

# Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 6 2015

## Симпозиум



## ПЕДИАТРИЯ

## Коллоквиум



## НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Ренальная инфекция у детей с рефлюкс-нефропатией • Бронхиальная астма у подростков • Иммуномодулирующая и репаративная терапия гриппа и ОРЗ • Острые кишечные инфекции • Сахарный диабет 1-го типа
- Герпесвирусные инфекции • Эпилепсия
- Профилактика и комплексное лечение атопического дерматита

## Актуальная тема

- Лечение мигренозного приступа • Синдром раздраженной кишки • Диагностика и терапия хронических форм нарушений венозного кровообращения • Поздние формы сифилиса

## Клинические исследования

- Профилактика повторных переломов у детей и подростков

ISSN 1560-5175



App Store



Google play



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

# Вольтарен®

## Пластырь трансдермальный

диклофенак 15 мг/сут; диклофенак 30 мг/сут

Пер. Уд. №ЛП 001089-031111  
Пер. Уд. №ЛП 000978-181011



### Действие в течение всего дня!<sup>1</sup>

Компоненты пластыря Вольтарен® непрерывно поступают к источнику боли, не просто снимая симптом, но и устраняя основную причину боли – воспаление, действуя в течение всего дня<sup>1</sup>



Реклама

1 - Инструкция по медицинскому применению препарата

**ВОЛЬТАРЕН® (пластырь).** Диклофенак.

**Показания к применению:** боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы при применении НПВП, беременность (III триместр), грудное вскармливание; детский возраст (до 15 лет); нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте наклеивания. **Побочное действие:** Наиболее часто ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) встречаются эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит. **С осторожностью:** Печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст.

Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

 **NOVARTIS**

ООО «Новартис Консьюмер Хелс» 123317, Москва, Пресненская наб. 10, 8(495) 969 21 65. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

Информация для специалистов системы здравоохранения. Номер одобрения NR15VT0579 май 2015

# Medical Journal Лечащий Врач

№6 июнь 2015

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ирина Ахметова, [proektlv@osp.ru](mailto:proektlv@osp.ru)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Андрей Данилов

**КОРРЕКТОР**  
Наталья Данилова

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**  
Марина Чиркова

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА**  
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854  
Факс: (495) 725-4783  
E-mail: [pract@osp.ru](mailto:pract@osp.ru)  
<http://www.lvrach.ru>

**МАРКЕТИНГ**  
Алина Иглина

**ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ**  
Галина Блохина

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**  
ООО «Издательство «Открытые Системы»  
Юридический адрес: 127254, город Москва,  
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13  
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42  
© 2015 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.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский  
полиграфический комбинат»  
142400, Московская область, г. Ногинск,  
ул. Индустриальная, д. 40б,  
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 читатели!

*Весь мир отметил День защиты детей.*

*Первого июня каждого года мы уделяем особенное внимание тем, кто является продолжением нас, наших помыслов, надежд и планов. Детям.*

*Как живется детям на планете Земля? Очень по-разному. Но воспоминание о детстве как о самой прекрасной поре в жизни, видимо, одинаково у всех людей в мире.*

*По-моему, чем больше детей в семье, тем лучше. Но как желание иметь много детей совместить с работой и напряженным ритмом жизни? И приходит время, когда супружеская пара решает очень важный вопрос: нас будет двое в семье или больше? И если женщина хочет ребенка, ее беременность должна быть планируемой и желанной. Для этого в нашей стране принимаются меры по охране репродуктивного здоровья, созданию условий для рождения здоровых детей, снижению числа аборт. В настоящее время действуют 385 центров по оказанию медико-социальной поддержки беременных женщин, оказавшихся в трудной ситуации. Все эти меры направлены на то, чтобы снизить количество абортов, помочь женщине сохранить ребенка. На федеральном уровне принят Закон «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», в котором предусмотрены дополнительные мероприятия, направленные на профилактику абортов. Для женщин, пожелавших прервать беременность в срок до 12 недель, введена так называемая «неделя тишины», за это время женщина может получить консультацию психолога и еще раз взвесить все «за» и «против», принять обдуманное решение.*

