению степени риска развития неопластических процессов. При латентном течении ПВИ необходимо наблюдение и регулярное обследование в кожно-венерологических учреждениях.

## Выводы

Таким образом, проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод о высоком уровне инфицированности мужчин репродуктивного возраста ВПЧ высокого онкогенного риска (24,0%), при этом сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, удлиняют сроки лечения и увеличивают риск развития рецидивов, так как микст-инфицирование различными генотипами ВПЧ снижает скорость элиминации вируса из организма при терапии и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Клиническими показаниями для обследования на онкогенные типы ВПЧ являются пациенты с инфекциями, передающимися половым путем, нарушением микробиоценоза урогенитального тракта, остроконечными кондиломами, воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. При транзитном варианте течения ВПЧ, при отсутствии манифестных проявлений необходимо диспансерное наблюдение в кожно-венерологических учреждениях с периодическим обследованием на ВПЧ один раз в 3–4 месяца в течение 1,5 лет. При установлении персистирующего варианта течения

урогенитальной папилломавирусной инфекции рекомендовано назначение противовирусной и/или иммуотропной терапии. ■

## Литература

1. Евстигнеева Н. П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 46 с.
2. Евстигнеева Н. П., Кузнецова Ю. Н., Герасимова Н. М. Критерии диагностики урогенитальной персистирующей папилломавирусной инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем. 2009. № 3–4. С. 25–31.
3. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Триада-X», 2003. 439 с.
4. Akgül B., Cooke J. C., Storey A. HPV-associated skin disease // J. Pathol. 2006. Vol. 208. № 2. P. 165–175.
5. Bosch F. X., Lorinez A., Munos N., Meijer C. J. L. M., Shah K. V. The causal relation between papillomavirus and cervical cancer // Journal of clinical partology. 2002. Vol. 55, 4. P. 244–265.
6. Sedlacek T. V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection // Clin. Obstet. Gynecol. 1999. V. 42, № 2. P. 206–220.
7. Bosch F. X., Lorinez A., Munos M., Meijer C. J., Shah K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J Clin Pathol. 2002. 55. P. 244–265.
8. Uschieri K., Whitley M., Cubie H. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence implications for cervical disease progression and monitoring // J Med Virol. 2004 May. 73 (1) H. P. 65–70.
9. Giuliano A. R., Tortolero-Luna G. Epidemiology of Human Papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions // Vaccine. 2008. V. 26. P. 17–27.
10. Schlecht N. F., Kulaga S., Robitaille J. et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia // JAMA. 2001; 286. P. 3106–3114.
11. Wu R., Sun S., Steinberg B. M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // Mol. Med. 2003. Vol. 9 (3–4). P. 77–84.
12. Тихонова Л. И. Обзор ситуации с ИППП // Заболевания, передаваемые половым путем. 1999. № 1. С. 15–17.
13. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. М.: Аэрографмедиа, 2001.
14. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В. и др. Папилломавирусная инфекция, клиника, диагностика, лечение. М.: Изд-во РГМУ, 2004. 43 с.

Таблица

**Возможные причины лихорадки, сопровождающей инфекционные и соматические заболевания\***

Симптомы	Причина
Лихорадка + геморрагическая сыпь	Бактериемия (менингококковая, гемофильная, стафилококковая инфекции) Геморрагические лихорадки Цитомегаловирусная инфекция (врожденная) Геморрагический васкулит Острый лейкоз Гипопластическая анемия
Лихорадка + сыпь мелкоточечная	Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом Экстраинтестинальный иерсиниоз
Лихорадка + сыпь мелкоточечная + «земляничный» язык	Скарлатина Болезнь Kawasaki
Лихорадка + пятнисто-папулезная сыпь	Корь Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Энтеровирусная экзантематозная лихорадка
Лихорадка + розеолезная или мелкая пятнисто-папулезная сыпь	Краснуха Внезапная экзантема (герпес 6-го типа)
Лихорадка + «нашлепанные» щеки + кружевная эритема	Парвовирусная инфекция B19
Лихорадка + везикулярная сыпь	Герпетическая инфекция кожи Ветряная оспа
Лихорадка + везикулярный фарингит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + афтозный стоматит	Герпетическая инфекция полости рта Гипо- и аплазия костного мозга
Лихорадка + везикулярный фарингит	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + шумное дыхание	Острый обструктивный ларингит Эпиглоттит Заглоточный абсцесс
Лихорадка + лимфоаденопатия	Токсоплазмоз Цитомегаловирусная инфекция Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Острая ВИЧ-инфекция Туляремия Туберкулез Острый лейкоз Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Саркоидоз Гистиоцитоз
Лихорадка + головная боль + очаговые и/или менингеальные симптомы	Менингит и/или энцефалит Брюшной тиф
Лихорадка + афтозный стоматит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Ящур

Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. Лихорадка в педиатрической практике // *Лечащий Врач*. 2013. № 10.

Таблица

**Основная информация о жаропонижающих препаратах для детей\***

Характеристика препарата	Парацетамол	Ибупрофен
Снижение температуры, °С	1–2	1–2
Начало действия, ч	< 1	< 1
Максимальный терапевтический эффект, ч	3–4	3–4
Продолжительность действия, ч	4–6	6–8
Разовая доза, мг/кг	10–15	5–10
Максимальная суточная доза, мг/кг	60	30
Возраст, с которого разрешен препарат, месяцы	1	3
Фармакологическое действие	Анальгезирующее Жаропонижающее	Анальгезирующее Жаропонижающее Противовоспалительное
Механизм действия	Блокирует циклооксигеназу, соответственно, уменьшает образование PGE2 в переднем гипоталамусе. В тканях при воспалении клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на циклооксигеназу, следовательно, препарат не обладает противовоспалительным действием	Блокирует циклооксигеназу не только в переднем гипоталамусе, но и в периферических тканях, что определяет дополнительное противовоспалительное действие препарата
Формы выпуска	Таблетки 200 мг Таблетки 500 мг Суспензия 2,4%	Суспензия (5 мл/100 мг) Суппозитории 60 мг (детям с 3 месяцев до 2 лет) Таблетки 200 мг (детям старше 6 лет массой тела более 20 кг)

Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. Лихорадка в педиатрической практике // *Лечащий Врач*. 2013. № 10.

Таблица

**Биопрепараты в лечении паразитозов у детей\***

Препарат (состав)	Форма выпуска	Дозировка
Нормофлорины (лакто- и бифидобактерии, метаболиты облигатной флоры, витамины, микроэлементы)	Жидкий концентрат во флаконах	Детям в возрасте от 1 до 3 лет по 7 мл 2–3 раза в день, в возрасте 3–7 лет — 7–10 мл 3 раза в день
Бифиформ (лакто- и бифидобактерии, витамины группы В)	Саше, жевательные таблетки	Детям в возрасте от 1 до 2 лет по 1 порошку 2–3 раза в день, с 2 лет — по 1–2 жевательные таблетки 2–3 раза в день

Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Л. П. Пеллепц, А. В. Акинфиев. Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей // *Лечащий Врач*. 2013. № 10.

Таблица

**Витаминно-минеральные комплексы в лечении паразитозов у детей\***

Препарат	Форма выпуска	Дозировка
АлфаВИТ детский сад (витаминно-минеральный комплекс)	Таблетки	Детям от 3 до 7 лет по 1 таблетке во время еды в течение дня в любой последовательности
АлфаВИТ школьник (витаминно-минеральный комплекс)	Таблетки	Детям старше 7 лет по 1 таблетке во время еды в течение дня в любой последовательности
Веторон (биологически активная добавка к пище)	Таблетки	Детям от 3 до 7 лет по 1 таблетке в день, детям с 7 до 14 лет по 1–2 таблетки в день
Веторон (биологически активная добавка к пище)	Водный раствор	Детям от 3 до 6 лет по 4 капли в день, детям с 7 до 14 лет по 5–6 капель в день

Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Л. П. Пеллепц, А. В. Акинфиев. Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей // *Лечащий Врач*. 2013. № 10.

Таблица

**Энтеросорбенты в лечении паразитозов у детей\***

Препарат (состав)	Форма выпуска	Дозировка
Полифепан (гидролизный лигнин)	Пакеты 10–50 г	10–50 в сут в несколько приемов
Фильтрум (гидролизный лигнин)	Таблетки 0,5 г	1–2 таблетки до 3 раз в сутки
Лактофильтрум (гидролизный лигнин и лактулоза)	Таблетки 0,5 г	Взрослым — 2–3 таблетки 3 раза в сутки, детям в возрасте 7–12 лет — 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки
Энтегнин (гидролизный лигнин)	Таблетки 0,4г	5–7 г в сутки (4–6 таблеток), при необходимости можно увеличить дозу до 20–30 г 3 раза в сутки
Энтеросгель	Пакеты геля	Детям в возрасте до 1 года — 1 ч. л. в день, в возрасте 1–7 лет — 2 ч. л. в день, 7–14 лет — 10 г 2–3 раза в день, старше 14 лет — 10–15 г 2–3 раза в день

Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина, Л. П. Пеллепц, А. В. Акинфиев. Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей // *Лечащий Врач*. 2013. № 10.

# Недостаточность питания у детей раннего возраста:

## патогенез, диагностика, диетологическая коррекция

О. Н. Комарова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

А. И. Хавкин, доктор медицинских наук, профессор

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

*Резюме.* Освещены этиология и патогенез недостаточности питания у детей раннего возраста. Особое внимание уделено вопросам диагностики и тактики диетотерапии, а также опыту применения современной смеси на основе козьего молока у пациентов с недостаточностью питания.

*Ключевые слова:* недостаточность питания, трофическая недостаточность, гипотрофия, дети первых месяцев жизни, пальмитиновая кислота в sn-2-позиции, смесь на основе козьего молока.

*Abstract.* Pathogenesis and aetiology of nutritional deficiency in children of the early age were presented. Particular attention was paid to the issues of diagnostics and dietary therapy strategy, as well as to experience of use of modern mixture based on goat's milk in patients with nutritional deficiency.

*Keywords:* nutritional deficiency, trophic deficiency, hypotrophy, children of the first months, palmitic acid in sn-2 position, mixture based on goat's milk.

Согласно современным представлениям, питание — это синхронизация взаимодействия и ассимиляции нутриентов по всей трофической цепи организма — доставка и усвоение питательных веществ клетками организма, удаление продуктов жизнедеятельности, ресинтез веществ, уравновешенность процессов (анаболизм и катаболизм) и т. д. [1, 2]. Поэтому вопросы адекватного питания как здоровых детей раннего возраста, так и детей с синдромом недостаточности питания широко обсуждаются и являются актуальными. И в настоящее время уже определены количественные и качественные составляющие рационов питания, учитывающие возраст и степень тяжести недостаточности питания.

Для нормального жизнеобеспечения ребенку необходимо ежедневно с рационом питания получать более 75 нутриентов, 45–50 из которых являются незаменимыми.

Обмен веществ в организме — это единый процесс, который поддержи-

вает равновесие, перераспределяя потоки питательных веществ, и может обеспечивать свои энергетические и пластические потребности при отсутствии поступления тех или иных нутриентов. Установлено, что углеводные цепи глюкозы могут трансформироваться в углеводные цепи всех эссенциальных аминокислот. При дефиците белка в рационе из углеводов в тканях, в результате химических реакций, могут синтезироваться аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Из белков путем глюконеогенеза могут образовываться углеводы. Ряд аминокислот может трансформироваться в жирные кислоты, а глицерин, образующийся при расщеплении жиров, в свою очередь, может превращаться в углеводы [1].

Важно отметить, что постоянный избыток или, напротив, недостаток какого-либо нутриента, особенно в рационе питания ребенка, может приводить к негативным последствиям. Например, избыток белка в рационе ведет к снижению его утилизации, накоплению аммиака и азотистых продуктов, что способствует развитию ацидоза. Недостаточное поступление в организм ребенка питательных веществ и, как правило, уменьшение

общей калорийности рациона способствует развитию или первичной трофической (алиментарной) недостаточности, или вторичной, обусловленной дисбалансом между неучтенными повышенными потребностями детского организма при болезни и поступлением питательных веществ.

Как отмечено ранее, первичная алиментарная недостаточность формируется при нарушениях качества и режима вскармливания. Неправильное вскармливание подразумевает неадекватно подобранное питание в соответствии с возрастом или индивидуальными потребностями ребенка. У детей, получающих грудное вскармливание, наиболее частой причиной недокармливания является гипогалактия у матерей [3].

Проблемы с приемом пищи нередко отмечаются у детей с нарушенным актом сосания (например, при пороках развития лицевого скелета), глотания (при синдроме мышечной слабости), обильных срыгиваниях и рвотах, критических ситуациях (при утрате сознания).

В настоящее время в клинической практике редко встречается первичная алиментарная недостаточность питания. Чаще — это вторичная недостаточность питания, обусловлен-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
komarovadoc@yandex.ru

ная повышенным расходом энергии, нарушением ассимиляции или метаболизма нутриентов вследствие тяжелых врожденных или приобретенных патологических состояний (инфекционные заболевания, наследственные или врожденные энзимопатии, эндокринные заболевания, органическая патология ЦНС и др.), травм [3].

В этой связи при трофической недостаточности питание не может быть интерпретировано как простое снабжение организма определенным набором нутриентов, так как это гораздо более сложный процесс, в котором пищеварительная система осуществляет активные взаимодействия с другими органами и системами организма.

Важно подчеркнуть, что в основе трофической недостаточности лежат нарушения белково-энергетического, водно-электролитного, витаминного гомеостаза — сложнейшего процесса взаимодействия жизненно необходимых питательных веществ с рядом гормонов, регуляторных веществ, приводящего к нарушению доставки питательных веществ к органам-мишеням и их усвоения ими [2].

Патогенез трофической недостаточности определяется постепенным нарастанием степени нарушений в обмене веществ на фоне дефицита питательного субстрата и изменениями в трофической цепи.

Первоначально истощаются запасы субстратов, несущих энергетическую функцию, — углеводов, а затем — жиров. Следующим этапом является катаболизм белка мышечной ткани. Важно отметить, что при дефиците белков плазмы внутриклеточные белки могут быстро преобразовываться в аминокислоты под влиянием внутриклеточных лизосомальных пищеварительных ферментов [1]. Исключение составляют лишь белки ядра клетки и хромосом, а также структурные белки (например, белки коллагеновых волокон и сократительные белки мышц). Аминокислоты активно используются для синтеза крайне необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на энергетические нужды. В условиях энергетического голода часть белков метаболизируется до углеводов (глюконеогенез), а часть до жирных кислот. При катаболической направленности обменных процессов энергия (глюкоза) используется преимущественно мозгом, нарушается инсулиноза-

висимый рост тканей, что является дополнительным фактором в снижении массы тела и замедлении роста ребенка.

При продолжающемся отсутствии коррекции трофической недостаточности организм приспосабливается к недостатку нутриентов и переходит на режим максимальной экономии энергии путем замедления распада белка и жира. При этом период полужизни белков увеличивается (например, период полужизни альбумина удваивается). Нарушения метаболизма белка приводят к нарушениям в функционировании иммунной системы в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся повреждением клеточных мембран. Нарушению строения и функционирования клеточных мембран способствует возникающее ухудшение ассимиляции тканями триглицеридов и, соответственно, неэстерифицированных жирных кислот, снижение концентрации фосфолипидов и холестерина в крови: развивается дефицит эссенциальных жирных кислот. Дальнейшие нарушения связаны со снижением уровня короткоживущих белков крови (транзитрина, трансферрина, церулоплазмينا и др.), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка в крови [3].

Недостаточность питания формирует дефицит не только основных нутриентов, но и многих эссенциальных веществ — витаминов, макро- и микро-нутриентов. В результате развиваются такие дефицитные состояния, как остеопения, анемия и др. [4]. При этом изменения, происходящие при трофической недостаточности во всех органах и системах организма, в том числе и в желудочно-кишечном тракте, усугубляют ситуацию. Так, возникает дистрофия и атрофия слизистой оболочки кишечника, что сопровождается нарушением внутриполостного и мембранного пищеварения, нарушается моторика желудочно-кишечного тракта, страдает местный иммунитет, возможна контаминация условно-патогенной кишечной микрофлоры из дистальных в проксимальные отделы кишечника. Все эти изменения ухудшают всасывание и усвоение пищи.

Таким образом, результатом продолжительной недостаточности питания является снижение массы тела и скорости роста, а также отставание в психомоторном развитии, задерж-

ка речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета, что в свою очередь усугубляет расстройство питания [3].

В отечественной педиатрии, говоря о трофической недостаточности у детей первого года жизни, используют термин «гипотрофия». Однако при постановке диагноза гипотрофии врачи руководствуются обычно только отклонениями в антропометрических данных ребенка (массоростовых показателях), по которым сложно оценить степень нарушений, происходящих в организме. Понятие трофической недостаточности наиболее широкое и включает обязательную оценку соматического и висцерального пула белка (определение в крови уровня короткоживущих белков, альбумина, общего белка, абсолютного числа лимфоцитов). Соматический пул белка отражает состояние мышечной массы и определяется путем измерения окружности плеча, толщины кожно-жировых складок, вычислением окружности мышц плеча [5]. Перечисленные показатели достаточно информативны для оценки состояния мышечной массы и жировых депо и позволяют диагностировать недостаточность белка или белка и энергии, а также предположить наличие дистрофических изменений внутренних органов по величине содержания жира. К сожалению, центильные таблицы по таким параметрам, как окружность плеча, толщина кожных жировых складок, разработаны лишь для детей с года жизни. Помимо соматометрических показателей для оценки состояния соматического пула белка применяется суточная экскреция креатинина с мочой (показатель отражает тощую массу). Однако, как и другие методы определения состава тела у детей раннего возраста (биоимпедансометрия, денситометрия), они не являются рутинными. Поэтому основными критериями диагностики трофической недостаточности у детей первого года являются клинические (оценка соматического состояния, кожных покровов, слизистых, тургора тканей и т. д.); среди соматометрических — массоростовые параметры; данные лабораторных исследований (клинический и биохимический анализ крови, мочи, копрограмма) и морфофункциональные критерии (ультразвуковое исследование, фиброэзофагогастродуоденоскопия и т. п.).

Дефицит массы тела (ДМТ) определяется по формуле:

$$(PMT - ФМТ)/(PMT \times 100\%),$$

где PMT — рекомендуемая масса тела, ФМТ — фактическая масса тела.

При дефиците массы тела 10–20% диагностируют легкую, 20–30% — среднетяжелую, более 30% — тяжелую недостаточность питания.

Тактика диетотерапии и метаболической терапии напрямую зависит от степени выявленных нарушений и тяжести состояния ребенка. Необходимо подбирать оптимальное питание и проводить коррекцию нарушенной трофической цепи — оптимизировать процессы пищеварения и всасывания, сохранить кишечный микробиоценоз, обеспечить должный внутриклеточный метаболизм, активировать анаболические процессы [2].

При выборе питания следует отдавать предпочтение грудному молоку, а при его недостатке или отсутствии — современным смесям, сбалансированным по составу основных пищевых веществ, макро- и микронутриентам, обогащенным нуклеотидами, полиненасыщенными жирными кислотами, пре- и пробиотиками. Так как указанные факторы питания способствуют восстановлению нарушенной трофической цепи.

Например, нуклеотиды участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, построении АТФ, положительно влияют на обмен липидов и, что очень важно в условиях недостаточности питания, — повышают уровень секреторного IgA, ускоряют созревание эпителия тонкой кишки. Показано улучшение соматометрических показателей (масса тела, рост, окружность головы) у детей с задержкой внутриутробного развития при вскармливании смесями, содержащими нуклеотиды [4].

Полиненасыщенные жирные кислоты — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, обладают противовоспалительным эффектом, позволяют уменьшить спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов, улучшить перфузию кишечника, повысить иммунную защиту [6].

Обеспечение организма нутриентами достигается как за счет активного пищеварения, так и синтеза бактериальной флорой кишечника целого ряда незаменимых регуляторных веществ. Облигатная бактериальная флора желудочно-кишечного тракта необходима для поддержания трофического гомеостаза, так как уча-

ствует в синтезе витаминов, аминокислот, регуляторных пептидов [7]. Кроме того, поступление нутриентов во внутреннюю среду организма зависит от состояния пристеночного пищеварения и возможностей их всасывания, а также оптимальной моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Поэтому важно проведение деконтаминации кишечника ребенка при наличии патогенных и условно-патогенных бактерий и поддержание индигенной нормофлоры вводимыми в состав смеси пре- и пробиотическими факторами.

При назначении диетотерапии следует учитывать количество вводимых белковых и небелковых килокалорий для того, чтобы достичь должной ассимиляции белка и активации оптимального белкового синтеза. При этом необходимо обеспечивать на 1 г вводимого азота 150 небелковых килокалорий или на 1 г вводимого белка — 30 небелковых килокалорий. Среди небелковых килокалорий соотношение углеводных и липидных килокалорий колеблется от 70:30 до 50:50 [2]. Особенно это следует учитывать при проведении парентерального питания. При отсутствии должного энергетического обеспечения организм через глюконеогенез использует циркулирующие в крови аминокислоты не для пластических целей, а в качестве источника энергии. В свою очередь, дефицит энергии усиливает белковый катаболизм. Большинство современных смесей для питания детей первого года жизни отвечают данным требованиям.

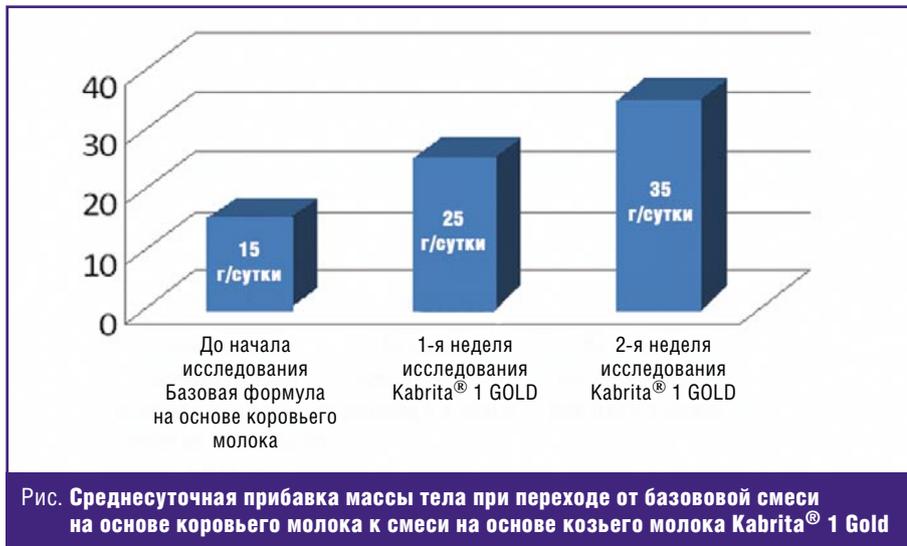
Для детей с недостаточностью питания, получающих искусственное вскармливание, важно наличие в составе смеси легкоусвояемых нутриентов, подобных грудному молоку. Так, в состав жирового компонента смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold (1, 2, 3 формулы) включен DigestX® — липидный комплекс с высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции (42%) в молекуле глицерола, аналогично грудному молоку. Дополнение смеси DigestX® способствует улучшению усвоения жира путем уменьшения экскреции жирных кислот с калом, а также уменьшению экскреции кальция с калом, что ведет к улучшению усвоения кальция. Благодаря наличию пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции, уменьшается содержание кальциевых

солей жирных кислот в кале — облегчается пищеварение и формируется мягкий стул. Эффективность и безопасность DigestX® подтверждена клинически [8, 9].

Таким образом, модификация жирового состава смеси способствует ее легкой и лучшей усвояемости, что важно для пациентов с недостаточностью питания. Состав белка смеси на основе козьего молока (Kabrita® Gold) отличен от коровьего, так как имеет низкое содержание альфа-s1-казеина и высокое — бета-казеина. Известно, что альфа-s1-казеин определяет уровень коагуляции белка, поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [10]. Смесей Kabrita® Gold являются сывороткодминирующими. Установлено, что смеси, обогащенные сывороточными белками, способствуют более оптимальному составу кишечной микрофлоры, чем казеиндоминирующие смеси, реже вызывают срыгивания и другие функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [11].

В смесях Kabrita® Gold помимо легкоусвояемого белка козьего молока и жира, дополненного DigestX®, содержатся пребиотики GOS и FOS, бифидобактерии BB-12, нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты — докозагексаеновая и арахидоновая кислоты, витамины, макро- и микронутриенты.

По данным Т.В. Белоусовой, при применении смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold (1 формула) у детей с недостаточностью питания легкой степени в постнатальном периоде и с исходной гипотрофической задержкой внутриутробного развития I степени, с наличием гастроинтестинальной дисфункции (срыгивания, метеоризм), была достигнута положительная динамика в нутритивном статусе в сравнении с показателями при использовании формул на основе сывороточных белков коровьего молока [12]. В группу исследования включен 21 ребенок первых 2–3 месяцев жизни. Пациенты изначально получали заменители грудного молока на основе сывороточных белков коровьего молока, базовые формулы. До момента назначения смеси Kabrita® Gold среднесуточные прибавки в массе тела у детей на предшествующей исследованию неделе отличались от средних значений



и составляли в среднем не более 15 г, что послужило основанием смены питания. Уже к концу первой недели приема смеси Kabrita® Gold среднесуточные прибавки у них возросли до 25 г, а к концу 2-й недели составили в среднем 35 г (рис.).

Выраженный метеоризм и срыгивания (1–2 балла) отмечались у пациентов до начала применения смеси Kabrita® Gold. Тогда как в динамике наблюдалось уменьшение степени выраженности и купирование симптомов на второй неделе использования смеси, при этом объем потребляемого продукта увеличился в среднем в 1,3 раза. Исследователь отмечает, 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. Кроме того, при опросе матерей относительно толерантности к питанию и комфортности в поведении детей были получены положительные отзывы. Таким образом, молочная смесь на основе козьего молока Kabrita® Gold, содержащая пре- и пробиотики, может быть рекомендована в качестве базового питания детей с периода новорожденности и детей раннего возраста, в том числе при умеренном дефиците питания, как продукт с хорошей переносимостью при отсутствии грудного молока у матери [12].

При среднетяжелой и тяжелой недостаточности питания требуется высококалорийная/высокобелковая диета [3]. В данной ситуации возможно использование смесей с более высоким содержанием белка, например, смесей для недоношенных и маловесных детей, а также специализи-

рованных продуктов энтерального питания для детей раннего возраста. При выявлении нарушений расщепления/всасывания пищевых ингредиентов целесообразно применение лечебных продуктов — смесей на основе высокогидролизованного молочного белка со среднецепочечными триглицеридами [4].

При назначении диетотерапии рекомендуется постепенное увеличение пищевой нагрузки с учетом толерантности ребенка к пище. При недостаточности питания легкой степени расчет питания проводится на ДМТ. Необходимо также учитывать наличие заболеваний у ребенка, при которых требуется повышение энергетической ценности рациона питания (например, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца и т. д.).

Алгоритм пошаговой коррекции недостаточности питания средней степени выглядит следующим образом: в первые 2–5 дней (период адаптации) расчет питания проводится на ФМТ, количество кормлений увеличивается на 1–2. Затем следует период репарации (5–7 дней), когда расчет питания проводится на ДМТ. При достижении ребенком ДМТ дальнейшее питание назначается в соответствии с возрастом и заболеванием. При отсутствии ДМТ рекомендуется период усиленного питания (повышение калорийности рациона до 130–145 ккал/кг/сут, белка до 4,5 г/кг/сут) на 1–2 месяца [3].

Питание ребенок получает через рот при сохранном сосательном рефлекс и глотании. В тяжелых случаях (при тяжелой недостаточности питания) доставка грудного молока/смеси осу-

ществляется через зонд и/или дополняется парентеральным питанием.

Начиная с периода репарации целесообразна заместительная ферментотерапия препаратами поджелудочной железы, коррекция железодефицитной анемии, рахита, поливитаминные комплексы и средства, положительно влияющие на обменные процессы.

Таким образом, при недостаточности питания у детей раннего возраста необходима продуманная комплексная метаболическая и диетологическая коррекция, способствующая восстановлению нарушенной трофической цепи организма и, в итоге, достижению положительного результата. ■

## Литература

1. Циганенко А. Я., Жуков В. И., Мясоедов В. В. Клиническая биохимия. М.: Триада-Х, 2002. 506 с.
2. Руководство по клиническому питанию. Под ред. Луфта В. М., Багненко С. Ф., Щербук Ю. А. СПб, 2010. 428 с.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Под ред. Баранова А. А., Тутельяна В. А. М., 2010. 68 с.
4. Клиническая диетология детского возраста. Рук-во для врачей. Под ред. Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо. М.: Медицина, 2008. 606 с.
5. Углицких А. К. Комплексная оценка пищевого статуса у детей в стационаре // Анестезиол. и реаниматол. 2005. № 2, с. 52–57.
6. Calder P. C. ω-3 fatty acid, inflammation and immunity-relevance to postsurgical and critically ill patients // Lipids. 2004; 39: 1147–1161.
7. AFSSA. Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale». Juin 2003.
8. Lopez-Lopez A. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces // Early Hum Dev. 2001. 65 Suppl: p. S83–94.
9. Kennedy K. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool bio-chemistry, stool characteristics, and bone mineralization // Am J Clin Nutr. 1999. 70 (5): p. 920–7.
10. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk. Int // Dairy Fed Buffl. 1986, № 202, p. 54–67.
11. Детское питание. Рук-во для врачей. Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. М.: ООО «Медицинское информированное агенство», 2009. 952 с.
12. Белоусова Т. В. Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока // Лечащий Врач. 2014. № 6, с. 87–88.

# Гемофагоцитарный синдром и сальмонеллезная инфекция

Е. И. Краснова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Т. И. Белоусова

С. А. Лоскутова, доктор медицинских наук, профессор

В. Г. Кузнецова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы патогенеза гемофагоцитарного синдрома (ГФС), связь с инфекциями, а также классификация и дифференциально-диагностические признаки. Представлен случай ГФС у ребенка с септикопиемической формой сальмонеллеза, описаны клинические симптомы и лабораторные данные больного.

**Ключевые слова:** дети, гемофагоцитарный синдром, сальмонеллез.

**Abstract.** The article concentrates upon the issues of hemophagocytic syndrome (HFS) pathogenesis, its connection with infections, as well as its classification and differential-diagnostic signs. A clinical case of HFS in a child with septicopyemic form of salmonellosis was presented, clinical symptoms and laboratory data of the patient were described.

**Keywords:** children, hemophagocytic syndrome, salmonellosis.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС), — тяжелое, трудно диагностируемое заболевание, клинически проявляющееся развитием синдрома полиорганной недостаточности (чаще всего печеночной и почечной) вследствие неконтролируемой активации эффекторного звена клеточного иммунитета. Происходит резкое повышение функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов (гистиоцитов), в результате чего продуцируется большое количество провоспалительных цитокинов (цитокиновый «шторм»), что приводит к чрезмерной системной воспалительной реакции и тяжелой органной дисфункции. При этом обязательно возникает гемофагоцитоз как патологическая реакция с поглощением фагоцитами форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их предшественников [1, 2].

ГФС может быть первичным (наследственным вследствие генетического дефекта функции макрофагов) и вторичным или приобретенным, ассоциированным с инфекционным заболеванием, опухолями, аутоиммунными болезнями, наследственными болезнями обмена. При классических наследственных формах ГФС дети в силу особенностей клинической манифестации нередко получают терапию в отделениях реанимации и интенсивной терапии инфекционных стационаров с такими диагнозами, как сепсис или внутриутробная генерализованная инфекция, и часто истинный диагноз устанавливается посмертно. С другой стороны, банальные инфекции вирусной или бактериальной этиологии могут осложняться развитием жизнеугрожающего ГФС, требующего ранней диагностики для своевременного начала не только этиотропной, но и иммуносупрессивной терапии для подавления чрезмерной активации иммунного ответа [1–3].

В литературе последних лет есть указания на то, что ГФС, или «вторичный лимфогистиоцитоз», нередко осложняет течение герпетической инфекции, чаще всего вызванной

вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Инфекционный мононуклеоз, как острая фаза ВЭБ-инфекции, либо хроническая ВЭБ-инфекция является лимфопролиферативным заболеванием, при котором может возникнуть чрезмерная (патологическая) активация моноцитов и тканевых макрофагов, что приведет к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 1, 6, 8 и др.). Гено- и фенотипические особенности организма приводят к доминированию либо процессов пролиферации, либо альтерации (повреждения) тканей [2, 4, 5].

Для постановки клинического диагноза ГФС необходимо наличие большинства из нижеперечисленных признаков:

- упорная фебрильная лихорадка более 7 дней, не купирующаяся на фоне антибактериальной или противовирусной терапии;
- гепатоспленомегалия с признаками функциональной недостаточности печени;
- геморрагический синдром, обусловленный как коагулопатией за счет ДВС-синдрома, так и печеночной недостаточностью;
- желтуха;
- отеки;
- лимфаденопатия;
- неврологические симптомы: рвота, отказ от еды, судороги, менингеальные знаки с повышением уровня белка и лейкоцитов в ликворе;
- панцитопения;
- гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня билирубина, лактатдегидрогеназы;
- повышение уровня ферритина в сыворотке крови;
- низкая активность натуральных киллеров (НК-клеток);
- высокое содержание провоспалительных цитокинов в крови и ЦНС, особенно уровня растворимого рецептора ИЛ-2 (CD25);
- в миелограмме полиморфная картина с активированными моноцитами/макрофагами, явления фагоцитоза клеточных элементов (эритроцитов, реже лейкоцитов и тромбоцитов).

<sup>1</sup> Контактная информация: krasnova-inf@rambler.ru

Гистологически обнаруживается диффузная макрофагально-клеточная инфильтрация органов и тканей с обязательными признаками гемофагоцитоза, особенно в зонах «физиологического дома» макрофагов — в красной пульпе селезенки, синусоидах печени, синусов лимфоузлов, в костном мозге и ЦНС. В динамике происходит истощение нормальной лимфоидной ткани [2].

Прогноз при развитии ГФС часто неблагоприятный с летальным исходом у детей преимущественно дошкольного возраста. В протоколы лечения первичного ГФС внесены глюкокортикостероиды (дексаметазон) и цитостатические препараты (этопозид, циклоспорин А) для подавления провоспалительной активности фагоцитирующих клеток с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток. Единогласного подхода к терапии ГФС, ассоциированного с инфекционным заболеванием, не существует. Этиотропной терапии недостаточно для купирования ГФС, а иммуносупрессивная терапия может оказать отрицательное влияние на динамику инфекционного процесса. Показано введение высокодозного иммуноглобулина в дозе 1–2 мг на кг массы тела в сутки на курс лечения. Плазмаферез целесообразно включать в комплекс средств патогенетической терапии для контроля за гиперцитокинемией [2, 4].

В доступной литературе мы не встретили описаний течения сальмонеллеза, осложненного развитием ГФС у детей.

Представляем клиническое наблюдение злокачественного течения у ребенка 3 лет генерализованной инфекции в виде септикопиемического варианта сальмонеллеза с наличием гнойных очагов инфекции в селезенке, брыжеечных лимфоузлах, осложненной развитием гемофагоцитарного синдрома и полиорганной недостаточностью (печеночной, энтеральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, ДВС-синдромом с множественными кровоизлияниями во внутренние органы, панцитопенией). Подобное течение сальмонеллеза является редко встречающимся в отличие от локализованных форм, мало описано как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В практике гемофагоцитарный синдром (ГФС), проявляющийся лихорадкой, полиорганной патологией с развитием недостаточности вовлеченных в процесс органов (чаще печени) и обязательным гемофагоцитозом (поглощением фагоцитами форменных элементов крови), представляет серьезную проблему.

Мальчик С., 3 года, родился 19.01.09 г., поступил в педиатрическое отделение центральной районной больницы Новосибирской области 27.08.12 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39,6 °С, общую слабость, вялость, рвоту, боли в животе, чаще в области пупка, не связанные с приемом пищи, отсутствие аппетита.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от первой беременности, роды кесаревым сечением, с массой тела 2900 г и длиной 49 см. Грудное вскармливание — до 1 мес. В роддоме привит БЦЖ, рубчик имеется. В дальнейшем прививался по календарю. На первом году жизни перенес пневмонию. На втором и третьем году — несчастные ОРЗ (до 3 раз за год), 1 раз — лакунарная ангина. В 3 года перелом левого бедра.

Из анамнеза последнего заболевания известно, что ребенок заболел остро 22.08.12 (за 5 дней до поступления в стационар). Дебют заболевания с подъема температуры до фебрильных цифр, катаральных явлений в носоглотке. Со вторых суток заболевания отмечалась повторная рвота. Мама лечила ребенка самостоятельно (цефазолин, Нурофен, Цефекон симптоматически в возрастных дозах). Обращение к педиатру 27.08.12, который обнаружил увеличение живота в объеме и его болезненность при пальпации, плотную консистенцию печени и увеличение ее размеров (выстояла из подреберья

на 8 см), а также селезенки (на 7 см). Диарейный синдром в анамнезе заболевания отсутствовал.

Госпитализирован в ЦРБ в тяжелом состоянии, температура к 6-му дню болезни (моменту госпитализации) была нормальной, но при этом выявлены признаки эндотоксикоза — вялость, анорексия, бледно-желтый цвет кожного покрова, вздутие живота, выраженная гепатоспленомегалия, признаки нарушения питания (масса тела 14 кг вместо положенных 16 кг, гипопроteinемия, гипонатриемия), признаки печеночной недостаточности (наряду с гепатомегалией непрямая гипербилирубинемия (29,3 мкмоль/л), гипопроteinемия (49 г/л), гиперферментемия (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 366 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 174 ед/л), признаки глубокой гипокоагуляции. Установлена панцитопения (лейкоциты  $2,8 \times 10^9$ /л, на следующие сутки  $0,8 \times 10^9$ /л; эритроциты —  $3,5 \times 10^{12}$ /л и  $2,8 \times 10^{12}$ /л соответственно, гемоглобин 90 и 67 г/л, тромбоциты —  $124 \times 10^9$ /л и  $91 \times 10^9$ /л). В формуле крови на фоне лимфоцитоза отмечалось резкое преобладание юных форм (палочкоядерные — 17%), что является одним из маркеров сепсиса. За 17 часов пребывания ребенка в ЦРБ стула не было. Основным диагнозом выставлена генерализованная вирусно-бактериальная инфекция, тяжелая форма. Сепсис на этапе лечения в ЦРБ был внесен в перечень предполагаемых диагнозов.

Проводимое лечение: антибактериальная терапия Тиенамом, дезинтоксикационная и гемостатическая (глюкозо-солевые растворы, Волювен, плазма, Викасол, сорбенты, пробиотики).

Через 17 часов ребенок был переведен в больницу Новосибирска (отделение реанимации и интенсивной терапии — ОРИТ). При поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловленное токсикозом, панцитопенией, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) с преобладанием недостаточности функции печени (повышение трансаминаз в 10 раз, гипокоагуляция, гипопроteinемия).

Исходно версиями клинического диагноза были вирусная инфекция (предположительно парвовирус В19) с развитием апластического криза и гемолиза, гепатита лекарственной, вирусной этиологии, осложненного печеночной недостаточностью (в рамках синдрома Рея в том числе). В плане дифференциальной диагностики — дебют апластической анемии, нейтропенической лихорадка. В отделении ОРИТ тяжесть состояния с первых часов поступления оценили как проявление септического процесса. У ребенка присутствовали клинические признаки сепсиса (высокая лихорадка в течение 5 дней в анамнезе и СПОН: церебральная с уровнем сознания «оглушение»; дыхательная с ЧДД 38–45 в 1 мин, дотацией кислорода через маску; энтеральная — вздутие, напряжение живота, единичная перистальтика, гепатоспленомегалия: печень выстояла из подреберья на 7 см, селезенка — на 6 см), а также лабораторные признаки (лейкоциты  $1,9 \times 10^9$ /л; эритроциты —  $1,2 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 67 г/л, тромбоциты —  $31 \times 10^9$ /л (лейкопения, анемия с критическим уровнем гемоглобина, тромбоцитопения), в формуле крови исчез палочкоядерный сдвиг); отмечался лимфомоноцитоз (палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 15%, лимфоциты — 68%, моноциты — 14%); выраженный провоспалительный ответ (С-реактивный белок — 120 при норме до 5 мг/л; лактатдегидрогеназа — 1858 при норме до 300 ед/л); признаки ДВС-синдрома в стадии резко выраженной гипокоагуляции (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — 62 при норме 26–35 сек, протромбиновое время — 33,8 при норме 11–15 сек, уровень фибриногена — 600 при норме 2000–4000 мг/л; антитромбин 3–15% при норме 80–120%), гипогликемия 2,0 ммоль/л, гипо-

калиемия 3,4 при норме от 3,5 до 5,5 ммоль/л, гипонатриемия 127,9 при норме 130–150 ммоль/л, гипокальциемия 1,8 при норме 2,2–2,7 ммоль/л, уровень лактата в крови — 10,6 при норме до 2 ммоль/л, что прогностически неблагоприятно. Установлена гипербилирубинемия 59,9 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции 42,6 мкмоль/л. В копрограмме от 29.08 консистенция стула — кашицеобразный, цвет зеленый, количество лейкоцитов составляло 18–24 в поле зрения, эритроцитов 2–3 в поле зрения, слизь на ++++, иофильная флора+++ (признаки энтероколита).

В слюне методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Данные УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров печени (правая доля 130 мм, левая доля 80 мм) и селезенки (98 × 43 см), утолщение стенки желчного пузыря, диффузные изменения в печени и почках, свободная жидкость в брюшной полости, правой плевральной полости.

Данные рентгеновской компьютерной томографии (КТ) головного мозга: КТ-признаков патологических изменений вещества мозга не выявлено, исключены отек мозга, кровоизлияние в мозг. Левосторонний гайморит. Маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции не обнаружены.

Через 6 часов после поступления резкое ухудшение состояния: профузное кровотечение из пищевода, желудка с развитием гемической гипоксии (падение гемоглобина до 43 г/л). По показателям гемостаза признаки глубокой гипокоагуляции (протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не определялось из-за отсутствия свертывания крови, уровень фибриногена не определялся — не формировалось сгустка). Исследование миелограммы не проводилось из-за опасности провокации нового источника кровотечения. Потребовались перевод на искусственную вентилиацию легких, назначение Викасола, Апротекса, трансфузии свежзамороженной плазмы, препарата НовоСэвэн, эритроцитарной массы после индивидуального подбора 28 и 29.08.12 г.). Кроме того, с момента поступления осуществлялась антибактериальная терапия Меронемом, противовирусная — Зовираксом, преднизолоном 45 мг в сутки (2 мг/кг/сут) внутримышечно с постепенной отменой; флуконазолом, Эссенциале Н.

В динамике состояние прогрессивно ухудшалось: появилась диффузная кровоточивость со слизистых рото- и носоглотки, проведенная тампонада не дала значимого эффекта. Стабилизировать состояние ребенка не удалось. Нарастал синдром полиорганной недостаточности: энцефалопатия вплоть до комы, интестинальная, сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная недостаточность с гипокоагуляцией, развитием ДВС-синдрома. Параклинически сохранялась глубокая гипокоагуляция, синдром цитолиза, гипопропротеинемия, панцитопения. 30.08.12 в 23.00 развилось профузное легочное кровотечение. 31.08.12 в 2.15 наступила смерть при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

**Диагноз клинический.** Основное заболевание: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция тяжелой степени.

Осложнения: синдром полиорганной недостаточности (печеночная недостаточность, энцефалопатия, гастроинтестинальная, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, ДВС-синдром, панцитопения). ДВС-синдром.

При патологоанатомическом исследовании обнаружено:

Макроскопически: кожа бледная, с желтушным оттенком, мягкие ткани пастозны. В серозных полостях умеренное количество прозрачной желтоватой жидкости. Серозные оболочки блестящие, несколько иктеричны. В просвете трахеи, бронхов жидкая кровь. Легкие темно-красного цвета, тестоватой кон-

систенции. Сердце конусовидной формы. Миокард серовато-розового цвета. Клапаны сформированы правильно, створки тонкие, полупрозрачные. В полостях небольшое количество жидкой крови. Селезенка — 70,0 г (норма 40,0 г), эластической консистенции, синюшно-вишневого цвета, на разрезе без соскоба пульпы. Лимфоузлы брыжейки, бифуркационные паратрахеальные увеличены до 0,8 см, серовато-розовые. Вилочковая железа серовато-белая, 20,0 г. Слизистая пищевода с продольной складчатостью, с рассеянными эрозиями во всех отделах. В желудке кровь и свежие сгустки, слизистая с крупными эрозиями. Слизистая кишечника гиперемирована, складчатая, кишечное содержимое с примесью крови. Печень увеличена, 600 г (норма 500), с закругленным передним краем, эластической консистенции, желтовато-коричневого цвета, с гладкой поверхностью, на разрезе полнокровна. Желчевыводящие пути проходимы. Поджелудочная железа дольчатая, серовато-белая. Почки бобовидной формы, эластической консистенции, красного цвета. На разрезе малокровны, рисунок сохранен. Надпочечники листовидной формы, корковый слой желтого цвета. Полость черепа не вскрывалась.

### Гистологическое исследование

**Кишечник.** В тонкой кишке в собственном слизистом слое полнокровие, мелкие кровоизлияния, рассеянная лимфомононуклеарная инфильтрация с примесью плазматических клеток. Дистрофические изменения клеток эпителия со слущиванием их на вершинах ворсинок. В солитарных фолликулах гиперплазия лимфоидной ткани, очаговые мононуклеарные скопления. В толстой кишке слизистая сохраняет строение, мелкие кровоизлияния в собственном слое слизистой.

**Печень.** Тотальная средне- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. В дольках очаговые лимфомононуклеарные скопления, фокальные некрозы гепатоцитов, много крупных клеток ретикуло-эндотелиальной системы, некоторые с явлениями эритрофагии. Отмечается рассеянная инфильтрация лимфоцитами и мононуклеарами порталными трактов.

**Костный мозг.** Клеточный состав представлен всеми ростками с умеренной гиперплазией и омоложением. Выявляются очаговые некрозы кроветворной ткани.

**Лимфоузлы.** Рисунок сохранен. Единичные фолликулы со светлыми центрами. В кортикальном и паракортикальном слоях микроабсцессы. В синусах множество макрофагов с наличием гемофагоцитоза (рис. 1).

**Селезенка.** Лимфоидные фолликулы без светлых центров. Отмечается пролиферация ретикулярных клеток, значительная инфильтрация мононуклеарными клетками с активным гемофагоцитозом, множественные микроабсцессы.

**Вилочковая железа.** Акцидентальная инволюция 4–5 степени: дольки уменьшены, разделены широкими тяжами фиброзной стромы, тельца Гассала расширены. В клеточном составе большое количество крупных мононуклеарных фагоцитов с признаками эритрофагии (рис. 2).

**Легкие.** Преобладают альвеолы, заполненные кровью. Встречаются очаговые параваскулярные лимфомононуклеарные скопления.

**Желудок.** В слизистой острые эрозии, очаговые кровоизлияния.

**Почки.** Структура сохранена, клубочки малокровные, дистрофия эпителия канальцев.

**Миокард.** Выраженная дистрофия кардиомиоцитов. В миокарде интерстициальная реакция в виде мелких скоплений лимфомононуклеаров.

Из ткани печени, селезенки, легкого выделена *Salmonella enteritidis*.

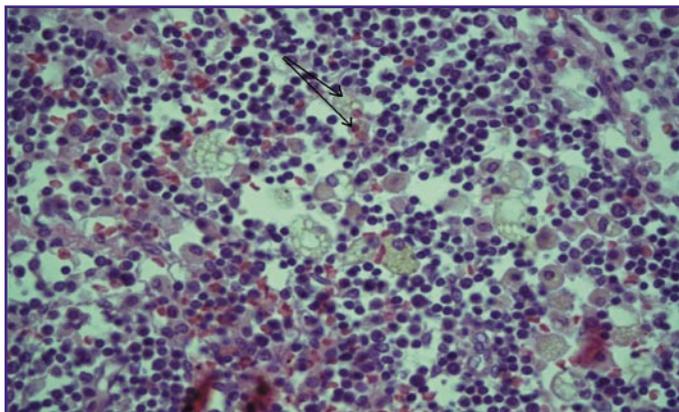


Рис. 1. Гистологическая картина лимфатического узла. Макрофаги с признаками эритрофагии. Увеличение  $\times 200$

**Патологоанатомический диагноз:** сальмонеллез (*Salmonella enteritidis*), септическая форма, гиперплазия лимфоидной ткани кишечника, лимфоузлов, селезенки, легких, микроабсцессы в брыжеечных лимфоузлах, селезенке, очаговые некрозы в костном мозге. Фоновое заболевание: иммунодефицитное состояние, пролиферация клеточных компонентов системы мононуклеарных фагоцитов с явлениями эритрофагии в лимфоузлах, вилочковой железе, печени.

**Осложнения:** ДВС-синдром: кровоизлияния в легкие, слизистую бронхов, пищевода, желудка, кишечника, острые эрозии слизистой пищевода, желудка. Выраженные дистрофические изменения внутренних органов. Респираторный дистресс-синдром: гиалиновые мембраны в легких.

**Резюме.** На основании данных анамнеза, клинического течения болезни, результатов клинико-лабораторного и патологоанатомического обследования был установлен диагноз сальмонеллеза, септикопиемического варианта с высевом из органов *Salmonellae enteritidis*, осложненного гемофагоцитарным синдромом.

Диагноз подтвержден на аутопсии обнаружением в пораженных органах (тимус, селезенка, лимфатические узлы) массивной лимфомакрофагальной инфильтрации с явлениями гемофагоцитоза и очаговыми некрозами в костном мозге.

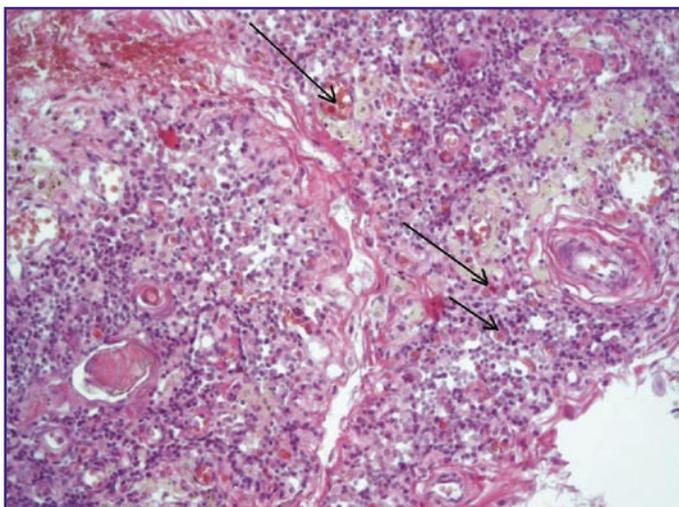


Рис. 2. Гистологическая картина вилочковой железы. Акцидентальная инволюция 4-й ст. Обилие крупных мононуклеарных фагоцитов, некоторые с признаками эритрофагоцитоза. Увеличение  $\times 160$

Имелись объективные трудности диагностики сальмонеллезной инфекции, в частности, отсутствия ее манифестации диарейным синдромом, исключительной редкостью септикопиемического варианта течения сальмонеллеза, вызванного *Salmonellae enteritidis*.

Генерализованная форма сальмонеллеза обусловлена дефектами в системе иммунитета, при ней формируется длительная бактериемия (которая бывает всегда кратковременной при локализованных гастроинтестинальных формах — гастроэнтерите и гастроэнтероколите). Интоксикационный синдром определяет эндотоксинемия, обусловленная разрушением энтеро- и цитотоксинов, продуцирующихся живыми сальмонеллами. В настоящее время отмечается особо, что септические формы сальмонеллеза характерны для ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа. Ввиду этого, больной с сальмонеллезным сепсисом всегда должен обследоваться на ВИЧ-инфекцию. Такие инфекции, как малярия, гистоплазмоз, серповидно-клеточная анемия и другие, характеризующиеся перегрузкой фагоцитов, также предрасполагают к инвазивному сальмонеллезу.

В данном случае, несомненно, следовало провести дифференциальный диагноз между вторичным и первичным ГФС, так как при обеих нозологиях пусковым механизмом заболевания может быть инфекция, а клиническое течение, лабораторные данные, морфологическая характеристика часто схожи. Основным отличием двух форм ГФС может быть персистирующий дефицит НК-клеток, который наблюдается при первичном и не выражен при вторичном ГФС. Поскольку иммунологическое обследование не проводилось, исключить наследственный характер заболевания не представлялось возможным. Сложность ведения больных с ГФС в отделениях реанимации определяется следующими положениями:

- Критерии диагностики не являются высокоспецифичными (клиника сепсиса, СПОН, синдром системного воспалительного ответа (англ. systemic inflammatory response syndrome — SIRS)). Нет четкой клинической границы между этими синдромами.
- Сепсис — более частый диагноз, не предполагающий назначения необходимой для лечения ГФС иммуносупрессивной терапии (дексаметазон, циклоспорин, этопозид, трансплантация кроветворных стволовых клеток).
- Принципиальной позицией является положение о безуспешности посиндромной и органозамещающей терапии без назначения иммуносупрессивной терапии.
- Тяжелая комбинированная патология гемостаза осложняет проведение любых инвазивных манипуляций и требует агрессивной трансфузионной поддержки на основании точного мониторинга гемостаза в реальном времени [2]. ■

## Литература

1. *Arceci R. J.* When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes // *Curr Opin Hematol.* 2008; 15 (4): 359–367.
2. *Мосчан М. А., Полтавец Н. В.* ГФС в неотложной и интенсивной терапии // *Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (2); 85–88.
3. *Охотникова Е. Н.* и соавт. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике // *Педиатрия.* 2011; 90 (4); 61–70.
4. *Мальшиенкова Н. К.* Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий Врач.* 2003. № 9. С. 32–38.
5. *Анохин В. А., Фаткуллина Г. Р., Акмурина Л. Б.* Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции // *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (1); 81–83.

# Топическая терапия при острых тонзиллофарингитах

Н. Э. Бойкова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук  
Т. И. Гаращенко, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва

**Резюме.** Рассмотрены роль различных возбудителей в развитии воспалительных заболеваний глотки и небных миндалин, а также подходы к лечению воспалительных заболеваний ротоглотки с использованием антисептиков местного действия.

**Ключевые слова:** ротоглотка, воспалительные заболевания, тонзиллит, тонзиллофарингит, лечение.

**Abstract.** Meaning of different agents in development of inflammatory diseases of pharynx and palatine tonsils was considered, as well as approaches to treatment of fauces inflammatory diseases using antiseptics with local effect.

**Keywords:** fauces, inflammatory diseases, tonsillitis, tonsillopharyngitis, treatment.

**М**икробиота слизистых оболочек, которая представлена сообществами микроорганизмов в виде биопленок, гомеостатична и играет положительную роль в обменных процессах на слизистой оболочке и защите от внешних патогенов. В организме человека специфическое преимущество такой организации микроорганизмов заключается в обеспечении гомеостаза органов, функциональность которых зависит от населяющих их микробов. Здоровый вид кожи, нормальное пищеварение и, конечно, устойчивость к внешней инфекции (состояние иммунитета) человека во многом определяется стабильностью, можно сказать, «здоровьем», его микрофлоры [2].

Макроорганизм и его микрофлора в нормальных условиях находятся в состоянии эубиоза, сложившегося в процессе эволюции. При изменении баланса участия микроорганизмов в физиологических процессах на слизистых оболочках или коже организма хозяина нарушается гомеостаз метаболических процессов, стабильность иммунной системы. Если возмущение превосходит компенсаторные ресурсы организма, происходит неконтролируемый каскад различных физиологических, биохимических и иммунных процессов с клиническими проявлениями в виде симптомокомплексов. Кишечные, кожные, кардиоваскулярные, мочеполовые и другие заболевания

причинно-следственно связаны с изменением микрофлоры местной локализации и кишечной, как депо микроорганизмов в теле человека [22].

Концепции моноэтиологичности заболеваний микробного происхождения, в свете современных исследований о делении микробов на патогенные и непатогенные, должны быть пересмотрены. Все микробы, обитающие в организме человека, одновременно пребывают в этих двух состояниях. Каждый из них при нарушении их баланса может быть причиной воспалительных процессов. Должна быть пересмотрена и концепция антибиотикотерапии. Ее фундамент — микробная моноэтиологичность и резистентность штаммов к антибиотикам в монокультуре *in vitro* — неадекватны форме существования микробного сообщества человека в норме и патологии [17].

Эти современные знания о биопленках важны и для понимания роли микрофлоры верхних дыхательных путей в здоровье организма, и принципах лечения острых респираторных вирусных заболеваний. Микрофлора глотки многочисленна и вариабельна и в норме сходна с микрофлорой пищеварительного и респираторного трактов. В ее составе у здоровых людей постоянно обнаруживают β-гемолитические и негемолитические стрептококки, микрококки, эпидермальный стафилококк, нейссерии, дифтероиды, псевдодифтерийные бактерии, вейлонеллы, бактериоиды, актиномицеты, сапрофитические трепонемы, микоплазмы. Факультативными для глотки являются: золотистый стафилококк, β-гемолитический стрептококк,

клебсиелла, пневмонии и др. энтеробактерии, кандиды, нокардии, а также гемофильная палочка [13].

Постоянные микроорганизмы относятся к комменсалам, и их спектр сформировался благодаря эволюционно сложившимся отношениям симбиоза и антагонизма между самими микроорганизмами и их взаимоотношениями с макроорганизмом. В разнообразии видов здесь доминируют бактерии. Простейшие и вирусы представлены значительно меньшим числом видов. В норме от микроорганизмов свободны кровь, ликвор, синовиальная жидкость, костный мозг, брюшная полость, плевральная полость, матка [22].

В полости рта находится больше различных видов бактерий, чем в остальных отделах желудочно-кишечного тракта, и это количество, по данным разных авторов, составляет от 160 до 300 видов. Бактерии попадают в полость рта с воздухом, водой, пищей — так называемые транзитные микроорганизмы, время пребывания которых ограничено. А постоянная (резидентная) микрофлора, образующая сложную и стабильную экосистему полости рта и глотки, — это 30 видов микроорганизмов, которые выполняют ряд функций: с одной стороны, они участвуют в переваривании пищи, оказывают большое позитивное влияние на иммунную систему, являясь мощными антагонистами патогенной флоры; с другой стороны, они служат возбудителями и главными виновниками основных стоматологических и оториноларингологических заболеваний [5].

В развитии воспалительных заболеваний глотки и небных миндалин веду-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
natella66@yandex.ru

шую роль занимают микроорганизмы, вегетирующие на слизистых ротовой полости и глотки. Следует отметить их разнообразие, среди которого аэробные, а также факультативные и облигатные анаэробные микроорганизмы, представленные грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами. Значение микроорганизмов в возникновении воспалительных заболеваний тонзилло-фарингеальной зоны очень велико. Ключевыми факторами в развитии гнойного воспаления являются нарушение симбиоза между макро- и микроорганизмами, приобретение патогенных свойств микроорганизмами. Увеличение критического числа микробных тел, возрастание их инвазивности, выработка экзо- и эндоферментов, продуктов метаболизма способствуют формированию патологического очага и его распространению [1, 6].

Важно то, что это разнообразие микроорганизмов представляет собой оптимальные возможности для передачи детерминант резистентности, а в качестве резервуара будет в этом случае выступать нормальная микрофлора человека. Использование как системных, так и топических антибиотиков в случаях, когда они не показаны, вносит значительный вклад в этот процесс и способствует распространению в популяции микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам [6, 9].

Инфекционные заболевания глотки — тонзиллиты и тонзиллофарингиты — большая группа заболеваний, различных по этиологиям, клиническим проявлениям, а также морфологическим и патоморфологическим признакам. Объединяющим фактором здесь служат микроорганизмы [2, 10].

При анализе мазки из глотки выявляют: непатогенные нейссерии — *Neisseria* spp. (кроме *N. meningitidis*); дифтероиды; зеленящие стрептококки — *Streptococcus* gr. *viridans*; стафилококк эпидермальный — *S. epidermidis*; *Corynebacterium* spp. (кроме *C. diphtheriae*); *Candida* spp.; *Haemophilus* spp.; *Actinomyces* spp. и ряд других микроорганизмов. К наиболее часто выявляемым условно-патогенным и патогенным микроорганизмам относят — *Streptococcus pyogenes*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; грибы рода кандиды; грамотрицательные энтеробактерии.

Имеется прямая взаимосвязь между состоянием иммунной системы и активацией непатогенной флоры и/или оппортунистической микрофлоры

полости рта (oportonus — удобный). Оппортунистические микроорганизмы активируются в условиях, удобных для них, — это иммунодефицитные состояния. Когда местные или системные механизмы нарушены, развивается оральная кандидоз, обусловленный дрожжеподобными грибами, присутствующими во рту у здоровых людей.

Самую большую группу постоянно обитающих в полости рта бактерий представляют кокки — 85–90% от всех видов. Они обладают значительной биохимической активностью, разлагают углеводы, расщепляют белки с образованием сероводорода.

Стрептококки являются основными обитателями полости рта: *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*. Большинство из них — факультативные анаэробы, но встречаются и облигатные анаэробы (пептококки). Кислоты, продуцируемые стрептококками, подавляют рост некоторых гнилостных микроорганизмов, попадающих в полость рта из внешней среды. В зубном налете и на деснах здоровых людей присутствуют также стафилококки — *St. epidermidis*, иногда *St. aureus* [2].

Верхние отделы дыхательных путей несут особенно высокую микробную нагрузку, так как они анатомически приспособлены для осаждения бактерий из вдыхаемого воздуха. Помимо обычных негемолитических и зеленящих стрептококков, непатогенных нейссерий, стафилококков и энтеробактерий, в носоглотке можно обнаружить менингококки, пиогенные стрептококки, пневмококки и бордетеллы. Следует отметить, что указанные отделы у новорожденных обычно стерильны и колонизируются в течение 2–3 сут. По мере совершенствования защитных механизмов вероятность носительства патогенных бактерий снижается, и их сравнительно редко выделяют уже у подростков. На состав микробных сообществ различных полостей организма влияют самые разнообразные факторы: чистота вдыхаемого воздуха, наличие пыли, химических и бактериальных загрязнений. Однако наибольшее воздействие оказывают заболевания, патогенез которых включает изменения физико-химических свойств эпителиальных поверхностей и прием антимикробных препаратов.

Стрептококки группы А (*Str. pyogenes*) — обычно вызывают фарингит, инфекцию кожи и мягких тканей, реже пневмонию и послеродовую сепсис, постинфекционные осложнения ревматизма и острый гломерулонефрит (ОГН). Они имеют много вирулент-

ных факторов, включая антифагоцитарный М-протеин и тонкую капсулу из гиалуроновой кислоты, а также группу внеклеточных токсинов и ферментов, в том числе пирогенный токсин, стрептолизин, стрептокиназу и ДНКазы.

Тонзиллофарингит — рутинная инфекция среди взрослых и детей старше 3 лет, она дает 20–40% всех случаев острых фарингитов, передается от человека к человеку респираторным путем, а в ряде случаев и с пищей. Инкубационный период составляет в среднем 14 сут, после чего появляются боль в горле, лихорадка, озноб, плохое самочувствие, иногда тошнота, рвота и боль в животе. Симптомы весьма разнообразны, варьируя от минимальных до ярко выраженных с увеличением миндалин, гнойный налет отмечается на миндалинах и задней стенке глотки, шейные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Обычно неосложненный стафилококковый фарингит длится 3–5 дней. Гнойные осложнения, нечастые из-за широкого применения антибиотиков, включают острый средний отит, синусит, перитонзиллярный или заглоточный абсцесс, менингит, воспаление легких, бактериемию, эндокардит [1, 2, 10].

В этиологии острого тонзиллофарингита участвуют как вирусы (риновирусы, ротавирусы, вирусы парагриппа, вирусы Коксаки), так и бактерии (стрептококки групп А, С, G, стафилококки, нейссерии, коринебактерии, спирохеты, листерии). Среди возбудителей бактериальной природы наибольшее значение принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), встречающемуся в 5–30% случаев острого тонзиллофарингита и обострения хронического тонзиллофарингита [12, 13].

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является БГСА. Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского—Плаута—Венсана), крайне редко — микоплазмы и хламидии [32]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра выделяют стрептококковый фарингит (J02.0), стрептококковый тонзиллит (J03.0). В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит». В России используется термин «стрептококковый тонзиллит», под которым

Таблица 1

Основные возбудители острого тонзиллофарингита	
Микроорганизм	Заболевание
<b>Бактерии</b>	
Стрептококки группы А	Фарингит, тонзиллит, ревматизм
Стрептококки группы С и G	Фарингит, тонзиллит, скарлатиноподобная сыпь
Анаэробы/спирохеты	Ангина Симановского–Венсана
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Фарингит, тонзиллит
<i>Neisseria meningitidis</i>	Фарингит, эпиглотит, назофарингит
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Фарингит, скарлатиноподобная сыпь
<i>Salmonella typhi</i>	Катаральный тонзиллофарингит, язвенная ангина Дюге
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Фарингит, энтероколит
<i>Yersinia pestis</i>	Чума, ангинозно-бубонная форма
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия (орофарингеальная форма)
<i>Listerella monocytogenes</i>	Катарально-пленчатый тонзиллит, мононуклеарная реакция, сепсис
<b>Вирусы</b>	
Риновирус	Острое респираторное заболевание (ОРЗ)
Ротавирус	ОРЗ, энтерит, катаральная ангина
Коронавирус	ОРЗ
Пикорнавирус (ящур)	Герпетическая ангина, афтозный стоматит
Аденовирус	Лихорадка с фарингоконъюнктивитом, ОРЗ
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов	Фарингит, гингивостоматит
Вирус парагриппа	ОРЗ, круп
Вирус Коксаки А9, В1-5	Герпетическая ангина, экзантема кистей, стоп и полости рта
Вирусы ЕСНО (различные типы)	Везикулярный фарингит, тонзиллит
Вирус Эпштейна–Барр	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусный мононуклеоз
ВИЧ	Первичная ВИЧ-инфекция
Вирус гриппа А и В	Грипп
Энтеровирусы 71	Тонзиллофарингит везикулярно-язвенный
<b>Микоплазмы</b>	
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	Пневмония, бронхит, фарингит
<b>Хламидии</b>	
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	ОРЗ, пневмония
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Пневмония, фарингит
<b>Грибы</b>	
<i>Candida albicans</i>	Гранулезный фарингит, язвенно-пленчатая ангина с гиперплазией лимфоидной ткани

понимается тонзиллит (ангина) или фарингит, вызванный БГСА.

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и, реже, бессимптомные носители. Инкубационный период при остром БГСА-тонзиллите составляет от нескольких часов до 2–4 дней. Хотя острый тонзиллит считается инфекционным заболеванием, стрептококковую ангину можно рассматривать как обострение хронического тонзиллита.

Золотым стандартом определения БГСА в полости рта, а значит, для назначения антибактериальной терапии, является Стрептатест. Чувствительность данного теста составляет по данным многоцентровых клинических исследований [19] 97,3%, а специфичность

95,3%. Современные тестовые системы позволяют получать результат через 15–20 минут с высокой специфичностью (95–100%), но меньшей, чем при культуральном исследовании, чувствительностью (60–95%). Экспресс-методы дополняют, но не заменяют культуральный метод. Кроме того, только при выделении возбудителя можно определить его чувствительность к антибиотикам [2, 19].

В России проблема нерационального использования антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей осложняется и возможностью их безрецептурного приобретения пациентами и использования для самолечения. Польза от применения антибиотиков при фарингите весьма незначительна. Согласно результатам метаанализа, у 90% больных симптомы

исчезают в течение недели независимо от приема антибиотиков. Антибиотики могут сокращать продолжительность симптомов менее чем на сутки. Более того, вероятность повторного обращения в медицинское учреждение по поводу фарингита у лиц, получавших антибиотики, выше, чем у пациентов, не принимавших их. При этом следует помнить, что антибактериальные препараты являются потенциально токсичной фармакологической группой и обуславливают до 25–30% всех побочных эффектов лекарственных средств [4, 7, 9, 11].

Согласно данным исследователей, системная антибактериальная терапия показана только при подтвержденной бактериальной этиологии фарингита. Согласно международным рекомендациям (Mac Isaac, 1994) [20], клинические критерии бактериальной этиологии фарингита следующие: воспаление миндалин, увеличение шейных лимфатических узлов, лихорадка и отсутствие кашля. Если у пациента присутствуют все 4 критерия, то антибактериальная терапия может назначаться эмпирически. Наличие двух или трех из перечисленных критериев + положительный тест на стрептококк группы А являются показанием к назначению антибиотиков. Пациентам, у которых отмечен один из указанных критериев или не было ни одного, не требуются постановка теста на стрептококковый антиген и проведение антибактериальной терапии.

Известно, что примерно 70% фарингитов вызываются вирусами, среди которых отмечают риновирусы, коронавирусы, среди бактериальных возбудителей острого фарингита ведущая роль принадлежит БГСА: 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых, относительно редко (< 5%) могут вызывать стрептококки групп С и G [10, 14]. У детей моложе 15 лет вероятность ангины стрептококковой этиологии особенно высока. Бактериальная флора задней стенки глотки представлена ассоциациями микроорганизмов [2, 4, 6]. Важно помнить, что острый фарингит может быть первым проявлением таких инфекционных заболеваний, как корь, скарлатина, коревая краснуха.

Лечение острых фарингитов складывается из этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

В качестве этиотропной применяют группу местных и системных антибиотиков, а также антисептиков.

В качестве патогенетической терапии используются в основном противовоспалительные препараты.

Таблица 2

**Клинические признаки, связанные с фарингитом, в соответствии с предполагаемым возбудителем бактериальной или вирусной природы**

Клинические проявления	Предполагаемые возбудители
Слабые боли в горле	Риновирус, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Сильные боли в горле	Аденовирус, вирус гриппа, вирус простого герпеса, вирус Коксаки А, стрептококки
Высокая лихорадка (> 39,4 °С)	Стрептококки
Конъюнктивит	Аденовирус
Кашель, насморк, легкая эритема	Вирус гриппа
Пузырьки и язвы на слизистой губ, стоматит	Вирус простого герпеса
Маленькие пузырьки на задней стенке глотки	Вирус Коксаки А (герпетическая ангина)
Сопутствующие утомление, недомогание, головная боль, лимфаденопатия	Вирус Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз)
Сопутствующие пятнисто-папулезная сыпь на туловище, миалгия, сонливость	ВИЧ (первичная инфекция)

Основные направления терапии острых фарингитов:

- ликвидация возбудителя заболевания;
- ликвидация явлений воспаления;
- устранение болевого синдрома;
- устранение явлений дисфагии;
- устранение явлений першения, раздражения глотки, сухого кашля.

Сложность ситуации с терапией острых фарингитов заключается в том, что до сих пор отсутствуют стандарты лечения данной патологии, четко регламентирующие назначение того или иного препарата, той или иной схемы лечения. Основная группа лекарственных средств, выпускаемых для лечения острых фарингитов, относится к группе безрецептурного отпуска и применяется пациентами самостоятельно, без согласования с врачом. Врачу также бывает трудно ориентироваться в безбрежном море препаратов для купирования боли в горле.

Таким образом, наиболее рациональным является использование топического препарата, который обладает антисептическими и анальгетическими свойствами. Высоким комплаенсом будет обладать также средство, которое возможно использовать в различных формах выпуска, чтобы пациент мог самостоятельно подобрать наиболее удобный для него способ введения препарата, а не искать другое средство с удобным ему видом введения, но не рекомендованным специалистом. Такими качествами наряду с высокой безопасностью обладает препарат ТераФлю ЛАР.

Активными его компонентами являются: бензоксония хлорид (N-бензил N-додецил N, N-ди (2-гидроксиэтил) аммония хлорид) и лидокаина гидрохлорид. ТераФлю ЛАР отвечает требованиям, предъявляемым к топическим препаратам для лечения острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, и обладает следующими свойствами:

1. Широкий спектр антимикробного действия, эффективно сочетающий антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность.
2. Низкая скорость абсорбции со слизистой оболочки полости рта и глотки.
3. Отсутствие токсического эффекта.
4. Низкая аллергенность.
5. Отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта и желудочно-кишечного тракта [8, 11].

Один из основных компонентов препарата ТераФлю ЛАР — бензоксония хлорид практически не абсорбируется:

в крови активное вещество не определяется, в тканях организма его накопление не обнаружено; лишь около 1% дозы бензоксония хлорида выводится с мочой. Катионная структура бензоксония хлорида обеспечивает его мембранотропную активность, благодаря которой происходит активное антибактериальное воздействие на широкий спектр патогенных аэробных грамположительных микробов и на грамотрицательные микроорганизмы (в меньшей степени). С учетом цитопатического воздействия вирусов на слизистые оболочки и их роли в развитии острых тонзиллофарингитов важным является его антимикотическая и противовирусная активность, в том числе к мембранным вирусам гриппа, парагриппа и герпеса [11].

Второй активный компонент препарата, лидокаин, абсорбируется через слизистую оболочку полости рта и метаболизируется при «первом прохождении» через печень. Метаболиты лидокаина выводятся вместе с мочой, менее 10% активного вещества выводится в неизменном виде. Лидокаин, как локальный анестетик, устраняет или уменьшает боль в глотке при глотании, а также болевые и неприятные ощущения в глотке и полости рта. Препарат ТераФлю ЛАР имеет две формы выпуска: таблетки для медленного рассасывания и спрей для местного применения — распыления в ротоглотку и полости рта. Спрей содержит активные компоненты: бензоксония хлорид 2 мг, лидокаина гидрохлорид 1,5 мг, вспомогательные вещества, в том числе масло мяты перечной. В таблетках содержится: бензоксония хлорид 1 мг, лидокаина гидрохлорид 1 мг, вспомогательные вещества, в том числе апельсиновый ароматизатор. Препарат ТераФлю ЛАР благодаря двойной формуле оказывает мощное двойное действие, объединяю-

щее антисептический и анестезирующий эффект.

Важным дополнением к активным действующим веществам является рациональный выбор вспомогательных компонентов. Входящая в состав спрея мята перечная — многолетнее травянистое растение семейства губоцветных, богатое эфирным маслом, основным компонентом которого является ментол. Она оказывает местное обезболивающее, спазмолитическое и антисептическое действие, обладает характерным освежающим вкусом и ароматом. Содержащиеся в препарате вспомогательные компоненты улучшают его вкус и запах. Дезодорирующий эффект таблеток для рассасывания обеспечивает апельсиновый ароматизатор. Топический препарат ТераФлю ЛАР назначают при фарингите, катаральной ангине, стоматите, гингивите, в том числе, что немаловажно, — в педиатрической практике. Дозировка для взрослых 1 таблетка для рассасывания каждые 2–3 часа (не более 10 таблеток в сутки) или в виде спрея по 4 распыления (приблизительно 0,5 мл) 3–6 раз в сутки. При выраженных симптомах заболевания возможно применение по 1 таблетке каждые 1–2 часа. Детям в возрасте 4 лет и старше назначают по 1 таблетке для рассасывания каждые 2–3 часа (не более 6 таблеток в сутки) или в виде спрея по 2–3 распыления 3–6 раз в сутки. Необходимая длительность курса лечения, как правило, не превышает 5 дней. Препарат хорошо переносится, побочные явления регистрируются крайне редко. Возможно кратковременное местное раздражение, кожные аллергические реакции. При длительном постоянном применении (свыше двух недель) вероятно появление обратимой коричневой окраски языка и зубов.

Противопоказания у препарата следующие: первый триместр беременности, период лактации и грудного вскармливания, повышенная чувствительность к лидокаину или аммиачным соединениям. Назначать препарат во втором и третьем триместрах беременности не рекомендуется. Во время применения препарата не следует употреблять алкоголь.

Важным является тот факт, что препарат не содержит сахара, поэтому может быть рекомендован пациентам, страдающим сахарным диабетом.

ТераФлю ЛАР также рекомендуется в составе комплексной терапии бактериальных ангин. Препарат также оказывает помощь в лечении болей в горле, не связанных с острой воспалительной патологией глотки и гортани, за счет выраженного обезболивающего действия.

ТераФлю ЛАР разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Высокая эффективность и безопасность препарата наглядно продемонстрированы клиническими испытаниями — наблюдениями, проведенными в ряде европейских стран (Италия, Греция, Швейцария, Австрия). В качестве типичных примеров можно привести результаты трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, имевших целью изучение клинической эффективности и переносимости сочетанного применения двух активных компонентов — бензоксония хлорид и лидокаина гидрохлорид, в которых приняли участие свыше 200 взрослых пациентов [16, 18]. У всех пациентов был диагностирован острый тонзиллофарингит. Лечебный курс включал местное использование бензоксония хлорида и лидокаина гидрохлорида 6 раз в сутки в течение 4–10 дней. Критериями клинической эффективности лечения служили фарингоскопическая картина и субъективные ощущения пациента (в первую очередь спонтанная боль в горле и боль при глотании). Согласно полученным авторами результатам положительная динамика зарегистрирована в 85% случаев, в том числе выраженная положительная динамика — в 68–77% случаев, при хорошей переносимости назначенного лечения подавляющим большинством больных [21].

Баланс бактериальной флоры в полости рта не нарушается даже при длительном использовании ТераФлю ЛАР (до 3 нед), поэтому он может рассматриваться как эффективный компонент лечения заболеваний, вызванных бак-

териальной, вирусной или грибковой флорой ротоглотки.

Таким образом, острые тонзиллофарингиты в 70% случаев вызываются вирусами, среди которых отмечаются риновирусы, коронавирусы, среди бактериальных возбудителей острого фарингита ведущая роль принадлежит БГСА: 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% случаев у взрослых. Диагностика острых тонзиллофарингитов должна основываться на скрининговых методиках, прежде всего, выявлении антигена к БСГА — система Стрептатест (необходимость своевременного назначения системной антибактериальной терапии).

Для того чтобы сократить сроки и уменьшить тяжесть течения острых инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, необходима четкая клиническая диагностика и адекватная фармакотерапия. Правильно подобранная и своевременно проведенная фармакотерапия обеспечивает завершенность патологического процесса, сохранность функции защитных факторов слизистой оболочки глотки, активность лимфаденоидного глоточного кольца Пирогова–Вальдейера — важного фактора локального и системного иммунитета.

Комплексный антисептический и анестезирующий препарат местного действия с антимикробным, противовирусным и противогрибковым действием ТераФлю ЛАР эффективен в лечении воспалительных заболеваний ротоглотки. Широкое внедрение этого препарата в медицинскую практику позволит снизить необоснованное применение антибиотиков и связанный с этим риск возникновения и распространения в популяции резистентных штаммов микроорганизмов. ■

*Публикуется при поддержке  
ООО «Новартис Консьюмер Хелс»*

#### **Литература**

1. Бойкова Н. Э. Острые воспалительные заболевания глотки и гортани // *Consilium medicum*. 2000. Т. 2. № 8. С. 332–337.
2. Гаращенко Т. И., Бойкова Н. Э. Острые тонзиллофарингиты и вопросы выбора стартовой терапии // *РМЖ*. 2013. № 29. С. 1468–1475.
3. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей в амбулаторной практике // *Лечащий Врач*. 2003. № 8. С. 34–37.
4. Егорова О. А. Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей // *Фарматека*. 2006. № 5, с. 107–109.
5. Извин А. И., Катаева Л. В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей

6. Козлов П. С. Клиническая микробиология // *Антимикробная химиотерапия*. 2006. Т. 8 (1). С. 33–47.
7. Лучшева Ю. В., Изотова Г. Н. Местная терапия при фарингите // *РМЖ*. 2011. Т. 19, № 6 (400). С. 420–426.
8. Морозова С. В., Митюк А. М. Принципы дифференциальной диагностики и топической терапии острых воспалительных заболеваний глотки // *РМЖ*. 2011. № 8. С. 525–530.
9. Овчинников Ю. М., Левин А. М., Фитилев С. Б. Местная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных заболеваний // *Лечащий Врач*. 2000. № 4. С. 2–5.
10. Пискунов Г. З., Анготоева И. Б. Острый тонзиллофарингит // *Лечащий Врач*. 2007. № 2. С. 37–41.
11. Старостина С. В. Боль в горле: эффективность топической терапии // *РМЖ*, 2014. № 9. С. 666–670.
12. Субботина М. В. Боль в горле: возможные причины, диагностика и лечение // *Лечащий Врач*. 2010. № 9. С. 25–30.
13. Шпынев К. В., Кречиков В. А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // *КМАХ*. 2007, т. 9 (1), с. 20–33.
14. Alan L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis // *Pediatrics*. 1996: 949–954.
15. Cohen A. D., Reuvni H., Goldstein N., Alkan M. Overuse of antibiotics with upper respiratory tract infections in a primary care clinic // *Harefuah*. 2001. Sep. Vol. 140 (9). P. 810–812, 896.
16. De Haller R., Grosgrin P. Study in sore throat patients comparing the efficacy of gel-solets containing ZY 15021 to gelsollets containing placebo. Report, Cantonal Hospital, University of Geneva, Switzerland. 17.12.1985.
17. Floyd E. Dewhirst, Tuste Chen, Jacques Izard et al. The Human Oral Microbiome // *Journ. Bacteriol*. 2010, Vol. 192. № 19. P. 5002–5017.
18. Kienzler J. L., Tixier C., Donazzolo Y., Magnette J. Open multicentre accept-ability trial of Orofara CL Gelsolet taken in sore throat outpatients. Report, N° Zy 17789 A-GES-01–98, Novartis Consumer Health, Nyon, Switzerland, 2000.
19. Lasseter G. M., McNulty C. A., Richard Hobbs F. D. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections // *Fam Pract*. 2009; 26 (6): 437–444.
20. McIsaac W. J., Kellner J. D., Aufricht P., Vanjaka A., Low D. E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // *JAMA*. 2004. Apr. 7. Vol. 291 (13). P. 1587–1595.
21. Serafini I. Clinical study of ZY 15021. Report, Hospital of Vittorio Veneto, Italy. 23.01.1986.
22. Chen T., Yu W. H., Izard J. et al. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information // *Database*. 2010, Article ID baq13, doi:10/database/baq013.

# ТераФлю®

## Экспертное решение от боли в горле

**ЛАР** Спрей и таблетки для рассасывания

### Бензоксоний/цетилпиридиний

Бактерицидное действие на широкий спектр грам (+) и грам (-) микроорганизмов  
Антимикотическая и Противовирусная активности в отношении мембранных вирусов гриппа, парагриппа и герпеса

### Антисептик

### Анестетик

#### Лидокаин

Уменьшение боли в горле при глотании, неприятных ощущений в глотке и полости рта

## Местный анестетик и антисептик, активный в отношении бактерий, вирусов и грибов

	Таблетки со вкусом апельсина (с 4 лет)	Таблетки со вкусом Ментола (с 6 лет)	Спрей (с 4 лет)
Дети	<ul style="list-style-type: none"> <li>По 1 таблетке</li> <li>Каждые 2-3 часа</li> <li>Не более 6 таблеток в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>По 1 таблетке</li> <li>Каждые 3-4 часа</li> <li>Не более 3 таблеток в сутки</li> </ul>	2-3 распыления 3-6 раз в сутки
Взрослые	<ul style="list-style-type: none"> <li>По 1 таблетке</li> <li>Каждые 1-2 часа при острой боли, каждые 2-3 часа при умеренной</li> <li>Не более 10 таблеток в сутки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>По 1 таблетке</li> <li>Каждые 1-2 часа при острой боли, каждые 2-3 часа при умеренной</li> <li>Не более 6 таблеток в сутки</li> </ul>	4 распыления 3-6 раз в сутки



Спрей и таблетки для рассасывания с апельсиновым вкусом – бензоксония хлорид + лидокаина гидрохлорид; Таблетки для рассасывания с ментоловым вкусом – лидокаин + цетилпиридиния хлорид. **Показания:** инфекции полости рта и глотки: фарингит, ларингит, катаральная ангина, стоматит, язвенный гингивит. В качестве вспомогательного средства – хронический тонзиллит. **Основные противопоказания (общие):** повышенная чувствительность к компонентам препарата для всех форм; **ТераФлю ЛАР спрей-детский** возраст до 4 лет; период грудного вскармливания и беременность; **ТераФлю ЛАР таблетки для рассасывания** - детский возраст до 4 лет; период беременности, особенно в первый триместр; период кормления грудью; **ТераФлю ЛАР Ментол**- детский возраст до 6 лет, I триместр беременности; период грудного вскармливания; дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Меры предосторожности:** случайный прием больших доз препаратов может привести к появлению тошноты или рвоты. Следует избегать приема алкоголя во время терапии, а также одновременного приема препаратов с молоком и пищей. **Нежелательные эффекты:** иногда наблюдается местное раздражение, носящее временный характер, редко ( $\geq 1/10000$ ,  $\leq 1/1000$ ) аллергические реакции.

РУ: ЛС-001853 от 05.08.2011, ЛС-002042 от 17.06.2011 (Терафлю® Лар), ЛП-000981 от 18.10.2011 (Терафлю® ЛАР Ментол)

# Гинекомастия у детей и подростков

В. В. Смирнов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
Л. Д. Саакян

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

**Резюме.** В обзорной статье проанализированы современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, диагностике увеличения грудных желез у мальчиков и подростков. Представлены методы инструментального обследования и возможности патогенетической терапии гинекомастии.

**Ключевые слова:** гинекомастия, дети, подростки, эндокринные заболевания, ожирение.

**Abstract.** In the review modern knowledge about aetiology, pathogenesis, clinical picture and diagnostics of mammary gland enlarging of boys and teenagers were analyzed. New methods of instrumental diagnostics and opportunities of pathogenetic therapy of gynecomastia are represented.

**Keywords:** gynecomastia, children, teenagers, endocrine diseases, obesity.

Гинекомастия — доброкачественное увеличение молочных желез у детей и подростков мужского пола, возникающее вследствие гиперплазии железистых ходов и соединительной ткани. По данным различных исследователей, гинекомастия наблюдается у 42–75% подростков в пубертатном периоде [1, 2]. Гинекомастия — это не самостоятельное заболевание, а проявление целого ряда симптомокомплексов, которые в свою очередь приводят к нарушению эндокринно-вегетативного равновесия в организме.

## Развитие молочных желез

Закладка молочных желез в эмбриогенезе человека начинается с конца первого месяца зародышевой жизни. Этот процесс происходит независимо от будущего пола зародыша, так как дифференцировка пола наступает несколько позже и не влияет на формирование зачатка молочной железы. Грудные железы являются производными эктодермы и формируются из двух грудных гребешков, на которых к третьему месяцу образуется выступ — лактационная точка. Вершина ее постепенно сплющивается, затем на этом месте образуется своего рода «карман». Так формируются зачатки молочных желез. Их эпителиальные границы очерчиваются, давая начало развитию молочных каналов. Альвеол в такой железе нет.

В постнатальный период и далее до начала периода полового созревания, как и в эмбриогенезе, развитие

грудных желез у девочек и у мальчиков происходит одинаково. Молочные железы у них имеют одинаковую потенциальную возможность развиваться в функционально активную железу. В этот период железистая ткань у детей продолжает очень медленно развиваться за счет пролиферации каналов.

Начиная с периода полового созревания развитие грудных желез у детей различного пола идет по-разному. У юношей молочные железы останавливают свое развитие на этой препубертатной стадии пролиферации.

Гистологически молочная железа в антенатальный период своего развития представляет собой бурно пролиферирующую структуру из эпителиальных клеток. В этот период отмечается их наибольшая митотическая активность. В последующем накопление клеточного материала обеспечивает построение секреторных отделов железы — альвеол, что является отражением процесса пролиферации.

Далее развитие железы вступает в следующий этап, который характеризуется альвеолярно-дольчатым ее развитием; в то время как пролиферация клеток и митотическая активность эпителия молочных желез снижается, клетки дифференцируются и готовы осуществлять свою специфическую функцию — секрецию молока [3].

Альвеолярно-дольчатый рост существенно отличается от пролиферативного, так как при этом основная роль принадлежит не образованию новых клеточных популяций, а процессу организации структуры железы с образованием альвеол. При этом резко увеличивается объем железы,

а количество эпителиальных клеток может и не возрастать.

Как следует из вышеизложенного, у мальчиков развитие молочных желез останавливается на этой первой пролиферативной стадии (в зачаточном состоянии находятся доли и протоки, а сосок и околососковый кружок (ареола) значительно меньше, чем у девушек), в то время как молочные железы девочек, вступивших в пубертатный период, претерпевают выраженное альвеолярно-дольчатое развитие.

На развитие и регуляцию молочной железы влияют многие гормоны. Главные из них эстрогены, прогестерон и пролактин. Эстрогены влияют на рост и формирование протоков и соединительной ткани, стимулируя клеточное деление опосредованно через факторы роста. Прогестерон способствует росту железистой ткани, увеличивая количество альвеол и рост долек. Пролактин (ПРЛ), который синтезируется в аденогипофизе, стимулирует образование эстрогеновых рецепторов в клетках молочных желез, тем самым многократно усиливая воспроизводство секреторных клеток. Пролактин активирует синтез белка и других компонентов женского молока. В период беременности на формирование молочной железы плода большое влияние оказывает хорионический соматоматотропин (плацентарный лактоген). Для развития молочных желез необходимы и другие гормоны: инсулин, тиреоидные, кортикостероиды. Инсулин может играть роль посредника в процессах роста клеток, вызванного прогестероном, пролактином. Тиреоидные гормоны — трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), тироксин (Т<sub>4</sub>) — стимулируют секрецию про-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
smirnov-web@mail.ru

лактоина и повышают пролактинсвязывающую способность секреторных клеток молочной железы. Кортикостероиды способствуют образованию рецепторов пролактина и стимулируют рост эпителиальных клеток железы. Андрогены тормозят развитие и дифференцировку ткани грудных желез. Любые нарушения баланса гормонов сопровождаются изменениями в ткани молочных желез.

## Патогенез гинекомастии

Большинство исследователей считает, что в основе патогенеза гинекомастии лежит снижение андроген-эстрогенного соотношения (АЭС) или изменение чувствительности стероидных рецепторов к половым гормонам [4].

Все андрогены являются  $C_{19}$ -стероидами и имеют различную биологическую активность. Клетки Лейдига в тестикулах секретируют тестостерон — андроген, обладающий высокой биологической активностью. Наряду с ним в крови циркулируют андрогены с незначительной биологической активностью:  $\Delta 5$ -андростендион,  $\Delta 4$ -андростендион, андростерон и дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Эти стероиды являются предшественниками или продуктами периферического метаболизма тестостерона.

При взаимодействии с клеткой-мишенью тестостерон подвергается воздействию тканевого фермента  $5\alpha$ -редуктазы, превращаясь в  $5\alpha$ -дигидротестостерон ( $5\alpha$ -ДГТ), обладающий максимальной андрогеновой активностью. Мутация гена  $5\alpha$ -редуктазы может быть причиной ложного мужского гермафродитизма.

Свободные андрогены проникают в клетку-мишень и соединяются с андрогеновыми рецепторами. Последние находятся как в цитозоле, так и в ядре клетки. Ген андрогеновых рецепторов локализован на коротком плече X-хромосомы. В настоящее время описано более 200 мутаций этого гена, приводящих к развитию различных форм синдрома нечувствительности к андрогенам.

Эстрогены ( $C_{18}$ -стероиды) в организме человека мужского пола образуются путем преобразования андрогенов тестикул и надпочечников в периферических тканях, в основном — в жировой. Этот процесс обеспечивается ферментом ароматазой. Активирующие мутации гена ароматазы (P450 aom) у лиц мужского пола приводят к гинекомастии, а инактивирующие — к высокорослости и снижению репродуктивной деятельности [4].

Деградация половых стероидов и их метаболитов происходит в печени за счет

процессов конъюгирования с глюконовой кислотой и сульфирования. Из организма они выводятся преимущественно с мочой.

От андрогеновых или эстрогеновых стимуляций зависит развитие молочных желез. При избытке эстрогенов и низкой активности андрогенов происходит формирование железистой ткани молочной железы. Аналогичный процесс может наблюдаться при нормальном уровне эстрогенов, но при снижении содержания андрогенов. Дисбаланс АЭС наблюдается при поражении печени и почек.

Итак, патогенетические механизмы развития гинекомастии чрезвычайно разнообразны и недостаточно изучены.

Морфологически различают истинную гинекомастии и ложную. При истинной гинекомастии грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, т. е. макроскопически представляет собой увеличение железистой и стромальной ткани. При этом, как правило, наблюдается типичное изменение ареол — частичное формирование соска по женскому типу; пальпаторно определяется железистая ткань. Ложная гинекомастия (липомастия) обусловлена избыточным развитием подкожной жировой клетчатки и не имеет отношения к дисгормональной гиперплазии железы, характерной для истинной гинекомастии.