*Пусть рождаются дети. Ведь рождение ребенка — это самое большое чудо в нашей жизни.*

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

# Лечащий Врач

Medical Journal

Июнь 2015, № 6

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты ..... 6

Achievements, developments, facts ..... 6

Профилактика рецидивов ренальной инфекции у детей  
с рефлюкс-нефропатией/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова ..... 8

Prophylaxis of renal infections in patients with reflux nephropathy/  
I. V. Zorin, A. A. Vyalkova ..... 8

Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков:  
трудности диагностики и терапии (часть 2)/ Н. Г. Астафьева,  
И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова,  
И. Э. Михайлова, О. С. Наумова ..... 12

Clinical phenotypes of bronchial asthma in teenagers, difficulties  
of the diagnostics and therapy (part 2)/ N. G. Astafieva,  
I. V. Gamova, E. N. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova,  
O. S. Naumova ..... 12

Иммуномодулирующая и репаративная терапия гриппа  
и острых респираторных инфекций у детей/  
Е. А. Балакирева, Д. Ю. Бугримов, О. Ю. Филатов, О. В. Кашаева,  
В. А. Назаров ..... 17

Immunomodulatory and reparative therapy of influenza and acute  
respiratory infections in children/ E. A. Balakireva, D. Yu. Bugrimov,  
O. Yu. Filatov, O. V. Kashaeva, V. A. Nazarov ..... 17

Тактика терапии при острых кишечных инфекциях у детей/  
А. А. Плоскирева, Е. А. Горелова ..... 24

Strategy of therapy in acute intestinal infections in children/  
A. A. Ploskireva, E. A. Gorelova ..... 24

Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков:  
этиопатогенез, клиника, лечение/  
В. В. Смирнов, А. А. Накула ..... 31

Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents:  
etiopathogenesis, clinical picture, treatment/  
V. V. Smirnov, A. A. Nakula ..... 31