## Физиологическая гинекомастия

Увеличение в той или иной степени грудных желез в периоде новорожденности наблюдается почти у 50% мальчиков. Неонатальное увеличение грудных желез обычно происходит в течение первого месяца жизни и самостоятельно разрешается в последующие несколько недель или месяцев. Механизм гинекомастии в этот период недостаточно ясен. Возможно, это связано с подъемом уровня гипоталамических гормонов — лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина — с 6–7 дня жизни мальчика. К концу месяца концентрация тестостерона у них сопоставима с уровнем взрослых мужчин. К 3–4 месяцам жизни происходит снижение концентрации указанных выше гормонов.

Другие авторы считают, что возникновение гинекомастии у грудных детей обусловлено эффектом материнских эстрогенов. Практика показывает, что у детей, находящихся на естественном вскармливании, увеличение молочных

желез сохраняется более длительное время, чем на искусственном. С грудным молоком ребенок получает материнские гормоны.

У большинства юношей гинекомастия встречается в подростковом периоде и является одним из симптомов физиологического проявления пубертата. Увеличиваются молочные железы симметрично, максимальное развитие их совпадает с 3–4 стадией полового развития. У части подростков вначале отмечается увеличение молочной железы с одной стороны. Визуально железистая ткань припухлая, на ощупь уплотнена, неоднородна, может быть болезненна. У некоторых юношей визуально грудные железы неотличимы от железистой ткани девушек-подростков.

Вопрос, почему возникает пубертатная гинекомастия, остается открытым. В этот период запускается импульсная секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (рилизинг-гормон (фактор) лютеинизирующего гормона, ЛГ-РГ) с последующим повышением секреции гипоталамических гонадотропных гормонов, андрогенов и эстрогенов, осуществляющих свое действие через индукцию и регуляцию специфических рецепторов. Некоторые исследователи выявляли транзиторное повышение эстрогенов и ПРЛ у этих подростков. Другие связывают с избыточной конверсией андрогенов в эстрогены под влиянием избыточной активности фермента ароматазы [5].

Физиологическая гинекомастия у грудных детей и подростков в большинстве случаев не требует лечения. Через 1–2 года симптомы пубертатной гинекомастии самостоятельно исчезают.

У части подростков гинекомастия сохраняется после завершения пубертата. Причину ее выявить не всегда удается. Развитие железистой ткани происходит при неизменном АЭС. Тогда ее относят к персистирующей гинекомастии.

## Симптоматическая гинекомастия

Патологическая гинекомастия у детей и подростков может явиться следствием заболеваний, сопровождающихся недостаточностью андрогенов (абсолютной или относительной), избыточной продукцией эстрогенов, нарушения периферической конверсии андрогенов в эстрогены. Гинекомастия встречается у детей с врожденными аномалиями гонадной и генитальной дифференцировки.

**Синдром Клайнфельтера**

При синдроме Клайнфельтера частота гинекомастии по данным различных авторов составляет 23–88%. Заболевание обусловлено дополнительной X-хромосомой (одной или несколькими) в мужском кариотипе XY. Наличие дополнительной X-хромосомы не влияет на дифференцировку тестикул и формирование гениталий по мужскому типу, но сперматогенез нарушен [6].

До начала пубертата этот синдром редко диагностируется. У мальчиков могут выявляться крипторхизм, маленькие тестикулы. У части детей отмечается умеренная задержка умственного развития, трудности общения со сверстниками.

Поводом обращения к врачу больных с синдромом Клайнфельтера чаще является гинекомастия в пубертатном периоде. Она двухсторонняя, безболезненная, заметна при осмотре. Наблюдается типичное изменение ареолы (пигментация, расширение границ, припухлость). При пальпации определяется дольчатое строение железы. Гинекомастия у таких подростков сохраняется всю жизнь.

Андрогеновая недостаточность формирует гипергонадотропный гипогонадизм. В связи с этим линейный рост конечностей продолжается до 18–20 лет, что приводит к высокорослости. У больных могут выявляться разнообразные аномалии костной ткани, пороки сердца.

Подросткам с синдромом Клайнфельтера с 13–14 лет следует назначать пролонгированные препараты тестостерона для стимуляции развития вторичных половых признаков. Это позволяет значительно уменьшить проявления гинекомастии. При поздней диагностике и лечении гинекомастия приобретает необратимый характер. В некоторых случаях необходимо проведение косметической хирургической операции.

**Синдром Рейфенштейна**

Синдром Рейфенштейна (синдром тестикулярной феминизации, или синдром неполной андрогеновой нечувствительности) является одной из причин ложного мужского гермафродитизма. Встречается с частотой 1:50000 новорожденных. Кариотип у всех больных XY. Заболевание связывают с мутацией гена-рецептора к андрогенам. Выявляют два клинических варианта этого синдрома: неполная и полная нечувствительность.

При синдроме Рейфенштейна (неполная форма) строение наружных гениталий имеет различные дефекты:

мошоночная или пениальная форма гипоспадии, уменьшенный и искривленный пенис, расщепленная мошонка, тестикулы гипоплазированы и находятся в мошонке или паховом канале.

В пубертатном периоде пациенты имеют гинекомастию. Оволосение на лице и в подмышечных впадинах скудное, на лобке распределяется по женскому типу. Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток семенника) визуализируются. В крови повышен уровень тестостерона и ЛГ [7].

**Синдром Морриса**

Полная форма синдрома тестикулярной феминизации (синдром Морриса) характеризуется отсутствием чувствительности тканей-мишеней больным с генетическим и гонадным мужским полом к андрогенам при сохраненной чувствительности к эстрогенам. Наружные гениталии имеют нормальное женское строение. В пубертатный период формируется женский тип телосложения, молочные железы хорошо сформированы, оволосение отсутствует. Кариотип соответствует мужскому. Определяются маленькие гонады в брюшной полости или в паховом канале. Выбор пола не вызывает сомнения. Такие пациенты имеют высокий конечный рост. Тестикулы рекомендуются удалять в пубертатном возрасте из-за возможной малигнизации.

Психосексуальная ориентация больных женская. Интеллект хорошо развит. Причина обращения к врачу — аменорея.

**Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля**

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля является генетически гетерогенным заболеванием, которое сопровождается ожирением, задержкой психического развития, пигментной ретикулопатией, гипогонадизмом. Наряду с этими основными симптомами являются аномалии со стороны почек, печени, сахарный диабет. Поли- и синдактилия выявляется у 50% больных.

Гипогонадотропный гипогонадизм является одним из ведущих симптомов. У мальчиков тестикулы в мошонке отсутствуют, сперматогенез нарушен. Ожирение проявляется уже на первом году жизни ребенка и постепенно прогрессирует, достигая III–IV степени. Избыточное отложение жира характерно в области груди и таза. У тучных детей и подростков на груди имеются выраженные отложения жировой ткани. Пальпаторно удается установить наличие липомастии или гинеко-

мастии, но уточнить это можно лишь при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Гинекомастия носит смешанный характер.

**Синдром Прадера—Вилли**

Синдром Прадера—Вилли — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное дефектом 15-й хромосомы. На первом году жизни проявляется резкой мышечной гипотонией, сердечно-сосудистыми нарушениями, отставанием в росте, задержкой психического развития. В последующие годы развивается полифагия, приводящая к патологическому ожирению.

У мальчиков при рождении отмечается гипогенитализм, который характеризуется гипоплазией полового члена и мошонки, а в пубертатный период выявляются симптомы гипогонадизма, который носит гипогонадотропный характер. Гинекомастия у больных носит смешанный характер.

**Синдром Кальмана**

Для синдрома Кальмана типично сочетание гипогонадизма с аносмией (отсутствием обоняния), связанное с патологией миграции ольфакторных и ЛГ-РГ-нейронов. Возможны другие органические пороки развития. Встречается в популяции с частотой 1:10000.

Причиной гипогонадизма у больных синдромом Кальмана является нарушение секреции ЛГ-РГ гипоталамусом. Точкой приложения ЛГ-РГ являются клетки аденогипофиза, секретирующие гонадотропины (ЛГ, ФСГ). При этом заболевании снижается функция гонадотрофов. В пубертатном периоде мальчики отстают резко в половом развитии.

Из клинических симптомов в этот период характерны допубертатные объемы тестикул (< 4 мл), микропенис, значительное снижение обоняния, на которые пациенты не обращают внимание. Талия располагается высоко, склонность к избыточному весу. Гинекомастия смешанного типа. Исходно показатели ФСГ, ЛГ и тестостерона низкие.

Лечение рекомендуется начинать по достижении костного возраста 13–13,5 лет, при формировании евнухоидных пропорций тела раньше — при костном возрасте 12 лет.

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков с этим синдромом целесообразно применять сочетанную терапию препаратами андрогенов (тестостерона энантат, Сустанон-250) и хорионический гонадотропин человека. Этим достигается удовлетворительное физическое

развитие, увеличение тестикул и устранение психического дискомфорта [8].

## **Синдром ХХ-мужчины**

Кариотип 46XX у фенотипических мальчиков встречается с частотой 1:20000. Строение внутренних и наружных гениталий соответствует мужскому типу. Половой член либо нормальных размеров, либо уменьшен. Мошонка сформирована, тестикулы гипоплазированы, находятся в паховом канале. В пубертатном возрасте выявляется гипергонадотропный гипогонадизм — снижен уровень тестостерона при повышении содержания ЛГ и ФСГ. В этот период часто встречается гинекомастия. При исследовании в ткани тестикул находят такие же изменения, как и при синдроме Клайнфельтера. В отличие от последнего, высокорослости и нарушения интеллекта нет. Причина заболевания недостаточно изучена. Лечение аналогично, как при синдроме Клайнфельтера.

## **Истинный гермафродитизм**

Истинный гермафродитизм — это одновременное внутриутробное формирование гонад обоего пола. Гонадные аномалии могут встречаться в различных сочетаниях: овариальная и тестикулярная ткань могут существовать изолированно или сочетаться в пределах одной гонады (ovotestis). Кариотип при истинном гермафродитизме варьируется.

Клинические проявления разнообразны и зависят от активности овариальной или тестикулярной ткани. При рождении наружные гениталии имеют бисексуальное строение. Строение внутренних половых органов отражает преобладание тех или иных половых стероидов.

В пубертатном периоде может преобладать активность яичников, что вызывает интенсивную секрецию эстрогенов. У подростков с мужским фенотипом увеличиваются молочные железы. Окончательно диагноз ставится после гистологического исследования гонад при диагностической лапаротомии.

## **Гипотиреоз**

Гипотиреоз может сопровождаться гинекомастией, что отмечено давно. Это обусловлено гиперстимуляцией аденогипофиза под влиянием избыточного образования тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ), характерного для первичного гипотиреоза. Гинекомастия встречается лишь при тяжелом декомпенсированном первичном гипотиреозе. Вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови повышается

секреция ТРГ, который усиливает образование и высвобождение не только тиреотропного гормона гипофиза, но и пролактина. Возможно, что ТРГ оказывает стимулирующее влияние на секрецию пролактина через повышение экспрессии генов пролактолиберина и рецепторов к нему непосредственно в аденогипофизе. При длительном некомпенсированном гипотиреозе нередко выявляется гиперплазия гипофиза [9].

Подтверждением может служить редко встречающийся синдром Ван-Вика—Громбаха у мальчиков, который характеризуется первичным декомпенсированным тяжелым гипотиреозом, преждевременным половым развитием, гинекомастией, увеличением тестикул. У этих больных выявляются значительные повышения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), ПРЛ и гонадотропных гормонов. Низкую концентрацию тестостерона некоторые авторы объясняют ингибирующим эффектом ПРЛ.

Заместительная терапия тиреоидными гормонами нормализует клиническую картину.

## **Тиреотоксикоз**

Гинекомастия встречается при тяжелом тиреотоксикозе. Гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующее влияние на половые гормоны, вызывая увеличение образования тестостерона и эстрадиола. Одновременно возрастает синтез глобулина, связывающего половые стероиды (связывающий глобулин, ССГ). Есть мнение, что повышается активность ароматазы, что способствует избыточному переходу тестостерона в эстрадиол. Все это сдвигает АЭС в сторону эстрогенов, что стимулирует развитие железистой ткани в молочных железах. Компенсация тиреотоксикоза приводит к исчезновению гинекомастии.

## **Гиперпролактинемия**

Гинекомастия может быть одним из симптомов гиперпролактинемии. Синтез и секреция пролактина происходят в ацидофильных клетках передней доли гипофиза и находятся под контролем гипоталамуса. Основным органом-мишенью пролактина являются молочные железы. Пролактин стимулирует рост и развитие молочных желез и увеличивает число долек и протоков в них.

Одним из факторов, ингибирующих ПРЛ, является дофамин, который синтезируется в ядрах гипоталамуса. Стимулируют выработку пролактина ТРГ, вазоактивный интестинальный полипептид, которые подавляют син-

тез дофамина, а также гонадотропин-релизинг-гормон и эстрогены. Последние усиливают секрецию ПРЛ в гипофизе и повышают чувствительность лактотрофов к стимулирующему влиянию других гормонов.

Диагностика синдрома пролактинемии у мальчиков затруднена из-за отсутствия специфической симптоматики. При наличии макроаденомы гипофиза первыми жалобами могут являться головные боли, головокружения, сужение полей зрения, увеличение массы тела, увеличение грудных желез, задержка полового развития.

Есть предположение, что избыточная секреция ПРЛ ингибирует импульсную секрецию ЛГ-РГ и, следовательно, вызывает дефицит гонадотропинов. В физиологических условиях ПРЛ тормозит образование 5 $\alpha$ -дигидротестостерона из тестостерона за счет снижения активности 5 $\alpha$ -редуктазы [10].

Таким образом, отставание в половом развитии, гинекомастия, галакторея требуют исключения гиперпролактинемии.

Диагностика пролактинемии основывается на исследовании гормонального статуса больного (ФСГ, ЛГ, кортизол, тестостерон, эстрадиол, ПРЛ), визуализации гипоталамо-гипофизарной области.

## **Врожденная дисфункция коры надпочечников**

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это большая группа заболеваний, имеющих тот или иной генетический ферментативный дефект различных ступеней биосинтеза стероидных гормонов, приводящий к недостаточной секреции кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку в аденогипофизе аденокортикотропного гормона (АКТГ), что является причиной гиперплазии коры надпочечников. От уровня ферментативного нарушения зависит клиническая картина.

## **Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы**

Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД) вызывает нарушение синтеза стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к недостатку биосинтеза кортизола, минералокортикоидов и к нарушению продукции половых гормонов в тестикулах, а следовательно, у плода с генетически мужским полом уже внутриутробно формирует гипогенитализм.

При рождении у мальчиков выявляется недоразвитый половой член, гипо-

спадия, урогенитальный синус, кожа пигментирована. На первом месяце жизни появляется неукротимая рвота, жидкий стул. В анализе крови определяется низкий уровень ренина, гиперкалиемия, гипонатриемия. Содержание прегненолона и ДГЭА повышено. Замечено, что при избытке андростендиона резко возрастает уровень эстрадиола [11]. Для подтверждения диагноза требуются молекулярно-генетические исследования. У генетических мальчиков в пубертатный период в зависимости от степени мускулинизации может выявляться гинекомастия. В большинстве случаев показана заместительная гормональная терапия.

#### **Дефицит 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы 3-го типа**

17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа 3-го типа (17 $\beta$ -ГСДЗ) осуществляет свое действие только в гонадах, превращая андростендион (А), половой гормон с малой биологической активностью, в тестостерон и эстрон в эстрадиол. Дефицит этого фермента не сопровождается нарушением синтеза глюкокортикоидов и минералкортикоидов. Дефект гена 17 $\beta$ -ГСДЗ приводит к дефициту гонадной формы фермента и выраженной внутриутробной недостаточности тестостерона, приводящей к клинике ложного гермафродитизма у мальчиков. Новорожденные мальчики с этим дефектом имеют женский фенотип.

В препубертатный период выявляется высокий уровень надпочечниковых стероидов (андростендиона и эстрогена) при сниженном или нормальном уровне тестостерона, который синтезируется в периферических тканях из андростендиона (А). В пубертатный период активность тестикул возрастает, приводя к значительному повышению уровня андрогенов, которые маскулинизируют телосложение и наружные гениталии. Одновременно развивается гинекомастия [12]. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим исследованием.

#### **Эстроген-секретирующие опухоли**

Эстроген-секретирующие опухоли надпочечников и гонад у мальчиков встречаются редко. Кортикоэстроны исходят из пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Клиническая картина вариабельна, но чаще обращает на себя внимание симптомы гиперкортицизма. Гинекомастия выявляется при избыточной секреции эстрогенов. В гормональном профиле обращает на себя внимание резкое увеличение содержания ДГЭА-С, эстрадиола и дру-

гих стероидов (кортизол, тестостерон). Дексаметазоновая проба не приводит к снижению стероидных гормонов. Поиск опухоли проводится с помощью ультразвукового сканирования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Сертолиома — гормонально-активная опухоль тестикул — секретирует эстрогены. В клинике у мальчиков развивается гинекомастия, скорость роста ускоряется. Пораженное яичко увеличено в размере, на ощупь плотное, бугристое. Повышается в крови содержание эстрадиола. При необходимости проводится УЗИ мошонки. Опухоли подлежат оперативному удалению.

Гинекомастия может долгое время быть единственным симптомом эктопической ХГЧ-секретирующей опухоли. ХГЧ (хориогонический гонадотропин человека) содержит  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы и является продуктом синцитиотрофобласта плаценты. Продукция ХГЧ в количествах, достаточных для возрастания его уровня в крови, может наблюдаться в ЦНС, печени, тестикулах. Экспрессия  $\beta$ -субъединицы ХГЧ ( $\beta$ -ХГЧ) чаще имеет место в менее дифференцированных клетках опухоли. До 30% герминативноклеточных опухолей имеют злокачественный характер. В клинике характерно гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие. Зародышевые опухолевые клетки стимулируют продукцию слабых андрогенов и эстрогенов в тестикулах [7].

У всех мальчиков с ХГЧ-секретирующими опухолями выявляются высокие уровни тестостерона, достигающие половозрелого значения. У некоторых больных с гинекомастией отмечают повышение содержания эстрогенов, что связывают с повышением ароматазной активности ткани опухоли.

В диагностике герминогенных опухолей опираются на содержание  $\beta$ -субъединицы ХГЧ.

#### **Семейная гинекомастия**

Семейная гинекомастия — заболевание, протекающее с высокой ароматазной активностью, передается по аутосомно-доминантному типу. Гинекомастия может быть единственным симптомом и длительно персистирует. Стероидные гормоны в крови могут быть в пределах нормы [4].

#### **Роль лекарственных препаратов**

Многие лекарственные препараты могут влиять на андроген-эстрогеновое соотношение, вызывая признаки гинекомастии. Она может быть истинной,

ложной и смешанной. Среди препаратов, вызывающих гинекомастию у мальчиков, следует отметить психотропные (клозапин, Аминазин, галоперидол, Сонапакс и др.), гормональные (хорионический гормон, андрогены, анаболические, глюкокортикоиды). Эстрогены, способствующие развитию гинекомастии, могут поступать с пищевыми продуктами. У больных обнаруживают повышенные уровни ПРЛ [10]. Лекарственная гинекомастия исчезает при отмене препарата.

Причина истинной гинекомастии может быть связана с нарушением захвата и переработкой половых стероидов и их метаболитов в печени и выведения их почками, что происходит при хронической печеночной и почечной недостаточности.

#### **Ложная гинекомастия**

Ложная гинекомастия (липомастия) не связана с гормональными нарушениями, это избыточное отложение жира в области молочных желез при ожирении.

Липомастия часто встречается при конституционально-экзогенном ожирении, при которой имеет место относительная и абсолютная лептиновая недостаточность на алиментарно-гиподинамическом фоне.

Молочные железы при пальпации мягкотканевой консистенции, безболезненные, хорошо смещаются, сосково-ареолярный комплекс опущен. Псевдогинекомастия чаще двухсторонняя, но может быть и односторонней.

В настоящее время абдоминальный жир рассматривают как самостоятельный эндокринный орган, в котором синтезируются различные биологически активные вещества, в том числе эстрогены. Последние способствуют отложению жира по женскому типу на бедрах, ягодицах и в области грудных желез. В этих случаях развивается смешанная гинекомастия.

Распространенной формой вторичного ожирения со смешанной гинекомастией у юношей является гипоталамический синдром пубертатного периода. При этом заболевании нарушается нейрогуморальная регуляция гипоталамуса, вызывающая повышение секреции АКТГ и гормонов коры надпочечников, секреция гонадотропинов. В развитии заболевания могут играть роль посттравматические (родовая травма), воспалительные или врожденные изменения ЦНС, приво-

дающие к повышению внутричерепного давления.

Подростки жалуются на головные боли, избыточную массу тела, быструю утомляемость, чувство голода. В росте обгоняют сверстников. Ожирение равномерное II–III степени с отложением жира в области лобка, молочных желез, плечевого пояса. На коже имеются полосы растяжения от розовато-красноватых до багрово-цианотического цвета. Растительность на лице скудная. Часто выявляется транзиторная артериальная гипертензия. Гинекомастия имеет смешанный характер. Наряду с увеличением жировой ткани в области молочных желез можно пропальпировать под соском уплотнение, что может свидетельствовать о диффузных изменениях в железистой ткани.

Лечение ложной гинекомастии направлено на изменение образа жизни, который предполагает достаточную физическую нагрузку и низкокалорийную диету. При гипоталамических нарушениях назначают средства, улучшающие трофику и микроциркуляцию этой области.

Опухоли грудной железы у мальчиков встречаются редко. О них можно подумать в случае одностороннего увеличения молочной железы. На пораженной стороне появляется узелок, который можно прощупать. При росте раковой опухоли кожа над ней отекает, сморщивается или втягивается. Могут появляться эрозии, язвочки, мокнутие, сукровичные выделения, пальпируются подмышечные лимфоузлы. При подозрении на опухоль проводится биопсия под контролем УЗИ.

Припухлость молочной железы может быть связана с воспалительным процессом в ней. В этом случае характерно покраснение кожи, отек, повышение местной температуры, болезненность.

## Обследование пациентов

При подозрении на гинекомастию у мальчиков и подростков необходимо провести осмотр и пальпацию молочных желез, обратить внимание на вторичные половые признаки (размер и плотность тестикул), лобковое и подмышечное оволосение, ростовый скачок.

В возрасте от 1 года до пубертата у мальчиков увеличение молочных желез встречается нечасто. Подростковая гинекомастия развивается после начала полового созревания, поэтому в случае гинекомастии у мальчика или подростка

без других признаков пубертата следует подумать об эндокринном заболевании и, в первую очередь, о гормонпродуцирующей опухоли.

У тучных детей и подростков увеличение в области молочных желез чаще обусловлено избыточным отложением жировой клетчатки. Однако у таких детей может формироваться также смешанная и истинная гинекомастия.

При длительном течении гинекомастии следует уточнить, не принимал ребенок гормональные или анаболические препараты, которые могут стимулировать рост молочных желез.

При физиологической гинекомастии обычно достаточно определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона. В других случаях может потребоваться углубленное исследование: ПРЛ, ДГЭА-С, ТТГ, тироксин (Т4), β-ХГЧ, α-фетопроtein (АФТ), ССГ. Определение гормонов в динамике.

Инструментальные методы исследования включают: ультразвуковое исследование (УЗИ), маммографию грудных желез, тонкоигольную аспирационную биопсию. По показаниям — УЗИ мошонки, компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) надпочечников, МРТ головного мозга, кариотипирование [13].

## Лечение

Физиологическая гинекомастия у грудных детей и подростков не требует лечения, так как в большинстве случаев наступает спонтанная ремиссия. Рекомендуется динамическое наблюдение.

Однако в некоторых случаях увеличение грудных желез отрицательно влияет на эмоциональное самочувствие юношей и травмирует их психику. Подростки замыкаются, становятся малоактивными. У них возникает чувство собственной неполноценности, они стесняются раздеваться при сверстниках. Специалист должен быть хорошим психологом, умея тактично найти подход к такому пациенту.

Лечение идиопатической гинекомастии не разработано. У некоторых больных уменьшается ткань молочных желез при применении тамоксифена (антиэстроген) и тестостерона (блокирует ароматазную активность). Препараты назначают, когда родители и подросток настаивают на лечении, при сохранении пубертатной гинекомастии более 3 лет. При вторичной гинекомастии лечение направлено

на компенсацию основного заболевания.

Оперативное лечение гинекомастии должно носить коррекционный эффект у юношей с психологическим дискомфортом или в связи с фиброзированием молочных желез.

Гинекомастия может осложниться бактериальным воспалением — инфекция попадает в молочную железу через протоки или микротравмы в сосках. Развивается мастит, который требует соответствующего лечения. ■

## Литература

1. Жуковский М. А., Лебедев Н. Б., Семечева Т. В. Нарушение полового развития. М., 1989. 272 с.
2. Ma N. S., Geffer M. E. Gynecomastia in prepubertal and pubertal boys // *Curr Opin Pediatr.* 2008, 20: 465–470.
3. Frantz F. G., Wilson J. D. Endocrine disorders of the breast // *Williams textbook of endocrinology.* 1998. 877–900.
4. Nordt C. A., DiVasta A. D. Gynecomastia in adolescents // *Curr Opin Pediatr.* 2008, 20: 375–382.
5. Wilson J. D., Aiman J., MacDonald P. C. The Pathogenesis of Gynecomastia // *Advanc. in intern. Med.* 1980, 25: 1–32.
6. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (рук-во). М., 2002.
7. Дедов И. И., Семечева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор ит Студио, 2002, 232 с.
8. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-медиа, 2008.
9. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М.: ОАО «Медицина», 2007.
10. Журтова И. Б. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: оптимизация методов диагностики и лечения. Автореф. дис. док. мед. наук. 2012.
11. Bulard J., Mowszycwicz I., Schaison G. Increased Aromatase Activity in Pubic Skin Fibroblasts from Patients With isolated Gynecomastia // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1987, 64: 618–623.
12. Колодкина А. А., Калинин Н. Ю., Нижник А. Н., Нокель М. А., Тольяков А. Н. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика двух случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа // *Проблемы эндокринологии.* 2011, № 3, с. 26–30.
13. Иванова В. А., Озерская И. А., Акимов Д. В. Диагностика и лечение гинекомастии: Методические рекомендации. М.: Видар, 2013. 64 с.

# Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска

Т. С. Тумаева\*,<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Л. А. Балыкова\*\*, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Пиксайкина\*\*

\* ГБУЗ РМ МРКПЦ, Саранск

\*\* ФГБОУ ВПО МГУ им. Н. П. Огарева, Саранск

*Резюме.* Изучена роль неблагоприятных материнских факторов в нарушении постнатальной адаптации новорожденных из группы высокого риска. Выявлено негативное влияние факторов анте- и интранатального периодов, в большинстве случаев сочетанных, способствовавших формированию дезадаптации новорожденных.

*Ключевые слова:* факторы риска, антенатальный и интранатальный период, кесарево сечение, недоношенные, церебральная гипоксия-ишемия, дезадаптация, новорожденные.

*Abstract.* Meaning of adverse maternal factors in disorder of post-natal adaptation of newborn children from high-risk group was studied. Negative effect of factors of ante-natal and intra-natal periods, combined in most cases, contributing to newborns' deconditioning, was revealed.

*Keywords:* risk factors, ante-natal and intra-natal periods, cesarian section, premature children, cerebral hypoxia-ischemia, deconditioning, newborn children.

**Н**а этапе внутриутробного развития происходит сложный процесс формирования будущего ребенка, в связи с чем проблемы женского здоровья в различные сроки гестации, а также состояние развивающегося плода и новорожденного занимают одно из ведущих мест в современном здравоохранении [1, 2]. Наиболее частой причиной инвалидизации детского населения являются разнообразные поражения перинатального периода [3–6]. При нарушении функционирования различных систем материнского организма, ответственных за развитие адаптационных изменений в течение беременности, многочисленные физиологические приспособительные процессы становятся несовершенными [7, 8]. Это способствует формированию акушерской патологии (невынашивание, гестозы, анемия и др.), обострению хронических и/или манифестации латентных заболеваний (патология сердечно-сосудистой, мочевыводящей систем, сахарный диабет, нарушение функции надпочечников, щитовидной железы и др.). Риск перинатальной патологии возрастает при формировании осложненной беременности и родов [9–11].

Преждевременные роды остаются одной из важнейших проблем акушерства и неонатологии, так как недоношенные дети определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности среди новорожденных [12, 13]. Современные перинатальные технологии позволяют выхаживать недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, но недоношенность рассматривается не только как маркер неблагоприятного внутриутробного созревания, но и последующего постнатального развития ребенка. Снижение неонатальной

смертности происходит также вследствие совершенствования акушерских оперативных технологий. Расширение показаний к проведению операции кесарева сечения (КС) позволило снизить летальность новорожденных от внутричерепной родовой травмы, синдрома респираторных расстройств [14, 15]. Однако применяемые современные методики не могут полностью нивелировать последствия воздействия патологических факторов анте- и интранатального периодов на детей из группы высокого риска (недоношенные; рожденные оперативным путем; дети, перенесшие гипоксию-ишемию и т. д.) [16–18]. В связи с этим тенденции к детальному обследованию беременных и выявлению факторов риска имеют важнейшее значение для профилактики осложнений беременности, родов и перинатальной патологии. Целью нашего исследования была оценка значимости факторов риска анте- и интранатального периодов в развитии нарушений ранней адаптации у новорожденных из группы высокого риска по развитию патологии перинатального периода.

## Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-инструментальное исследование состояния здоровья 690 новорожденных группы риска в периоде ранней адаптации, распределенных в следующие группы. Основная группа: 290 детей, рожденных путем КС и перенесших церебральную гипоксию-ишемию (ЦИ). Выделены две подгруппы: первая — доношенные новорожденные со сроком гестации 38–41 неделя ( $39,3 \pm 0,21$ ) и массой при рождении 2750–4550 г ( $3358,7 \pm 41,75$ ); вторая — недоношенные 30–37 недель ( $35,8 \pm 0,41$ ) и массой при рождении 860–3560 г ( $2169,1 \pm 46,11$ ). В группу сравнения 1 включено 150 доношенных детей после КС без клинических признаков ЦИ в периоде ранней адаптации, рожденных в сроке бере-

<sup>1</sup> Контактная информация: [tsumaeva@mail.ru](mailto:tsumaeva@mail.ru)

менности 38–40 недель ( $39,1 \pm 0,17$ ), с массой при рождении 2388–4450 г ( $3398,6 \pm 144,72$ ). Группа сравнения 2: 250 новорожденных от естественных родов с перенесенной ЦИ и подразделением на две подгруппы: первая — доношенные со сроком гестации 38–41 неделя ( $39,7 \pm 0,23$ ) и массой при рождении 2330–4790 г ( $3371,6 \pm 144,36$ ); вторая — недоношенные, рожденные в 30–37 недель ( $35,1 \pm 0,33$ ) с массой 700–3210 г ( $2136,7 \pm 54,19$ ). Критерии исключения из исследования: дети с врожденными аномалиями развития, инфекционными процессами, гемолитической и геморрагической болезнью, синдромальной формой патологии. Контрольная группа — 57 новорожденных от физиологических беременности и родов при сроке 39–40 недель ( $39,5 \pm 0,16$ ), с массой при рождении 3000–4110 г ( $3427,3 \pm 160,52$ ), оценкой по Апгар не менее 8/8 баллов. Для изучения зависимости нарушения процессов ранней адаптации новорожденных группы повышенного риска от характера и сочетанного воздействия патологических факторов анте- и интранатального периодов проводился анализ стационарных карт матерей в исследуемых группах с оценкой акушерско-гинекологического анамнеза, соматического статуса, изучался спектр показаний к проведению родоразрешения путем КС.

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  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования состояния детей в основной группе и группе сравнения 2 зарегистрированы клинические признаки церебральной ишемии различной степени выраженности (рис. 1); у большинства формировалось нарушение процессов ранней адаптации с значительным преобладанием у новорожденных, перенесших ЦИ ( $\chi^2 = 57,92$ ,  $p = 0,000$ ) (рис. 2). У всех матерей исследуемых групп был выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) (табл. 1). Женщин с первой беременностью было меньше по сравнению с женщинами, имевшими первые роды ( $p > 0,05$ ). При этом количество медабортов у матерей, чьи дети перенесли ЦИ (95 (33%) в основной группе, 80 (32%) в группе сравнения 2), значительно превышало аналогичный показатель в контроле (10 (18%) ( $\chi^2 = 4,53$ ,  $p = 0,033$  и  $\chi^2 = 4,01$ ,  $p = 0,045$ )). Особенно часто самопроизвольные выкидыши, медаборты ( $\chi^2 = 8,15$ ,  $p = 0,004$ ) регистрировались у женщин с преждевременными родами. По данным литературы [6, 10, 19] изменения, связанные с искусственным прерыванием, особенно первой беременности, являются наиболее частой причиной привычных выкидышей, осложнений в родах и послеродовом периоде (возникновение аномалий родовой деятельности, кровотечений, послеродовых заболеваний и др.). При искусственном аборте, воспалительных процессах происходит резкое раздражение и/или повреждение нервных окончаний, возникает патологическая импульсация в область солнечного сплетения и вегетативных центров гипоталамуса, лимбическую систему и кору головного мозга. На деятельность гипоталамо-гипофизарной системы влияет внезапное, насильственное прекращение эндокринной функции желтого тела беременности и хориона. При повторных абортах изменения в гипоталамо-гипофизарной системе могут приобрести стабильный характер, что тормозит формирование механизмов адаптации при вновь возникшей беременности,

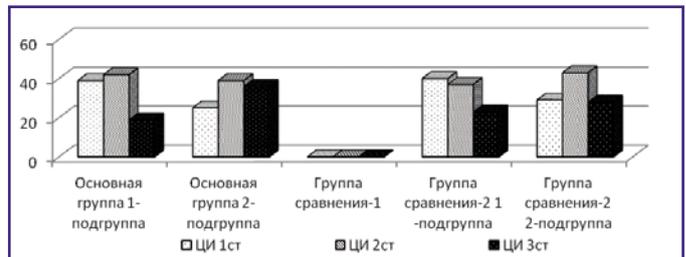
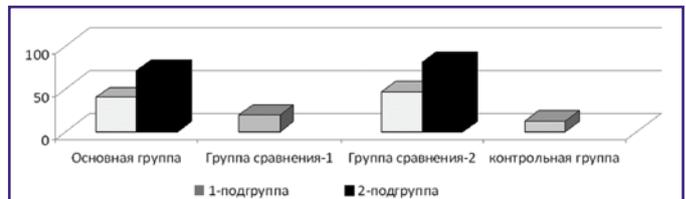


Рис. 1. Выраженность церебральной ишемии у детей групп сравнения



Примечание. \* достоверность отличий детей, перенесших церебральную ишемию, при  $p \leq 0,05$ .

Рис. 2. Выявляемость нарушений процессов ранней адаптации у детей исследуемых групп

нарушается доминанта беременности. Эти условия предрасполагают не только к выкидышу, но также к развитию токсикозов в первой и второй половине беременности [20].

К факторам риска развития осложненной беременности относят воспалительные заболевания внутренних половых органов, в том числе возникшие после родов и аборт [10, 12, 19]. Следствием перенесенного воспалительного процесса могут быть морфологические и функциональные изменения в маточных трубах, нарушающие транспорт и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Изменения в самой эндометрии тормозят его трансформацию, необходимую для нормальной имплантации и последующего развития зародыша, провоцируя риск выкидыша, неразвивающейся беременности. Имплантация в нижнем отделе матки формирует угрозу предлежания плаценты, преждевременной ее отслойки с высоким риском развития кровотечений и вторичным нарушением гемодинамики в системе мать—плацента—плод, что, несомненно, значительно ухудшает состояние плода и новорожденного [19, 20]. В нашем исследовании у матерей, чьи дети перенесли ЦИ, значительно чаще выявлялись хронические и/или острые воспалительные заболевания женской половой сферы (у 61 (21%) и 57 (23%) в основной группе и группе сравнения 2 по отношению к 5 (9%) случаям в контроле,  $\chi^2 = 3,89$ ,  $p = 0,049$  и  $\chi^2 = 4,83$ ,  $p = 0,02$  соответственно). Частота патологии, связанной с невынашиванием беременности (внематочная беременность, неразвивающаяся беременность), в исследуемых группах была сопоставимой (2–9%,  $p > 0,05$ ). Обращала на себя внимание достаточно высокая представленность повторных операций КС в соответствующих группах сравнения (11–32%). Кесарево сечение, а также другие операции на матке предрасполагают к формированию ее несостоятельности в дальнейшем (дистрофические процессы, фиброз, угроза спонтанного разрыва не только в родах, но и во время беременности и др.) [14, 19, 20]. Таким образом, женщин, перенесших оперативные вмешательства на матке, можно отнести к высокой группе риска по развитию и повторяемости акушерской патологии.

На формирование осложненного течения беременности, в частности развитие гестозов, особенно второй ее половины, гипохромной анемии и других осложнений оказывает

Таблица 1

Показатели	Основная группа, n = 290		Группа сравнения 1, n = 150	Группа сравнения 2, n = 250		Контрольная группа, n = 57
	1-я подгруппа, n = 120	2-я подгруппа, n = 170		1-я подгруппа, n = 150	2-я подгруппа, n = 100	
Возраст, годы	27,2 ± 0,65	28,6 ± 0,82	29,3 ± 0,81	25,8 ± 0,79	26,3 ± 0,96	26,9 ± 0,71
Первобеременные, п, %	66 (55%)	67 (39%)	40 (27%)	85 (57%)	50 (50%)	23 (40%)
Первые роды, п, %	77 (64%)	85 (50%)	69 (46%)	93 (62%)	60 (60%)	28 (49%)
Медаборты, п, %	28 (23%)	67 (39%)*	42 (28%)	38 (25%)	42 (42%)*	10 (18%)
Выкидыши, п, %	4 (3%)	29 (17%)*	1 (0,6%)	6 (4%)	25 (25%)*	–
Повторное КС, п, %	21 (18%)	18 (11%)	48 (32%)	–	–	–
Миома, п, %	2 (2%)	–	3 (2%)	3 (2%)	2 (2%)	1 (2%)
Воспалительные заболевания женской половой сферы, п, %	21 (18%)	40 (24%)*	11 (7%)	33 (22%)*	24 (24%)*	5 (9%)

Примечание. \* достоверность отличий женщин групп сравнения от контроля при  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2

Показатели	Основная группа, n = 290		Группа сравнения 1, n = 150	Группа сравнения 2, n = 250		Контрольная группа, n = 57
	1-я подгруппа, n = 120	2-я подгруппа, n = 170		1-я подгруппа, n = 150	2-я подгруппа, n = 100	
Гестоз, п, %	62 (52%)*	95 (56%)*	87 (58%)*	81 (54%)*	50 (50%)*	17 (29%)
$\chi^2$	10,31, $p = 0,001$		12,01, $p = 0,000$	64,24, $p = 0,000$		
ХФПН, п, %	52 (43%)*	104 (61%)*	39 (26%)	46 (31%)*	30 (30%)*	9 (16%)
$\chi^2$	26,08, $p = 0,000$		1,87, $p = 0,171$	4,25, $p = 0,039$		
Анемия беременной, п, %	40 (33%)*	69 (35%)*	55 (37%)*	68 (45%)*	38 (38%)*	9 (16%)
$\chi^2$	9,14, $p = 0,003$		7,48, $p = 0,006$	12,91, $p = 0,000$		
Угроза прерывания, п, %	33 (28%)*	48 (28%)*	34 (23%)	32 (21%)	20 (20%)	8 (14%)
$\chi^2$	4,12, $p = 0,042$		1,41, $p = 0,231$	0,95, $p = 0,338$		

Примечание. ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; \* достоверность отличий женщин групп сравнения от контроля при  $p \leq 0,05$ .

выраженное влияние характер экстрагенитальной патологии. Многочисленные научные исследования [6, 10, 12] указывают на отрицательное влияние на плод и, как следствие, на новорожденного заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, выделительной (почки, мочевыводящие пути), гепатобилиарной и других систем, возникающих до беременности и/или проявляющихся в течение гестационного процесса. К числу основных повреждающих факторов, определяющих возникновение патологии плода при заболеваниях беременной, относится гипоксия, которая способствует ухудшению метаболических процессов и выведению продуктов обмена плода, интоксикации и формированию других патогенных влияний. В нашем исследовании выявляемость экстрагенитальной патологии у беременных женщин составляла 56–78%, сочетанная патология зарегистрирована в 19–37% случаев ( $p > 0,05$ ) с относительным преобладанием заболеваемости у женщин, родоразрешенных оперативным путем. В структуре выявленной патологии, без статистически значимых различий в группах, доминировала патология мочевыделительной системы (в основной группе 28%, в группах сравнения по 22%), достигая 32% у женщин с преждевременными родами; вегетососудистая дистония (23–25%); заболевания сердечно-сосудистой системы с преобладанием артериальной гипертензии (15% в основной группе, 9–11% в группах сравнения); заболевания желудочно-кишечного тракта, чаще выявлялся гепатит (11% в основной группе, в группах сравнения по 5%); ожирение, метаболический синдром (в основной группе 14%, в группах сравнения 6–8%); миопия высокой степени в 6–15% случаев. Острое респираторное вирусное заболевание женщины исследуемых групп перенесли в 7–12% случаев.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и соматическое неблагополучие женщин способствовали развитию различных осложнений беременности, особенно в основной

группе, что имело в большинстве случаев значительные отличия от женщин контрольной группы (табл. 2). Частота формирования гестоза (в 52–58% случаях) и анемии (у 37–42% женщин) различной степени выраженности значительно отличала женщин групп сравнения от контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ). Угроза прерывания беременности возникала у 28% женщин основной группы, а в группах сравнения в 21–23% случаев, достигая уровня статистической значимости с контролем только в основной группе. На фоне выявленных нарушений течения беременности более половины (54%) женщин основной группы имели хроническую маточно-плацентарную и плодово-плацентарную недостаточность, а в группах сравнения данная патология формировалась у 26–30% беременных. Плацентарная недостаточность, характеризующаяся нарушениями структуры и функций плаценты, ухудшает условия питания, газообмена и выведения продуктов обмена веществ из организма плода, в результате чего возникает гипоксия, задержка развития плода, склонность к асфиксии при рождении, родовым травмам и заболеваниям в периоде новорожденности [3, 6, 9, 15, 16].

Совокупность патологических факторов (ОАГА, тяжесть экстрагенитальной патологии и осложненное течение беременности) формировало у ряда беременных показания к родоразрешению путем кесарева сечения (рис. 3). Наиболее часто оперативные роды проводились при повторном КС (18–32%), родовом излитии околоплодных вод и развитии слабости родовой деятельности (9–12%), начавшейся асфиксии плода (6–17%), преэклампсии тяжелой степени (6–14%), тяжелой соматической патологии женщин (13%). При этом сочетанные показания преобладали у женщин основной группы (у 119 (41%) против 49 (27%),  $\chi^2 = 6,68$ ,  $p = 0,010$ ), особенно при недоношенной беременности (у 94 (55%) женщин;  $\chi^2 = 23,18$ ,  $p = 0,000$ ). Следует отметить, что в группах сравнения по ряду показаний

# Bebi®

PREMIUM

В НОВОМ  
ДИЗАЙНЕ

Для первого прикорма



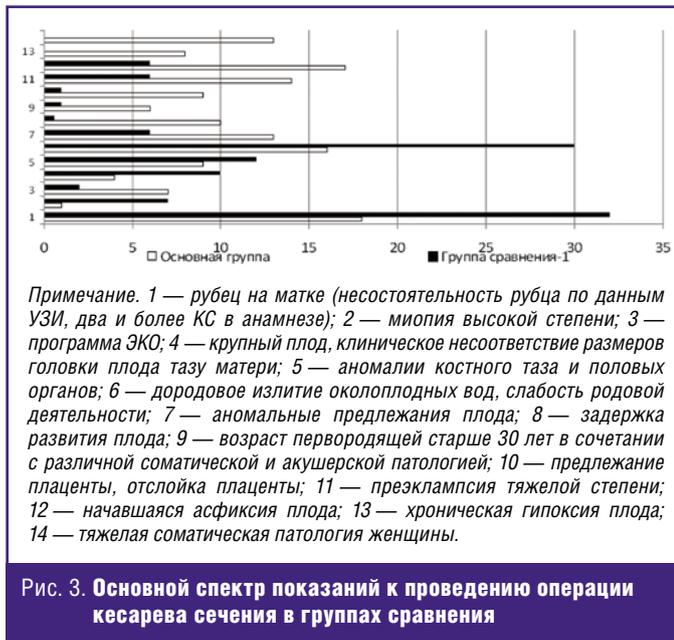
## Детские каши Bebi Premium® «Для первого прикорма»

Первый в жизни прикорм должен быть особенно нежным и полезным. Линия каш Bebi Премиум для первого прикорма специально разработана для нежного и чувствительного организма малыша.

Каши Bebi Премиум для первого прикорма приготовлены из одного злака (гречка, рис или кукуруза), не содержат молока и глютена, а также обогащена пребиотиками, которые способствуют формированию и поддержанию здоровой микрофлоры кишечника.

Рекомендованы к употреблению с 4 месяцев.





к проведению КС выявлены различия, не достигавшие статистического уровня значимости (рис. 3). При оценке значимости выявленных факторов риска в формировании нарушений постнатальной адаптации новорожденных, в том числе формировании церебральной ишемии, была установлена корреляция с рядом факторов антенатального периода (медабортами ( $r = 734$ ,  $p = 0,000$ ); воспалительными заболеваниями женской половой сферы ( $r = 855$ ,  $p = 0,000$ ); возрастом первородящей ( $r_s = 0,674$ ,  $p = 0,001$ ); хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН), особенно у детей, рожденных путем КС ( $r_s = 0,974$ ,  $p = 0,000$ ); угрозой прерывания беременности ( $r_s = 0,812$ ,  $p = 0,000$  в основной группе); в интранатальном периоде при родоразрешении путем КС с ухудшением состояния женщин по экстрагенитальной патологии и преэклампсией тяжелой степени ( $r_s = 0,718$  и  $r_s = 0,762$ ,  $p = 0,001$ ), с хронической гипоксией и/или острой асфиксией плода ( $r_s = 0,823$ ,  $p = 0,000$ ), с начавшимся кровотечением ( $r_s = 0,689$ ,  $p = 0,001$ ), задержкой развития плода ( $r_s = 0,636$ ,  $p = 0,002$ ). Таким образом, при анализе ante- и интранатального периодов развития детей из группы высокого риска выявлено патологическое влияние множественных материнских факторов, в большинстве случаев сочетанных, которые играли важную роль в формировании дезадаптации новорожденных.

### Выводы

Нарушение ранней постнатальной адаптации новорожденных из группы высокого риска связано с патологическим влиянием различных факторов ante- и интранатального периодов развития плода. Наибольшую значимость приобретает сочетанное влияние отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (медаборты, невынашиваемость беременности, воспалительные заболевания женской половой сферы, повторные операции кесарева сечения); осложненное течение беременности с развитием гестозов, анемии, угрозы преждевременных родов, нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока; соматические заболевания матерей. Тяжесть состояния беременных женщин способствует, прежде всего, нарушению родовой деятельности, возникновению угрожающих состояний плода (острой гипоксии/асфиксии) и т. д., приводящих к невозможности родоразрешения естественным путем, формированию показаний

для проведения операции кесарева сечения. Изучение причин и оценка значимости факторов риска в развитии перинатальной патологии создает возможность своевременной коррекции материнских факторов, организации эффективной медицинской помощи новорожденным высоким риска, способствуя повышению качества жизни детей в последующие возрастные периоды, что носит важный медико-социальный характер. ■

### Литература

1. Володин Н. Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия. 2004. № 5. С. 18–23.
2. Пономаренко И. И., Коновалова Т. М. Традиции и инновации в охране здоровья детей // Здоровоохранение Российской Федерации. 2013. № 5. С. 13–16.
3. Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Горбунов А. В. и др. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения // Педиатрия. 2011. Т. 90, № 1. С. 66–70.
4. Тарасова А. А., Белова Ю. Н., Острейков И. Ф., Подкопаев В. Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58, № 2. С. 24–29.
5. Иванов Д. О., Шабалов Н. П., Петренко Ю. В. Гипогликемия новорожденных // Акушерство и гинекология. 2014. № 5. С. 19–26.
6. Kaijser M. Perinatal Risk Factors of Ischemic Disease: Disentangling Roles Birth Weight and preterm Birth // Circulation. 2008. № 117. P. 405–410.
7. Гурьев Д. Л., Охажкин М. Б., Карнов Н. Ю., Блинов Д. В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики // Акушерство и гинекология. 2011. № 7–2. С. 14–19.
8. Аржанова О. Н., Капустин П. В., Комаров Е. К. и др. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. № 5. С. 3–10.
9. Бушуева Э. В., Денисова Т. Г., Герасимова Л. И. и др. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 528–530.
10. Сухоруклова О. И. Профилактика преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 21–25.
11. Краева О. А., Башмакова Н. В., Винокурова Е. А. Исходы беременности у женщин с преодоленным невынашиванием // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58, № 1. С. 8–12.
12. Лебедева О. В., Белопасов В. В. Факторы риска и особенности развития перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела // Международный неврологический журнал. 2010. Т. 7, № 37. С. 5–8.
13. Виноградова И. В., Краснов М. В., Иванова Н. Н. Опыт ведения глубоко недоношенных детей с персистирующим фетальным кровообращением // Практическая медицина. 2011. Т. 54, № 6. С. 69–71.
14. Краснополский 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.
15. Jain L., Dudell G. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section // Seminars in perinatology. 2006. Vol. 30, № 5. P. 296–304.
16. Кулаков В. И., Барашнев Ю. И. Новорожденные высокого риска М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 528 с.
17. Szymankiewicz M., Matuszczak-Wleklak M., Vidyasagar D. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns // J. Perinat. Med. 2006. V. 34, № 3. P. 220–225.
18. Signore C., Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery // Clin Perinatol. 2008. Vol. 35, № 2. P. 361–371.
19. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Сичинава Л. Г. и др. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 656 с.
20. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск, 2002. С. 142–158.

# Железодефицитные состояния у подростков: принципы коррекции

Т. А. Бокова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Г. В. Масликова, кандидат медицинских наук

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

*Резюме.* Рассмотрена проблема железодефицитных состояний у подростков, факторы, способствующие их развитию, лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей, клиническая картина и подходы к лечению железодефицитных состояний, включая диету и применение препаратов железа.

*Ключевые слова:* подростки, дефицит железа, анемия, лечение, диета, препараты железа.

*Abstract.* The problem of iron-deficiency states in teenagers was considered, as well as factors contributing to their development, laboratory criteria of iron-deficiency states in children, clinical representation and approaches to the treatment of iron-deficiency states including diet and use of iron preparations.

*Keywords:* teenagers, iron deficiency, anemia, treatment, diet, iron preparations.

Одним из важных направлений в педиатрии является подростковая медицина, или гебиатрия, — раздел медицины, изучающий процессы полового созревания, взросления, роста и развития организма подростка, а также специфические заболевания, характерные для подросткового периода жизни.

Пубертатный период имеет свои уникальные особенности, обусловленные мощной вегетативной, эндокринной и иммунной перестройкой организма на фоне физиологического ростового скачка, а также нарушениями психосоциальной адаптации. Именно в это время формируются многочисленные транзиторные функциональные расстройства и проявляются ранее скрытые органические дефекты: гипоталамическая дисфункция, с широким спектром клинических проявлений (вегетососудистая дистония, метаболический синдром и пр.), врожденная неполноценность соединительной ткани (висцероптозы, суставная гипермобильность, остеохондроз и пр.), что способствует снижению адаптации к воздействию внешней среды. Следует отметить, что нозо-

логические формы в этот возрастной период имеют существенные отличия. Так, у подростков доминируют заболевания эндокринной, нервной и костно-мышечной систем, тогда как инфекционные и простудные заболевания чаще регистрируются у детей младшего возраста, у взрослых возрастает частота новообразований и болезней системы кровообращения. Для этого возраста характерна полисистемность (полиморбидность) заболеваний. Например, у девушки, считающей себя практически здоровой, при тщательном обследовании диагностируются дисменорея, железодефицитное состояние, нарушение осанки, плоскостопие, нефроптоз, нестабильность шейного отдела позвоночника, хронический тонзиллит, миопия, синдром раздраженного кишечника с запором, дисфункция билиарного тракта, кристаллурия.

Железодефицитное состояние относится к одной из актуальных проблем подросткового возраста. Уменьшение количества железа в организме приводит к нарушению образования гемоглобина и снижению темпов его синтеза, накоплению свободного протопорфирина в эритроцитах, развитию гипохромной анемии и трофических расстройств в органах и тканях.

В настоящее время не вызывает сомнения, что главным фактором,

способствующим развитию железодефицитной анемии у подростков, является несоответствие между запасами железа в организме и потребностями в нем.

Дефицит железа в подростковом возрасте значительно чаще наблюдается у девушек, что может быть обусловлено обильными менструациями. Однако в тех случаях, когда потребности в железе намного превышают его поступление, железодефицитная анемия может развиться и у юношей. Наиболее частыми причинами в данном случае являются интенсивный рост подростка, занятия тяжелыми видами спорта, исходный низкий уровень железа на фоне несбалансированного питания, вегетарианства. Следует помнить, что железодефицитная анемия часто наблюдается при таких состояниях, как нервная анорексия, идиопатический гемосидероз легких, синдром Гудпасчера, атрансферринемия, коллагенозы, заболевания желудка и 12-перстной кишки, в том числе ассоциированные с *H. pylori*, повторные кишечные инфекции, лямблиоз, глистные инвазии, воспалительные заболевания кишечника, инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез, микоз и пр.), а также при хронической почечной недостаточности и в процессе диализного лечения [1, 2].

<sup>1</sup> Контактная информация:  
bta2304@mail.ru

Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей			
Показатель	Норма	Латентный дефицит	Железодефицитная анемия
Гемоглобин, г/л – до 6 лет – старше 6 лет	> 110 > 120	> 110 > 120	< 110 < 120
Цветовой показатель, %	0,86–1,05	0,86–1,05	< 0,86
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,6–33,6	< 14	< 14
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	24–33	24–33	< 30
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	30–38	30–38	< 30
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), мкмоль/л	40,6–62,5	< 63	> 63
Латентная железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	> 47	> 47	> 47
Коэффициент насыщения трансферрина железом (ЖС/ОЖСС), %	> 17	< 17	< 17
Ферритин сыворотки, мкг/л	> 12	< 12	< 12

Выделяют прелатентный дефицит железа (опустошаются запасы железа только из депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов железа), латентный дефицит железа (составляет 70% от всех железодефицитных анемий) и железодефицитная анемия (составляет 30% от всех железодефицитных состояний) (табл.).

Клиническая картина железодефицитной анемии состоит из двух ведущих синдромов: анемического и сидеропенического. Для последнего характерны дистрофические изменения кожи и ее придатков; извращение вкуса и обоняния, мышечные боли (ввиду дефицита миоглобина), мышечная гипотония, изменение нервной регуляции.

Следует отметить, что клинические проявления заболевания в подростковом возрасте отличаются от проявлений у детей раннего возраста. Так, для них более характерны койлонихии, синевя склер (через истонченную склеру просвечивает сосудистая оболочка), вкусовые и обонятельные нарушения, дисфагия, диспепсия.

Диагностика железодефицитных состояний основывается на определении представленных выше лабораторных показателей. Основным критерием является содержание ферритина в сыворотке крови [3]. Однако при невозможности определения данного показателя можно ориентироваться на уровень гемоглобина, определение которого доступно в любом медицинском учреждении.

Целесообразно ежегодное определение уровня гемоглобина у девушек, имеющих обильные кровопотери при менструации или иной природы, низкое потребление железа с пищей (пищевые ограничения для снижения веса, вегетарианство и пр.), железодефицитную анемию различной природы в анамнезе. Юноши нуждаются в контроле уровня гемоглобина, если интенсивно занимаются тяжелыми видами спорта (анемия атлетов).

Во всех случаях железодефицитного состояния необходимо установить непосредственную причину его возникновения и по возможности ее ликвидировать (устранить источник кровопотери, провести терапию основного заболевания, осложнившегося сидеропенией). Лечение должно быть комплексным и нацеленным не только на устранение анемии как симптома, но и на ликвидацию дефицита железа и восполнение его запасов в организме.

Необходимо обогатить рацион подростка продуктами — основными источниками железа, при этом имеет значение не только количество железа в конкретном продукте, но и степень его всасывания и возможность усвоения организмом.

Мясо, особенно красное (телятина, говядина, баранина), является лучшим источником гемового железа, из него усваивается 20–25% железа. Железо из курицы и свинины усваиваются в меньшей степени. А в печени и рыбе железо содержится в виде ферритина и гемосидерина, поэтому усваивается еще хуже.

Негемовое железо (овощи, фрукты, орехи) усваивается плохо (1–5%), причем на его усвоение влияет много факторов, которые могут как улучшать, так и ухудшать его всасывание. Так, усиливают всасывание железа: витамин С (особенно много в цитрусовых), соляная кислота (содержится в желудочном соке), фруктоза (фрукты, мед). Ухудшают всасывание железа: препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антисекреторные препараты, антациды), кальций (много в молочных продуктах), оксалаты (шпинат, капуста, свекла, орехи, шоколад, чай и пр.), полифенолы (какао, кофе, черный и некоторые виды травяного чая), фитиновая кислота (грецкие орехи, миндаль, бобовые, отруби) [4].

Однако когда анемия уже развилась, ее нельзя вылечить только диетой: железодефицитная анемия лечится препаратами железа. Питание помогает поддерживать нормальный баланс железа в организме после лечения.

К наиболее часто применяемым соединениям железа в педиатрической практике относятся препараты железа трехвалентного гидроксид полимальтозат и соли двухвалентного железа — сульфат, фумарат, хлорид и глюконат. Для улучшения всасывания соли двухвалентного железа комбинируют с органическими кислотами, аминокислотами и другими соединениями. Предпочтение отдается пероральным формам, так как по сравнению с парентеральным введением скорость восстановления уровня гемоглобина почти не отлича-

ется, а количество побочных эффектов резко снижено. Прием препаратов железа рекомендуется за 1 час до еды, предпочтительно в вечернее время, так как процесс абсорбции железа увеличивается во второй половине суток.

Терапевтический эффект при пероральном приеме железа появляется постепенно. Первым положительным клиническим признаком является исчезновение или уменьшение мышечной слабости. На 8–12 день от начала лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови. Нормализация гемоглобина происходит к 4–5 неделе от начала терапии.

В последние годы в терапии железодефицитных состояний у подростков активно применяются железосодержащие препараты нового поколения на основе полимальтазного комплекса гидроокиси трехвалентного железа — Мальтофер и Мальтофер Фол, который кроме железа содержит фолиевую кислоту, принимающую участие в выработке нуклеиновых кислот, пуринов, аминокислот, стимулирующих эритропоэз.

Результаты применения Мальтофера различными авторами оцениваются положительно [5]. Одной из привлекательных характеристик этого препарата является его низкая токсичность. Препарат хорошо переносится, имеет приятный вкус и форму жевательных таблеток, что, несомненно, повышает приверженность к терапии. При железодефицитной анемии детям и подросткам в возрасте от года до 12 лет Мальтофер назначается в дозе 50–100 мг в сутки, при латентном дефиците и для профилактики дефицита железа — по 25–50 мг в сутки. Детям и подросткам старше 12 лет — по 100–300 мг в сутки, а при латентном дефиците железа и в профилактических целях — по 50–100 мг в сутки. Длительность терапии, как правило, составляет не менее 2 мес, что обусловлено степенью дефицита железа в организме и истощения его запасов, скоростью кроветворения, всасываемостью. В случае клинически выраженного дефицита железа нормализация гемоглобина достигается лишь через 2–3 мес после начала лечения. Для восстановления внутренних резервов железа прием в профилакти-

ческих дозах должен быть продолжен в течение нескольких месяцев. При продолжающихся кровопотерях необходимо проводить профилактические курсы лечения препаратом железа (по 1 мес 2–4 раза в год). ■

## Литература

1. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. Железодефицитные анемии у детей (руководство для врачей). М., 1999. С. 64.
2. Финогенова Н. А., Чернов В. М., Морщакова Е. Ф. и др. Анемии у детей: диагностика и лечение. М., 2000. С. 9–17.
3. Финогенова Н. А., Чернов В. М., Морщакова Е. Ф. и др. Анемии у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. М., 2004. С. 20–64.
4. Городецкий В. В., Годулян О. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика (метод. рекомендации). М., 2006. С. 25.
5. Соболева М. К. Опыт применения препаратов Мальтофер и Мальтофер Фол при лечении железодефицитной анемии у детей и подростков // Сибирский консилиум. 2003, № 1, с. 79–82.

# 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

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: передозировка железом, нарушения утилизации железа, железодефицитные анемии.  
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 они могут увеличивать уровень глюкозы в крови.  
Дата выпуска рекламы: май 2014.

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

# Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита

И. З. Турцевич\*,<sup>1</sup>

Г. А. Новик\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Калинина\*\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Бычкова\*\*, кандидат биологических наук

Н. И. Давыдова\*\*, кандидат биологических наук

\* ГБОУ ВПО СПбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\* ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, Москва

**Резюме.** Изучена роль Th17-клеток в патогенезе и клинических проявлениях ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Проведено изучение общей популяции Т-хелперов, их субпопуляций, субпопуляции Th17-клеток, изучение уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17А и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) у больных с ЮИА.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, ЮИА, артрит, Th17-клетки, ИЛ-17А, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , цитокины, энтезитассоциированный артрит, системный артрит.

**Abstract.** The role of Th17 cells in the pathogenesis and clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA), the overall number of T-helper cells and their subpopulations, subpopulations of Th17 cells, level of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A and TNF $\alpha$  in peripheral blood in patients with JIA were studied.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, JIA, arthritis, Th17 cells, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , cytokines, systemic onset.

Одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся в детском возрасте, является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), в структуру которого входят все формы артрита, которые начинаются до возраста 16 лет, длительностью 6 недель и более, при исключении другой патологии суставов [1–3].

ЮИА является по своей природе аутоиммунным заболеванием, патогенез которого глубоко уходит своими корнями в нарушение регуляции механизмов, посредством которых Т-клетки способны различать «свое» от «чужеродного» [1, 4–6]. Антигенная стимуляция наивных Т-клеток в присутствии специфических цитокинов, продуцируемых клетками первичной иммунной системы, индуцируют активацию, экспансию и дифферен-

цировку в различные эффекторные Т-клетки [7–10].

Ранее считалось, что в патогенезе большинства аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, а также воспалительные заболевания кишечника, играют Th1-клетки и их цитокиновый профиль, так как интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ) и ИЛ-12 обнаруживались в высоких концентрациях в местах воспаления. При этом введение моноклональных антител к ИФН- $\gamma$  и ИЛ-12 приводило лишь к усугублению течения заболевания, что навело исследователей на мысль, что существует, по крайней мере, еще один тип клеток, который способен индуцировать и поддерживать развитие аутоиммунных заболеваний [8, 11].

Открытие Th17-клеток в 2005 г. Harrington, Langrish, Park и соавт. расширило знание о патогенезе многих воспалительных и инфекционных заболеваний. На протяжении нескольких лет после их открытия не было

единого мнения относительно дифференцировки этих клеток. Результаты изучения функционального значения Th17-клеток у мышей и человека выявили существенные различия. Если у мышей для процесса дифференцировки Th17-клеток требуются ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), то у человека — ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , без необходимости воздействия на этот процесс TGF $\beta$ . Acosta-Rodrigues и соавт. (2007), исследовав процесс дифференцировки Th17-клеток в образцах крови человека *in vitro*, выявили, что активированные моноциты и циркулирующие дендритные клетки, продуцирующие большое количество ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, достаточны для дифференцировки Th17-клеток. При добавлении антител, нейтрализующих эти цитокины, дифференцировка Th17-клеток блокировалась. Также была исследована функция TGF $\beta$  в дифференцировке Th-клеток. Было обнаружено, что TGF $\beta$  блокировал дифференцировку трех основных линий эффекторных Th-клеток

<sup>1</sup> Контактная информация:  
irturtsevich@gmail.com

(Th1, Th2 и Th17) у человека, в отличие от мышиной модели [12, 13].

В последнее время проводится большое количество исследований, посвященных изучению роли семейства цитокинов ИЛ-17, а именно ИЛ-17А, который впервые был идентифицирован в 1993 г. P. Rouvier и соавт., задолго до открытия непосредственно Th17-клеток, и первоначально назывался CTLA-8 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 8). ИЛ-17А продуцируется преимущественно активированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками памяти и γδ-Т-лимфоцитами. Семейство цитокинов ИЛ-17 включает в себя 6 членов — ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (или ИЛ-25) и ИЛ-17F. При этом ИЛ-17А высокогомологичен с ИЛ-17F и является наиболее изученным цитокином этого семейства. Различные члены семейства ИЛ-17, вероятно, играют разнообразную биологическую роль, однако Th17-клетки продуцируют лишь 2 представителя этого семейства — ИЛ-17А и ИЛ-17F. Все члены семейства цитокина ИЛ-17 имеют одинаковую структуру белка со значительными расхождениями последовательности на N-концах. ИЛ-17А является гомодимерным гликопротеином, состоящим из 155 аминокислот, и на 55% гомологичен ИЛ-17F, ген, кодирующий ИЛ-17А, локализован на хромосоме 2q31 [14–16].

P. Rouvier и соавт. (1993), исследовав ИЛ-17А, обнаружили, что основной его функцией является активация и усиление дифференцировки нейтрофилов (гранулопоз) из клеток-предшественников в костном мозге человека. Гиперэкспрессия ИЛ-17А приводит к массивной нейтрофилии в периферической крови и повышению предшественников нейтрофилов в селезенке. Эта функция ИЛ-17А зависит от достаточной экспрессии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и трансмембранной формы SCF (stem cell factor). Гранулопоэтический ответ является важным в контроле иммунной защиты против внеклеточных патогенов, включая бактерии и грибы [14–19].

Новые данные подтвердили ранее полученные результаты относительно ИЛ-17А как о цитокине, продуцируемом Т-клетками. После многочисленных экспериментов стало очевидно, что Th17-клетки и их цитокины ассоциированы с различными аутоиммунными и воспалительными

заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, ЮИА, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, аллергия (гиперчувствительность замедленного типа — контактный дерматит) и неатопическая астма [19, 20].

ИЛ-17А охарактеризован как цитокин-индуцирующий цитокин, проявляя свои провоспалительные и гемопоэтические функции за счет способности к стимуляции и высвобождению вторичных цитокинов и хемокинов, оказывая свои биологические свойства на различных типах клеток. К тому же ИЛ-17А и ИЛ-17F могут секретироваться как в виде гомодимера, так и в виде гетеродимера. ИЛ-17А/F-гетеродимер биологически более эффективен, чем ИЛ-17F, но менее эффективен в индукции хемокинов, по сравнению с гомодимером ИЛ-17А [14, 16, 18, 21].

ИЛ-17А в значительных количествах присутствует в воспаленном синовиуме и в небольших количествах в периферической крови пациентов с РА. K. Nistala и соавт. (2008) обнаружили высокий уровень Th17-клеток и ИЛ-17А в суставах детей с ЮИА, в частности, при прогрессирующем олигоарткулярном варианте заболевания. При этом Th17-клетки были равномерно распределены в популяции Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-клеток-памяти (CD45<sup>+</sup>RO) [22].

ИЛ-17А индуцирует экспрессию RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — мембранный белок, цитокин) синовиальными фибробластами и остеобластами, приводя к секреции остеокластогенных факторов, таких как ФНО-α и ИЛ-1 β. Эта Th17-опосредованная индукция остеокластогенеза может представлять важный клеточный механизм в патогенезе костно-хрящевой деструкции при аутоиммунном артрите [23, 24].

Несмотря на значительный прогресс в лечении ЮИА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в частности антагонистами ФНО-α, ИЛ-1β или ИЛ-6, до 30% пациентов не достигают клинико-медикаментозной ремиссии. Вероятно, в патогенезе заболевания этих пациентов превалирующую роль играют Th17-клетки и их ключевые цитокины ИЛ-17А и ИЛ-17F. Испытания моноклональных антител к ИЛ-17А/F при таких аутоиммунных заболеваниях, как псориаз, ревматоид-

ный артрит, болезнь Бехтерева, показывают многообещающие результаты, основными из которых являются полное блокирование симптомов и стойкая ремиссия. Основываясь на этих данных, вероятно, следующим шагом станет введение этих препаратов в реестр по лечению больных ЮИА [15, 25, 26].

Два моноклональных антитела, напрямую захватывающие и нейтрализующие ИЛ-17А, протестированы в клинических испытаниях на человеке: Secukinumab (AIN457) — полностью человеческое моноклональное антитело, и Ixekizumab (LY2439821) — гуманизированное моноклональное антитело. Другие препараты, специфические для ИЛ-17А, находятся в ранних клинических испытаниях, такие как SCH-900117 и RG4934 [15, 27–29].

Роль Th17-клеток и ИЛ-17А в развитии ЮИА не до конца изучена. Так, остается неясным влияние Th17-клеток на течение и исход заболевания у детей при различных вариантах течения ЮИА. Также остается непонятным, способны ли современные ГИБП, применяемые у детей, ингибировать дифференцировку Th17-клеток из наивных Th-клеток.

Таким образом, исследование Th17-пути и его влияние на течение заболевания в группе детей с ЮИА представляется наиболее перспективным исследованием, носит практический интерес, связанный с тактикой ведения и лечения детей с ЮИА.

Целью данного исследования было установить особенности Th17-пути дифференцировки лимфоцитов у детей с различными вариантами ЮИА как механизма, определяющего характер клинического течения и исхода заболевания.

## Материалы и методы исследования

Количественное определение лимфоцитов и их субпопуляций в условиях *in vitro* осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам (CD). Таким образом, всем пациентам с ЮИА и группе сравнения было проведено иммунологическое исследование, включавшее определение общего количества CD4<sup>+</sup> (мономерный трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на Т-хелперах) клеток,

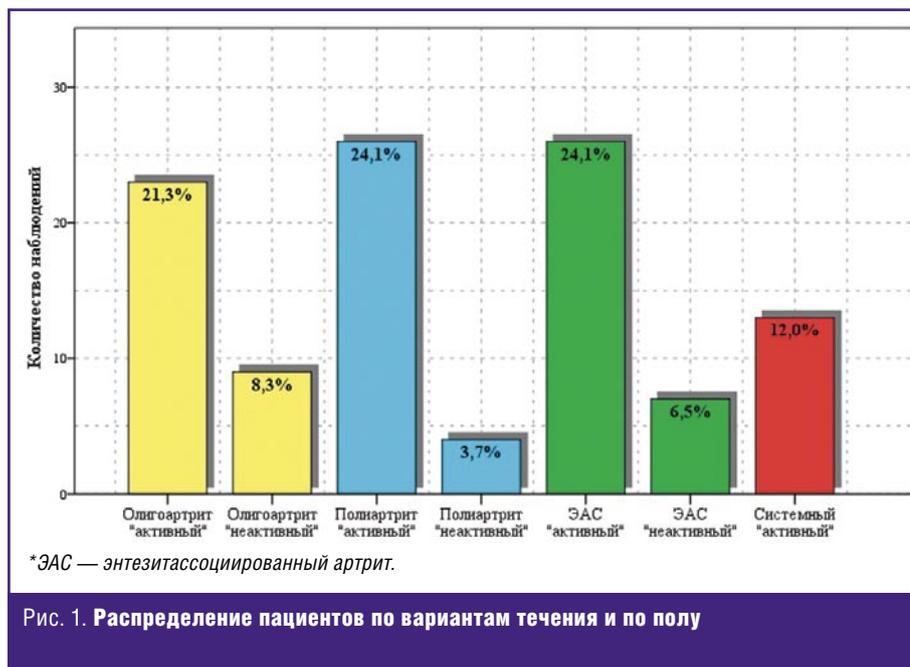


Рис. 1. Распределение пациентов по вариантам течения и по полу

определение дифференцировочного антигена CD45 с изоформами RA, которая является маркером наивных Th-клеток ( $CD4^+CD45^+RO^-RA^+$ ), и RO, которая экспрессируется на Th-клетках памяти ( $CD4^+CD45^+RO^+RA^+$ ), и «переходную» форму Th-клеток, несущую обе изоформы — дубль-позитивные Th-клетки ( $CD4^+CD45^+RO^+RA^+$ ). Для определения уровня Th17-клеток был измерен мембранный хемокиновый рецептор CCR6 (CD196), который является маркером этих клеток и характеризует их субпопуляционный состав — наивных Th17-клеток ( $CCR6^+RA$ ) и Th17-клеток памяти ( $CCR6^+RO$ ).

Забор венозной крови осуществлялся из локтевой вены в объеме 3 мл в стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт  $K_2EDTA$  (Vacuette, Germany). Образцы крови хранились при комнатной температуре в течение не более 2 часов до начала исследования. В 500 мкл крови добавляли поочередно моноклональные антитела к поверхностным антигенам  $CD4^+$  клеток CD4-PC5, наивных Th-клеток CD45RA-FITC, Th-клеток памяти CD45RO-ECD (все реактивы Beckman coulter, Immunotech, Франция) и моноклональные антитела к мембранному хемокиновому рецептору CCR6, специфического для Th17-клеток (PE conjugated anti-human CD196, Clon: R6H1, eBioscience, San Diego, CA, USA), создавая, таким образом, 4-цветную метку. В дальнейшем образцы были смешаны на шейкере в течение 1–2 секунд и инкубировались при комнатной температуре 10 минут. После чего добавля-

ли 1 мл лизирующего раствора Versalyse (Beckman coulter, Франция) для лизирования эритроцитов с последующим перемешиванием на шейкере в течение 1–2 секунд и инкубацией при комнатной температуре (18–25 °C) в течение 30 минут. Далее окрашенный материал подвергался исследованию на проточном цитометре (Beckman coulter NAVIOS). Все реагенты были использованы согласно инструкции фирмы-производителя. Результаты выражали в процентах.

#### Количественное определение цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$

Количественное определение цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных ЮИА и группы сравнения определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА-ELISA) с применением набора реагентов для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), для ИЛ-17A — eBioscience (San Diego, CA, США).

Всем пациентам было проведено рентгенологическое и ультразвуковое исследование косто-суставной системы. Части пациентам проведена ультразвуковая денситометрия. Преимуществом данного исследования является полное отсутствие лучевой нагрузки на пациента, в отличие от рентгеновской денситометрии. Результаты интерпретировались согласно общепринятым значениям T (или Z) индекса: от 0 до  $-1,5$  — нормальная плотность костной ткани; от  $-1,5$  до  $-2,5$  — остеопения; ниже  $-2,5$  — остеопороз.

#### Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакетов SPSS IBM версия 21.0 и Statistica 10. Для сравнения выборок данных использовался анализ таблиц сопряженности, где оценивались критерий Пирсона Хи-квадрат ( $\chi$ ) для анализа номинальных переменных, заданных таблицами сопряженных признаков типа  $N \times M$ . Двусторонний критерий Фишера использовался для таблиц  $2 \times 2$ . Непараметрический U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test) использовался для сравнения медиан двух выборок, если распределение хотя бы одной из них существенно отличалось от нормального. Зависимость средних значений Th-популяций и их субпопуляций, наивных Th17-клеток ( $CCR6^+RA^+$ ), Th17-клеток памяти ( $CCR6^+RO^+$ ), а также ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$  от порядковых значений определялась с помощью построения трех порядковых регрессий с определением значения  $\chi^2$ . Для анализа факторов риска персистирования симптомов ЮИА применялась логистическая регрессия с построением дерева решений и ROC-кривой.

#### Результаты исследования

В исследование было включено 108 детей с различными вариантами ЮИА в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст  $10,5 \pm 3,8$  года), которые полностью соответствовали критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) (Durban, Edmonton, 2001, second revision 2004). В зависимости от варианта течения все дети были разделены на 4 группы: дети с олигоартритом — 32 пациента (29,6%); дети с полиартритом, серонегативным по ревматоидному фактору (РФ) — 30 пациентов (27,8%); группа с энтезитассоциированным артритом (ЭАС) — 33 ребенка (30,6%) с HLA-B27+ ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС); группа с системным вариантом течения ЮИА составила 13 детей (12%).

В зависимости от эффективности проводимой терапии дети были разделены на две подгруппы: дети с «активной» болезнью и дети с «неактивной» болезнью. «Активная» болезнь определялась как наличие одного или более суставов с признаками воспа-

Таблица 1

Средняя концентрация CD4<sup>+</sup> Т-клеток у детей с ЮИА и группы сравнения

Вариант течения		N	M	SD	Sx	Me (LQ–UQ)	p*
Олигоартрит	Активный	23	40,6	8,9	1,9	38,0 (36,7–44,4)	0,92
	Неактивный	9	40,2	5,5	1,8	42,0 (36,03–44,4)	
Полиартрит	Активный	26	39,3	7,2	1,4	41,0 (36,4–42,2)	0,45
	Неактивный	4	36,3	8,3	4,1	35,5 (23,1–49,4)	
ЭАС**	Активный	26	40,9	7,1	1,4	42,5 (38,0–43,8)	0,97
	Неактивный	7	40,6	6,6	2,5	38,0 (34,6–46,9)	
Системный вариант	Активный	13	41,6	10,2	2,8	43,0 (35,5–47,8)	0,43***
Группа сравнения	–	18	39,3	5,9	1,4	39,5 (36,4–42,2)	0,4***

Примечание. \* U-тест Манна–Уитни; \*\* энтезитассоциированный артрит (HLA-B27<sup>+</sup> ЮАС); \*\*\* при сравнении с другими вариантами течения ЮИА.

ления, болезненности и ограничения функций на фоне проводимого лечения. «Неактивная» болезнь определялась как отсутствие всех клинико-лабораторных признаков суставного воспаления и увеита в течение минимум 1 года на фоне базисной терапии, совпадающих с нулевой активностью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (рис. 1).

Группу сравнения составили 18 условно-здоровых детей с неотяженной наследственностью по аутоиммунным заболеваниям.

Для оценки активности заболевания и эффективности терапии применялись шкалы ACRpedi и JADAS71 CRP, специально разработанные для использования в педиатрической ревматологической практике.

Сравнительная оценка общей популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток не выявила различий между пациентами с ЮИА и группой сравнения (p = 0,4), уровень этих клеток был в пределах допустимых значений. В группе детей с «активной» и «неактивной» болезнью статистически значимых различий уровня общей популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток не выявлено (p > 0,05) (табл. 1).

Наиболее высокий уровень наивных Th-клеток (CD45<sup>+</sup>RA) и наиболее низкий уровень Th-клеток памяти (CD45<sup>+</sup>RO) наблюдался у детей с олиго- и полиартритом (p = 0,022, p = 0,005 соответственно) как в «активной», так и «неактивной» болезни. При энтезитассоциированном и системном варианте ЮИА статистически значимых различий выявлено не было (p > 0,05) (рис. 2).

Уровень дубль-позитивных Th-клеток (CD45<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>RA<sup>+</sup>) в периферической крови не отличался у детей с различ-

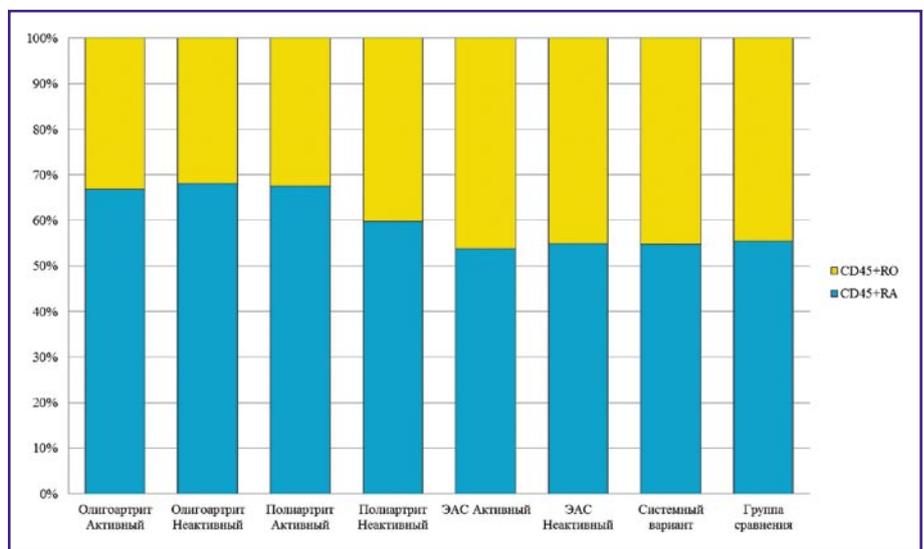


Рис. 2. Сравнительная оценка субпопуляционного состава CD4<sup>+</sup> Т-клеток у детей с ЮИА

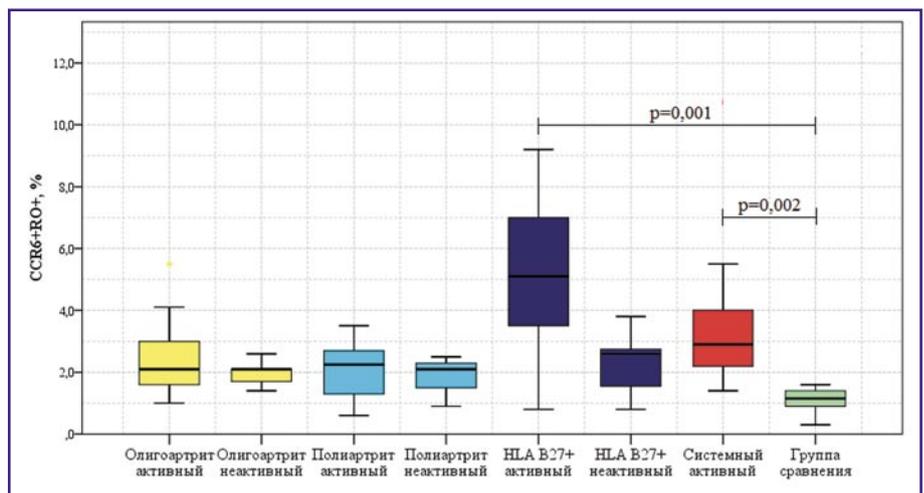


Рис. 3. Средняя концентрация CCR6<sup>+</sup>RO<sup>+</sup> у детей с ЮИА и группы сравнения

ными вариантами течения ЮИА как при «активной», так и «неактивной» болезни (p > 0,05).

Сравнительная оценка уровня маркера Th17-клеток на наивных Th-клетках (CCR6<sup>+</sup>RA) не выявила статистиче-

## Уровень цитокинов в зависимости от варианта течения ЮИА

Вариант течения/ показатель		Олигоартрит		Полиартрит		ЗАС**		Системный ***	Группа сравнения
		Активный	Неактивный	Активный	Неактивный	Активный	Неактивный	Активный	–
ИЛ-1β	N	20	8	21	4	20	7	10	18
	M	12,7	7,02	11,3	8,8	18,8	14,1	10,4	4,6
	SD	9,1	6,03	7,7	6,1	16,1	8,9	7,4	2,1
	χ <sup>2</sup>	0,055		0,83		0,54		0,086	0,038
ИЛ-6	M	15,4	14,5	12,1	5,8	15,9	6,1	19,4	5,5
	SD	14,3	7,8	8,1	3,9	14,1	3,6	11,7	2,2
	χ <sup>2</sup>	0,88		0,07		0,05		0,028	0,005
ИЛ-17А	M	9,4	2,2	6,6	0,4	13,6	5,3	12,1	0,4
	SD	9,3	4,1	7,7	0,4	10,5	5,7	8,1	0,3
	χ <sup>2</sup>	0,09		0,078		0,031		0,006	0,001
ФНО-α	M	8,4	7,6	11,0	25,3	11,7	14,8	10,0	3,5
	SD	7,9	3,7	6,2	16,02	14,3	11,2	6,5	1,5
	χ <sup>2</sup>	0,71		0,35		0,75		0,47	0,005

Примечание. \* U-тест Манна–Уитни; \*\* энтезитассоциированный артрит; \*\*\* при сравнении с другими вариантами течения ЮИА.

ски значимых отличий между детьми с ЮИА и группой сравнения ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимые отличия отмечались в уровне Th17-клеток памяти (CCR6<sup>+</sup>RO) при всех вариантах течения ЮИА в сопоставлении с группой сравнения ( $p = 0,001$ ). Наиболее высокий уровень этих клеток в периферической крови был обнаружен у детей с «активным» HLA-B27-ассоциированным артритом ( $p = 0,001$ ) и системным вариантом артрита ( $p = 0,002$ ) (рис. 3).

Статистически значимых гендерных различий в уровне Th17-клеток памяти у детей с различными вариантами ЮИА не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А и ФНО-α были измерены в сыворотке крови у 90 пациентов основной группы и 15 детей группы сравнения.

Уровень ИЛ-1β в сыворотке крови у детей с ЮИА как в «активной», так и «неактивной» болезни статистически достоверно был выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,038$ ). Особенно высокий уровень ИЛ-1β отмечался у больных с активным HLA-B27-ассоциированным артритом ( $p = 0,007$ ). Статистически значимых различий уровня ИЛ-1β между «активным» и «неактивным» артритом при всех вариантах течения ЮИА не отмечалось ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

При оценке гендерных различий была выявлена статистическая достоверность в группе с «активным» энтезитассоциированным артритом. Так, уровень ИЛ-1β в сыворотке крови у мальчиков с «активным» энтезитассоциированным артритом значительно превышал уровень данного цитокина у девочек ( $22,9 \pm 8,4$  пг/мл и  $11,4 \pm 6,9$  пг/мл соответственно, при  $p < 0,05$ ).

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с ЮИА был статистически достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,005$ ). Наиболее высокий уровень ИЛ-6 отмечался у пациентов с системным вариантом артрита ( $p = 0,028$ ) и в группе детей с энтезитассоциированным артритом ( $p = 0,048$ ) (табл. 2).

Сравнительная оценка уровня ИЛ-17А в сыворотке крови выявила статистически значимые различия между детьми с ЮИА и группой сравнения ( $p = 0,001$ ). Наиболее высокий уровень ИЛ-17А отмечался у детей с «активным» энтезитассоциированным артритом ( $p = 0,001$ ) и системным вариантом течения ЮИА ( $p = 0,006$ ) (табл. 2).

Уровень ФНОα в сыворотке крови был достоверно выше у детей с ЮИА, при сопоставлении с группой сравнения ( $p = 0,005$ ). Статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых

различий у детей с ЮИА обнаружено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Сравнительная оценка общего количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток и их субпопуляций в периферической крови выявила положительную корреляцию между общей популяцией Т-хелперов с наивными Т-клетками (CD45<sup>+</sup>RA) (коэффициент Пирсона = 0,32,  $p = 0,008$ ) и отрицательную корреляцию с Т-клетками памяти (CD45<sup>+</sup>RO) (коэффициент Пирсона = -0,25,  $p = 0,026$ ). Уровень CD45<sup>+</sup>RO негативно коррелировал с уровнем CD45<sup>+</sup>RA (коэффициент Пирсона = -0,85,  $p = 0,001$ ), а уровень CD45<sup>+</sup>RA отрицательно коррелировал с дубль-позитивными Т-клетками (CD45<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>RA<sup>+</sup>) (коэффициент Пирсона = -0,517,  $p = 0,001$ ).

С помощью метода линейной корреляции и построением уравнения множественной регрессии была оценена степень влияния Th17-клеток и исследуемых провоспалительных цитокинов на основные клинико-лабораторные показатели, где  $p < 0,05$  считался статистически достоверным.

Как у мальчиков, так и у девочек выявлена положительная корреляция Th17-клеток памяти (CCR6<sup>+</sup>RO) с общим уровнем Т-клеток памяти ( $R^2 = 0,178$ ,  $p = 0,03$ ), отрицательная

# 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 - керамиды, ω-6 - керамиды  
Фитостеролы

URIAGE  
EAU THERMALE

Source of Care



Дерматологические лаборатории УРЬЯЖ – Франция  
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ»  
[www.afarm.ru](http://www.afarm.ru)

корреляция с наивными Th-клетками ( $R^2 = 0,285$ ,  $p = 0,0001$ ). При дальнейшей оценке была выявлена сильная положительная корреляция ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-6 ( $R^2 = 0,324$ ,  $p = 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  с ФНО $\alpha$  ( $R^2 = 0,229$ ,  $p = 0,001$ ).

Оценка показателей относительного риска «активного» артрита и клинико-медикаментозной ремиссии у детей с ЮИА в зависимости от уровня Th17-клеток и основных цитокинов в периферической крови показала, что совокупность лишь 2 исследуемых факторов имеет достоверное диагностическое значение. Таким образом, было обнаружено, что при значении ИЛ-17А в сыворотке крови выше 1,04 пг/мл риск рецидива заболевания повышается на 91,5% ( $OR = 2,755$ , 95% ДИ = 0,884–8,588,  $p = 0,04$ ), в сочетании с повышением CCR6<sup>+</sup>RO в периферической крови выше 3,2% риск повышается на 95,2% ( $OR = 3,030$ , 95% ДИ = 0,867–10,590,  $p = 0,003$ ).

При оценке влияния исследуемых параметров на рентгенологические показатели было обнаружено, что совокупность уровня ИЛ-17А выше 1,04 пг/мл и ИЛ-6 выше 10,1 пг/мл в сыворотке крови повышает риск развития остеопороза до 77,5% ( $OR = 2,902$ , 95% ДИ = 0,584–14,421,  $p = 0,008$ ), а при значении ИЛ-6 в сыворотке крови менее 10,1 пг/мл риск развития остеопороза резко понижается — 27,5% ( $OR = 0,394$ , 95% ДИ = 0,097–1,598,  $p = 0,037$ ).

## Заключение

Проведенный анализ позволяет использовать определение уровня Th17-клеток в периферической крови и ИЛ-17А в сыворотке крови детей с ЮИА в качестве маркеров высокого риска развития перехода из «неактивной» болезни в «активную». Определение уровня ИЛ-6 и ИЛ-17А в сыворотке крови позволяет выявить группу больных с ЮИА с высоким риском развития костно-суставной деструкции и неблагоприятным вариантом течения заболевания. ■

## Литература

1. Алексеева Е. И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий Врач. 2011. № 8. С. 84–89.
2. Баранов А. А., Алексеева Е. И. Детская ревматология. Атлас. М.: Союз педиатров России, 2009. 248 с.
3. Новик Г. А., Аббакумова Л. Н., Летенкова Н. М., Слизовский Н. В., Слизовская Н. Н. Ювенильные

артриты — опыт диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2008. № 4. С. 23–27.

4. Cassidy J., Petty R. et al. Textbook of pediatric rheumatology, 6 th Revised edition. Elsevier — Health Sciences Division, 2010. 800 с.
5. Prelog M., Schwarzenbrunner N., Sailer-Hock M., Kern H., Klein-Franke A., Ausserlechner M. J., Koppelstaetter C. et al. Premature aging of the immune system in children with juvenile idiopathic arthritis // Arthritis and Rheumatism. 2008. Vol. 58. P. 2153–2162.
6. Smith H. S., Smith A. R., Seidner P. Painful Rheumatoid Arthritis // Pain Physician. 2011. Vol. 14. № 5. P. E427-E458.
7. Калинина Н. М., Кетлинский С. А., Оковитый С. В. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 496 с.
8. Кетлинский С. А. Th17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8. № 2. С. 24–39.
9. Mossman T. R., Kobie J. J., Lee F. E., Quataert S. A. T helper cytokine patterns: defined subsets, random expression, and external modulation // Immunology Research. 2009. Vol. 45. № 3. P. 173–184.
10. Nakae S., Iwakura Y., Suto H., Galli S. J. Phenotypic differences between Th1 and Th2 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by ИЛ-17 // Journal of leukocyte biology. 2007. Vol. 81. P. 1258–1268.
11. Annunziato F., Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells // Arthritis Research & Therapy. 2009. Vol. 11, № 257 (doi:10.1186/ar2843).
12. Acosta-Rodriguez E. V., Napolitano G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1  $\beta$  and 6 but not transforming growth factor —  $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17 — producing human T helper cells // Nature immunology. 2007. Vol. 8. № 9. P. 942–949.
13. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells // Annual Review of Immunology. 2009. Vol. 27. P. 485–517.
14. Jiang S. TH17 in health and disease. Springer-Verlag New York Inc. 2011. 552 с.
15. Moisevic P., Kolls J. K. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation // Nature reviews. 2012. Vol. 11. P. 763–776.
16. Gaffen S. L. Recent advances in the IL-17 cytokine family // Current Opinion in Immunology. 2011. Vol. 23. № 5. P. 613–619.
17. Pryhuber K. G., Murray K. J., Donnelly P. et al. Polymorphism in the LMP2 gene influences disease susceptibility and severity in HLA-B27 associated juvenile rheumatoid arthritis // Journal of Rheumatology. 1996. Vol. 23. P. 747–752.
18. Schwarzenberger P., La Russa V., Miller A., Ye P., Kolls J. K. IL-17 stimulates granulopoiesis in mice: use of an alternate, novel gene therapy-

derived method for in vivo evaluation of cytokines // Journal of Immunology. 1998. Vol. 161. № 11. P. 6383–6389.