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                   | <b>Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии/ Т. А. Бокова . . . . .</b>                                                                                                                                   | <b>37</b> |
|                                   | <b>Herpes-associated infection in children: modern treatment modalities/ Т. А. Bokova . . . . .</b>                                                                                                                               | <b>37</b> |
|                                   | <b>Эпилепсия в детском возрасте (часть 6)/</b>                                                                                                                                                                                    |           |
|                                   | В. М. Студеникин . . . . .                                                                                                                                                                                                        | 40        |
|                                   | <b>Epilepsy in childhood (part 6)/ V. M. Studenikin . . . . .</b>                                                                                                                                                                 | <b>40</b> |
|                                   | <b>Под стекло . . . . .</b>                                                                                                                                                                                                       | <b>44</b> |
|                                   | <b>Under the glass . . . . .</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>44</b> |
| <b>Новости фармрынка</b>          | <b>За будущее без кариеса . . . . .</b>                                                                                                                                                                                           | <b>46</b> |
| <b>Pharmaceutical market news</b> | <b>For the future without caries . . . . .</b>                                                                                                                                                                                    | <b>46</b> |
| <b>Коллоквиум</b>                 | <b>Профилактика и комплексное лечение атопического дерматита у детей/ Д. В. Заславский, А. А. Абдусалямов, А. А. Сыдилов . . . . .</b>                                                                                            | <b>48</b> |
| <b>Colloquium</b>                 | <b>Prevention and treatment of atopic dermatitis in children/</b>                                                                                                                                                                 |           |
|                                   | D. V. Zaslavsky, A. A. Abdusalyamov, A. A. Sydikov . . . . .                                                                                                                                                                      | 48        |
|                                   | <b>Лечение мигренозного приступа: по рецепту или без/</b>                                                                                                                                                                         |           |
|                                   | О. В. Косивцова . . . . .                                                                                                                                                                                                         | 55        |
|                                   | <b>Treatment of migrainous attack: on prescription or without it/</b>                                                                                                                                                             |           |
|                                   | O. V. Kosivtsova . . . . .                                                                                                                                                                                                        | 55        |
|                                   | <b>Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении/ В. И. Немцов . . . . .</b>                                                                                                                  | <b>60</b> |
|                                   | <b>Irritable intestin syndrome (IIS): new views on aetiopathogenesis and treatment/ V. I. Nemtsov . . . . .</b>                                                                                                                   | <b>60</b> |
|                                   | <b>Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения/ М. В. Путилина . . . . .</b>                                                                                                               | <b>66</b> |
|                                   | <b>Algorithm for diagnostics and therapy of chronic forms of disorders in venous blood circulation/ M. V. Putilina . . . . .</b>                                                                                                  | <b>66</b> |
|                                   | <b>Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, А. Г. Мисбахова . . . . .</b>                                                                                                          | <b>73</b> |
|                                   | <b>Late forms of syphilis: modern state of the issue/</b>                                                                                                                                                                         |           |
|                                   | G. I. Mavlyutova, L. A. Yusupova, A. G. Misbakhova . . . . .                                                                                                                                                                      | 73        |
| <b>Клинические исследования</b>   | <b>Профилактика повторных переломов у детей и подростков с низкой минеральной плотностью костей/ В. И. Струков, Д. Г. Елистратов, Ю. Г. Щербакова, А. Т. Купцова, Р. Т. Галеева, Л. Г. Радченко, Л. А. Бурмистрова . . . . .</b>  | <b>77</b> |
| <b>Clinical trials</b>            | <b>Prevention of repeated fractures in children and teenagers with low bone mineral density/ V. I. Strukov, D. G. Elistratov, Yu. G. Scherbakova, A. T. Kuptsova, R. T. Galeeva, L. G. Ratchenko, L. A. Burmistrova . . . . .</b> | <b>77</b> |
|                                   | <b>Последипломное образование . . . . .</b>                                                                                                                                                                                       | <b>80</b> |
|                                   | <b>Postgraduate education . . . . .</b>                                                                                                                                                                                           | <b>80</b> |
| <b>Alma mater</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                   |           |

## Редакционный совет / Editorial board

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

# Не забудь выписать любимый журнал



**Лечащий Врач**  
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

## 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/)

## ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение           | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Кассир              | _____<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 1800 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>Подпись плательщика _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Квитанция<br>Кассир | ООО «Издательство «Открытые системы»<br>ИНН 9715004017<br>(получатель платежа)<br>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»<br>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05<br>(наименование платежа)<br>_____<br>_____<br>(ФИО, адрес, контакты подписчика)<br>Сумма платежа 1800 руб. 00 коп.<br>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.<br>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br>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 июня 2015 г.

16+

Реклама

## К 2020 году Россия перейдет на собственные вакцины

Российская биофармацевтическая отрасль готова к импортозамещению биопрепаратов и вакцин, которое в условиях текущей экономической и геополитической ситуации становится вопросом национальной безопасности. Эти вопросы стали предметом серии экспертных дискуссий с участием чиновников, производителей медицинских препаратов, экспертов.

Еще совсем недавно российские лекарства воспринимались как нонсенс, и максимум, на что была способна отечественная фармацевтика, — выпускать аналоги зарубежных лекарств, утративших патентную защиту, так называемые дженерики. Сегодня же, по словам главы Минздрава В. Сковрцовой, наша страна разработала уникальные инновационные вакцины от гриппа, опережающие продукцию зарубежных фармкомпаний.

Отечественные биофармкомпании заявляют, что уже к 2020 г. смогут полностью обеспечить российскими вакцинами весь национальный календарь прививок, а чуть позже — на 100% обеспечить отечественными лекарствами весь перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Это означает, что научно-производственные базы российских фармкомпаний выходят на принципиально новый уровень, включая проведение комплексных исследований и выпуск собственных препаратов в соответствии с мировыми стандартами обеспечения качества GMP (Good Manufacturing Practice).