19. Waite J., Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases // International journal of inflammation. 2012. Vol. 2012. P. 232–242.
20. Eleftheriou D., Isenberg D. A., Wedderburn L. R., Ioannou Y. The coming of age of adolescent rheumatology // Nature Review of Rheumatology. 2014. Vol. 10. P. 187–193.
21. Lee Y. K., Turner H., Maynard C. L., Oliver J. R. et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage // Immunity. 2009. Vol. 30. P. 92–107.
22. Nistala K., Moncrieff H., Newton K. R., Wedderburn L. R. Interleukin-17-Producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell number // Journal of arthritis and Rheumatism. 2008. Vol. 58. № 3. P. 875–887
23. Liu C., Walter T. S., Huang P., Zhang S., Zhu X., Wu Y., Wedderburn L. R., Tang P. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling // Journal of Immunology. 2010. Vol. 184. № 12. P. 6910–6919.
24. Lubberts E., Marije I., Koenders E., Oppers-Walgreen B., van den Bersselaar L. et al. Blocking of Interleukin-17 during Reactivation of Experimental Arthritis Prevents Joint Inflammation and Bone Erosion by Decreasing RANKL and Interleukin-1 // American Journal of Pathology. 2005. Vol. 167. № 1. P. 141–149.
25. Corrado A., Neve A., Maruotti N., Cantatore F. P. Bone Effects of Biologic Drugs in Rheumatoid Arthritis // Clinical and Developmental Immunology. Vol. 201. P. 105–112.
26. Sarkar S., Tesmer L. A., Endres J. L. et al. Interleukin-17 as a molecular target in immune-mediated arthritis // Journal of Arthritis and Rheumatism. 2007. Vol. 56. № 1. P. 89–100.
27. Genovese M. C., van den Bosch F., Roberson S. A., Bojin S., Biagini I. M., Ryan P. et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study // Arthritis and Rheumatism. 2010. Vol. 62. P. 929–939.
28. Hueber W., Patel D. D., Dryja T., Wright A. M., Koroleva I., Bruin G. et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17 A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis // Science Translational Medicine. 2010. Vol. 2. № 52. P. 52–72.
29. Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., Cameron G., Li L. et al. Anti-IL-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis // New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 366. P. 1190–1199.

# Современные представления о механизмах возникновения и подходах к лечению пеленочного дерматита

С. В. Гарина\*,<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук  
О. Н. Солдатов\*, кандидат медицинских наук  
Т. С. Тумаева\*\*, кандидат медицинских наук  
Л. А. Балыкова\*, доктор медицинских наук, профессор

\* ФГБОУ ВПО МГУ им. Н. П. Огарева, Саранск

\*\* ГБУЗ РМ МРКПЦ, Саранск

*Резюме.* Правильный уход за кожей младенца является основным элементом профилактики пеленочного дерматита. Наружные дерматологические средства на основе декспантенола способствуют защите и восстановлению кожных покровов.

*Ключевые слова:* новорожденные, дети раннего возраста, пеленочный дерматит, причины возникновения, профилактика, лечение, декспантенол.

*Abstract.* Proper care of baby's skin is the main task of diaper dermatitis prevention. Dermatological medicines for external use on the basis of dexpanthenol contribute to the protecting and restoring of the skin.

*Keywords:* newborns, children of early age; diaper dermatitis, causes, prevention, treatment, dexpanthenol.

**В**оспалительные изменения кожных покровов в области использования пеленок и подгузников, встречающиеся у новорожденных и детей раннего возраста, дающие повод для беспокойства матери и приносящие неприятные ощущения ребенку (от легкого дискомфорта до выраженного болевого синдрома), обозначаются термином «пеленочный дерматит» (опрелость новорожденных, *napkin dermatitis, diaper dermatitis*) [1].

Заболевание было описано более 100 лет назад. Чаше встречается у девочек. По мнению В. М. Делягина (2013), частота пеленочного дерматита (ПД) по обращаемости достигает 5%, но это касается только распространенных и упорных форм. Легкие формы дерматита, согласно опросам родителей,

имеют место у 25–40% детей. По данным некоторых авторов [2, 3] распространенность ПД среди детей грудного возраста достигает 70%. У детей постарше данное состояние развивается значительно реже, что связано как с «дозреванием» защитных функций кожи, так и с приобретением ребенком гигиенических навыков [4, 5].

В конце XIX — начале XX веков существовало мнение, что воспалительные изменения кожи в области промежности у младенцев связаны с длительным воздействием на нее мокрых и грязных пеленок, что и определило название заболевания. В 1915 году J. Zahorsky (1915) обосновал аммиачную концепцию, обвиняющую в нарушении целостности кожи аммиак, присутствующий в грязных пеленках. И только в 1950–1970 гг. G. Rapp (1955), С. Burgoon (1961), Р. Koblenzer (1973), J. Leyden (1977) и другие исследователи доказали, что генез ПД связан с комплексным воздействием целого ряда

различных факторов [6, 7]. Согласно современным представлениям, ПД — это полиэтиологическое заболевание, в патогенезе которого существенную роль играют не только непосредственно повреждающие, но и предрасполагающие, а также провоцирующие факторы [5].

Среди этиологических факторов выделяют механические (трение, повышенная влажность), химические (ферменты кала и бактерий, продукты расщепления мочевины) и микробные. Провоцирующими факторами при этом могут быть как сопутствующие заболевания (диарейный синдром, иммунодефициты, атопический и себорейный дерматит и др.), так и нарушения гигиенического ухода за кожей (редкая смена подгузников, отказ от купания, нерациональная обработка кожи и т. д.) [8]. К предрасполагающим факторам относят возрастные анатомо-физиологические и конституциональные особенности

<sup>1</sup> Контактная информация:  
astra-svet@rambler.ru

различных органов и систем, в первую очередь кожных покровов.

После 40-й нед беременности кожа зрелого новорожденного практически полностью развита в анатомическом отношении. Но анатомическая зрелость коррелирует с функциональной лишь частично, особенно это расхождение касается барьерной функции [2]. У недоношенных детей эта функция кожи формируется лишь к 4-й нед жизни [9].

Барьерная функция кожных покровов ребенка заключается в задержке влаги, электролитов и белка, а также в защите ребенка от воздействия механических, физических и бактериальных факторов. Детская кожа имеет ряд особенностей:

- тонкий и нежный роговой слой в раннем возрасте развит слабо (0,15–0,25 мм у ребенка, в отличие от 0,36 мм у взрослого), его структура более рыхлая, содержит больше воды, легко повреждается и недостаточно эффективно оберегает организм ребенка от воздействий внешних агрессивных факторов;
- граница между эпидермисом и дермой сглажена, разделяющая их базальная мембрана слабо развита, поэтому в местах трения и давления, а иногда при инфекциях легко образуются пузыри (эпидермолиз);
- поверхность кожи новорожденного покрыта секретом с рН, близким к нейтральному — 6,3–5,8. Сниженная кислотность (по сравнению со взрослыми, у которых рН составляет 4,5–5,5) способствует активному размножению пропионобактерий [10];
- эластические волокна, предохраняющие кожу от механических повреждений, формируются лишь к двум годам жизни. Их недостаток компенсирует большое количество воды (80–90% у ребенка и 65–57% у взрослого человека). Но влага легко теряется даже при незначительном повышении температуры окружающей среды, диарее, интоксикации, что приводит к пересушиванию кожи;
- капилляры относительно широки и хрупки, стенки сосудов легко проницаемы, в жировой подкожной клетчатке соединительнотканые перемычки не развиты, в результате чего отсутствует ограничение в ней воспалительного процесса;
- потовых желез у ребенка в 12 раз, а сальных желез в 4–8 раз больше,

чем у взрослого человека, что располагает к развитию себорейного дерматита.

Таким образом, незрелость клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста способствует повышенной чувствительности кожи к различным инфекционным агентам, в т.ч. и к тем, которые находятся на коже. Указанные особенности делают детскую кожу легко ранимой и склонной к воспалениям [2, 3, 11, 12].

Начальные этапы патогенеза ПД связаны с усилением повреждающего воздействия на кожу физических, химических и микробных факторов. Длительный контакт кожи с «мокрыми пеленками» приводит к повышению ее влажности, что сопровождается возрастанием коэффициента трения и приводит к ее механическому повреждению. Энзимы кала (липаза, протеаза) при длительном контакте кожи с каловыми массами вызывают разрыхление эпидермиса, соединительнотканного матрикса и увеличивают проницаемость дермы. Моча повышает рН и усиливает агрессивное действие ферментов кала (бактерии кала вырабатывают уреазу, которая, взаимодействуя с мочевиной, образует аммиак), возрастает проницаемость кожи [5–7, 13]. Частота ПД ниже среди младенцев, находящихся на грудном вскармливании, т.к. кишечник детей, получающих искусственное вскармливание на основе коровьего молока, в большей степени колонизирован уреазопродуцирующими бактериями.

Повышение рН и влажности кожи способствуют усиленному размножению на ее поверхности микроорганизмов, таких как *Candida albicans* и *Brevibacterium ammoniagenes*. В результате этого воспаление кожи «под подгузником» дополнительно усиливается инфекционным компонентом, что усугубляет выраженность клинических проявлений [10]. Активность липаз и протеаз резко повышается при ускоренном пассаже кишечных масс, что типично для диареи. Поэтому пеленочный дерматит характерен для детей с нарушением стула.

Клиническая картина пеленочного дерматита характеризуется различной выраженностью воспалительных явлений. На начальном этапе она представлена островоспалительной сливной отечной эритемой, с четким краем, локализованной в области

использования подгузника — в паховых и межъягодичной складках, области гениталий, нижней части живота, выступающих областей ягодиц (эритематозная форма). Затем процесс распространяется на кожу бедер, вышележащие отделы кожи живота и спины, принимая при этом более выраженный экссудативный характер. В очаге поражения появляются везикулезные, реже пустулезные элементы сыпи (острый неосложненный ПД). Для хронического процесса характерны различной степени выраженности шелушение и эритема с цианотичным оттенком, легкая инфильтрация кожи.

Существует еще несколько разновидностей ПД, как правило, развивающихся вследствие повышенной колонизации кожных покровов различными инфекционными агентами и агрессивного действия ферментов, содержащихся в фекалиях новорожденного.

Псориазиформный тип характеризуется возникновением четко ограниченных эритематосквамозных высыпаний с выраженным шелушением, в отличие от псориаза новорожденных начинается внезапно и быстро прогрессирует.

При герпетиформном типе на гиперемированном фоне кожи появляются сгруппированные везикулы, реже пустулы, имеющие тенденцию к сливанию, при вскрытии формируются неправильные по форме эрозии. Вирус простого герпеса при помощи лабораторной диагностики у больных детей не обнаруживается.

При распространенном типе характерно значительное распространение патологического процесса, достигающее порой аксиллярных впадин. В литературе этот вариант течения ПД иногда рассматривают как проявления себорейного дерматита новорожденных.

Самый редкий тип ПД — гранулематозный тип (ягодичная гранулема новорожденных) — возникает обычно на фоне врожденных дефектов иммунной системы. На коже определяются красновато-бурые или синюшно-фиолетовые узлы полусферической формы, возвышающиеся над уровнем кожи [14].

В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степень ПД. Для легкой степени характерна легкая гиперемия и/или единичные

элементы мелкой макуло-папулезной сыпи. Воспалительные изменения носят ограниченный характер и локализованы преимущественно в области промежности (вокруг естественных отверстий), а также в области ягодиц и верхней трети бедер. ПД средней степени проявляется выраженной гиперемией, локализованной инфильтрацией в местах максимального повреждения, распространенной папулезной сыпью.

Дальнейшее распространение воспаления и развитие деструктивных изменений в виде эрозий и значительной мацерации кожи (тяжелая степень ПД) является базой для метаболических и инфекционных осложнений и чаще встречается у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, а также у пациентов с аллергическим и/или себорейным дерматитом. Выраженные проявления ПД могут быть проявлениями таких состояний, как синдром мальабсорбции, врожденных аномалий мочевых путей или кишечника, дефицита питательных веществ (например, витаминов группы В, цинка) [15].

В терапии тяжелой формы ПД используют комплексное медикаментозное лечение с применением топических глюкокортикостероидов (гидрокортизоновая мазь 1%, Адвантан), противогрибковых препаратов (нистатиновая мазь, Пимафуцин, Кандид, Залаин), препаратов цинка (Деситин, Судокрем), местных антисептических (Драполен) и антибактериальных средств (Бактробан), а также комбинированных препаратов (Пантестин, Бепантен плюс, Пимафукорт). Наряду с мазями в наружной терапии ПД возможно использование лекарственных веществ в виде присыпок, примочек и паст. При назначении лекарственных средств (ЛС) для наружной терапии у детей необходимо учитывать следующие требования: безопасность и эффективность препарата; отсутствие побочных эффектов; возможность длительного использования; возможность нанесения на большие площади пораженной кожи без системного воздействия; удобство в использовании — отсутствие неприятного запаха и ощущения жира на коже; доступная стоимость [16].

Эффективное лечение пеленочного дерматита невозможно без восстановления защитной функции эпидермиса. С этой целью применяются многокомпонентные лекарственные

средства, регенерирующие структуру рогового слоя эпидермиса и предотвращающие трансэпидермальную потерю воды [17–19]. В дерматологии ЛС с эффектом заживления, улучшения трофики и регенерации тканей обычно связывают с присутствием в их составе витамина В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота). Иногда его называют антидерматитным фактором. В организме витамин В<sub>5</sub> трансформируется в пантетин, входящий в состав коэнзима А, который выполняет важную роль в процессах оксидации и ацетилирования, а также участвует в метаболизме белков, жиров и углеводов [20]. Пантотеновая кислота обладает способностью к стимуляции выработки глюкокортикоидов, что частично объясняет эффективность данного витамина в лечении аллергии [16]. Пантотеновая кислота обеспечивает сохранность состояния кожного покрова и слизистых оболочек, что имеет большое значение для системы местного иммунитета [20].

Препаратами выбора, доказавшими свою эффективность и безопасность для профилактики и лечения ПД, являются средства линии Бепантен. Активным веществом Бепантена является декспантенол (синтетический провитамин пантотеновой кислоты — В<sub>5</sub>), который способствует профилактике развития или скорейшему заживлению уже образовавшихся микротрещин. Провитамин декспантенол, входящий в состав препарата, быстро превращается в клетках кожи в пантотеновую кислоту, оказывая свое лечебное влияние, усиливая метаболическую активность дерматоцитов и стимулируя процессы регенерации [16]. Препарат выпускается в форме 5-процентной мази, а также в виде 5-процентного крема и крема с антисептическими свойствами, содержащего хлоргексидин, — Бепантен плюс.

В педиатрической практике активно применяется форма Бепантена в виде мази, в состав которой, помимо активного действующего вещества — декспантенола, входит ланолин, миндальное масло, жидкий парафин. Основное неактивное вещество Бепантена — ланолин — по липидному составу близко к секретам сальных желез. Являясь полупроницаемым, ланолин дает выраженный защитный эффект, не препятствуя газообмену. Также ланолин проникает в роговой слой кожи, обеспечивая его гидрата-

цию, и уменьшает трение как одну из основных причин пеленочного дерматита [3].

Поскольку мазь Бепантен не окрашивает кожу, не содержит красителей и консервантов, практически не имеет запаха, не вызывает болевых ощущений при нанесении на раневую поверхность, а жировые компоненты мази хорошо впитываются кожей, она заслуженно пользуется популярностью как среди педиатров, так и у родителей. При применении мази необходимо учитывать отсутствие у нее антибактериальной и противовирусной активности [2].

Высокая клиническая эффективность мазей и кремов Бепантен подтверждена рядом клинических исследований [21–24]. Так, G. Putet и соавт. (2004) показали, что при использовании у детей Бепантена риск развития ПД снижался в 1,84 раза, а при идентичном гигиеническом уходе за одной из близнецов применение препарата снижало частоту развития ПД в 3,4 раза. По данным зарубежных и отечественных исследователей, при оценке эффективности применения мази Бепантен в терапии инфицированных поражений кожи у новорожденных у 58% детей отмечалось полное исчезновение дерматита, у 48% — значительное уменьшение кожных симптомов [2]. Некоторые исследователи отмечают, что эффективность Бепантена при лечении ПД составляет 94–100% [20, 23, 25].

Высокая эффективность препарата становится очевидной через 2–3 дня после начала лечения (аппликации по 2 раза в день в течение 7 дней). Сама основа Бепантена оказывает положительный эффект, поскольку витамин В<sub>5</sub>, не являясь антибиотиком, обладает, тем не менее, значительным бактерицидным действием [19].

Появление сверхвпитывающих одноразовых подгузников запустило иной механизм развития ПД — пересушивание кожи [26]. В таком случае может быть полезен Бепантен в форме мази, обладающий увлажняющим, охлаждающим и болеутоляющим эффектами.

В нашей клинике в 2013–2014 гг. проводилось исследование эффективности использования Бепантена у 46 новорожденных. Гестационный возраст наблюдавшихся детей составил от 32 до 40 недель, из них недоношенные дети составили 32,6% (15 детей). У всех детей, включенных в иссле-

## «А-Е стандарт» профилактики пеленочного дерматита

«А» (Air) — аэрация	При смене подгузников новорожденный должен некоторое время находиться без пеленки
«В» (Barrier) — улучшение барьерных свойств эпидермиса	Улучшаем барьерные свойства эпидермиса, в том числе за счет применения средств на основе декспантенола. Следует избегать использования средств по уходу за кожей, содержащих раздражающие компоненты или меняющие ее pH вещества, спиртосодержащих лосьонов, присыпок
«С» (Cleaning) — очищение	Очищение должно производиться при каждой смене подгузника. Ребенка необходимо регулярно купать и подмывать в теплой воде (37–40 градусов). Один раз в день можно использовать не раздражающее моющее средство с pH от слегка кислого до нейтрального
«D» (Diaper) — пеленка, подгузник	Должны меняться сразу после мочеиспускания ребенка при использовании многоразовых подгузников, либо каждые 2 часа у новорожденного и каждые 3–4 часа у детей старше 1 месяца при использовании одноразовых подгузников и обязательно сразу после дефекации
«Е» (Education) — обучение родителей	Обучение родителей навыкам грамотного гигиенического ухода за ребенком

дование, имели место проявления перинатального поражения центральной нервной системы различной степени тяжести. Бепантен применяли в качестве профилактического средства, начиная с 3–5 суток жизни, т. е. с момента поступления в клинику. Мазь наносили на кожные покровы ребенка во время проведения туалета кожи (физиологические складки тела) и при каждой смене подгузника в области его прилегания. Результаты использования препарата показали, что ни у одного из детей, которым с профилактической целью назначалась мазь Бепантен, ПД не развился. У детей с манифестными проявлениями пеленочного дерматита легкой и средней степени выраженности использование мази Бепантен также оказало положительный эффект. После 2-дневного применения симптомы дерматита уменьшались, что проявлялось в сокращении площади поражения, нивелировании папул и выраженности эритемы. Ни в одном случае использования мази Бепантен мы не наблюдали у детей побочных реакций, в том числе аллергических.

Как и большинство заболеваний, ПД легче предупредить, в связи с чем на первый план выходят профилактические меры. «А-Е стандарт» профилактики ПД отражает наиболее важные превентивные меры (табл.) [27].

Таким образом, ПД — одно из самых частых поражений кожи у детей раннего возраста. Воспалительные изменения в области промежности причиняют боль малышу и могут стать источником серьезных осложнений при несвоевременной терапевтической тактике. Правильный уход за кожей ребенка, частая смена подгузников и использование современных средств по уходу за кожей на основе декспан-

тенола (Бепантен) позволяют предотвратить развитие ПД. ■

## Литература

1. *Stamatas G. N., Tierney N. K.* Diaper dermatitis: Etiology, manifestations, prevention, and management // *Pediatr. Dermatol.* 2014; 31 (1): 1–7.
2. *Горланов И. А., Леина Л. М., Милявская И. Р.* Кожа новорожденных: Дифференциальная диагностика патологических состояний, особенности ухода // *Медицинский совет.* 2013. С. 41–50.
3. *Василевский И. В.* Клинико-фармакологические подходы к уходу за кожей новорожденных и детей грудного возраста // *Здравоохранение.* 2011. № 1. С. 46–51.
4. *Генне Н. А., Белоусова Н. А., Коровина Н. А.* и др. Современные аспекты ухода за ребенком раннего возраста с применением одноразовых подгузников. Союз педиатров России, 1998.
5. *Berg R. W.* Etiologic factors in diaper dermatitis: A model for development of improved diapers // *Pediatrician.* 1986, 14, suppl. 1: 27–33.
6. *Rapp G.* The etiology of urine diaper rash // *Arch Pediatr.* 1955, 72: 113–118.
7. *Leyden J. et al.* Urinary ammonia and ammonia-producing microorganisms in infants with and without diaper dermatitis. 1977, 113: 1678–1680.
8. *Adalat S., Wall D., Goodyear H.* Diaper dermatitis — frequent and contributory factors in hospital attending children // *Pediatr. Dermatol.* 2007; 4: 483–488.
9. *Eichenfield L. F., Frieden I. J., Esterly N. B.* Textbook of neonatal dermatology. 2001.
10. *Нобл У. К.* Микробиология кожи человека. В кн.: Себорея и кандидоз. М.: Медицина, 1986. С. 316.
11. *Зверькова Ф. А.* Болезни кожи детей раннего возраста. СПб: Сотис, 1994: 236 с.
12. *Воронцов И. М., Мазурин А. В.* Пропедевтика детских болезней. СПб: Фолиант. 2009. 1008 с.: ил.
13. *Koblentz P.* Diaper dermatitis — an overview // *Clin Pediatr.* 1973, 12: 386–392.
14. *Нечаева О. С.* Пеленочный дерматит: современные этиопатогенетические аспекты и подходы к профилактике // *Клиническая дерматология и венерология.* 2009; 3: 77–79.
15. *Чебуркин А. В., Заплатников А. Л.* Пеленочный дерматит: профилактика и лечение // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 15. С. 970–974.
16. *Котлуков В. К., Кузьменко Л. Г., Антипова Н. В.* Современные дерматологические и косметические средства для ухода за кожными покровами детей // *Медицинский совет.* 2013. С. 8–13.
17. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. Баранова А. А. М., 2009.
18. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М., 2010.
19. Регистр лекарственных средств России. РЛС-2013.21 (Электронная энциклопедия лекарств). М.: РЛС-Патент. 2013.
20. *Делягин В. М.* Пеленочный дерматит // *Медицинский совет.* 2013. С. 12–15.
21. *Putet G., Guy B. et al.* // *Realites Pediatriques.* 2001. Т. 63. P. 33–38.
22. *Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I.* // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002. Vol. 3, 6. P. 427–433.
23. *Яцык Г. В., Акоев Ю. С.* Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе D-пантенола // *Consilium Medicum.* 2004; 6 (2): 41–43.
24. *Иванова Н. А., Костракина Л. Н.* Опыт применения бепантена и бепантена плюс в лечении атопического дерматита у детей // *Consilium Medicum.* 2005. № 7 (1). С. 31–33.
25. *Boiko S.* Diapers and diaper rashes // *Dermatol. Nurs* 1997; 9 (1): 33–39.
26. *Prasad H., Srivastava P., Verma K.* Diapers and skin care: merits and demerits // *Indian J. Pediatr.*, 2004. V. 71. P. 907–908.
27. *Хеер, Петер Г.* Детская дерматология/Пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 648 с.: ил.

# Бепантен®

МАЗЬ

## Нежная защита от пелёночного дерматита и опрелостей

- Создает защитный слой на коже<sup>1</sup>
- Защищает кожу от раздражения<sup>1</sup>
- Не содержит красителей, отдушек, консервантов

**Бепантен. С любовью к коже.**



Мазь для наружного применения. В 1 г содержится: декспантенол 50 мг. Вспомогательные вещества: протегин Х, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, воск пчелиный белый, парафин белый мягкий, масло миндальное, парафин жидкий, вода очищенная. Показания: профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов; уход за молочными железами в период кормления; лечение «сухости» сосков и болезненных трещин; профилактика и лечение опрелостей у грудных детей; активизация процесса заживления при мелких повреждениях кожи, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, эритемах от пеленок; при хронических язвах, пролежнях, трещинах, при пересадке кожи и эрозии шейки матки. Противопоказания: при повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные действия: при использовании препарата возможны аллергические реакции (крапивница, зуд). Полная информация: см. инструкцию по препарату. Рег. уд.: П № 013884/01 от 19.02.2013. Производитель: «ГП Гренцах Продукционс ГмбХ», Германия.

1. Д. Ш. Мачарадзе. Пеленочный дерматит: особенности дифференциальной диагностики и лечения у детей. Медицинский совет, № 2. 2012.



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

Регистрация: Л.Р.У.С.С.11.2013.0249  
П.№013984/01 19.02.2013

МАТЕРИАЛ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# Новые возможности профилактического и терапевтического применения заменителей грудного молока у детей с острыми кишечными инфекциями

М. К. Бехтерева, кандидат медицинских наук

А. М. Лукьянова

О. И. Ныркова, кандидат медицинских наук

ФГУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Введение пребиотиков галакто-/фруктоолигосахаридов в заменители грудного молока способствует формированию адекватного иммунного ответа у ребенка и обеспечивает профилактику инфекционных заболеваний. Диетотерапия кишечных инфекций сокращает сроки заболевания, предотвращает затяжное течение.

**Ключевые слова:** острая кишечная инфекция, дети, профилактика, диетотерапия, заменители женского молока.

**Abstract.** Addition of galacto-fructo-oligosaccharide prebiotics to human milk substitutes contributes to formation of relevant immune response of a child, and provides for prevention of infectious diseases. Dietary therapy of intestinal infections reduces the illness period and prevents the lingering clinical course.

**Keywords:** intestinal infection, children, prevention, dietary therapy, human milk substitutes.

**О**стрые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени остаются одной из важнейших проблем педиатрии во всем мире. Актуальность профилактики и рациональной диетотерапии ОКИ обусловлена: ростом числа детей, находящихся на искусственном вскармливании; постоянным увеличением числа пациентов, страдающих атопией (особенно аллергией на белок коровьего молока); обновлением рынка профилактических и лечебных заменителей женского молока; осложненным течением ОКИ, значительной частотой нозокомиального инфицирования, особенно вирусными агентами.

Естественно, золотым стандартом для ребенка с ОКИ является грудное молоко (ГМ), так как питательные вещества в грудном молоке находятся в легкоусвояемой форме и эффективно используются незрелым детским организмом. В грудном молоке содержится ряд гормонов и факторов роста и дифференцировки, поддерживающих размножение клеток слизистой оболочки кишечника (эпидермальный фактор роста, бомбезин, грейлины, лептины и т. д.) и вещества с антимикробным действием: лизоцим, интерферон, комплемент, лактоферрин, макрофаги, иммуноглобулины различных классов, лактопероксидаза, нуклеотид гидролизующий,  $\kappa$ -казеин и  $\alpha$ -лактоальбумин, гаптокоррин (nartocorin), муцины, лактадхерин (lactadherin), жирные кислоты, лейкоциты и цитокины sCD14,  $\beta$ -дефензин-1, toll-подобные рецепторы, интерлейкин (ИЛ) 10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), антиидиотипические антитела. Кроме этого, в грудном молоке имеются противовоспалительные соединения: ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ , антагонист рецептора ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и рецептор ИЛ-6, sCD14, молеку-

лы адгезии, полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью, гормоны и факторы роста, остеопротегерин.

Немаловажным протективным фактором, предотвращающим развитие ОКИ, являются и олигосахариды грудного молока. Доказано, что олигосахариды грудного молока имеют структурное сходство с рецепторами клеток слизистой оболочки ЖКТ, что позволяет им связывать патогены и их токсины. Еще несколько десятилетий назад доказана способность олигосахаридов грудного молока ингибировать адгезию энтеропатогенных *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, ротавируса [1] к клеткам слизистой тонкой кишки, возможность инактивировать токсины энтеротоксигенных *E. coli*, *V. cholerae* [2].

На сегодняшний день доказано, что грудное вскармливание не только защищает ребенка от инфекций непосредственно в период грудного вскармливания, но и активно модулирует иммунный ответ в дальнейшем. Иммуномодулирующий эффект грудного вскармливания заключается в активации Th1-типа иммунного ответа (клеточно-опосредованного) и ослаблении Th2-типа иммунного ответа (гуморального). В результате у детей, получавших с рождения грудное молоко, ниже уровень инфекционной и аллергической заболеваемости. В первую очередь это осуществляется путем иммунологического и метаболического программирования (антитела, пребиотический компонент, иммунокомпетентные клетки, микробиота). Олигосахариды — основной пребиотический компонент грудного молока.

Олигосахариды грудного молока являются важным фактором, стимулирующим рост кишечной микрофлоры, преимущественно бифидо- и лактобактерий. Теория об основополагающей роли кишечной микрофлоры в развитии и активации иммунной системы появилась еще много десятилетий назад в результате опытов с животными, выращенными в стерильных условиях, которые показали, что при отсутствии

<sup>1</sup> Контактная информация: mkbechtereva@mail.ru

# КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТАБРЬ

## 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

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ 2014

XV Ежегодная специализированная конференция и выставка.  
9–10 октября, ГК «Космос»  
«Консэф»  
Тел. (495) 978-25-11; 978-89-34  
E-mail: info@conseq.ru www.conseq.ru

## XXIV НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО БОЛЕЗНЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

14–17 октября, Москва, Редиссон Славянская  
Российское респираторное общество  
Тел.: (843) 526-53-32  
E-mail: regpulmo@yandex.ru  
www.pulmonology.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

## XIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

21–23 октября 2014 года, Москва, ГК «КОСМОС», проспект Мира, 150 НИКИ педиатрии  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России  
Тел.: +7 (926) 525-16-82, (499) 487-05-69 E-mail: congress@pedklin.ru www.congress2014.pedklin.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

НОВАБРЬ

## IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября, Москва  
РНМОТ  
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»

реклама

нормальной микрофлоры кишечника у животных снижается число пейеровых бляшек, резко уменьшается число IgA-продуцирующих В-клеток, снижается выработка специфических антител [3; 4].

После изучения различных типов олигосахаридов было установлено, что получить эффекты, сходные с воздействием грудного молока, можно только при использовании смеси галактоолигосахаридов (получаемых из лактозы) и фруктоолигосахаридов (получаемых из натурального растительного сырья). Смеси «Нутрилон PronutriPlus» компании «Danone Baby Nutrition» содержат уникальное сочетание пребиотиков — 90% короткоцепочечных галактоолигосахаридов (кцГОС) и 10% длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (дцФОС).

Пребиотическое действие проявляется в динамике роста уровня бифидобактерий в кишечнике при использовании пребиотиков в питании. Уровень бифидобактерий, характерный для грудного вскармливания, достигается при дозировке кцГОС/дцФОС 0,8 г/100 мл смеси на 28-й день употребления данной смеси [6].

Установлено, что пребиотики галакто-/фруктоолигосахариды оказывают селективное воздействие на микрофлору — способствуют росту бифидобактерий в кишечнике и имеют профилактическое влияние в отношении развития аллергических реакций, так как смесь с кцГОС/дцФОС не приводит к росту *B. adolescentis*, активный рост которых считается маркером предрасположенности к формированию высокой аллергической настроенности [7]. Этими же исследователями выявлено, что достаточный рост *Lactobacillus*, сопоставимый с уровнем у детей, находящихся на грудном вскармливании, происходит только при использовании в качестве пребиотиков кцГОС/дцФОС [8].

Непрямое (через нормализацию микробиоты) влияние пребиотиков на формирование иммунных функций изучено давно: доказано повышение устойчивости к инфекциям, снижение проницаемости кишечного барьера, активация регенерации кишечного эпителия. На фоне применения пребиотиков также увеличивается выработка муцина, улучшаются его защитные свойства (увеличивается концентрация sIgA).

Кроме этого, в последние годы получены лабораторные подтверждения прямого воздействия олигосахаридов на иммунные функции, в частности, через дендритные клетки [9].

Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что эффекты пребиотиков являются видоспецифичными и дозозависимыми: доказанное влияние на иммунитет имеют только пребиотики, состоящие из смеси кцГОС и дцФОС в соотношении 9:1, выраженность влияния зависит от концентрации пребиотиков в смеси [5].

Доказано, что длительность эффекта пребиотиков галакто-/фруктоолигосахаридов превышает период их приема, что подтверждает их программирующий эффект. Так, смесь с пребиотиками использовали для вскармливания детей до 6-месячного возраста, далее дети получали обычные смеси. При этом иммуномодулирующий эффект пребиотиков сохранялся в течение 24 месяцев, что проявилось в достоверной разнице в развитии инфекционных и аллергических заболеваний [10].

Вскармливание детей смесью, обогащенной кцГОС/дцФОС, оказывало влияние на формирование типа иммунного ответа. Так, на фоне применения смеси с пребиотиками галакто-/фруктоолигосахаридами отмечено достоверное снижение содержания в плазме крови неспецифического IgE, а также специфических иммуноглобулинов [11, 12], следовательно, иммунный ответ формировался по Th1-типу, предупреждая формирование атопии.

Наиболее значимым подтверждением иммуномодулирующего эффекта пребиотиков галакто-/фруктоолигосахаридов явилось двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором принимало участие более 300 детей, получавших смесь в течение 6 месяцев, а 134 ребенка наблюдались в течение двух лет. В этом исследовании доказано, что применение смеси «Nutrilon PronutriPlus» с пребиотиками галакто-/фруктоолигосахаридами снижает заболеваемость инфекционными болезнями, включая ОКИ, ОРВИ, отиты, в 2 раза [13].

Нашими исследованиями доказано, что использование смеси «Nutrilon Комфорт» в период ранней реконвалесценции инфекционных диарей (в течение 1 месяца после выписки из стационара) приводит к более быстрому купированию метеоризма и колик, прекращению срыгиваний, нормализации характера стула, стабильным прибавкам массы тела по сравнению с детьми, находившимися на вскармливании стандартными смесями [14].

Наши данные сопоставимы с результатами исследования Т. И. Легоньковой [15]. В данном исследовании выявлено, что в 83,3% случаев на фоне приема смеси «Nutrilon Комфорт» моторика кишечника улучшилась, частота стула нормализовалась до 1–2 раз в день, что свидетельствует о нормализации моторики толстого кишечника у детей первого полугодия жизни. У 76,9% детей на фоне приема смеси «Nutrilon Комфорт» отмечалось изменение консистенции стула от твердого до мягкого, кашицеобразного, что свидетельствует о нормализации пищеварения. На фоне приема «Nutrilon Комфорт» запоры и метеоризм у детей старше 4 месяцев не отмечались. Колики в 5–6-месячном возрасте достоверно реже отмечались у детей на естественном вскармливании и получавших «Nutrilon Комфорт» у 1,4 и 1,9% детей соответственно по сравнению с 4,9% детей, вскармливаемых стандартной молочной смесью. Срыгивания к 5–6 месяцам отмечались только у одного ребенка (2%), получавшего «Nutrilon Комфорт», в анамнезе которого отмечается перинатальное поражение ЦНС.

Нами показано, что направленная диетическая коррекция оказывает положительный эффект на микробный пейзаж толстой кишки. В острую фазу болезни 48% детей имели высев различных условно-патогенных микроорганизмов из фекалий, а через 1 месяц только у 14% детей, получавших «Nutrilon Комфорт», сохранялись условно-патогенные представители семейства *Enterobacteriaceae* [14].

Положительная динамика микрофлоры на фоне приема смеси «Nutrilon Комфорт» продемонстрирована и в других исследованиях [15, 16]. Установлено, что в группе детей, получавших смесь «Nutrilon Комфорт», также как у детей, вскармливаемых ГМ, отмечалась положительная динамика в составе кишечной микрофлоры в виде уменьшения частоты выявления бактерий рода *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Высокое качество белкового компонента ГМ и смеси «Nutrilon Комфорт» обуславливает лучшее его усвоение в тонком кишечнике, благодаря чему бактерии-протеолитики нижних отделов толстого кишечника не получают достаточного количества питательных веществ для своего развития.

В исследовании Л. Н. Мазанковой (2010) изучались особенности видового состава бифидобактерий у детей раннего возраста (n = 32) с вирусной диареей и эффективность пребиотиков галакто-/фруктоолигосахаридов (смесь «Nutrilon Комфорт») в устранении дисбиотических нарушений [16]. В ходе исследования копрофильтрата в остром периоде вирусной диареи установлено снижение концентрации бифидобактерий с изменением видового состава микрофлоры кишечника.

На фоне диетотерапии, включавшей пребиотический продукт, отмечено восстановление возрастных параметров видового состава бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. longum*) и повышение концентрации секреторного IgA в копрофильтрате, что свидетельствует об иммунобиологическом эффекте смеси «Nutrilon Комфорт» с пребиотиками галакто-/фруктоолигосахаридами при острых диареях.

Таким образом, введение пребиотиков галакто-/фруктоолигосахаридов в заменители грудного молока является путем формирования адекватного иммунного ответа ребенка, обеспечения профилактики инфекционных и аллергических заболеваний. Рациональная диетотерапия кишечных инфекций: способствует сокращению сроков заболевания; предотвращает затяжное течение инфекции; препятствует длительному выделению возбудителя; приводит к нормализации микробного пейзажа толстой кишки; является основой профилактики рецидивов заболевания; устраняет симптомы функциональных расстройств ЖКТ. ■

#### Литература

1. Shaw R., Woodman K., Crane J. et al. Risk factors for asthma symptoms in Kawerau children // N Z Med J. 1994; 107: 387–391.
2. Otaess A. B. K., Laegreid A. et al. Inhibition of enterotoxin from *Escherichia coli* and *Vibrio Cholerae* by gangliosides from human milk // Infect. Immun. 1983; 40: 563–569.
3. Carter P. B. et al. New strain of *Yersinia enterocolitica* pathogenic to rodents // Applied microbiology. 1973; 26: 1016–1018.
4. Berg R. D., Savage D. C. // Infect. Immun. 1975. V. 11. P. 320.
5. Vos A. P., Boehm G. et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model // Int Immunopharmacol. 2006; 6: 1277–1286.
6. Moro G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34: 291–295.
7. Knol J., Haarman M., Kafka C., Wells J. Quantitative real time PCR of bifidobacterial species of infants receiving a prebiotic infant formula // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004, 39: S67–68.
8. Haarman M., Bakker-Zierikzee A., Alles M., Bindels J., Knol J. (PN1–22) The effects of infant formulas containing prebiotics or probiotics on the faecal lactobacillus population // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40: 694.
9. Watzl B., Gierbach S., Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation // Br. J. Nutr. 2005. Vol. 41. P. 66–71.
10. Arslanoglu S., Moro G., 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.
11. Garssen J. et al. A mixture of short chain galacto-oligosaccharides and long chain fructooligosaccharides induces an anti-allergic immunoglobulin profile in infants at risk // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 44: e129.
12. Van Hoffen E., Boehm G. et al. // J Allergy. 2009.
13. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections // Clin Nutr. 2009; Apr; 28 (2): 156–161. Epub 2009 Feb 23.
14. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К. Диетическая коррекция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста после перенесенных острых кишечных инфекций // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 2. С. 65–69.
15. Легонькова Т. И., Матвеева Е. В. Функциональные расстройства пищеварения и состояния микрофлоры у детей первого года жизни при различных видах вскармливания // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 4. С. 78–84.
16. Мазанкова Л. Н., Кафарская Л. И., Яковлева Г. Ю., Ефимов Б. А. Современные тенденции к совершенствованию диетотерапии у детей с вирусными диареями // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9. № 3. С. 50–55.

# N1

## в лечебно-профилактических смесях\*



\* Nutrilon — N1 в денежном выражении по категории Заменагелей грудного молока в сегменте Специальных смесей для питания детей до года. Расчеты ООО «НТДрица» частично основаны на данных, содержащихся в отчете Nielsen по аудиту розничной торговли по категории Заменагелей грудного молока в сегменте Специальных смесей для детей до года (сегмент определен ООО «НТДрица») за период Июль 2013 г. — Июль 2014 г., в Росстатской Федерации. Действительно на 12 августа 2014 г. © 2014, ООО «ЭИ СИ НИЛБЕН», Россия. ИРР1496/08.14

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

NUTRICIA  
**Nutrilon®**

## Всегда стремиться к большему

# Коморбидная сердечно-сосудистая патология у больных вульгарным псориазом

**Н. В. Кунгуров**, доктор медицинских наук, профессор

**Н. Н. Филимонкова**, доктор медицинских наук, профессор

**Е. П. Топычканова**<sup>1</sup>

**Н. В. Киселева**

**М. М. Кохан**, доктор медицинских наук, профессор

**ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург**

*Резюме.* С использованием комплекса биохимических исследований обследовано 120 пациентов с вульгарным псориазом и различной массой тела. Выявлены изменения липидного спектра, наличие кардиомаркеров, свидетельствующих о наличии сердечно-сосудистой патологии.

*Ключевые слова:* псориаз, диагностика, сердечно-сосудистая патология, индекс массы тела, кардиомаркеры, липидный спектр.

*Abstract.* We examined 120 patients with psoriasis vulgaris and different body mass using a set of biochemical markers. Identified changes in lipid profile, the presence of cardiac markers indicating the presence of cardiovascular disease.

*Keywords:* psoriasis, diagnostics, cardiovascular pathology, bodymass index, cardiac markers, lipidic spectrum.

Большинством исследователей псориаз определен как хронический дерматоз мультифакториальной природы со значимым влиянием в его развитии генетических факторов. Течение заболевания характеризуется частыми рецидивами, с формированием псориазных папул и бляшек, морфологическим субстратом которых являются: неконтролируемый, незлокачественный рост эпидермальных клеток, нарушение кератинизации, воспалительная реакция в дерме, что также сопровождается дисфункцией различных органов и систем [1, 2]. Тяжесть течения псориаза, снижение качества жизни, утрата трудоспособности, инвалидизация характеризуют его как медико-социальную проблему, псориазную болезнь [3, 4]. Псориазный процесс характеризуется нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, метаболическими изменениями, поражени-

ем внутренних органов. Установлено, что псориаз сопровождается прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани суставов, сочетающейся с системным пролиферативно-деструктивным васкулитом, что является источником висцеральной патологии при этом заболевании. В патологический процесс при псориазе могут быть вовлечены нервная и сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, мочевыделительная система, опорно-двигательный аппарат [5–7].

Исследователями выявлены определенные отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы у пациентов с псориазом — тахикардия и брадикардия, систолический шум на верхушке сердца, смещение границ сердца за счет гипертрофии и дилатации желудочков, приглушенность тонов сердца, а также миокардиодистрофия, неревматический миокардит, пороки митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. При электрокардиографическом исследовании у части пациентов определяются отклонения

электрической оси сердца, признаки мерцательной аритмии, гипертрофии желудочков сердца. У больных псориазом нередко отмечаются ухудшение венозного кровообращения и снижение сократительных свойств миокарда, которые, возможно, связаны с нарушениями липидного обмена и ранним развитием атеросклеротического процесса, прокоагуляционными сдвигами системы гемостаза, повышением концентрации провоспалительных цитокинов. Установлена взаимосвязь между изменениями в сердечно-сосудистой системе и тяжестью течения дерматоза [8–10].

Европейские ученые, основываясь на ретроспективных данных, утверждают, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда (ИМ). Причем наибольший риск ИМ имеют молодые пациенты с тяжелыми проявлениями псориаза. Также отмечается увеличение на 50% риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у молодых лиц, страдающих псориазом. Средняя продолжительность жизни у таких больных меньше, чем у здоровых лиц: у муж-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
realjam@mail.ru

чин на 3,5 года и 4,4 года у женщин [11, 12].

Целью данного исследования явилось изучение биохимических девиаций, кардиомаркеров у пациентов с вульгарным псориазом и различной массой тела.

### Материалы и методы исследования

В ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ проведено скрининговое исследование больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом; клинико-anamnestическое и комплексное лабораторное обследование 120 больных вульгарным псориазом с избыточной (n = 90) и нормальной массой тела (n = 30); из них 45 женщин и 75 мужчин в возрасте от 18 до 59 лет. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле А. Кетеле (1869 г). Распространенность и тяжесть процесса оценивались по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Всем пациентам проведена консультация терапевта с выявлением функциональных отклонений в сердечно-сосудистой системе (электрокардиографическое исследование) с установлением нозологического диагноза кардиологической патологии и степени ее тяжести.

Проведено определение в сыворотке крови липидного спектра: холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполиipoproteина-А1 (Апо-А1), аполиipoproteина-В (Апо-В), С-реактивного белка (СРБ) ультрачувствительного. Исследование проведено путем фотометрических (ХС, ЛПВП, ТГ) и турбидиметрических (ЛПНП, Апо-А1, Апо-В, СРБ-ультрачувствительный, индекс атерогенности) методов; маркеров поражения сердечно-сосудистой системы (креатинфосфокиназа-МВ, липопротеин-А в сыворотке крови; микроальбумин в моче) проводилось на анализаторе биохимическом модульном ARCHITECT с 4000 (ABBOTT Laboratories, США) на реагентах той же фирмы; протеинов (аполиipoproteин-А2, гомоцистеин, аполиipoproteин-Е) путем нефелометрии на анализаторе SIEMENS.

Определение липидных фракций и липопротеинов проводилось с помощью электрофореза в агарозном геле.

Статистическая обработка данных производилась в программах Microsoft Excel, Statistica 10.0, MedCalc.

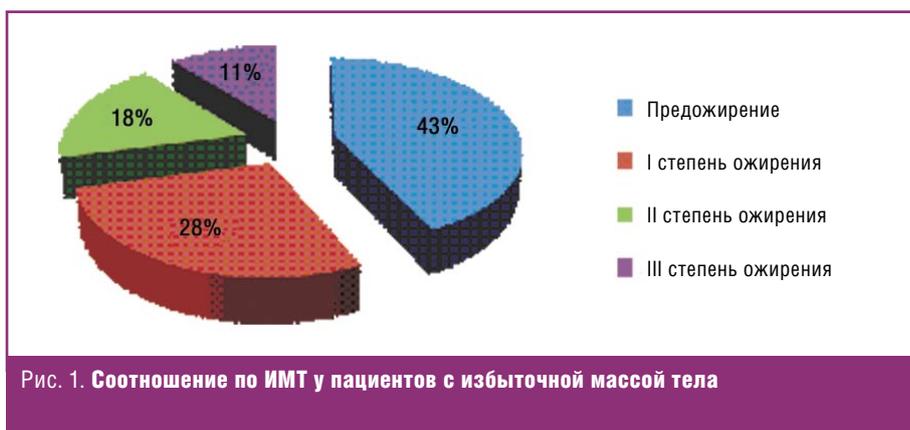


Рис. 1. Соотношение по ИМТ у пациентов с избыточной массой тела

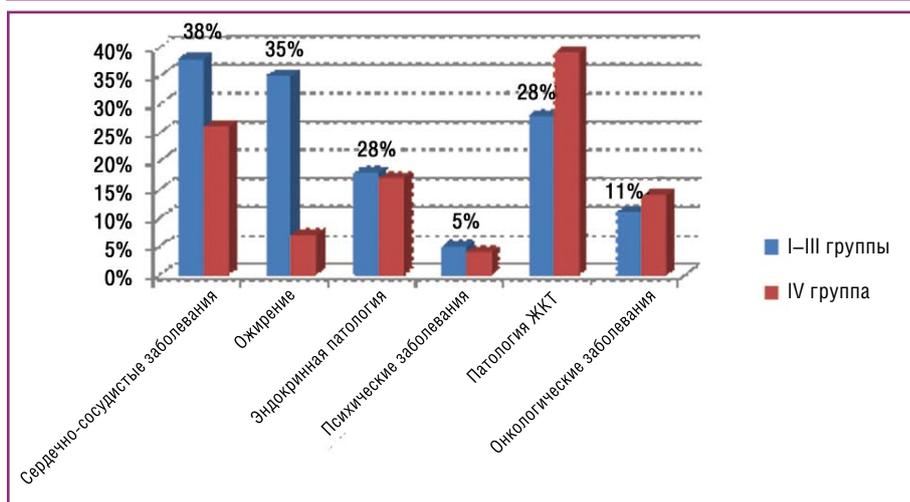


Рис. 2. Соматическая патология, выявленная генеалогическим методом

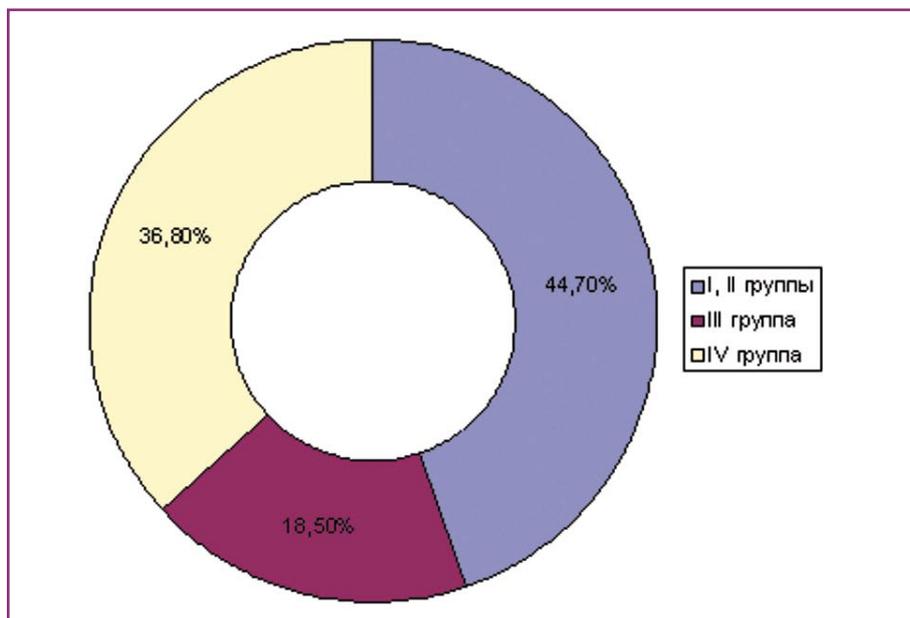


Рис. 3. Распределение по повышенному значению КФК-МВ у пациентов 4 групп

Анализ данных на нормальное распределение был произведен при помощи критерия Тьюки, Д'Агостино-Пирсона. Сравнение групп проведено с помощью критерия Стьюдента,

двухфакторного анализа по Фишеру. Параметрические данные представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения (в скобках). Непараметрические данные пред-

Группа/показатель	Значение PASI
I	24,5 (9,74)
II	23,5 (8,53)
III	25,6 (8,17)
IV	22,5 (10,7)

Таблица 1

ставлены в виде медианы и межквартильных интервалов (в скобках).

### Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты разделены на группы. I и II группы (по 30 человек в каждой) имели избыточную массу тела и различные типы гиперлипидемий; у пациентов III группы ( $n = 30$ ) отмечалась избыточная масса тела и нормальные показатели липидного обмена; пациенты IV группы ( $n = 30$ ) имели нормальную массу тела и показатели липидного спектра сыворотки крови. При этом по возрасту, полу, массе тела, группы распределены нормально, статистически достоверно не отличаются. Возраст больных от 18 до 59 лет, преобладали мужчины (62,5%).

ИМТ у пациентов I–III групп составил в среднем  $30,1 \text{ кг/м}^2$ , у IV группы  $21,7 \text{ кг/м}^2$  (рис. 1); окружность талии у мужчин (I–III групп) составила  $100,1 \text{ см}$ , IV группы —  $74,5 \text{ см}$ ; у женщин I–III групп  $93,86 \text{ см}$ , IV группы  $69,5 \text{ см}$ . Полученные данные свидетельствуют об абдоминальном типе ожирения у обследуемых пациентов I–III групп.

При обследовании больных псориазом генеалогическим методом в родословной были выявлены заболевания различных органов и систем: во II поколении преобладала сопутствующая сердечно-сосудистая патология (инсульт, инфаркт миокарда, повышение артериального давления, ишемическая болезнь сердца (ИБС)) — 47,2% случаев, онкологические заболевания с поражением различных органов — 27,7% (рис. 2). При этом наследование псориаза отмечалось чаще по отцовской линии (61,9%).

В исследуемых группах больных вульгарным псориазом были выявлены следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь у 35,7% I–III групп и у 12% IV группы, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки) у 44,3% I–III групп и у 38,7% IV группы.

При проведении электрокардиографического исследования у 22% больных I–III групп и 17% IV группы выявлены различные виды патологии ритма и проводимости сердца (блокады ножек пучка Гиса, аритмии и др.), у 17% I–III групп и 9,8% IV группы обнаружены признаки гипертрофии миокарда (как правило, левого желудочка).

По индексу PASI группы были статистически однородны, их показатели для 4 групп представлены в табл. 1.

При исследовании липидного спектра у пациентов I и II групп выявлены различные типы гиперлипидемий, по всем показателям до начала терапии группы были статистически однородны. Средние значения липидного спектра у 4 групп представлены в табл. 2.

При анализе липидных фракций выявлены 4 типа гиперлипидемий у пациентов. У единичных больных выявлены I, II, III типы гиперлипидемий по Фредриксону, тогда как у большинства (29,2%) зафиксирован IV тип, который является атерогенным. У 4% и 5% пациентов III и IV групп соответственно также выявлено наличие дислипидемии по IV типу. Полученные данные свидетельствуют о наличии девиаций в липидном обмене не только у пациентов с ожирением и гиперхолестеринемией, но и у больных с нормальным ИМТ и основными показателями липидного спектра.

У 75% зафиксирован повышенный уровень СРБ-ультрачувствительного, с равным процентным соотношением во всех 4 группах, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции, в том числе о воспалительном процессе и развитии атеросклеротических поражений в интима сосудов.

Показатели кардиомаркеров у пациентов четырех групп представлены в табл. 3.

У 25% обследуемых больных выявлен липопротеин-A — генетический предиктор развития атеросклероза,

ранних сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта. В течение всей жизни уровень липопротеина-A остается стабильным и не корректируется медикаментозно. Обнаруживается лишь у 10% человек в популяции [13].

Примерно одинаковое процентное распределение в 4 группах по присутствию в сыворотке крови липопротеина-A и превышение общепопуляционных показателей свидетельствует об отсутствии его связи с индексом массы тела, необходимостью оценивать состояние сердечно-сосудистой системы в связи с риском раннего развития сердечно-сосудистой патологии. Высокий удельный вес пациентов, у которых обнаружен повышенный уровень липопротеина-A, возможно свидетельствует о генетической связи псориаза и атеросклероза.

Креатинфосфокиназа-MB (КФК-MB), изофермент креатинфосфокиназы, являющийся его сердечной фракцией, которая свидетельствует о поражении сердечной мышцы, при этом является ранним предиктором поражения сердечно-сосудистой системы. Фактически высокий уровень КФК-MB зафиксирован был у 14,2% пациентов. Однако при индивидуальном анализе данных по отношению КФК-MB к КФК выявлено повышение уровня КФК-MB у 31,7% больных псориазом. С равной частотой были зафиксированы пациенты, у которых ранее был выставлен кардиологический диагноз (гипертоническая болезнь, ИБС), так и считающие себя соматически здоровыми. Распределение по группам по уровню КФК-MB представлено на рис. 3.

Обнаружение повышенного уровня КФК-MB у пациентов 4 групп свидетельствует о поражении кардиомиоцитов вне зависимости от массы тела. При этом у пациентов либо отсутствовала кардиологическая симптоматика, либо была минимальной. Полученные данные подтверждают наличие сердечно-сосудистой патологии у больных вульгарным псориазом, диктуют необходимость настороженности в плане развития кардиологических осложнений у пациентов с псориазом, ранней их диагностики, назначения комплексной терапии, направленной на снижение уровня системного воспаления.

### Выводы

1. У всех пациентов с избыточной массой тела ( $n = 90$ ) выявлены все типы ожирения с преобладанием формы предожирения у 43% обследуемых

Таблица 2

## Средние показатели липидного спектра у пациентов I–IV групп

Показатель	Группа пациентов			Нормативные показатели
	I, II (n = 60)	III (n = 30)	IV (n = 30)	
Холестерин, ммоль/л	5,96 (1,01)*	4,44 (0,59)*	4,22 (0,67)*	2–5,2
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,89 (0,99)*	3,03 (0,63)	2,69 (0,69)*	1,6–3,4
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,33)*	1,01 (0,2)	1,05 (0,22)*	1,2–2,3
Триглицериды, ммоль/л	2,36 (1,1)*	1,26 (0,43)*	1,01 (0,33)*	0,4–1,7
Индекс гетерогенности, у. е.	4,8 (1,38)*	3,56 (0,99)*	3,17 (1,11)*	1–3
СРБ-ультра, мг/л	4,64 (1,74)*	2,33 (2,54)	1,75 (1,94)*	0–1

Примечание. \*  $p < 0,05$ , при сравнении с нормативными показателями.

Таблица 3

## Показатели кардиомаркеров у пациентов 4 групп

Показатель	Группа			Нормативные показатели
	I, II	III	IV	
КФК, МЕ/л	100 (82,2–134,7)	120,2 (83)	92,9 (68,6–205,6)	29–168
КВК-МВ, МЕ/л	16,06 (5,57)	15,9 (6,65)	15,4 (13,25–20,82)	0–25
Липопротеин-А, мг/дл	7,2 (5,59–8,91)	12,45 (7,23–17,94)	11,85 (6,48–18,5)	0–30
Микроальбумин в моче, мг/л	9 (7–11)	12,5 (7,38)	14,5 (12–18,8)	0–20

больных. При анализе окружности талии также преобладали данные, свидетельствующие об абдоминальном типе ожирения как у мужчин, так и у женщин.

- При проведении ЭКГ были выявлены нарушения ритма, проводимости сердца и признаки гипертрофии миокарда у 22% пациентов с ожирением и 17% больных с нормальной массой тела.
- Данные липидограммы позволяют предположить наличие у обследуемых пациентов с псориазом высокого риска атерогенеза, а обнаружение липопротеина-А у 23% пациентов с равным удельным весом во всех группах свидетельствует о генетической предрасположенности к атеросклерозу и сердечно-сосудистым заболеваниям, позволяет предположить генетическую связь псориаза с атеросклерозом.
- Выявление кардиомаркеров у пациентов всех групп свидетельствует о наличии риска развития или формирования сердечно-сосудистых коморбидных состояний, даже при отсутствии явной клинической картины кардиоваскулярного поражения на момент исследования.
- Скрининговое исследование сыворотки крови пациентов с вульгарным псориазом на наличие КФК-МВ, липопротеина-А,

СРБ-ультрачувствительного позволяет на раннем этапе выявить маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, назначить комплексную противовоспалительную терапию, направленную на лечение дерматоза и коморбидной патологии. ■

## Литература

- Кунгуров Н. В., Филлимонова Н. Н., Бердникова Э. Р., Чуверова К. А. Особенности наследования псориазической болезни на основе анализа родословных // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009, 3, 44–48.
- Кубанова А. А., Кубанов А. А., Николас Дж. Ф., Пьюиг Л. и соавт. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии // Вестн. дерматол. и венерол. 2010, 1, 35–47.
- Кочергин Н. Г., Смирнова Л. М. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Росс. журнал кожных и венерич. болезней. 2006, 4, 11–15.
- Раева Т. В., Ишутина Н. П., Котельникова А. Б., Матусевич С. Л. Психологические аспекты качества жизни больных псориазом // Росс. журнал кожных и венерич. болезней. 2006, 4, 32–34.
- Перламутров Ю. Н., Микрюков А. В. Клинико-лабораторные характеристики псориаза, ассоциированного с гормонально-метаболическими нарушениями // Росс. журнал кожных и венерич. болезней. 2013, 5, 46–50.
- Augustin M., Reich K. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany // Acta Derm. Venerol. 2010, 90, 147–151.
- Henseler T., Christophers A. Disease concomitance in psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 1995, 32, 982–986.
- Neimann A. L., Shin D. B. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 55, 829–835.
- Kimball A. B., Szapary P., Mrowietz U. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2011, 21, 885–888.
- Boehncke W. H., Boehncke S., Tobin A. M. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity // Exp. Dermatol. 2011, 20, 303–307.
- Gelfand J. M., Neimann A. L. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // JAMA. 2006, 296, 1735–1741.
- Ahlehoff O., Gislason G. H., Jorgensen C. H. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study // Eur. Heart. J. 2012, 33, 2054–2064.
- Bostom A. G., Cupples L. A., Jenner J. L. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study // JAMA. 1996, 276, 544–548.

# Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, гастроинтестинальные гормоны и качество жизни больных хроническим панкреатитом

Л. В. Винокурова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

М. А. Агафонов

Г. Г. Варванина, доктор медицинских наук

Д. С. Бордин, доктор медицинских наук

Е. В. Ткаченко, доктор медицинских наук

Е. А. Дубцова, доктор медицинских наук

ГБУЗ МКНПЦ ДЗМ, Москва

*Резюме.* Сопоставлено содержание в крови гастроинтестинальных гормонов и выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Проведена оценка качества жизни больных с осложненным течением хронического панкреатита и его динамики на фоне ферментной заместительной терапии.

*Ключевые слова:* хронический панкреатит, функциональная недостаточность поджелудочной железы, ферментная заместительная терапия.

*Abstract.* Gut hormones content in blood and intensity of exocrinous pancreas incompetence have been matched. Evaluation of life quality of patients with complicated course of chronic pancreatitis and its dynamic with enzymatic substitutive therapy has been made.

*Keywords:* chronic pancreatitis, pancreas incompetence, enzymatic substitutive therapy.

Секреторная активность поджелудочной железы (ПЖ) играет важную роль в пищеварении и гомеостазе глюкозы [1, 2]. Эти процессы регулируются множеством нервных и гормональных сигнальных путей, которые модулируют не только секрецию, но и клеточную целостность железы.

Как эндокринная, так и экзокринная функция ПЖ обеспечивается воздействием регуляторных молекул на многочисленные рецепторы, располагающихся на клеточной поверхности. Взаимодействие между рецептором и его лигандом активирует различные сигнальные пути и приводит к изменению проницаемости ионных каналов, уровня внутриклеточного кальция, активации киназ и регуляции экспрессии генов [3, 4].

Для нормального функционирования органов пищеварения необходимо скоординированное взаимодействие составляющих его тканей и органов [5]. Ведущая роль в обеспечении взаимодействия клеток принадлежит гастроинтестинальным гормонам (секретин, холецистокинин (ХЦК), соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и др.), основным источником которых являются эндокринные клетки слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, ПЖ и тонкой кишки [6].

Основная (кишечная) фаза секреции панкреатического сока имеет гуморальную природу и зависит от высвобождения секретина и ХЦК.

Секретин — пептидный гормон, выделяемый эндокринными клетками слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки

под действием соляной кислоты желудка, является важным физиологическим регулятором секреции соляной кислоты в желудке и бикарбонатов ПЖ. Он стимулирует секрецию насыщенного бикарбонатами и содержащего небольшое количество хлоридов и ферментов панкреатического сока [7].

Синтез и действие секретина и секретин-релизинг-пептидов являются частично опосредованными через ваго-вагальные механизмы с рефлекторным участием афферентных сенсорных нейронов в проксимальных отделах тонкой кишки и эфферентных холинергических нейронов в ПЖ. На синтез секретина помимо ацетилхолина оказывают влияние многие нейромедиаторы [8].

Холецистокинин — полипептидный гормон верхнего отдела тонкой кишки, стимулирует секрецию панкреатического сока, богатого пищеварительными ферментами и обедненного бикарбонатами. Секретин и ХЦК взаимодействуют между собой, потенцируя влияние друг друга и определяя конечный результат. Стимуляция ХЦК экзокринной секреции ПЖ опосредована активацией рецептора к ХЦК-1 [1, 2]. ХЦК связывается с рецепторами, которые экспрессированы на ацинарных клетках ПЖ. Эти рецепторы соединены с гетеротримерными G-белками, такими как  $G\alpha_q$  и  $G\alpha_{12/13}$  [9], которые активируют фосфолипазу С и небольшие ГТФ-азы [10, 11]. Действие ХЦК может быть прямым, через рецепторы, или косвенным, через эфферентные волокна блуждающего нерва в ПЖ.

ХЦК тормозит моторику и секрецию кислоты в желудке [12, 13]. Другой важнейшей функцией ХЦК является стимулирование сокращения желчного пузыря. Эта функция гормона позволяет согласовывать действие желчных кислот с липолитическими ферментами [7]. Показано, что ХЦК может оказывать защитное действие на  $\beta$ -клетки ПЖ, точные механизмы которого не изучены [14, 15].

<sup>1</sup> Контактная информация: vinokurova52@mail.ru

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) относится к инкретинам. Было показано, что инкретины увеличивают количество  $\beta$ -клеток, уменьшают массу  $\alpha$ -клеток. Следовательно, ГИП участвует в контроле секреции инсулина, глюкагона, соматостатина, снижая уровень глюкозы [16]. Предполагают, что существует взаимосвязь уровня экспрессии и локализации рецепторов к ГИП на клетках ПЖ, однако полученные данные противоречивы [17].

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) — гормон из семейства секретина. Секретируется преимущественно D1(H)-клетками островков Лангерганса ПЖ. Он оказывает выраженный расслабляющий эффект на гладкие мышцы кровеносных сосудов и сфинктеров, стимулирует секрецию бикарбонатов ПЖ и тормозит кислотопroduкцию желудка [18].

Соматостатин является универсальным ингибитором гормонов. Он тормозит секрецию инсулина, глюкагона, гастрин, ХЦК, ВИП, инсулиноподобного фактора роста-1 и других. Соматостатин снижает секрецию соляной кислоты желудком и поступление ионов кальция в клетки панкреатических островков [19].

Показано, что синтез и секреция гастроинтестинальных гормонов могут значительно нарушаться при различных заболеваниях ПЖ и особенно при их осложненном течении [20]. Многообразие функций и тесные взаимосвязи ПЖ, тонкой кишки и центральной нервной системы требуют детального изучения изменений регуляции секреции ПЖ при патологии, что в перспективе может быть использовано при разработке новых лекарственных препаратов для лечения таких заболеваний, как панкреатит, сахарный диабет, ожирение и их осложнения.

Хронический панкреатит (ХП) — это прогрессирующее заболевание, протекающее с обострениями, нередко сопровождаемое ограничением всех аспектов (физических, психических и социальных) нормальной жизни человека. Целью лечения любого заболевания следует считать повышение качества жизни больного на фоне положительной клинической динамики. Показатели качества жизни зависят от множества внешних и внутренних факторов. Изучение КЖ дополняет клинические данные о характере воздействия болезни и процесса лечения на жизнь больного [21].

Целью настоящего исследования было установить значение нарушения секреции гастроинтестинальных гормонов в формировании панкреатической недостаточности при хроническом панкреатите, оценить влияние ферментной заместительной терапии на качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 114 больных ХП в возрасте от 20 до 60 лет. Больные были разделены на три группы. Первая группа включала 30 больных, у которых длительность заболевания составляла не более 3 лет, и у всех в анамнезе был острый деструктивный панкреатит с панкреонекрозом. Вторая группа состояла из 24 пациентов, ранее перенесших панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) в связи с осложненным течением ХП. В третью группу включены 60 человек с хроническим кальцифицирующим панкреатитом алкогольной этиологии с длительностью заболевания от 5 до 15 лет, у которых не проводились резекционные операции. 20 здоровых добровольцев составили группу контроля.

До назначения терапии оценивались выраженность болевого синдрома, внешнесекреторная функция ПЖ, уровни гастроинтестинальных гормонов, качество жизни. Выраженность болевого синдрома определялась по числовой ранговой 10-балльной шкале, где 0 — боли нет, 10 — нестерпимая боль [22]. Качество жизни характеризовалось с помощью опросника MOS SF-36 [21].

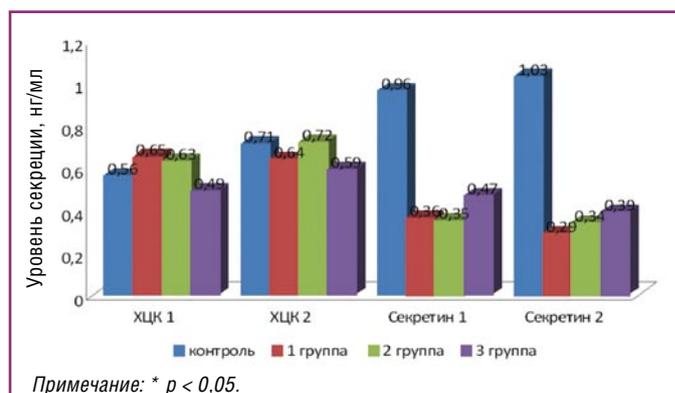


Рис. 1. Секреция холецистокинина (ХЦК) и секретина у больных хроническим панкреатитом до (1) и после (2) стандартного завтрака

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы определялась по концентрации панкреатической эластазы кала-1 иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы Bioserv diagnostics (Германия). Иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Peninsula laboratories Int. (США) проводилось исследование гормонов в крови: холецистокинина, секретина, вазоактивного интестинального пептида, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, соматостатина. Уровни ХЦК и секретина исследовались до и через 40 минут после стандартного завтрака.

Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы определялась концентрация панкреатической эластазы кала-1 иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы Bioserv diagnostics (Германия).

## Результаты и их обсуждение

Выраженность болевого синдрома в первой группе составила  $6,2 \pm 2,3$  балла, во второй —  $3,4 \pm 2,8$  балла, в третьей —  $3,2 \pm 2,1$  балла.

Концентрация панкреатической эластазы-1 в первой группе составила  $280 \pm 51$  мкг/г, во второй  $34,5 \pm 22,4$  мкг/г, в третьей  $60,4 \pm 49,8$  мкг/г.

Уровень ХЦК натощак в исследуемых группах находился в пределах нормальных значений и достоверно не отличался от контроля (рис. 1, ХЦК 1). Однако после стандартной пищевой нагрузки в первой группе секреторный ответ получен не был, во второй и третьей прирост был ниже, чем в группе контроля (рис. 1, ХЦК 2).

У всех больных первой, второй и третьей групп отмечалось достоверное значительное снижение базального уровня секретина по сравнению с группой контроля (соответственно  $0,36 \pm 0,023$  нг/мл,  $0,35 \pm 0,021$  нг/мл,  $0,47 \pm 0,027$  нг/мл в группах больных и  $0,96 \pm 0,09$  нг/мл в группе контроля,  $p < 0,05$ ) (рис. 1, секретин 1). После стандартного завтрака во всех группах больных повышения уровня секретина не наблюдалось (рис. 1, секретин 2).

Была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем панкреатической эластазы-1 в кале и базальным уровнем секретина в третьей группе больных ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Снижение уровня секретина приводит к уменьшению секреции бикарбонатов и снижению уровня рН двенадцатиперстной кишки, что влияет на активность ферментов в ней [23].

Было отмечено значимое повышение уровня ГИП в первой группе больных ( $1,86 \pm 0,42$  нг/мл, в группе контроля  $1,1 \pm 0,18$  нг/мл,  $p = 0,018$ ). Во второй группе больных уровень ГИП не имел достоверного отличия от группы контроля ( $1,29 \pm$

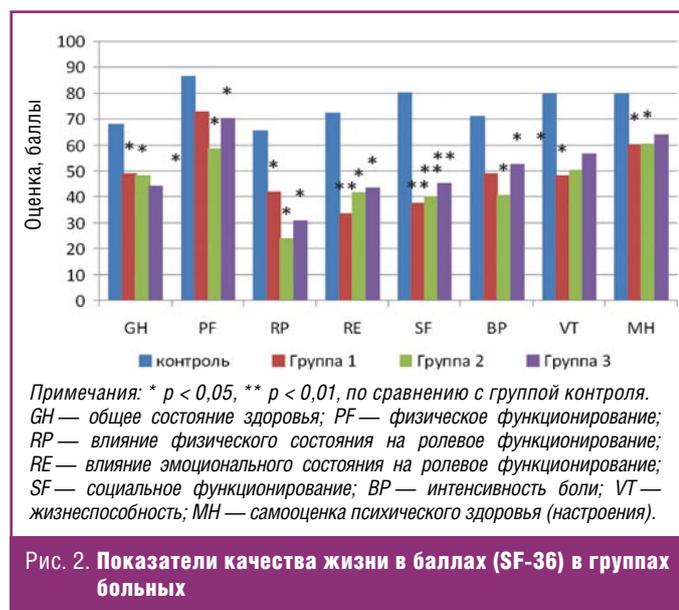


Рис. 2. Показатели качества жизни в баллах (SF-36) в группах больных

0,45 нг/мл,  $p = 0,4$ ). Напротив, в третьей группе выявлено снижение уровня ГИП ( $0,88 \pm 0,12$  нг/мл,  $p = 0,036$ ).

У части больных отмечено повышение уровня ВИП: во второй группе оно наблюдалось в 60% случаев, в третьей группе — у 30% больных, в первой группе отличий от группы контроля не выявлено. Неоднородность полученных данных затрудняет их интерпретацию и требует дальнейшего изучения.

Содержание соматостатина в группах больных не отличалось от группы контроля.

Проведенное исследование позволило сопоставить содержание в крови гастроинтестинальных гормонов и выраженность первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Мы не выявили отличия базального уровня ХЦК у больных ХП, при этом секреторный ответ на стандартный завтрак отсутствовал (в первой группе) или был ниже, чем в группе контроля (во второй и третьей группах).

Низкие показатели базального и стимулированного секрета во всех группах больных ХП, вероятно, отражали дефицит секреции бикарбонатов. Положительная корреляционная связь уровня секретина и панкреатической эластазы в третьей группе, возможно, свидетельствует об усугублении первичной внешнесекреторной недостаточности при дефиците бикарбонатов, поскольку при снижении pH в двенадцатиперстной кишке снижается активность панкреатических ферментов.

Наибольшие изменения выявлены при оценке секреции ГИП. В первой группе отмечено его увеличение. Нельзя исключить, что эти изменения носят компенсаторный характер при малой длительности ХП — снижение кислотопродукции желудка обеспечивает оптимальные для панкреатических ферментов условия в двенадцатиперстной кишке. Напротив, снижение уровня этого гастроинтестинального гормона в третьей группе отражает декомпенсацию этого механизма при длительном течении ХП с формированием экзокринной недостаточности тяжелой степени.

При оценке качества жизни было отмечено значимое снижение по большинству шкал опросника SF-36 во всех группах больных по сравнению с группой контроля (рис. 2). Наиболее выраженное снижение наблюдалось по шкале SF (социальное функционирование). Первая группа характеризовалась более выраженным снижением показателей по шкалам RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) и SF (социальное функционирование). Наибольшее сниже-

ние показателей PF (физическое функционирование), RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) и BP (интенсивность боли) наблюдалось у больных, перенесших ПДР (вторая группа). Показатели качества жизни в третьей группе были несколько выше, чем в первой и второй, что, вероятно, связано с низкой выраженностью болевого синдрома в связи с формированием фиброза и кальциноза.

Оценка качества жизни является интегральным показателем больных ХП, на который оказывает влияние множество факторов, прежде всего, выраженность болевого синдрома и тяжесть панкреатической недостаточности, а также адекватность ее компенсации ферментными препаратами. Целью лечения экзокринной недостаточности является нормализация пищеварения и восстановление нутритивного статуса, улучшение качества жизни.

Для заместительной ферментной терапии рекомендованы препараты панкреатина в форме микротаблеток или мини-микросфер. Суточная доза определяется тяжестью внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Проведенные исследования демонстрируют высокую эффективность заместительной терапии препаратом Эрмиталь. Микротаблетки Эрмиталь, заключенные в капсулу, содержат высокоактивный панкреатин, полученный из поджелудочной железы свиньи. Форма выпуска обеспечивает полное высвобождение устойчивых к действию желудочного сока микротаблеток из капсулы в желудке, где происходит их перемешивание с химусом. Быстрое выделение ферментов из микротаблеток происходит в двенадцатиперстной кишке при  $pH > 5$ . Вследствие этого прием Эрмиталя приводит к ранней активации протеаз в начальном отделе двенадцатиперстной кишки, и поэтому действие препарата может быть более прогнозируемым [24].

Дозировка препарата 10000, 25000 и 36000 ЕД обеспечивает возможность индивидуального подбора терапии, в зависимости от степени панкреатической недостаточности. При тяжелой степени рекомендовано не менее 25000 ЕД препарата с приемом пищи и доза может быть повышена до 40000–60000 ЕД. Соответственно, суточная доза может составлять 100000–200000 ЕД и больше [25].

Мы наблюдали положительную динамику показателей качества жизни на фоне трехнедельной ферментной заместительной терапии препаратом Эрмиталь у больных хроническим панкреатитом с осложненным течением и тяжелой панкреатической недостаточностью. Было отмечено достоверное увеличение показателей опросника SF-36 по шкалам SF (социальное функционирование) и PF (физическое функционирование), была отмечена тенденция к улучшению общего состояния здоровья (шкала GH) [26].

Недавно опубликованное двухфазное мультицентровое исследование продемонстрировало прирост эффективности высоких доз панкреатина при длительном лечении (51 неделя) больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью. Больные получали 80000 ЕД с основными приемами пищи и 40000 ЕД с промежуточными. Отмечена не только высокая эффективность устранения стеатореи, но и продолжающийся пророст клинических и лабораторных эффектов в отдаленные сроки терапии. Наблюдалось уменьшение частоты стула с 2,8 до 1,6 раз в сутки ( $p < 0,001$ ), сопровождаемое нормализацией его консистенции и уменьшением газообразования, прогрессирующее увеличение массы тела и индекса массы тела, улучшение большинства лабораторных критериев, отражающих нутритивный статус. Наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома и прирост показателей качества жизни, наиболее выраженный по шкалам MH (самооценка психического здоровья, настроения), VT (жизнеспособность) и GH (общее состояние здоровья), а также RE (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование) и BP (интенсивность боли) [27].

Таким образом, больным с ХП и выраженной внешнесекреторной недостаточностью показана постоянная терапия адекватно подобранной дозой панкреатина, критериями эффективности которой является устранение стеатореи, увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма, а также улучшение показателей качества жизни больного. ■

**Литература**

1. Chandra R., Liddle R.A. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion // Curr. Opin. Gastroenterol. 2013; 29 (5): 517–522.
2. Husain S., Thrower E. Molecular and cellular regulation of pancreatic acinar cell function // Curr. Opin. Gastroenterol. 2009; 25: 466–471.
3. Sancho V., Nuche-Berenguer B., Jensen R. T. The Src kinase Yes is activated in pancreatic acinar cells by gastrointestinal hormones/neurotransmitters, but not pancreatic growth factors, which stimulate its association with numerous other signaling molecules // Biochim Biophys Acta. 2012; 1823 (8): 1285–1294.
4. Mizuno N., Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways // Neurosignals. 2009; 17: 42–54.
5. Акмаев И. Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клиническая медицина. 1997; 2: 28–30.
6. Уголев А. М., Рабиль О. С. Гормоны пищеварительной системы. М.: Наука, 1995. 282 с.
7. Mössner J. New advances in cell physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas // Dig. Dis. 2010; 28 (6): 722–728.
8. Chey W. Y., Chang T. M. Secretin: historical perspective and current status // Pancreas. 2014; 43 (2): 162–182.
9. Yule D. I., Baker C. W., Williams J. A. Calcium signaling in rat pancreatic acinar cells: a role for Galphq, Galphal1, and Galphal4 // Am J. Physiol. 1999; 276: G271–G279.
10. Mizuno N., Itoh H. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways // Neurosignals. 2009; 17: 42–54.
11. Williams J. A., Chen X., Sabbatini M. E. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296: E405–E414.
12. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г. Гормональная составляющая патогенеза желудочно-кишечных заболеваний // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2011; 2: 27–30.
13. Rehfeld J. F., Friis-Hansen L., Goetze J. P., Hansen T. V. The biology of cholecystokinin

and gastrin peptides // Curr Top Med Chem. 2007; 7 (12): 1154–1165.

14. Lavine J. A., Raess P. W., Stapleton D. S. et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands  $\beta$ -cell mass by increasing  $\beta$ -cell survival // Endocrinology. 2010; 151: 3577–3588.
15. Williams J. A. Receptor-mediated signal transduction pathways and the regulation of pancreatic acinar cell function // Curr. Opin. Gastroenterol. 2008; 24: 573–579.
16. Lee Y. S., Jun H. S. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells // Metabolism. 2014; 63 (1): 9–19.
17. Kamoi K., Shinozaki Y., Furukawa K., Sasaki H. Potential correlation between plasma total GIP levels and body mass index in Japanese patients with types 1 or 2 diabetes mellitus // Endocrine Journal. 2012; 59 (4): 353–363.
18. Коротко Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: 2009. 608 с.
19. Malaisse W. J. Paracrine control of glucagon release by somatostatin (Review) // Int. J. Mol. Med. 2014; 33 (3): 491–498.
20. Винокурова Л. В., Дроздов В. Н., Ткаченко Е. В., Трубицына И. Е., Варванина Г. Г. Этиология и патогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите // Тер. архив. 2009; 2: 65–71.
21. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Издательский Дом «Нева»; М: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. 183 с.
22. Кукушкин М. Л., Хитров Н. К. Общая патология боли. М.: Изд. «Медицина», 2004. 141 с.
23. Dominguez-Munoz J. E. Хронический панкреатит и стойкая стеаторея: какую дозу ферментов считать оптимальной? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. 2011; 11 (4): 231–237.
24. Бурков С. Г. Ферментозаместительная терапия хронического панкреатита // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание 2010; 3 (4): 191–193.
25. Lohr M., Andren-Sandberg A. Pancreatitis — Diagnosis and Therapy. 1st edition. Bremen, 2011. 254 p.
26. Винокурова Л. В., Березина О. И., Трубицына И. Е., Дроздов В. Н., Варванина Г. Г. Влияние ферментозаместительной терапии препаратом Эрмиталь на качество жизни больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 118–122.
27. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // Pancreatol. 2013; 13: 133–139.

# Эрмиталь®

панкреатин

Классика легкого пищеварения



- ✓ Производится в Германии по европейским стандартам качества GMP\*
- ✓ Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь ниже на 30% по сравнению с таблетированными препаратами\*\*

\* N° Certificate of GMP compliance of a manufacturer N°DE\_SH\_01\_GMP\_2012\_0031 dated 10.12.2013  
 \*\* И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый «Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью». Фарматека N° 13N° 13 — 2010

ООО «Штада Маркетинг»  
 119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4  
 тел.: (495) 797-31-10, факс: (495) 797-31-11  
 www.stada.ru



Эрмиталь® 10 000 ЕД, Эрмиталь® 25 000 ЕД, Эрмиталь® 36 000 ЕД  
 Регистрационный номер: ЛСР-002032/08-210308. МНН: панкреатин.  
 Лекарственная форма: капсулы с устойчивыми к желудочному соку микротаблетками.

**Фармакологические свойства:** пищеварительное ферментное средство, восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы. Входящие в состав ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин), способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров – до глицерина и жирных кислот, крахмала – до декстринов и моносахаридов, что улучшает функциональное состояние ЖКТ, нормализует процессы пищеварения.

**Показания к применению:** для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случае погрешностей в питании; заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: муковисцидоз, хронический панкреатит, панкреатозектомия, рак поджелудочной железы, протоковая обструкция вследствие новообразования (в т.ч. обструкция протоков поджелудочной железы, общего желчного протока), синдром Шахмана-Даймонда, старческий возраст; симптоматическая терапия нарушений пищеварения: состояние после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Бильрот I/II, тотальная гастрэктомия, дуодено- и гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, болезнь Крона, дисбактериоз.

**Противопоказания:** известная гиперчувствительность к ферментам поджелудочной железы, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, беременность.

**Способ применения и дозы:** внутрь, дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и диеты. Расчет дозы проводится в перерасчете на единицы активности липазы. Капсулы следует проглатывать целиком во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (вода, сок); при затруднении глотания капсулы можно вскрыть и их содержимое добавить к жидкой пище. Размельчение или разжевывание микротаблеток или добавление их к пище с pH<5,5 приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

**Рекомендуемая доза** составляет 2-4 капсулы препарата Эрмиталь 10 000 ЕД или 1-2 капсулы Эрмиталь 25 000 ЕД или 1 капсула Эрмиталь 36 000 ЕД во время каждого приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена. Повышение дозы должно проходить под контролем врача. Нельзя превышать суточную дозу ферментов в пределах 15-20 тыс. липазных единиц на кг массы тела. Терапия должна проводиться на фоне обильного приема жидкости.

**Побочные действия:** нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея или запор, тошнота, дискомфорт в эпигастриальной области; аллергические реакции. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Передозировка: симптомы: гиперурикозурия, гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 15.01.2013.

Реклама

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах

**И. А. Викторова\***, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

**Г. И. Нечаева\***, доктор медицинских наук, профессор

**Д. С. Киселева\***, кандидат медицинских наук

**И. Ю. Калинина\*\***

\* ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

\*\* МУЗ ГКБСМП № 1, Москва

*Резюме.* В статье представлены подходы к ведению пациентов с дисплазией соединительной ткани в разные возрастные периоды, которые применяются в амбулаторной практике с учетом приоритетных проблем пациента.

*Ключевые слова:* дисплазия соединительной ткани, амбулаторная практика, упражнения, программа курации, лечение, возраст.

*Abstract.* The article presents the approach of patients with disorders of connective tissue in different age periods, which can be used on an outpatient basis, taking into account the priority problems of the patient.

*Keywords:* disorders of connective tissue, ambulatory practice exercises, the program of supervision, treatment, age.

**Д**исплазия соединительной ткани расценивается как генетически обусловленный системный прогрессирующий процесс, основу которого составляют дефекты биосинтеза компонентов соединительной ткани, ведущие к формированию разнообразных клинко-функциональных нарушений органов и систем [1]. Фенотипические и органные проявления при дисплазии соединительной ткани имеют чрезвычайную гетерогенность в зависимости от вариации генетических дефектов, характера и выраженности нарушений фибриллогенеза, а также преимущественной локализации в органах и тканях неполноценных компонентов матрикса [2, 3].

Генерализованная соединительнотканная трансформация проявляется в разные возрастные периоды жизни индивидуума нарушением пластической, трофической функции органов и тканей [4]. Так, миксоматозная дистрофия створок клапанов является ранним признаком «абиотрофии» сердца, следующим этапом которой может быть ремоделирование миокарда [4]. Подобная ситуация несомненно требует соответствующей коррекции (физической и, возможно, фармакологической) для профилактики раннего ремоделирования сердца подростка с дисплазией соединительной ткани. Кроме того, состояние экстрацеллюлярного сердечного матрикса определяет онтогенетические аспекты формирования пейсмекерной и проводящей системы сердца и часто реализуется наруше-

ниями ритма сердца и проводимости. Вовлечение вегетативной нервной системы с проявлениями гиперсимпатикотонии при дисплазии соединительной ткани является конкурирующим фактором, определяющим формирование не только «малых», но и жизнеугрожающих аритмий сердца [6].

Фундаментом программ восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани послужил опыт практической медицины по реабилитации больных с кардиальной патологией и патологией легких. Это связано с тем, что у курируемых пациентов именно состояние адаптации кардиореспираторной системы имеет ведущее значение в генезе жалоб, определяет прогноз для жизни и трудоспособности больного [4].

В основу программы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани положена концепция, которая предполагает, что семья, в которой имеются лица с дисплазией соединительной ткани, должна наблюдаться одним врачом — семейным, который выясняет все проблемы членов семьи, осуществляет их курацию, а на основе генеалогического анамнеза проводит профилактическую работу по предотвращению прогнозируемых признаков дисплазии соединительной ткани у членов семьи. Программа включает пять направлений [4]:

- координация действий всех специалистов семейным врачом;
- сотрудничество с пациентом;
- ориентир на всю семью с прогнозированием признаков дисплазии соединительной ткани у потомства на основе генеалогического анамнеза;

<sup>1</sup> Контактная информация: innaviktorova@yandex.ru

- индивидуализированный подход в зависимости от выявляемых и прогнозируемых признаков у конкретного пациента;
- непрерывность, регулярность физической реабилитации.

Основной модели курации пациентов с дисплазией соединительной ткани являлась многоуровневая профилактика диспластикозависимой и ассоциированной патологии, снижающей качество жизни, ведущей к инвалидизации, ранней и внезапной смерти [4].

### Планирование семьи

В семьях, где родители имеют признаки дисплазии соединительной ткани, должна проводиться первичная профилактика дисплазии соединительной ткани у планируемого ребенка. Для этого необходимо изучать генеалогический анамнез будущих родителей в 3–4 поколениях с анализом диспластикозависимых признаков в семьях, проводить прогнозирование их у потомства и консультирование родителей по наиболее вероятному прогнозу. Прогностически значимыми пренатальными факторами риска дисплазии соединительной ткани являются следующие: соединительнотканые синдромы у родственников 1-й и 2-й степени родства, ортопедическая патология у родственников 1-й и 2-й степени родства, раннее отхождение околоплодных вод, инфекционные заболевания матери — вирусный гепатит, цитомегаловирус, герпес, многоплодная беременность, вес новорожденного менее 2800 г [4, 5]. Периконцепционная профилактика в семьях лиц с признаками дисплазии соединительной ткани должна включать устранение корригируемых пренатальных факторов риска дисплазии соединительной ткани (инфекционные заболевания матери — вирусный гепатит, герпес, цитомегаловирус; многоплодную беременность), исключение эмоциональных стрессов и острых инфекционных заболеваний (вакцинация от гриппа, кори, дифтерии), а также 6-недельную медикаментозную «поддержку» до зачатия и в критические сроки беременности (8–14 и 24–30 недели) комплексным препаратом магния и витамина В<sub>6</sub> (Магне-В<sub>6</sub>) [4].

### Период новорожденности

При рождении ребенка в семье родителей с признаками дисплазии соединительной ткани, у новорожденного выявляемость этих признаков минимальна. Может встречаться: арахнодактилия, гипопластическое телосложение с некоторым отставанием от нормы всех параметров в сочетании с тремя и более микроаномалиями, искривление оси туловища. Диспластические изменения клапанов сердца и сосудов могут появиться не ранее двухлетнего возраста. Например, переходящий пролапс митрального клапана у детей может быть выявлен после перенесенной инфекции с температурной реакцией. Значительно позднее появляется утолщение створок клапанов за счет накопления в них гликозаминогликанов — миксоматозная дегенерация [4, 5].

Курация детей в периоде новорожденности должна включать мероприятия первичной профилактики, направленной на предупреждение появления новых признаков дисплазии соединительной ткани, и вторичной профилактики прогрессирования имеющихся признаков. Дифференцированные режимы выхаживания предусмотрены для коррекции сопутствующих ортопедиче-

ских проблем. Родителей необходимо информировать о том, что инфекции, аденоидные вегетации, нерегулярное и неполноценное питание являются факторами риска манифестации генетически запрограммированного состояния. Необходимы ежемесячные осмотры ребенка семейным врачом, консультирование родителей малыша по режиму дня и вскармливанию, назначение кормящим матерям терапии витаминами, макро- и микроэлементами, способствующими коллагенообразованию (магний, витамин В<sub>6</sub>, медь, цинк). Амбулаторная физическая реабилитация включает ручной массаж и гимнастику для малыша [4].

### Период дошкольного возраста

В дошкольном возрасте расширяется спектр признаков костно-мышечной дисплазии, что изменяет подходы к реабилитационным мероприятиям. У детей появляются «новые» диспластические признаки: гипермобильность суставов, долихостеномелия, кифосколиоз, брахидактилия, деформации грудной клетки, сколиоз позвоночника, плоскостопие; выявляется патология клапанов сердца — пролапсы, патология зрения — миопия [4].

Программа вторичной профилактики диспластикозависимых признаков у детей дошкольного возраста включает рекомендации по рациональному питанию, физической активности, комплексной реабилитации детей, а также консультации специалистов и экспертизу признаков инвалидности. С первых лет жизни пациентам рекомендуется пища, богатая белком, ограничение простых углеводов. При слишком быстром росте после трех лет назначается: высокожировая энпит, соевое, хлопковое масло, кусочек сала ежедневно. Индивидуальная амбулаторная программа физической реабилитации составляется с учетом сочетания у ребенка костно-мышечных и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани: сколиоза, кифосколиоза, плоскостопия, миопии, искривления ног, пупочной грыжи, пролапса митрального клапана. Гимнастика должна включать комплекс упражнений для коррекции диспластических проявлений, а также аэробные нагрузки, способствующие тренировке кардиореспираторной системы [4].

### Период подросткового возраста

Следующим возрастным периодом, требующим изменения тактики ведения, является подростковый возраст. Это связано с максимальным процентом выявляемости признаков дисплазии соединительной ткани с 13 до 17 лет. При анализе патогномичных синдромов выявлено, что на первом и втором месте находятся костно-мышечные дисплазии (нарушения осанки и сколиозы позвоночника, продольное и поперечное плоскостопие), на третьем — миопия, на четвертом и пятом — дисплазия зубочелюстной системы (аномалии прикуса, неправильный рост зубов). Шестое место занимают пролапсы клапанов сердца, седьмое — дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, появляется расширение крупных сосудов [4].

В структуре признаков дисплазии соединительной ткани подростков и молодых лиц можно выделить две группы патогномичных синдромов. Первая группа включает синдромы, значительно ухудшающие качество жизни и способствующие психосоциальной дезадаптации: психовегетативный синдром, астенический синдром, косметический,

вертеброгенный. Вторая группа синдромов выделена нами как предикторы ранней и внезапной смерти: аритмический, клапанный, сосудистый, бронхолегочный, пресинкопы, синкопы [7].

Психоземotionalный статус подростков с дисплазией соединительной ткани является более нестабильным в сравнении с дошкольниками и, по-видимому, имеет определенное значение в прогрессировании полиорганных субъективных симптомов. Выявление таких нарушений требует индивидуального подхода к подростку и психотерапевтической коррекции. Учитывая вышесказанное, курация детей школьного возраста, подростков, молодых лиц с признаками дисплазии соединительной ткани должна включать экспертизу годности к службе в армии, профориентацию и комплексное восстановительное лечение подростков и молодых лиц. Должны рекомендоваться правила физической активности, выбор предпочтительного партнера в браке, определяться возможность беременности и родов, проводится экспертиза трудоспособности. С пациентом необходимо проводить беседу, содержащую подробную информацию о наличии у пациента тех или иных проявлений дисплазии соединительной ткани и их симптомов: сколиоз, плоскостопие, миопия, пролапсы клапанов, дисплазия тазобедренных суставов, варикозная болезнь, геморрой и другие, а также возможных методов их коррекции. В беседе следует обсудить следующие вопросы [4]:

- Что такое дисплазия соединительной ткани, какие изменения в соединительной ткани может вызвать это заболевание? Пациенту необходимо объяснить, что дисплазия соединительной ткани — это генетически наследуемое состояние (не заболевание), признаки которого «накапливаются» в каждом последующем поколении. Соединительная ткань при этом особо «чувствительная», «ранимая», «легко растворимая». При неблагоприятных воздействиях на организм: инфекции, например, ангина, хронический тонзиллит, аденоиды, другие хронические инфекции, а также общих воздействиях, таких как переохлаждение, перегревание, повышается вероятность усиленного распада соединительной ткани и осложнений.
- Каков перечень медицинских технологий, которые рекомендуются для увеличения резерва здоровья и повышения качества жизни? При дисплазии соединительной ткани к таковым относятся: оптимизация двигательной активности, курсы дробного гипоксического дыхания (при наличии признаков гипервентиляционного синдрома), психологическая коррекция, плацебо-лечение, термотерапия (сауна, русская баня), капиллярная гимнастика (скипидарные ванны), социальная поддержка, гармонизация семейных отношений, фармакосанация (адаптогены, витамины), разгрузочно-восстановительная терапия. Для пациентов с дисплазией соединительной ткани апробированы и с успехом применяются физические тренировки.
- Каковы воздействия различных форм спортивных тренировок и их безопасность при дисплазии соединительной ткани? Тренировка для лиц с дисплазией соединительной ткани важна как для физического, так и для психического благополучия. Основной задачей тренировок является укрепление мышц спины, суставов, а также тренировка сердечно-сосудистой

системы. Регулярная умеренная тренировка важна для сохранения общего здоровья. Пациента необходимо информировать о разновидностях физических тренировок (изокинетических, изометрических, аэробных, анаэробных) и ориентировать на выполнение динамических, аэробных нагрузок как в большей степени благотворно влияющих на тренировку кардиореспираторной системы, обеспечивающей адекватное кровоснабжение и питание всех органов и систем. Регулярность и правильность выполнения — основа успеха физических тренировок. Рекомендуются ежедневные занятия физкультурой по 30 минут (утром, днем или вечером) с усилием (так, чтобы появился пот), но без особенного напряжения, с частотой сердечных сокращений, не превышающей субмаксимальные величины для данного возраста и пола (рассчитываются по формуле Аулика).

- Профилактика суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, нефроптоза, геморроя, плоскостопия, сколиоза при физических тренировках основывается на правильной организации занятий физической реабилитации. Важна постепенность «вхождения» в тренировку: вначале требуются элементы «разогрева» (легкий бег, интенсивные движения руками) — аэробная часть, а затем постепенное увеличение нагрузки, доводя ее до субмаксимальной, ориентируясь при этом на частоту сердечных сокращений. Важна также правильная организация системы тренировок: увеличение интенсивности и продолжительности постепенно от занятия к занятию. Не следует давать максимальную нагрузку в вертикальном положении, желательнее использовать положение «лежа на спине», «лежа на животе», «лежа на боку» для тренировки отдельных групп мышц (профилактика варикозной болезни, нефроптоза, плоскостопия).
- Симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз. Предпосылками для осложнений со стороны сердца, крупных сосудов являются диспластические изменения клапанов сердца и крупных сосудов, зарегистрированные при эхокардиографии (пролапсы клапанов, миксоматозная дегенерация, расширение крупных сосудов, отходящих от сердца), а также врожденные аномалии развития (асимметрия и фенестрация створок, дополнительные створки или их отсутствие). При появлении или усилении болей в области сердца, перебоев в работе или сердцебиений необходимо срочно обратиться к своему семейному врачу или кардиологу по месту жительства. Если пациент информирован о наличии у него расширенного корня или восходящего отдела аорты, то появление интенсивной, нарастающей боли в груди или спине может свидетельствовать о расслаивающей аневризме аорты. При наличии миопии любой степени следует опасаться отслойки сетчатки и изменений на глазном дне, которые проявляются резким заметным снижением зрения или оптическими нарушениями — пелена, пятнышки, сетка в глазах.
- Какие исследования и в какие сроки необходимо проводить в целях профилактики? Обязательным является осмотр семейного врача дважды в год (у детей в зависимости от выявляемой патологии чаще), а при возникновении «новых» симптомов — по мере необходимости.

Семейный врач назначает проведение ЭКГ, эхокардиоскопии, УЗИ абдоминального, УЗИ брахецефальных сосудов, мониторинг ЭКГ по Холтеру, исследование остроты зрения в зависимости от ранее выявленных изменений.

- Какие ограничения в профессиональном выборе? Ограничения связаны с тяжелыми физическими нагрузками: подъем и перенос тяжестей, длительная статическая нагрузка (при плоскостопии, сколиозе, варикозном расширении вен), а также не рекомендована работа за компьютером при миопии, астигматизме и других проблемах со зрением.
- Выбор супруга по «генетическим предпочтениям». Известно, что детям признаки дисплазии соединительной ткани передаются от отца и от матери. В связи с тем, что костные проявления дисплазии передаются потомству по аутосомно-доминантному типу, то потомству в 50% случаев передаются признаки дисплазии соединительной ткани. Если проявления имеются у обоих родителей, то в каждом последующем поколении происходит их «накопление» в большем проценте случаев. Соответственно, лица с дисплазией соединительной ткани должны выбирать себе пару без аналогичных признаков.

Программа физической реабилитации должна включать лечебную гимнастику для укрепления мышц спины, живота, конечностей, дозированные физические упражнения в зависимости от уровня толерантности к нагрузке, ручной массаж, физиотерапию, психологическую коррекцию и фармакотерапию, направленную на «стабилизацию системы соединительной ткани». Пациентам с низкой толерантностью к физической нагрузке, гипокинетическим типом кровообращения при минимальных признаках венозной недостаточности показана медикаментозная коррекция как подготовительный этап к физической реабилитации. С этой целью может использоваться венотонический препарат Детралекс [4].

В процедуру обследования подростков и молодых лиц также должен входить расспрос пациента для выявления типичных жалоб и пальпаторное исследование области височно-нижнечелюстного сустава, особенно при наличии признаков дисплазии соединительной ткани, информативных для дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: артропатия, аномалии прикуса, голубые склеры, готическое небо, гипермобильность суставов, долихостеномелия. Семейный врач должен участвовать в решении стоматологических проблем своих подопечных, включая своевременное консультирование по коррекции зубных рядов, контроль за выполнением рекомендаций стоматолога-ортопеда [4].

Медикаментозная коррекция на основе компонентов, стимулирующих (магний) и регулирующих (медь, цинк) коллагенообразование, нормализующих деятельность вегетативной нервной системы, должна назначаться во время курсов восстановительного лечения (Магнерот по 2 таблетки 3 раза в день, 2 недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с сульфатом меди 1% раствор по 10 капель в молоке 3 раза в день 4 недели, затем хелат цинка по 1 капсule 3 раза в день 2 недели) [4].

#### Период среднего и пожилого возраста

Спектр клинической симптоматики у лиц среднего и пожилого возраста широк и может быть представлен

**ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

Пакет включает:

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

Стоимость пакета **1464 руб.**

Реклама

\* Полный перечень ЗДЕСЬ  
[www.lvrach.ru/special/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

Симптомы и синдромы  
 краткий словарь-справочник  
 Полная редакция: А.И. Савин

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ  
 Д.П. Кроучук, А.Дж. Манч  
 перевод с английского под редакцией Н.Г. Короткого

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

Цена действительна до 30 ноября 2014 г.

у одного пациента семью-десятью, а то и двенадцатью клиническими синдромами. Наиболее часто выявляются астенический синдром, который стал «визитной карточкой» пациента с дисплазией соединительной ткани. Генез астенического синдрома при дисплазии соединительной ткани связан с малым объемом сердечных камер и сердечным выбросом, артериальной гипотензией. Однако часть пациентов среднего и пожилого возраста с дисплазией становятся типичными гипертониками (при гипотонии в молодости) [4].

Для выявления доклинических стадий атеросклероза у пациентов с дисплазией соединительной ткани 45–60 лет рекомендуется проведение дуплексного сканирования с оценкой качественного состояния интимы сонных артерий, брюшного отдела аорты, проба с реактивной гиперемией с определением времени восстановления кровотока на плечевой артерии после декомпрессии манжеты. При наличии дефицита массы тела описанные исследования обязательны, так как выявлена взаимосвязь дефицита массы тела с выраженностью атеросклероза. Кроме того, выявлена взаимосвязь дисплазии соединительной ткани с повышением жесткости артерий после приема нитроглицерина. Таким образом, дуплексное сканирование брюшной аорты может быть использовано для дополнительной оценки ее эластических свойств на стадиях функциональных изменений при субклинических формах атеросклероза и факторах его риска [8, 9].

Особенностями курации пациентов среднего и пожилого возраста семейным врачом являются дифференциация у них признаков дисплазии соединительной ткани и ассоциированной патологии, экспертиза трудоспособности и длительная физическая и психическая реабилитация. Профилактика внезапной смерти у лиц среднего и пожилого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани строится с учетом клинико-морфологических параллелей [3].

В среднем и пожилом возрасте больший акцент делается на рациональную психотерапию. Диалог с пациентом на основе разработанной нами схемы беседы позволяет доступно объяснить суть выявленных изменений и возможности их коррекции. Особое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения и правилам физической активности в среднем и пожилом возрасте при наличии признаков дисплазии соединительной ткани. В качестве «базисной» медикаментозной терапии применяется комплекс из 3 курсов препаратов (Магнерот или Магне-В<sub>6</sub>, хелат цинка, сульфат меди). В основе комплекса — препараты магния как благоприятно воздействующие на процессы вегетативного регулирования, снижающие повышенную возбудимость при симпатикотонии, свойственную пациентам с дисплазией соединительной ткани, нормализующие нервно-мышечную передачу. В комплексном лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани среднего и пожилого возраста кроме «базисной терапии» применяются в зависимости от симптомов препараты гипотензивного действия (средства выбора — β-блокаторы), адаптогены (женьшень), ноотропы (пирацетам), нейролептики (Эглонил), вазоактивные средства (Винпоцетин, Инстенон) и т. д. Отмечено, что для достижения фармакологического эффекта нередко требуются дозы в 2–3 раза меньше, чем у пациентов без дисплазии соединительной ткани. Необходимо отме-

тить, что медикаментозное лечение пациентов с дисплазией соединительной ткани препаратами «нестероидные противовоспалительные средства» для снятия болевого синдрома и улучшения качества жизни менее эффективно (по сравнению с физической реабилитацией), требует удлинения сроков лечения, необоснованного увеличения доз препаратов, что приводит к осложнениям терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств ограничено при дисплазии соединительной ткани, так как угнетает синтез основных компонентов соединительной ткани, дестабилизируя последнюю [4].

Значимость реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, нормализация массы тела, ношение специальных стелек при плоскостопии, очки «Лазер вижин» при миопии, пресбиопии и другие) у лиц с дисплазией соединительной ткани с возрастом увеличивается, учитывая присоединение ассоциированной патологии и значительное снижение качества жизни с возрастом. Приоритетной задачей семейного врача являлась выработка у пациента с дисплазией соединительной ткани установки на пожизненное соблюдение рекомендаций — обучение пациента, направленное на коррекцию и предотвращение дальнейшего прогрессирования деформации позвоночника, увеличение и сохранение тонуса паравerteбральных мышц, мышц живота, а также формирования приверженности к ежедневной тренировке кардиореспираторной системы (аэробная нагрузка от 30 до 60 минут в нарастающем темпе при сохранении комфортного самочувствия) [4]. ■

#### Литература

1. *Steimann B., Royce P. M., Superti-Furga A.* Connective tissue and is heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. New York: Wiley-Liss, 1992. P. 350–408.
2. *Яковлев В. М., Нечаева Г. И.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА, 1994. 217 с.
3. *Кадурин Т. И.* Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. СПб: Невский диалект, 2000. 270 с.
4. *Нечаева Г. И., Викторова И. А.* Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, Издательство: ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. 188 с.
5. *Нечаева Г. И., Викторова И. А.* Дисплазия соединительной ткани в практике врача первичного звена. Омск: ОмГМА, 2006. 200 с.
6. *Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б.* Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. 160 с.
7. *Нечаева Г. И., Викторова И. А., Конев В. П., Шилова М. А., Викторов С. И.* Выявление предикторов ранней внезапной смерти при дисплазиях соединительной ткани как основа ее профилактики // Медицина критических состояний. 2006. № 4. С. 18–26.
8. *Нечаева Г. И., Калинина И. Ю.* Особенности влияния факторов риска на формирование атеросклероза у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте 45–60 лет // Сборник научных трудов: III Съезд геронтологов и гериатров России. Новосибирск. 2012. С. 156–157.
9. *Tamura K., Fukuda K., Ishizaki M. et al.* Abnormalities in elastic fibers and other connective-tissue components of floppy mitral valve // Amer. Heart J. 1995. № 129. P. 1149–1158.

# Псевдопелада Брока как самостоятельное заболевание, подтвержденное клиническими и гистологическими признаками

Н. Л. Жулимова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук

О. Г. Римар

ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ, Екатеринбург

**Резюме.** Описан клинический случай псевдопелады Брока, проявляющийся очагами рубцовой алопеции волосистой части головы. Комплексная клинико-анамнестическая и лабораторная диагностика позволила установить правильный диагноз и провести адекватную терапию.

**Ключевые слова:** псевдопелада Брока, клиническая и лабораторная диагностика.

**Abstract.** Medical case of is described that manifests itself with focuses of cicatricial alopecia of scalp. Complex clinical and anamnestic and laboratory diagnostics allowed making correct diagnoses and applying adequate therapy.

**Keywords:** pseudopelade Brocq, clinical and laboratory diagnostics.

**П**севдопелада Брока (франц. *relade* — круговидное облысение) была описана в 1885 г. в качестве отдельной нозологической формы заболевания волосистой части головы. Данное поражение чаще встречается у женщин старше 40 лет. Заболевание возникает внезапно с появления множественных очагов атрофического облысения, имеющих цвет кожи или розовый оттенок, которые начинаются с характерного рисунка «следов на снегу». Размер и количество очагов могут постепенно увеличиваться. При периферическом росте и слиянии очаги приобретают полукруглые, фестончатые очертания. Фолликулярной эритемы или гиперкератоза обычно не наблюдается. Течение дерматоза носит хронический, медленно прогрессирующий характер, иногда встречаются формы с подострым течением, характеризующиеся множественными обширными очагами, вплоть до тотального облысения.

Обсуждается гипотеза неспецифичности этого диагноза и применения данного термина, как клинического синдрома, для описания всех невоспалительных рубцовых алопеций, включая финальную стадию различных, первоначально воспалительных, заболеваний [1, 2].

Одни исследователи заявляют об идентичности результатов гистологического исследования при красном плоском

лишае и псевдопеладе Брока, однако данные других исследователей выделяют специфические признаки псевдопелады Брока. В возникновении заболевания предполагают роль нейротрофических, эндокринных расстройств, интоксикаций и иммунных нарушений. Иммуногистохимическими исследованиями в поверхностных слоях дермы обнаружены отложения иммуноглобулинов класса М (IgM), в периваскулярных и перифолликулярных инфильтратах выявлено преобладание Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов. В инфильтратах были найдены HLA-DR-положительные кератиноциты, свидетельствующие об иммунной активации [3].

В настоящее время заболевание классифицируется как рубцовая алопеция, предполагая перманентное разрушение волосяного фолликула, вероятнее всего в результате необратимого повреждения стволовых клеток эпителиального фолликула в области волосяной сумки. Истинную псевдопелладу Брока чаще всего дифференцируют с дискоидной красной волчанкой, фолликулярным декальвирующим красным лишаем (син.: плоский волосяной лишай, синдром Пиккарди—Лассюэра—Литтла), атрофическим красным плоским лишаем, очаговой склеродермией, фолликулярным муцинозом, гораздо реже — с гистиоцитозом, липоидным некробиозом. Трудности в дифференциальной диагностике этих заболеваний возникают при изолированном поражении волосистой части головы. Клинически определяются очаги рубцовой алопеции на волосистой части при

отсутствии высыпаний на других участках кожи. В таких случаях окончательный диагноз устанавливается на основании патоморфологического исследования биоптатов кожи из патологических очагов.

Гистологически при псевдопеладе Брока определяются перифолликулярный и периваскулярный лимфоцитарный инфильтраты, прежде всего на уровне фолликулярной воронки, а также потеря эпителия сальной железы и фибротические тяжи в подкожно-жировой клетчатке без перехода границ или фолликулярных пробок. Красители для эластина помогают различить псевдопелладу (стойкие эластиновые волокна вокруг середины волосяного стержня в волосяном фолликуле) от плоского волосяного лишая и красной волчанки (потеря эластиновых волокон в этой локализации) [4, 5]. На ранних этапах в дерме определяются перифолликулярные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов, иногда с примесью плазматических клеток, возможен фолликулярный кератоз. Позднее обнаруживаются истончение эпидермиса, атрофию волосяных фолликулов, отсутствие или уменьшение количества сальных желез, периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток, фрагментирование коллагеновых и эластических волокон (склерозирование дермы) [3, 6].

При дискоидной красной волчанке в эпидермисе обнаруживаются разлитой и фолликулярный гиперкератоз (роговые пробки в устьях волосяных фолликулов), а также вакуольную дистрофию клеток

<sup>1</sup> Контактная информация:  
nat73zh@gmail.com

базального слоя (патогномичный признак). Толщина эпидермиса может быть различной: участки акантоза сменяются истонченным мальпигиевым слоем и старыми очагами атрофия эпидермиса. В старых очагах отчетлива атрофия эпидермиса. Вокруг волосяных фолликулов, сальных желез и сосудов имеются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов и небольшого количества плазматических клеток, гистиоцитов и макрофагов. В области инфильтратов коллагеновые и эластические волокна разрушены, на остальных участках дерма разрыхлена вследствие отека.

При фолликулярном декальвирующем красном лишае в ранней стадии заболевания характерны лентовидный моноуклеарный клеточный инфильтрат вдоль дермоэпидермальной границы, вакуольная альтерация клеток наружного волосяного влагалища и клиновидный гипергранулез в устье пораженного волоса. Часто встречается выраженный дискератоз, иногда некроз полигональных базальных кератиноцитов. Коллоидные тельца, или тельца Сиватта, встречаются реже, чем при поражении гладкой кожи. Воспалительная реакция наиболее выражена в верхней части фолликула, но иногда может захватывать и весь фолликул. Периваскулярные и периеккриновые лимфоцитарные инфильтраты в средней и глубокой части дермы отсутствуют [7, 8].

Дополнительным методом дифференциальной диагностики дискоидной красной волчанки волосистой части головы, первичной идиопатической псевдопеллады Брока и декальвирующего фолликулита может служить дерматоскопия. Отличительные дерматоскопические признаки псевдопеллады Брока — очаги фиброза и разветвленные сосуды. Дискоидная красная волчанка характеризуется сосудами-шпильками и роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов, декальвирующий фолликулит — четко отграниченными перифолликулярными очагами воспаления с шелушением в центре, сосудами-запятыми и точечными сосудами [9].

При идиопатической псевдопелладе Брока системная иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероидные препараты и т.д.) показана пациентам, резистентным к местному лечению, а также при прогрессировании заболевания. В случаях ограниченного кожного процесса показано назначение антималярийных, вазоактивных препаратов, антиоксидантов; наружная терапия проводится препаратами на основе глюкокортикостероидов и метаболитических средств. При соответствующих показани-

ях возможно хирургическое замещение рубцово-измененной ткани полнослойным кожным трансплантатом, имеющим волосяной покров.

### Клинический случай

В клиничко-диагностическом отделении ФГБУ УрНИИДВиИ МЗ РФ мы наблюдали пациентку Ц. О. 49 лет, обратившуюся 13.03.2013 г. с жалобами на выпадение волос на коже волосистой части головы. До обращения к дерматовенерологу УрНИИДВиИ, в 2009 г. была проконсультирована дерматовенерологом коммерческого медицинского центра, был установлен диагноз «очаговая алопеция». Лечение не проводилось.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной с 2009 г., когда появились очаги выпадения волос на коже волосистой части головы. Исследование крови на микрореакцию преципитации с кардиолипидным антигеном (МРП) — отрицательный результат, LE-клетки — отрицательный результат.

Половой анамнез: половая жизнь с 18 лет с одним половым партнером.

Из анамнеза жизни: венерические заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты в прошлом отрицает. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: краснуха, артрит коленных суставов. Образование высшее. Вредные привычки отрицает. Гемотрансфузий не было. Донором не была.

На момент обращения на консультативный прием состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Костно-мышечная система без особенностей. Суставы не деформированы. Щитовидная железа не увеличена. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в мин. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 80 в мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Гинекологический анамнез: *mensis* с 12 лет, менопауза с 2009 г. Беременностей — 1, завершилась родами.

*Status localis*: на коже туловища, конечностей, на видимых слизистых оболочках высыпаний нет. Патологический процесс локализован в области темени,

представлен очагами рубцовой алопеции неправильной формы с четкими границами, в виде восьмерки размером 3,0 × 4,0 (см) и 5,0 × 6,0 (см) при пальпации умеренной плотности, безболезненные. Визуально в зоне рубца определяются выраженная гиперемия, расширенные сосуды, обильное шелушение, корки серо-желтого и желто-зеленого цвета, локализованные преимущественно вокруг волос, расположенных по периферии очага (рис. 1).

Волосы, брови, ресницы, ногти не изменены. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

При осмотре половых органов: симптом раздражения брюшины отрицательный с обеих сторон. Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Губки уретры не изменены. На слизистой оболочке задней стенки влагалища, шейки матки высыпаний нет. При бимануальном исследовании матка, придатки не пальпируются. Перианальная область свободна от высыпаний.

*Лабораторное обследование*: при бактериологическом исследовании отделяемого очагов были обнаружены: *Staphylococcus aureus* > 10<sup>9</sup> КОЕ, чувствительный к оксациллину, макролидам, линкосамидам, гентамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, фузидину, мупироцину.

МРП с кардиолипидным антигеном: отрицательный результат; LE-клетки — не обнаружены. Реакция пассивной гемагглютинации с определением суммарных противотрепонемных антител IgM, IgG: отрицательный результат. Антитела к ВИЧ I—II типа методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови: отрицательный результат. Маркеры вирусных гепатитов В и С методом ИФА в сыворотке крови не выявлены. Общий анализ крови: в норме. Общий анализ мочи: в норме. Биохимический анализ крови: в норме. Исследование ревмопроб — отрицательный результат.



Рис. 1. Очаги псевдопеллады Брока до лечения

Кал на глистно-паразитарные инфекции — отрицательный результат.

Гистологическое исследование проведено двукратно в двух независимых гистологических лабораториях. Гистологическое исследование от 12.06.2013 г. В исследуемом материале фрагмент кожи. В половине препарата в эпидермисе вакуольная дистрофия эпителиальных клеток, в дерме выраженная очаговая периваскулярная и перифолликулярная инфильтрация из лимфоцитов, плазмочитов, эпителиоидных клеток. На отдельных участках инфильтрат проникает в наружное корневое влагалище волосяных фолликулов. Вторая часть препарата — эпидермис атрофичен и уплощен, эпителиальные фолликулы волос и сальные железы отсутствуют. Потовые железы определяются с небольшим воспалительным инфильтратом, аналогичным вышеописанному. В дерме выраженный склероз без гомогенизации коллагеновых волокон.

**Заключение.** Морфологическая картина соответствует псевдопелладе Брока.

Гистологическое исследование 05.09.2013 г. В исследуемом препарате эпидермис со сглаженными эпидермальными выростами, явлениями вакуольной дистрофии эпидермоцитов. Дерма тонкая за счет диффузного склероза, определяются мелкие и средние очаги лимфогистиоцитарной периваскулярной и перифолликулярной инфильтрации со слабым очаговым экзоцитозом, волосяные фолликулы (в том числе волосяные луковички) сохранены фокально, содержат стержни волос, сальные и потовые железы гипотрофичны (рис. 2а). Определяется также грубый фокус склероза и гиалиноза на месте волосяного фолликула, железы отсутствуют, эпидермис над участком истончен. Подкожная клетчатка не поражена (рис. 2б).

**Заключение.** Данные морфологические изменения характерны для псевдопеллады Брока.

Учитывая данные анамнеза, клинико-лабораторного обследования, установлен клинический диагноз — псевдопеллада Брока.

Проведена комплексная терапия: преднизолон 15 мг в сутки внутрь (№ 10); гидроксихлорохин 200 мг в сутки внутрь (№ 10), доксицилина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки внутрь (№ 10), глюконат кальция 10% — 5,0 мл в/м 1 раз в день (№ 10); Реамберин по 400,0 мл внутривенно капельно № 5, Аспаркам 1 табл. 3 раза в сутки № 10, ретинола ацетат по 66000 МЕ в сутки 1 мес.

Наружное лечение: крем Пимафукорт, препараты с фузидиевой кислотой 2%, пиритион цинка 0,2%.

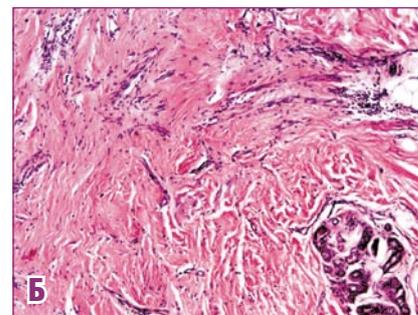
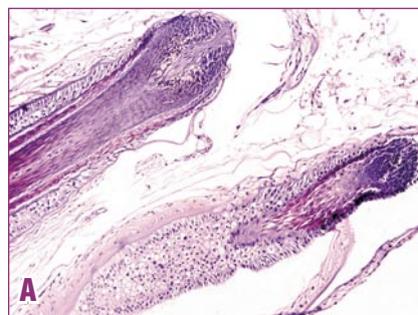


Рис. 2. Гистологический срез биоптата кожи из очага рубцовой алопеции

На фоне терапии произошло уменьшение воспалительной реакции в зоне очага, отторжение корок, шелушения. Размеры границ очага не изменились. Диспансерное наблюдение осуществлялось на протяжении 1 года, за этот период времени пациентке проведено назначение пентоксифиллина внутрь по 100 мг 3 раза в сутки (1 мес), сульфата цинка внутрь по 124 мг 2 раза в сутки (2 мес), наружно: аэрозоль с пиритионом цинка 0,2%, гель Актотегин. В течение 1 года наблюдения заболевание не прогрессировало. Внутриочаговое введение глюкокортикостероидов уменьшило плотность рубцовой ткани (рис. 3).

### Обсуждение

Представленное описание клинического случая демонстрирует клинико-патоморфологические характеристики псевдопеллады Брока как самостоятельной нозологической единицы.

Несмотря на редкость данного заболевания необходимо всегда помнить о псевдопелладе Брока при длительно существующих очагах выпадения волос, без тенденции к восстановлению роста волос. Пациентам с рубцовыми алопециями при отсутствии других клинических проявлений дерматозов должно быть проведено гистологическое исследование биоптатов кожи из очагов алопеции для верификации диагноза и назначения индивидуальной терапии. Диспансерное наблюдение проводится врачами-дерматовенерологами с регулярным фотоконтролем границ очагов, в случае прогрессирования кожного процесса должна быть назначена системная иммуносупрессивная терапия. ■

### Литература

1. Мошкалева И. А., Михеев Г. Н., Соколовский Е. В. Фолликулярный декальвирующий красный лишай (обзор литературы и собственные наблюдения). Часть I // Современные проблемы



Рис. 3. Очаги псевдопеллады Брока по окончании лечения

дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011; 3: 72–75.

2. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 1248 с.: ил.  
3. Елькин Д. В., Митрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2004. 946 с.  
4. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т.: Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова, 2012.  
5. Rácz E., Gho C., Moorman P. W. et al. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review // JEADV. 2013; 27: 1461–1470.  
6. Пальцев М. А., Потемкаев Н. Н., Казанцева И. А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М.: Медицина, 2004. 432 с.  
7. Sperling L. C., Cowper S. E., Khopp E. A. An atlas of hair pathology with clinical correlations. Second edition. New York & London: Informa Healthcare, 2012. 216 pp.  
8. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. 496.  
9. Минас С., Суколин Г. И., Крипицер О. А. и др. Дифференциальная диагностика дискоидной красной волчанки волосистой части головы, псевдопеллады Брока и декальвирующего фолликулита при помощи дерматоскопии // Росс. журн. кожн. и вен. болезней. 2007; 1: 31–36.

# Лекарство от одиночества

М. М. Белкин

**Н**икто не станет спорить с тем, что с возрастом больше всего проблем доставляет ухудшающееся год от года физическое состояние. Не зря, стараясь выказать свое расположение человеку, ему и его близким желают, прежде всего, крепкого здоровья. Однако одолевающие в старости недуги далеко не единственное, что омрачает жизнь пожилых людей. Не меньший дискомфорт доставляет изменение социального статуса, сужение привычного круга общения — одиночество.

Особенно трудно приходится тем старикам, которые в силу обстоятельств вынуждены доживать свою жизнь в домах престарелых. А таких с каждым годом становится все больше и больше. По прогнозам ООН, численность людей в возрасте 60 лет и выше на планете превысит 1 миллиард человек. Сегодня доля людей старше 60 лет в мире составляет 11% (Global AgeWatch Index-2013), к 2030 году увеличится до 16%, а к 2050-му может в ряде стран составить до трети населения. И многие из них живут в домах престарелых. Еще в 2007 г. в Великобритании таких было более 400 тыс. человек, а к 2056 году их число возрастет, согласно прогнозам, до 1 миллиона. В Германии сегодня живет в специализированных учреждениях для пожилых людей больше двух миллионов человек, а к 2050 будет жить и вовсе 4,5 миллиона.

В России отправлять своих пожилых родственников в дома престарелых не очень принято. По статистике сейчас стариков, проживающих в такого рода организациях, порядка 300 тысяч. Но и наша страна не окажется в стороне от тренда увеличения доли пожилых людей в популяции, а значит, и расходов на реализацию социальных программ по их поддержке. По данным Росстата, еще в 2010 году больше 12% жителей страны были в возрасте 65 лет и старше, а в 2030 году она возрастет до 18–19%.

Сегодня в России функционирует порядка полутора тысяч домов престарелых. При этом если в западных странах эти учреждения преимущественно частные, а значит, финансируются достаточно неплохо в рамках тех бизнес-моделей, в которых работают, все российские подобные организации — государственные. А, как известно, отечественные госучреждения сегодня избытком денежных средств в бюджетах похвастаться не могут. Правда, проживающие 2/3 своей пенсии отдают в бюджет дома престарелых, но, учитывая, что

в месяц содержание каждого обходится в 20–30 тыс. рублей, существенную часть приходится компенсировать из региональных бюджетов. Увы, регионы тоже не всегда справляются с грузом финансовой ответственности за осуществление всего объема социальных обязательств государства. Помимо этого в домах престарелых не хватает обслуживающего персонала, зачастую на одну медсестру приходится по 10–20 пациентов. Все это не делает пребывание пожилого человека в таком учреждении комфортным. В такой ситуации создание достойных условий жизни пожилых людей превращается в задачу, решить которую можно, только консолидировав усилия государства, благотворительных организаций и бизнеса. Иными словами, разработав программы адресной поддержки отечественных домов престарелых.

С апреля этого года подобную программу реализует фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер», которая переводит средства от продажи двух наименований из кардиологического и неврологического портфелей компании: по 3 рубля с каждой проданной упаковки. Таким образом, врач, выписывая препараты из кардиологического и неврологического портфеля компании «Гедеон Рихтер» по показаниям, оказывает помощь домам престарелых. География проекта обширна: от Москвы и Санкт-Петербурга до Екатеринбурга и Новосибирска. Ознакомиться с полным списком домов престарелых и подробностями реализации программы «Новая жизнь» можно на сайте: [www.new-life.rg](http://www.new-life.rg). Зарегистрировавшись на ресурсе, любой желающий может внести посильный вклад в помощь пожилым людям и тем, кто хочет сделать их жизнь чуть комфортней.

«Для Эдит самым страшным в переезде в дом престарелых является даже не уровень ухода и сервиса, а то, что она перестанет общаться с семьей и друзьями, — пишет в своей книге «Жизнь соло» американский социолог Эрик Кляйненберг. — Она часто чувствует себя одинокой и хочет, чтобы у нее было больше знакомых, с которыми она могла бы поговорить и облегчить душу». Программа «Новая жизнь» — попытка помочь таким людям, и, возможно, благодаря этому минимальному участию кто-то немолодой в далеком городе улыбнется лишней раз, почувствовав заботу и внимание, и проживет еще какое-то время с этой улыбкой на лице, окунувшись в воспоминания, слушая лектора в рамках образовательной программы или общаясь с соседом за чашечкой чая с горячей выпечкой. ■

# Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерического небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом

**С. А. Царькова, доктор медицинских наук, профессор**  
ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

**Резюме.** В работе проведена сравнительная оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинальной и дженерической формы препаратов небулизированного будесонида у детей в возрасте 1–3 лет со стенозом гортани 1-й и 2-й степеней.

**Ключевые слова:** дети, стеноз гортани, круп, лечение, будесонид.

**Abstract.** The work concentrates on comparative estimation of therapeutic relevance and safety of original and generic forms of nebulized budesonide preparations in children at the age of 1–3 years suffering from 1<sup>st</sup>–2<sup>nd</sup> degree of larynx stenosis.

**Keywords:** children, larynx stenosis, croup, treatment, budesonide.

**О**стрый обструктивный ларингит (круп) (МКБ-10: J05.0) у детей в возрасте от одного года до трех лет в большинстве случаев является самоограничивающимся заболеванием. Однако у 20–40% детей он может сопровождаться тяжелой обструкцией верхних дыхательных путей, что требует оказания неотложной помощи [1]. В настоящее время препаратами первой линии выбора при лечении крупа являются глюкокортикостероиды (ГКС), среди которых преимущество имеет небулизированный будесонид (НБ) [2–5].

Будесонид — глюкокортикостероид с выраженным местным противовоспалительным действием, ингибирующий высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, эозинофилами и Т-лимфоцитами. Сродство будесонида к глюкокортикостероидным рецепторам в 15 раз выше, чем у преднизолона [6]. Будесонид также обладает антианафилактическим действием, эффективно уменьшая обструкцию бронхов и реактивность дыхательных путей при ранних и поздних фазах аллергических реакций. При ингаляционном введении после системной абсорбции в легких и кишечнике будесонид характеризуется ускоренным метаболизмом, что практически исключает возможность наступления побочных эффектов и обеспечивает безопасность его применения даже у детей первых лет жизни [3, 7]. Более 20 рандомизированных клинических исследований, метаанализы, Кокрановский систематический обзор подтвердили высокую клиническую эффективность суспензии будесонида в лечении острого обструктивного ларингита (ООЛ) у детей [8–10].

Кроме того, введение ГКС с помощью небулайзера обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта, позволяет избежать нежелательных «системных» реакций, оптимально для использования в амбулаторных условиях, в т. ч. на дому, практически не оказывает психотравмирующего действия на ребенка, что значительно повышает успех лечебных мероприятий [3, 11].

В Свердловской области применение НБ (Пульмикорт®, Astra Zeneca) на этапах оказания медицинской помощи с использованием компрессорного струйного небулайзера (OMRON CX) для лечения крупа у детей внедрено с 2002 года, что позволяет купировать стеноз

гортани у каждого третьего госпитализированного пациента, предотвращая экономический ущерб при внедрении данного алгоритма ежегодно составляет более полумиллиона рублей [12–15].

В настоящее время в РФ суспензия будесонида для небулайзера Пульмикорт®, Astra Zeneca и Буденит Стери-Неб, Teva включены в показания к применению у детей с крупом с 6 мес. При лечении синдрома крупа будесонид назначается в дозе 2 мг в сутки (единовременно или в 2 приема по 1 мг с интервалом в 30 мин. (Инструкции по медицинскому применению препаратов Пульмикорт® и Буденит Стери-Неб, 2011.)

С 2011 года линейные педиатрические бригады скорой медицинской помощи (СМП) в г. Екатеринбурге оснащены небулайзерами нового поколения, производящими аэрозоль *по tech* (англ. сетка) технологии, использующими вибрирующую мембрану для генерации аэрозоля [11]. Появление в арсенале врача новых типов небулайзеров и лекарственных средств для лечения крупа у детей послужило причиной проведения данного исследования.

Целью настоящего исследования было оценить сравнительную терапевтическую эквивалентность и безопасность оригинального и дженерического НБ (Пульмикорт®, Astra Zeneca и Буденит Стери-Неб, Teva соответственно) при использовании различных типов небулайзеров у детей при остром обструктивном ларингите.

## Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе МБУ «Станция скорой медицинской помощи им. Капиноса В.Ф.» и МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга в два этапа. Дизайн исследования: открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах. Методом простой рандомизации в исследование включено 186 детей с крупом, госпитализированных в детское инфекционное отделение МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга в 2012–2013 гг. врачами СМП (табл. 1). Критериями включения являлись возраст детей с одного года до трех лет и начало болезни не позднее двух суток.

Степень стеноза гортани оценивалась по модифицированной балльной шкале Westley [14], в соответствии с которой круп 1-й степени регистрировался при сумме баллов от 3 до 5, круп 2-й степени от 5 до 8 баллов (табл. 2).

Для сравнения динамики клинических симптомов крупа при использовании оригинального и дженерического НБ (1-й этап) в исследование

Таблица 1

Пациенты, вошедшие в исследование			
Этапы исследования	Стартовая терапия крупа на СМП и типы небулайзеров	Стеноз гортани 1-й степени	Стеноз гортани 2-й степени
1-й этап	Оригинальный НБ (Пульмикорт Респулес)	19	16
	Дженерический НБ (Буденит Стери-Неб)	15	13
	Стероиды не использовались	20	26
	Всего	54	55
	Итого	109	
2-й этап	Тип небулайзера		
	Струйный (OMRON CX)	20	20
	Мембранный (OMRON MicroAir U-22)	19	18
	Всего	39	38
	Итого	77	

Примечание. НБ — небулизированный будесонид.

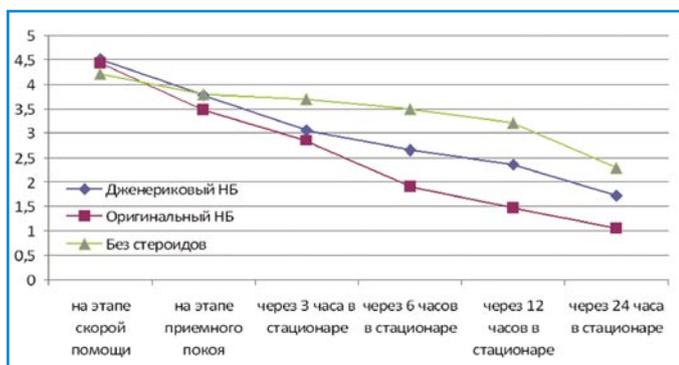


Рис. 1. Динамика клинических симптомов стеноза гортани 1-й степени в баллах в трех группах пациентов

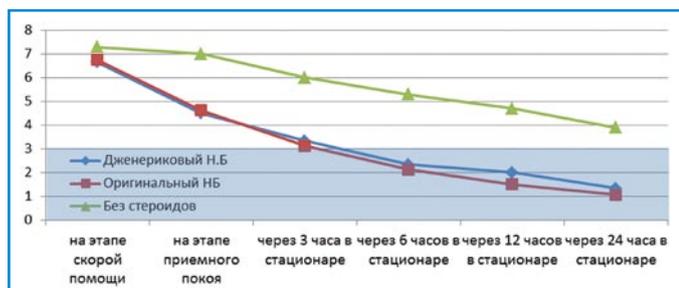


Рис. 2. Динамика клинических симптомов стеноза гортани 2-й степени в баллах в трех группах пациентов

включены 109 детей с крупом 1-й и 2-й степени (средний возраст 3,1 ± 0,1 года), обратившихся за медицинской помощью на СМП на 1,7 ± 0,3 дня от начала болезни (табл. 2).

В зависимости от стартовой терапии на первом этапе исследования все пациенты были разделены на группы (табл. 2). НБ доставлялся через мембранный небулайзер (OMRON MicroAIR U-22) в разовой дозе 0,5 мг с объемом наполнения 1,0 мл без разведения, длительность ингаляции составляла 2,5 мин.

На 2-м этапе исследования, для сравнительной оценки влияния типа небулайзера на динамику симптомов крупа, в исследование включены 77 детей с крупом 1-й и 2-й степени (средний возраст 3,2 ± 0,1 года), обратившихся на СМП за медицинской помощью на 1,8 ± 0,3 дня от начала болезни. Ингаляции будесонида проведены через струйный (n = 40) и мембранный (n = 37) небулайзеры (табл. 2). Через компрессорный небулайзер (OMRON CX) препарат доставлялся в дозе 0,5 мг (1 мл), который разводился в 3 мл 0,9% физиологического раствора, при этом объем наполнения составлял 5 мл, а время ингаляции 12,5 мин. В стационаре ингаляции будесонида не проводились. Все

Степень стеноза гортани по модифицированной балльной шкале Westley	
Клинические симптомы	Оценка, баллы
Инспираторная одышка (стридор): • отсутствует • при беспокойстве • в покое	0 1 5
Участие в акте дыхания податливых мест грудной клетки: • отсутствует • втяжение яремной ямки и/или надключичных ямок, и (или) эпигастрия • то же + межребриый и/или нижней трети грудины	0 1 2
Окраска кожного покрова: • физиологическая • бледный носогубный треугольник и/или ушные раковины, и/или кончик носа • цианоз и «мраморность»	0 1 2
Кашель: • влажный, продуктивный • малопродуктивный, дренаж мокроты недостаточный • сухой, грубый, непродуктивный или нет	0 1 2
Соотношение пульса к частоте дыхания: • 4:1 • 2:1 • 1,5:1	0 1 2
Поведение: • не изменено • беспокойство • вялость, адинамия	0 1 2

наблюдаемые пациенты имели первый эпизод обструкции верхних дыхательных путей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладных программ Excel, результаты считались достоверными при p < 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Динамика общей суммы баллов, характеризующих выраженность клинических симптомов стеноза 1-й и 2-й степени при различной стартовой терапии и в контрольной группе, отражена на рис. 1 и 2.

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что назначение на СМП НБ при стенозе гортани 1-й степени существенно повлияло на динамику общей суммы баллов, характеризующих клиническую картину крупа. В отличие от детей, не получавших стероиды, стеноз гортани купировался уже через 3 часа пребывания ребенка в стационаре, причем достоверной разницы по сумме баллов в группах детей, получивших оригинальный и дженериковый НБ, не получено (p = 0,46). В то время как у детей, не получавших стероиды на СМП,

Таблица 3

## Динамика клинических симптомов крупа при стенозе гортани 1-й степени в группах сравнения, выраженная в баллах

Клинические симптомы	Группы больных											
	Дженериковый НБ (n = 15)					Оригинальный НБ (n = 19)						
	До лечения	Длительность наблюдения после госпитализации в часах				До лечения	Длительность наблюдения после госпитализации в часах					
Приемное отделение		Через 3 часа	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа		Приемное отделение	Через 3 часа	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа	
Инспираторная одышка	1,13 ± 0,13	1,13 ± 0,09	0,62 ± 0,15*	0,5 ± 0,12	0,43 ± 0,12	0 *	1,26 ± 0,1	0,93 ± 0,12 *	0,78 ± 0,09	0,10 ± 0,07**	0,05 ± 0,05 **	0 *
Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры	0,8 ± 0,10	0,46 ± 0,13 *	0,26 ± 0,11	0,26 ± 0,11	0,13 ± 0,09	0	0,89 ± 0,07	0,36 ± 0,11*	0,10 ± 0,07*	0**	0**	0
Окраска кожного покрова	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Кашель	2,0 ± 0	2,0 ± 0	2,0 ± 0	1,93 ± 0,06	1,86 ± 0,09	1,73 ± 0,11*	2,0 ± 0	2,0 ± 0	1,89 ± 0,07	1,63 ± 0,11**	1,26 ± 0,1* **	1,05 ± 0,05
Соотношение пульса к частоте дыхания	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Поведение	0,53 ± 0,13	0,13 ± 0,09*	0,06 ± 0,06	0	0	0	0,1 ± 0,07	0**	0	0	0	0
Общее число баллов	4,5 ± 0,22	3,78 ± 0,21*	3,07 ± 0,28	2,64 ± 0,24	2,35 ± 0,2	1,71 ± 0,21*	4,42 ± 0,13	3,47 ± 0,17*	2,84 ± 0,13*	1,89 ± 0,13* **	1,47 ± 0,11* **	1,05 ± 0,05* **

Примечание. \* достоверность различий между показателями внутри групп по сравнению с каждым предыдущим часом наблюдения ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий между показателями в группах «Буденит Стери-Неб» и «Пульмикорт» по сравнению с каждым предыдущим часом наблюдения ( $p < 0,05$ ).

стеноз гортани 1-й степени купировался только через 12 часов от начала лечения.

В последующие часы наблюдения в стационаре после купирования стеноза гортани 1-й степени у больных сохранялись симптомы, выраженность которых в течение первых суток динамично снижалась. В табл. 3 представлена динамика клинических симптомов крупа, выраженная в баллах в группах сравнения при стенозе гортани 1-й степени. При использовании оригинального НБ через 6 часов после проведения ингаляции средняя балльная характеристика выраженности инспираторной одышки, участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и характера кашля была несколько ниже, чем в группе пациентов, у которых применялся дженериковый НБ ( $p < 0,009$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,00001$  соответственно). Однако к концу первых суток эти различия были нивелированы.

Аналогичные результаты получены и при анализе клинических симптомов у детей со стенозом гортани 2-й степени (рис. 2, табл. 4).

Так, уже на этапе приемного отделения стационара общая сумма баллов, характеризующих тяжесть заболевания, снизилась в полтора раза, а через 6 часов от начала лечения стеноз был купирован в обеих группах. В последующие часы наблюдения после купирования стеноза гортани 2-й степени к концу первых суток в обеих группах пациентов сохранялся лишь незначительный малопродуктивный кашель. В группе детей, не получавших стероиды на СМП, стеноз гортани 2-й степени сохранялся и к 24-му часу от начала госпитализации. Достоверной разницы по общей сумме баллов, характеризующих выраженность клинических симптомов при стенозе гортани 2-й степени в группах детей, получивших оригинальный и дженериковый НБ, получено не было ( $p > 0,05$ ).

Установленные различия в динамике некоторых клинических симптомов после купирования стеноза гортани 1-й и 2-й степени у пациентов сравниваемых групп в первые сутки наблюдения, по нашему мнению, не имеют клинического значения. Тяжесть состояния при данном заболевании определяется наличием стеноза гортани, который был купирован в течение первых часов после ингаляции будесонида одинаково быстро, независимо от применяемого препарата.

Указаний на развитие нежелательных явлений при использовании оригинального и дженерикового НБ в исследовании не зафиксировано.

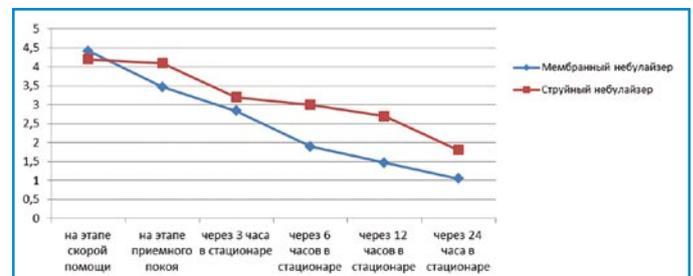


Рис. 3. Сравнительная клиническая эффективность небулизированного будесонида (в баллах) у детей с крупом 1-й степени на этапах оказания медицинской помощи при использовании различных типов небулайзеров

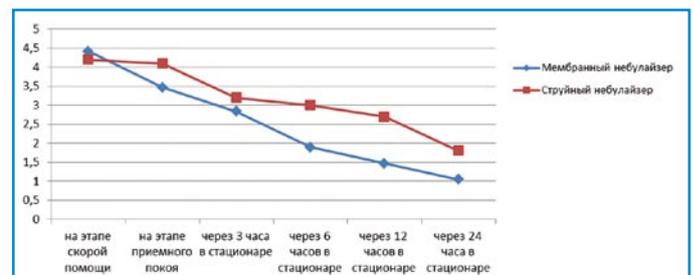


Рис. 4. Сравнительная клиническая эффективность небулизированного будесонида (в баллах) у детей с крупом 2-й степени на этапах оказания медицинской помощи при использовании различных типов небулайзеров

На 2-м этапе исследования, для сравнительной оценки влияния типа небулайзера на динамику симптомов крупа, в двух группах детей для ингаляции будесонида были использованы компрессорный и мембранный небулайзеры (рис. 3). Уже с этапа приемного отделения стационара отмечена достоверная разница в общей сумме баллов у детей, получивших НБ через разные типы небулайзеров. При использовании мембранного небулайзера

Динамика клинических симптомов крупа при стенозе гортани 2-й степени, выраженная в баллах

Клинические симптомы	Группы больных											
	До лечения	Дженериковый НБ (n = 13)					До лечения	Оригинальный НБ (n = 15)				
		Длительность наблюдения после госпитализации в часах						Длительность наблюдения после госпитализации в часах				
		Приемное отделение	Через 3 часа	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа		Приемное отделение	Через 3 часа	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа
Инспираторная одышка	1,76 ± 0,12	1,46 ± 0,14	0,69 ± 0,17*	0,38 ± 0,14	0,23 ± 0,12	0	2,0 ± 0	1,25 ± 0,11*	0,62 ± 0,15*	0,25 ± 0,11*	0*	0
Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры	1,69 ± 0,13	0,92 ± 0,21*	0,69 ± 0,1	0,07 ± 0,07*	0,07 ± 0,07	0	1,68 ± 0,11	0,75 ± 0,19*	0,25 ± 0,11**	0*	0	0
Окраска кожного покрова	0,38 ± 0,18	0,07 ± 0,07	0	0	0	0	0**	0	0	0	0	0
Кашель	2,02 ± 0	2,0 ± 0	2,0 ± 0	1,76 ± 0,12	1,53 ± 0,18	1,33 ± 0,18	2,0 ± 0	2,0 ± 0	1,93 ± 0,06	1,68 ± 0,11	1,37 ± 0,12	1,06 ± 0,06*
Соотношение пульса к частоте дыхания	0,07 ± 0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Поведение	0,69 ± 0,17	0,15 ± 0,10*	0,15 ± 0,10	0	0	0	0,75 ± 0,11	0,12 ± 0,08**	0	0	0	0
Общее число баллов	6,66 ± 0,22	4,5 ± 0,31*	3,33 ± 0,37*	2,33 ± 0,22*	2,0 ± 0,24	1,33 ± 0,18	6,75 ± 0,17	4,62 ± 0,31*	3,12 ± 0,22*	2,12 ± 0,15*	1,5 ± 0,12*	1,06 ± 0,06*

Примечание. \* достоверность различий между показателями внутри групп по сравнению с каждым предыдущим часом наблюдения ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий между показателями в группах «Буденит Стери-Неб» и «Пульмикорт» по сравнению с каждым предыдущим часом наблюдения ( $p < 0,05$ ).

стеноз гортани купировался быстрее, чем при использовании струйного небулайзера ( $p < 0,0001$ ). В дальнейшем, в течение суток наблюдения, выраженность респираторных симптомов в баллах оставалась достоверно выше у больных, получивших НБ через струйный небулайзер.

На рис. 4 показано, что уже с этапа приемного отделения стационара отмечена достоверная разница в общей сумме баллов у детей со стенозом гортани 2-й степени, получивших НБ через различные типы небулайзеров ( $p < 0,0001$ ).

Общая сумма баллов, характеризующих выраженность клинических проявлений крупа, оказалась значительно ниже у детей, получивших на СМП НБ через мембранный небулайзер ( $p < 0,0001$ ). Через 3 часа от начала лечения в этой группе пациентов стеноз гортани был купирован, тогда как у детей, ингалировавшихся на струйном небулайзере, стеноз гортани купировался только через 12 часов.

На наш взгляд, мембранные небулайзеры позволяют преодолеть недостатки традиционных струйных небулайзеров. Они используют меньший объем наполнения [11], что сокращает время небулизации в 5 раз. Низкоскоростной аэрозоль (0,25 мл/мин) дает возможность мембранному небулайзеру увеличить депозицию препарата в верхних дыхательных путях, что наиболее важно для детей с крупом, и в 3 раза сократить длительность стеноза гортани.

## Выводы

1. Для купирования крупа у детей преимущество имеют небулизированные стероидные препараты.
2. Установлена терапевтическая эквивалентность препаратов небулизированного будесонида (Пульмикорт®, Astra Zeneca и Буденит Стери-Неб, Teva) для купирования крупа у детей.
3. Однократное использование препаратов небулизированного будесонида (Пульмикорт®, Astra Zeneca и Буденит Стери-Неб, Teva) в дозе 0,5 мг для купирования крупа у детей не сопровождается развитием нежелательных явлений.
4. Эффективность купирования крупа у детей зависит от типа небулайзера. Использование мембранного небулайзера (OMRON MicroAIR U-22) на этапе СМП сокращает длительность стеноза гортани в 3 раза.

## Литература

1. Dominic A.Fitzgerald, Henry A.Kilham. Croup: assessment and evidence-based management // MJA. 2003; 179 (7): 372–377.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей // Фарматека. 2013. № 15 (268). С. 40–43.
3. Когут Т.А., Емеличева Л.Г., Ратынская Н.В. Стенозирующий ларингит у детей. Учебное пособие. Ярославль, 2013. С. 39.
4. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малахов А.Б. и др. Ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей // Бронхиальная астма у детей. Руководство. Компакт-диск. 2001.
5. Бахрадзе М.Д., Дармания А.С., Таточенко В.К. Рациональная терапия крупа у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 5. С. 32–36.
6. Ausejo M., Saenz A., Pham B., Kellner J.D. et al. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis // BMJ. 1999; 319 (7210): 595–600.
7. Hvizdos K.M., Jarvis B. Budesonide inhalation suspension. A review of its use in infants, children and adults. with inflammatory respiratory disorders // Drugs. 2000; 60: 1141–1178.
8. Russell K.F., Liang Y., O'Gorman K., Johnson D.W., Klassen T.P. Glucocorticoids for croup // Cochrane Database Syst Rev. 2011, Jan 19; (1).
9. Geelhoed G.C., Macdonald W.B. Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial // Pediatr Pulmonol. 1995; 20 (6): 355–361.
10. Guideline for the diagnosis and management of croup. Alberta Clinical Practice Guidelines, 2005.
11. Авдеев С.Н. Новое поколение небулайзеров // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 7. С. 5–9.
12. Царькова С.А., Ваисов Ф.Д., Старикова М.Г. Принципы неотложной терапии крупа у детей на догоспитальном и госпитальном этапах // Здравоохранение Урала. 2002. № 2. 19–25.
13. Царькова С.А. Клиническая эффективность пульмикорта суспензии в неотложной терапии крупа у детей // Неотложная терапия. 2002. Вып. 67. № 1–2. С. 54–7.
14. Царькова С.А. Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей (территориальный стандарт). 2003. С. 13–20.
15. Царькова С.А., Абелевич М.М. Небулизированный будесонид (суспензия пульмикорта) при острой обструкции дыхательных путей у детей // Педиатрическая фармакология. 2003, № 2. С. 36–39.

теперь с **6**  
месячного возраста  
и при ларинготрахеите\*

Дышите глубже!  
Живите ярче...

Преимущество  
полноценного курса лечения:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ ХОБЛ
- ✓ Ларинготрахеита

## Буденит Стери-Неб®

0,25 мг/мл №20, №60; 0,5 мг/мл №20, №60

- new!** • Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»
- new!** • Возможность использования с 6-месячного возраста\*
- Возможность использования при ларинготрахеите (крупе)\*
- До 40% доступнее оригинального препарата – гарантия завершения курса терапии\*\*

\*Инструкция по применению препарата Буденит Стери-Неб (изменение №4 от 14.01.2013г., ЛСР-004200/10)

\*\*Зарегистрированные цены на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)

Будесонид.

Суспензия для ингаляций.



TEVA

Мы делаем здоровье  
доступным во всем мире

За дополнительной информацией обращаться:  
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 |  
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | I WAX | PLIVA | ratiopharm

# Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин

**Х. С. Ибишев\***, доктор медицинских наук, профессор

**В. В. Малиновская\*\***, доктор биологических наук, профессор

**В. В. Парфенов\*\***, кандидат медицинских наук

\* ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, Ростов-на-Дону

\*\* ФГБУ НИИ ЭиМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

Резюме. Рецидивирующая инфекция мочевых путей — одно из ключевых звеньев рецидива инфекционного воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря. Оценена эффективность противорецидивного лечения с применением рекомбинантного интерферона альфа 2b.

Ключевые слова: персистирующая инфекция, интерфероны, иммунотерапия, мочевой пузырь, антибактериальная терапия, уротелий, резистентность.

Abstract. Recurrent infections of urinary tract — one of key elements for recurrence of the infectious-inflammatory process in wall of the bladder. Effectiveness of therapy using recombinant interferon  $\alpha 2b$  was studied.

Keywords: persistent infection, interferons, immunotherapy, bladder, antibiotic therapy, urothelium, resistance.

**Р**ецидивирующая инфекция мочевых путей у женщин представляет собой важную социально-экономическую проблему [1–3].

Персистенция микроорганизмов — одно из ключевых звеньев рецидива инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря. Данное обстоятельство обусловлено ростом резистентности микроорганизмов к традиционно используемым антибактериальным препаратам. Даже после полной эрадикации микроорганизмов из просвета мочевых путей инфекция способна сохраняться и персистировать в стенке мочевого пузыря (МП), в последующем вызывая рецидив инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) [2]. В большинстве случаев рецидивирующая ИНМП обусловлена бактериальной микст-инфекцией. Длительный инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря может приводить к развитию гипоксии и ишемии уротелия с последующим нарушением проницаемости гликозаминогликанового (ГАГ) слоя слизистой МП. Этот слой представляет собой уникальный, тонкий, главный защитный слой, препятствующий проникновению патогенных бактерий в стенку МП, за счет значительной фагоцитарной активности, а также способности к синтезу и секреции специфических мукополисахаридов, образующих защитный слой [4] (рис. 1).

Кроме того, многие патогены, ответственные за развитие острого инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях, имеют происхождение из эндогенных очагов, в частности, из микрофлоры кишечника, влагалища и др., и гематогенным путем проникая в мочевой пузырь, при определенных условиях способны вновь вызывать рецидив воспаления. Нарушенная проницаемость ГАГ-слоя слизистой МП, с нарушением различных звеньев местной иммунологической защиты: синтез лактоферрина, лизоцима, и т. п., является оптимальным условием для этого. В сложившейся ситуации проводимая антибактериальная терапия не всегда эффективна, а иногда необоснованность и нерациональность данной терапии являются дополнительными факторами, приводящими к хронизации инфекционно-воспалительного процесса и дисфункции иммунорегуляторных механизмов [5, 6]. Поэтому лечение персистирующей инфекции мочевых путей (ПИМП) у женщин является сложной задачей. В связи с чем в последние годы стали актуальны альтернативные методы лечения, среди которых наиболее признаются иммуностропные препараты [1, 7, 8].

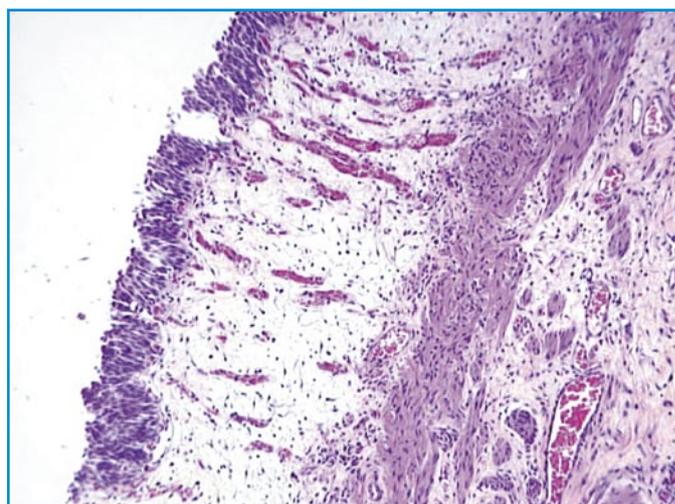


Рис. 1. Поверхностный гликозаминогликановый слой слизистой МП. Окраска гематоксилином и эозином

Среди иммунокорректирующих препаратов для лечения и профилактики ПИМП часто обсуждаемыми направлениями стали использование интерферонотерапии для повышения специфической и неспецифической иммунной защиты макроорганизма, а также использование иммунотерапии [1, 7, 8].

К преимуществам использования интерферона в лечении ПИМП относится избирательное воздействие на несостоятельные функции иммунной системы, не влияющее на нормальные ее показатели. Включение интерферона в комплексное лечение инфекций мочевой системы обусловлено тем, что персистирующая бактериальная инфекция повреждает клетки уротелия и препятствует синтезу собственных интерферонов [1]. Из трех идентифицированных видов интерферона человека — интерферон альфа, бета и гамма — в терапии латентных форм ИНМП используются препараты интерферона альфа [8]. Среди них наиболее известен препарат Виферон<sup>®</sup>, комплексный препарат, содержащий интерферон альфа 2b, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Он оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие.

Токоферол и аскорбиновая кислота, являясь компонентами антиоксидантной системы, оказывают мембран-стабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыха-

Таблица 1

Характеристика пациенток.  
Рандомизация исследуемых групп

Показатель	Группы	
	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 23)
Возраст	37 ± 1,0	39 ± 1,2
Длительность болезни	6,3 ± 2,2	5,9 ± 1,3
Возбудитель	<i>E. coli</i> — 100%	<i>E. coli</i> — 100%

Таблица 2

## Симптомы у пациенток исследуемых групп

Симптом	Группы			
	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Боль	20	100	20	100
Учащенное мочеиспускание	20	100	20	100
Императивные позывы	9	45	11	47,8
Гематурия	7	35	9	39,1
Лейкоцитурия ≥ 50×*	20	100	20	100

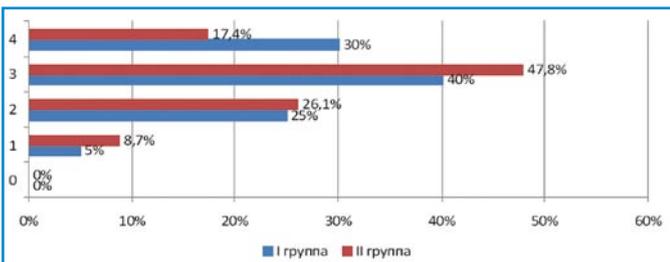


Рис. 2. Степень выраженности симптомов по шкале ВАШ

ние, тем самым снижая процессы воспаления в стенке мочевого пузыря при нарушенной проницаемости его мукополисахаридной субстанции. Данные обстоятельства позволяют использовать Виферон® как при нарушении проницаемости ГАГ-слоя слизистой мочевого пузыря, когда необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения инфекционно-воспалительного процесса в стенке МП, так и при нарушении иммунорегуляторных механизмов защиты, нарушенных вследствие воздействия различных этиологических факторов ПИНМП [1].

## Материалы и методы исследования

В исследование включены 43 женщины с ПИНМП, средний возраст составлял 39,5 ± 1,2 года. Средняя длительность заболевания 6,5 года. Критерии включения: наличие симптомов ИНМП, тяжелое рецидивирующее течение, отсутствие анатомических и функциональных нарушений мочевых путей, этиологическая причастность *E. coli* > 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, отсутствие вирусных патогенов в этиологической структуре, чувствительность микроорганизма к фосфомицину при бактериологическом исследовании мочи. Обследование пациенток основывалось на данных клинко-лабораторных исследований: общеклинических и культуральных исследований мочи, молекулярно-биологического исследования (ПЦР — полимеразная цепная реакция), мазков из уретры, цистоскопии с биопсией с молекулярно-биологическим и морфологическим исследованием биоптатов по показаниям, консультации гинеколога и ультразвукового исследования с целью исключения анатомо-функциональных нарушений мочевых путей и репродук-

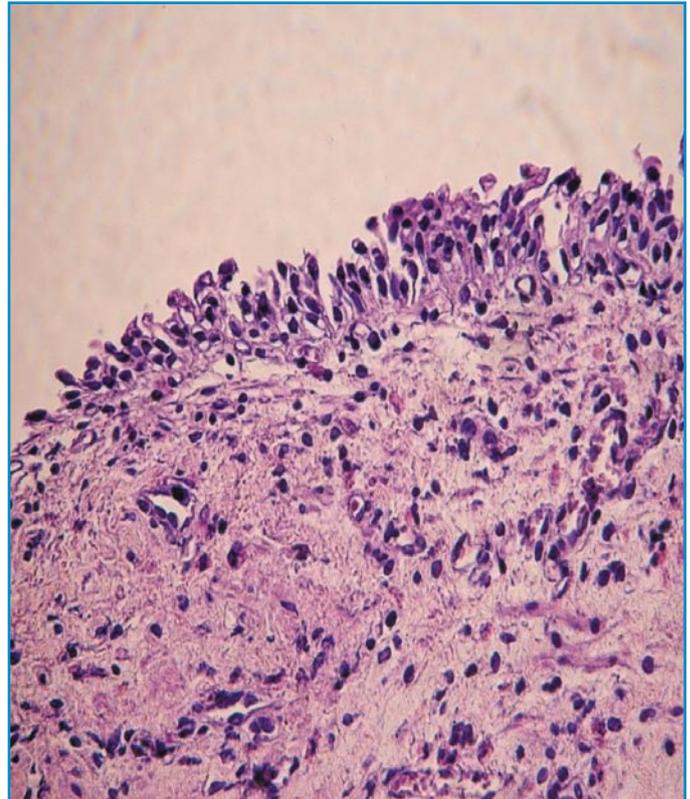


Рис. 3. Нарушение проницаемости гликозаминогликанового слоя слизистой мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином

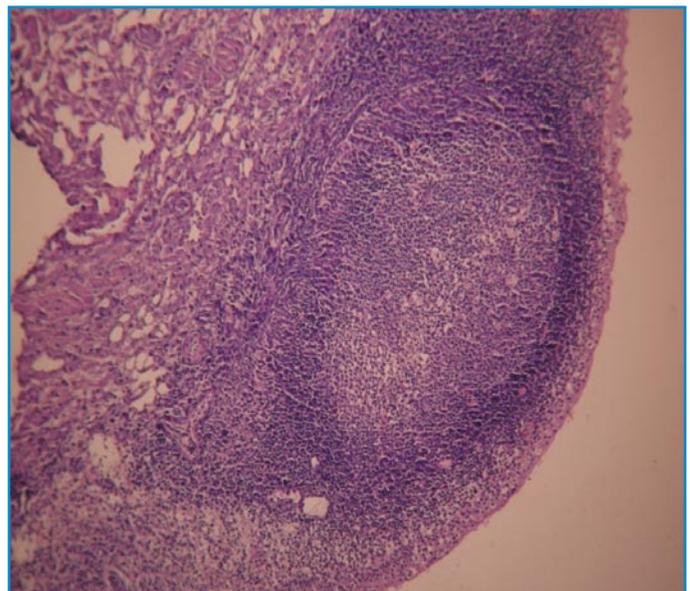


Рис. 4. Лимфогистиоцитарная инфильтрация слизистой мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином

тивных органов. Культуральное исследование мочи и определение степени бактериурии проводили по общепринятым методикам, используя аэробную и анаэробную техники культивирования. Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов осуществляли по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам. Чувствительность выделенных микроорганизмов определяли к 36 антибактериальным препаратам. Для анализа интенсивности и выраженности боли мы использовали

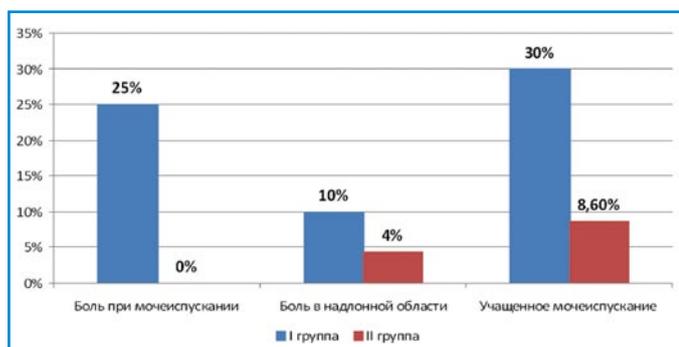


Рис. 5. Клинические проявления ПИНМП через 12 месяцев после завершения терапии

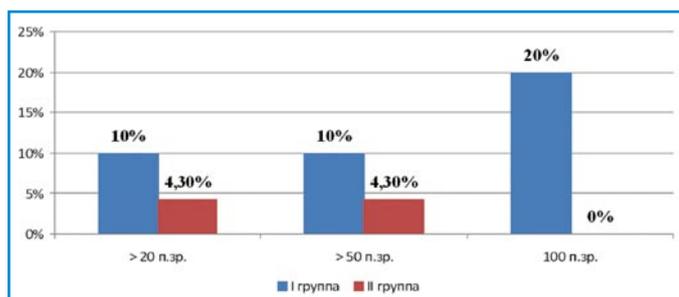


Рис. 6. Степень лейкоцитозии у пациенток обеих групп через 12 месяцев после лечения

визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), предлагали оценить пациенткам интенсивность болей по 5-балльной системе: 4 — очень интенсивные боли, 3 — интенсивные, 2 — умеренные, 1 — слабо выраженные, 0 — отсутствие болей.

В зависимости от проводимой терапии пациентки разделены на две группы: пациентки 1-й группы (n = 20) получали только антибактериальную терапию в объеме: Фосфомицина триметамол 3 г, через каждые 10 дней, в течение трех месяцев (5), а 2-й группы (n = 23) — терапию Фосфомицином триметамолом в той же дозировке в сочетании с препаратом Виферон® (суппозитории ректальные). Виферон® (рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантами) назначали по 1000000 ME per rectum 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 20 дней.

Группы пациенток были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, этиологической структуре (табл. 1).

## Результаты

При оценке исходных данных между группами не было выявлено статистически значимых различий ни по одному из исходных симптомов. У всех обследованных женщин в обеих группах регистрировали болевой синдром и учащенное мочеиспускание (табл. 2).

Средний уровень инфицированности мочи при культуральном исследовании в обеих группах составил Lg 5,0 КОЕ/мл.

По степени интенсивности и выраженности болевого синдрома обе группы обследованных пациенток были равноценны. У большей части пациенток сумма баллов по шкале ВАШ обеих групп составляла 3 балла (рис. 2).

Учитывая наличие рецидивирующего процесса и неэффективность проводимой прежде антибактериальной и противовоспалительной терапии, 15 пациенткам (7 из 1-й группы и 8 из 2-й группы) с целью исключения вирусного или иного патологического процесса мочевого пузыря выполняли цистоскопию с биопсией мочевого пузыря. Визуально эндоскопическая картина характеризовалась поверхностными сосудистыми изменениями стенки МП, характер изменений зависел от степени разворачивающейся

воспалительной реакции. Биопсийный материал исследовался молекулярно-биологически и морфологически (при выявлении вирусных агентов пациентки были исключены из исследования на этапе критериев включения). При гистоморфологическом анализе — выраженная воспалительная реакция: отек и полнокровие уротелия, что в последующем приводит к нарушению проницаемости. Кроме того, местами отмечается десквамация и реактивные изменения уротелия и нарушение проницаемости ГАГ-слоя (рис. 3).

Нарушение проницаемости ГАГ-слоя, в частности нарушение плотных контактов зонтичных клеток, которые составляют верхние слои уротелия, сообщая выполняя работу по поддержанию герметичности поверхности эпителия, привело к нарушению функционирования одного из главных защитных механизмов слизистой оболочки МП. Кроме того, в стенке мочевого пузыря при морфологическом исследовании большинства пациенток отмечалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация, характер которой зависел от факторов патогенности инициирующего воспаление в стенке МП микроорганизма (рис. 4).

Эффективность терапии оценивали через 1 и 12 месяцев после ее завершения. Через 1 месяц положительная динамика с нормализацией клинических и лабораторных показателей отмечена у всех пациенток в обеих группах. Однако при клинико-лабораторной оценке через 12 месяцев боль при мочеиспускании сохранялась в 1-й группе у 25% пациенток, а боль в надлонной области у 10% пациенток. Во 2-й группе болевой синдром при мочеиспускании не отмечен ни у одной пациентки, боль в надлонной области в 4,3% случаев. Учащенное мочеиспускание выявлено в 1-й и во 2-й группах в 30% и 8,6% случаев соответственно (рис. 5).

Лейкоцитурию регистрировали у пациенток 1-й группы в 40% случаев, а во 2-й группе — в 8,6% наблюдений (рис. 6).

Через 12 месяцев при контрольном культуральном исследовании мочи *E. coli* в 1-й группе обнаруживали у 8 пациенток, а во 2-й группе только у 3 пациенток, средний уровень обсемененности мочи в 1-й группе составил 10<sup>3</sup> КОЕ/мл, а во 2-й группе 10<sup>2</sup> КОЕ/мл.

## Обсуждение

Персистирующая ИНМП является распространенным и трудноизлечимым заболеванием у женщин вследствие многогранности патогенеза заболевания. Поиск путей лечения требует понимания всех механизмов патогенеза ИМП, роли макроорганизма и бактериальных факторов. Только понимая этапы персистенции микроорганизмов, мы можем улучшить эффективность лечения и профилактики ПИНМП. Целью данного исследования было определить эффективность комбинированной терапии, сочетающей антибактериальный препарат и препарат интерферона, в лечении хронических и персистирующих ИНМП, которые плохо поддаются монотерапии антибактериальными препаратами.

Когорта пациенток, которую оценивали в этом исследовании, была сложной, т. к. они многократно применяли антибактериальную терапию и имели тяжелую супрессию иммунологических механизмов защиты уротелия слизистой мочевого пузыря. Кроме того, женщины неоднократно регистрировали ИНМП, доказанные культуральным исследованием с определением чувствительности к антибиотикам.

В ходе проведенного нами морфологического исследования была подтверждена важность концепции, свидетельствующей о вовлеченности нарушения целостности ГАГ-слоя в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса в стенке МП. При нарушении проницаемости ГАГ-слоя МП теряет главный барьер против любого бактериального фактора, независимо от того, относится данный микроорганизм к нормальной микрофлоре урогенитального тракта или признается патогеном мочевых путей. При этом

происходит взаимодействие рецепторов МП с рецепторами микро-организма, позволяющее длительно персистировать бактериям в стенке мочевого пузыря даже при полной эрадикации микроорганизмов из мочи, что приводит к рецидиву заболевания. Так, через 12 месяцев после завершения терапии клинко-лабораторная эффективность во 2-й группе (с иммуномодулятором) составляет 91,4%, а в 1-й группе — 60% пациентов. Включение иммуномодулятора в комплексную терапию персистирующей инфекции мочевых путей способствовало сокращению частоты рецидивов в 1,5 раза и уменьшению числа пациенток с рецидивами в 4 раза. После полной эрадикации микроорганизмов из мочи через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии в случае нарушения иммунных защитных механизмов происходит повторная активация инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей персистирующими уропатогенами из стенки мочевого пузыря. Поэтому назначение только антибактериальных препаратов, а особенно тех, которые плохо проникают в ткани мочевого пузыря, не решает задачу лечения ПИНМП. Назначение иммуномодулирующей терапии оказалось эффективным в сочетании с антибактериальной терапией.

### Выводы

Патогенез ПИНМП многогранен, характеризуется нарушением различных механизмов иммунологической защиты МП.

Виферон® (рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантами) в составе комплексной терапии ПИНМП, в сочетании с антибактериальной терапией позволяет нормализовать клинические и лабораторные признаки инфекционно-воспалительного процесса мочевого пузыря, а также снизить частоту рецидива ИНМП.

Виферон® может рассматриваться в качестве лекарственного средства противорецидивного лечения ПИНМП. ■

### Литература

- Ибишев Х. С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Лечащий Врач. 2013, № 12. С 88–91.
- Набока Ю. Л., Коган М. И., Васильева Л. И., Гудима И. А., Мирошниченко Е. А., Ибишев Х. С. Бактериальная микст-инфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 1: 8–12.
- Набока Ю. Л., Гудима И. А., Мирошниченко Е. А., Коган М. И., Ибишев Х. С., Васильева Л. И. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Урология. 2011. № 6. С. 12–16.
- Кульчавеня Е. В., Краснов В. А. Болезни мочевого пузыря. Новосибирск: Наука, 2012. 187 с.
- Лоран О. Б., Петров С. Б., Переверзев Т. С., Синякова Л. А., Винаров А. З., Косова И. В. Эффективность применения фосфомицина триметамола в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2008. № 4. С. 2.
- Синякова Л. А., Косова И. В. Профилактика рецидивов инфекции мочевыводящих путей // Урология. 2009. № 2. С. 22–25.
- Кульчавеня Е. В., Бреусов А. А. Целесообразность индивидуального подхода к иммунопрофилактике рецидивов инфекций урогенитального тракта // Урология. 2013. № 6. С. 24–26.
- Шевяков М. А. Иммунотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и ее эффективность // Урология. 2013. № 2. С. 98–102.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014. 64 с.

# ВИФЕРОН®

## Бережная защита от вирусов



реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



### БЛОКИРУЕТ

размножение вируса



### ЗАЩИЩАЕТ

здоровые клетки от заражения



### ВОССТАНАВЛИВАЕТ

баланс иммунной системы



### РАЗРЕШЕН

детям с первых дней жизни

и будущим мамам с 14 недели беременности



### СОЧЕТАЕТСЯ

с другими противовирусными

и антибактериальными препаратами



P N 000017/01

Виферон Суппозитории



виферон

(499) 193 30 60

viferon.su

# Терапия рецидивирующих бронхитов у детей с частыми респираторными заболеваниями, имеющих нарушения микробиоценоза носоглотки

**Т. Г. Маланичева<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**А. М. Закирова**, кандидат медицинских наук

**А. Г. Овчинникова**, кандидат медицинских наук

**ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань**

*Резюме.* Статья посвящена подходам к терапии рецидивирующих бронхитов у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями, имеющих грибковую и бактериальную колонизацию носоглотки.

*Ключевые слова:* часто болеющие дети, рецидивирующий бронхит, колонизация носоглотки.

*Abstract.* The article is dedicated to approaches to recurrent bronchitis therapy in children suffering from recurrent respiratory diseases with fungous and bacterial colonization of nasopharynx.

*Keywords:* ailing children, recurrent bronchitis, colonization of nasopharynx.

**Р**ецидивирующие бронхиты относятся к одной из распространенных форм заболеваний органов дыхания в детском возрасте и отражают особенности реагирования организма ребенка на инфекционный фактор и влияние окружающей среды [1–3]. Среди всех случаев острых респираторных заболеваний у детей на долю часто болеющих детей (ЧБД) приходится до 67,7–75% [4, 5]. У ЧБД острые респираторные заболевания нередко сопровождаются развитием осложнений. Данные пациенты многократно в течение года получают системные антибиотики, что оказывает существенное влияние на микробиоценоз носо- и ротоглотки. При обследовании ЧБД обнаруживают интенсивную микробную колонизацию слизистых оболочек грибами рода *Candida*, а также бактериальной флорой (стафилококки, гемофильная палочка типа b, *Moraxella catarrhalis* и грамотрицательные микроорганизмы) [6]. Исходя из этого для успешного проведения лечебных мероприятий необходимо применение топических антимикробных препаратов, имеющих высокую эффективность, а также средств, оказывающих иммунокорректирующие свойства.

Особенностью топических средств, применяемых для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, является непосредственное воздействие на пораженную ткань. При этом такие препараты не должны оказывать местно-раздражающего и токсического действия на слизистые оболочки дыхательных путей. Исходя из этого, перспективным средством для терапии и профилактики воспалительных заболеваний респираторной системы является препарат Мирамистин® (бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат), обладающий широким антимикробным спектром и иммунокорректирующими свойствами [7–10]. Мирамистин® — препарат из группы катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ). Многочисленными экспериментальными исследованиями подтверждено, что Мирамистин® обладает выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, простейших, аэробной, анаэробной флоры, находящейся в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая и штаммы, полирезистентные к лекарственным препаратам. Мирамистин® относится к препаратам

с низкой токсичностью, не обладает местно-раздражающим, алергизирующими, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. Выявлено его иммуноадьювантное действие.

Исходя из этого, целью исследования явилось изучение эффективности топического препарата Мирамистин® в терапии рецидивирующих бронхитов у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями, имеющих грибковую и бактериальную колонизацию носоглотки.

Под наблюдением находилось 55 часто болеющих детей с рецидивирующими бронхитами в возрасте от 3 до 7 лет. Обострения заболевания отмечались 3 и более раза в год в течение 1–2 лет на фоне частых острых респираторных заболеваний. Все пациенты состояли на диспансерном учете в группе ЧБД.

Наблюдаемым детям проводились углубленное клиническое обследование и параклинические методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови, по показаниям — рентгенография органов грудной клетки), а также исследование микробиоценоза носоглотки с помощью культурального микологического и бактериологического методов.

Выявлено, что у обследованных ЧБД с рецидивирующими бронхитами в 54,3% случаев выявлена колонизация слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*. В группе пациентов с нарушением микробиоценоза носоглотки, имеющих грибковую и бактериальную колонизацию слизистой оболочки, течение рецидивирующего бронхита носило затяжной характер, симптомы заболевания были более мучительными, отмечалась устойчивость к проводимой традиционной терапии. Это требует совершенствования лечения и назначения препаратов с антимикробным действием, которые оказывают влияние на грибковую и бактериальную микрофлору. К таким препаратам относится Мирамистин®, оказывающий топическое противогрибковое действие на грибы рода *Candida*, антибактериальный эффект, в том числе и на *Staphylococcus aureus*.

Для изучения эффективности препарата Мирамистин® в составе комплексной терапии рецидивирующих бронхитов у ЧБД, имеющих колонизацию слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*, пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 35 детей, получающих в составе комплексной традиционной терапии бронхита топический препарат Мирамистин®.

<sup>1</sup> Контактная информация: tgmal@mail.ru

**Оценка клинической эффективности препарата Мирамистин при рецидивирующем бронхите у ЧБД, имеющих колонизацию слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus***

Группы	ОТЭ	Продолжительность обострения (дни)	Продолжительность ремиссии (мес)
Основная	82,8%	12 ± 1,3	9 ± 1,2
Контрольная	30,0%	19 ± 1,5	4,5 ± 1,4

Проводилось закапывание препарата Мирамистин® (в каждый носовой ход) и аэрозольное орошение миндалин из специального флакона с распылительной насадкой 4 раза в день в течение 7 дней.

Контрольную группу составили 20 ЧБД с рецидивирующими бронхитами, имеющие колонизацию слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* и *Staphylococcus aureus*, получающие только традиционную терапию бронхита, которая существенно не различалась между сравниваемыми группами. По полу, возрасту и клинической структуре между сравниваемыми группами статистически значимых различий не отмечалось.

После завершения курса лечения пациентам проводилось углубленное клиническое обследование в динамике и микробиологическое исследование слизистой оболочки носоглотки. В последующем пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев для изучения отдаленных результатов терапии.

Клиническую эффективность проводимой топической антимикробной терапии в составе комплексного лечения рецидивирующих бронхитов у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, оценивали с помощью общего терапевтического эффекта (ОТЭ), а также длительности периода обострения и ремиссии.

Общий терапевтический эффект оценивали по проценту больных, которые показали положительный эффект от проводимого лечения.

Нами выявлено, что в основной группе общий терапевтический эффект от проводимого лечения составил 82,8%, а в контрольной группе — 30%,  $p < 0,001$  (табл.). Отсутствие эффекта у больных, не получавших топических антибиотиков, отмечалось в 4 раза чаще, чем у детей, их получавших (соответственно 70% и 17,2%,  $p < 0,001$ ).

На фоне лечения препаратом Мирамистин имело место сокращение длительности периода обострения в 1,6 раза. Так, средняя длительность периода обострения в основной группе составила 12 дней, тогда как в контрольной группе 19 дней,  $p < 0,05$ . Так, исчезновение кашля к 7-му дню от начала терапии имело место у 40% пациентов, тогда как в контрольной группе — только у 10% ( $p < 0,05$ ). Купирование хрипов к 5-му дню от начала лечения в основной группе отмечалось в 51,4% случаев, а в контрольной — только в 15% ( $p < 0,05$ ).

У ЧБД с рецидивирующими бронхитами, получающих препарат Мирамистин в составе комплексной терапии, сократилась потребность в системных антибиотиках в 3 раза. Так, детям основной группы системные антибиотики назначались в 11,4% случаев, а в контрольной группе — в 35% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные показали высокую клиническую эффективность применения препарата Мирамистин® в составе комплексной терапии рецидивирующих бронхитов у ЧБД с колонизацией слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Это проявилось в сокращении периода обострения в 1,6 раза, более быстром купировании основных симптомов заболевания (кашля, хрипов в легких) и в сокращении потребности в системных антибиотиках.

Динамическое наблюдение за больными в течение 12 месяцев с целью изучения долгосрочных результатов проводимой терапии показало, что средняя длительность ремиссии в основной группе составила 9 месяцев, а в группе сравнения — 4,5 месяца ( $p < 0,05$ ), то есть увеличилась в 2 раза.

После проведенного лечения в основной группе ЧБД с рецидивирующими бронхитами результаты микробиологического исследования слизистой оболочки носоглотки на наличие грибов рода *Candida* были отрицательными в 80%, на *Staphylococcus aureus* — в 91,4%.

После проведенного лечения в основной группе детей, по сравнению с контрольной группой, обострения рецидивирующего бронхита характеризовались более легким течением болезни с менее выраженным по интенсивности и продолжительности кашлем, а также менее обильными и быстрее купирующимися хрипами в легких.

Таким образом, у детей, часто болеющих респираторными заболеваниями с рецидивирующими бронхитами, в 54,3% случаев имеет место колонизация слизистой оболочки носоглотки грибами рода *Candida* в ассоциации со *Staphylococcus aureus*. Включение в состав комплексной терапии бронхитов топического антимикробного препарата Мирамистин® приводит к общему терапевтическому эффекту в 82,8%. Это проявляется в сокращении периода обострения в 1,6 раза, продлении сроков ремиссии в 2 раза на фоне отрицательных результатов культурального микологического и бактериологического исследования на грибы рода *Candida* и *Staphylococcus aureus* со слизистой оболочки носоглотки. Данный способ терапии показал высокую клиническую эффективность и может широко применяться в лечении рецидивирующих бронхитов у детей с частыми респираторными заболеваниями, имеющих нарушение микробиоценоза носоглотки. ■

#### Литература

- Бронхиты у детей. Пособие для врачей / Под ред. В. К. Таточенко. М., 2004. 95 с.
- Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 70 с.
- Зайцева О. В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения (пособие для врачей). М.: РГМУ. 2005. 48 с.
- Волков И. К. Часто болеющие дети: дифференциальная диагностика и терапия // Российский аллергологический журнал. Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети». М.: Фармарус Принт, 2006. С. 48–63.
- Беляева Л. С., Белясинская Г. Л., Вавилова В. П., Геппе Н. А. и др. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей. Медицинские технологии. М.: «Агентство медицинского маркетинга», 2006. 46 с.
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. М.: Миклош, 2006. 279 с.
- Кривошеин Ю. С., Рудько А. П., Свистов В. В. Мирамистин — антисептик с иммуномодулирующими и усиливающими регенерацию свойствами / Тез. докл. VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2000. С. 509.
- Мешков В. В., Богданов Н. Н., Чирков А. В. Электрофорез мирамистина в комплексном лечении, медицинской реабилитации и вторичной профилактике хронических бронхитов и сопутствующей или осложняющей их течение патологии: Методич. рекомендации. Симферополь, 1997. 18 с.
- Гришин М. Н. Применение антисептика мирамистина в комплексной терапии неспецифических нагноительных заболеваний легких // Пробл. туберкулеза. 1998. № 1. С. 40–41.
- Кузнецова Л. В. Влияние катионного ПАВ мирамистина на иммунный статус больных бронхиальной астмой в динамике лечения // МРЖ МЗ Украины. 1996. 1 раздел. № 87. С. 28.

Статья первоначально опубликована в «Журнале международной медицины», «Педиатрия» №4 / 2013.

## Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	21.10–19.11	1 мес
Гинекология детей и подростков	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, педиатры	27.10–18.11	1 мес
Физиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Физиотерапевты	20.10–18.11	2 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Гинекологи	27.10–08.12	1,5 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии ФПДО, Москва	Аллергологи-иммунологи	29.10–24.12	2 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Гастроэнтерологи	06.10–01.12	2 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра педиатрии п/ф, Москва	Нефрологи, педиатры	15.10–13.11	1 мес
Педиатрия	РМАПО, кафедра педиатрии п/ф, Москва	Педиатры	27.10–09.12	1,5 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии и подростковой медицины т/ф, Москва	Терапевты, подростковые терапевты	20.10–18.11	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии т/ф, Москва	Неврологи	01.10–28.10	1 мес
Офтальмология (детство)	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	27.10–25.11	1 мес
Пульмонология	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ, Москва	Терапевты, аллергологи, пульмонологи, фтизиатры	27.10–09.12	1,5 мес
Лечебная физкультура и спортивная медицина	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра реабилитации и физиотерапии ФУВ, Москва	Врачи ЛФК и спортивной медицины	20.10–28.11	1,5 мес
Акушерство и гинекология	РНМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии п/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	05.11–19.12	1 мес



165  
лет

со дня рождения

В.П. Образцова

- 22–23 мая , Калининград  
**XV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ**  
[www.kaliningrad.rnmot.ru](http://www.kaliningrad.rnmot.ru)
- 29–30 мая , Саранск  
**XVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ**  
[www.saransk.rnmot.ru](http://www.saransk.rnmot.ru)
- 12–13 июня , Махачкала  
**I Съезд терапевтов Республики Дагестан**  
**XVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ**  
[www.dagestan.rnmot.ru](http://www.dagestan.rnmot.ru)
- 11–12 сентября, Ставрополь  
**II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа**  
[www.stavropol.rnmot.ru](http://www.stavropol.rnmot.ru)
- 18–19 сентября, Новосибирск  
**IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока**  
[www.novosibirsk.rnmot.ru](http://www.novosibirsk.rnmot.ru)
- 2–3 октября, Екатеринбург  
**II Съезд терапевтов Уральского федерального округа**  
[www.ural.rnmot.ru](http://www.ural.rnmot.ru)
- 12–14 ноября, Москва  
**IX Национальный конгресс терапевтов**  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

Подробности на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

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

**Технический секретариат:**

ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

# Все дети болеют!



## ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ  
без лишней медикаментозной нагрузки**



Реклама

TEVA

Мы делаем  
здоровье  
доступным  
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru) |  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |  
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией  
FIRE-ISOped-AD-1202014-MEDIA-269-110215