Первой и пока единственной российской вакциной, выпускаемой в рамках полного цикла производства по стандарту GMP, стала вакцина «Ультрикс», выпускаемая научно-производственным комплексом биофармацевтической компании «ФОРТ».

Сегодня именно в России разрабатываются наиболее быстрые и эффективные тест-системы для выявления лихорадки Эбола и ряда других опасных заболеваний. Первая вакцина против геморрагической лихорадки Эбола создана в НИИ гриппа в Петербурге в декабре прошлого года, другие три вакцины в настоящее время проходят клинические испытания.

Наступление эры биофармацевтики и широкого применения биотехнологий в медицине предсказывают ученые всего мира, в том числе российские. «Химическая фармакология исчерпала свой ресурс», — сообщил журналистам в ходе круглого стола, состоявшегося на днях в Российской академии наук, генеральный директор компании «ФОРТ», доктор биологических наук А. Катлинский. — Еще 15–20 лет назад препараты химического синтеза царили на фармацевтическом рынке, но сейчас эта отрасль пребывает в стагнации: в последнее время здесь нет никаких выдающихся открытий и инновационных разработок. Большинство препаратов, которые сегодня можно увидеть в аптеке, воплощают научные достижения 50–60-летней давности».

Мировой тренд химической фармакологии, по словам эксперта, можно выразить следующим образом: «минимум блокбастеров, максимум дженериков». В то время как новейшие разработки и наиболее эффективные препараты для лечения и профилактики вирусных болезней, гематологических и онкологических заболеваний находятся в области биотехнологий.

В настоящее время в России формируются новые фармацевтические производства и целые биотехнологические кластеры, в которых ведутся научно-исследовательские разработки биопрепаратов мирового уровня. При этом отечественные ученые уверены, что будущее фармакологии — за биотехнологиями, где источником действующих веществ является собственный организм человека. «Ставка в медицине делается на персонализированный подход. Думаю, уже в течение ближайших 10 лет врачи перейдут на такую систему, когда каждое назначение будет де-

латься на основании генетического тестирования пациента», — считает А. Катлинский.

## Ради себя. Ради свободы

23 мая 2015 года в рамках Всемирного дня борьбы с рассеянным склерозом (РС) на территории парка искусств МУЗЕОН прошел фестиваль «Ради себя. Ради свободы».

Стрит-арт-фестиваль «Ради себя. Ради свободы» — социальная акция, инициированная пациентскими обществами РС и фармацевтической компанией Teva при поддержке творческих и молодежных объединений с целью привлечения внимания широкой общественности к заболеванию и его социальным последствиям. В программе мероприятия состоялись яркие выступления представителей стрит-арта, экстремального спорта и молодежной музыки, которые языком искусства и спорта выразили свою сопричастность к проблемам больных РС.

Рассеянный склероз является наиболее распространенным, после черепно-мозговой травмы, хроническим прогрессирующим заболеванием центральной нервной системы среди лиц молодого возраста. По мере прогрессирования заболевания человек перестает видеть, ходить, сидеть, внятно говорить и в течение нескольких лет может превратиться в лежачего больного. Общая численность больных РС в России составляет более 150 тыс. человек. Болеют в основном молодые люди, чаще женщины (начало РС, как правило, в возрасте от 18 до 45 лет). В последнее время наблюдается все больше случаев РС у детей.

«Проблема ранней постановки правильного диагноза и своевременного начала терапии РС актуальна для нашей страны, лечение этого коварного и тяжелого заболевания требует от врача глубоких знаний. Квалифицированная медицинская помощь в сочетании с образовательной и психологической поддержкой пациентов позволяет не только снизить агрессивность болезни, но и обеспечить высокое качество долгой, полноценной жизни», — прокомментировал д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент РОКИРС (RUCTRIMS) А. Н. Бойко.

«Рассеянный склероз — одно из наиболее социально значимых заболеваний нервной системы, стоимость лечения пациента с РС — самая высокая среди всех неврологических заболеваний. В настоящее время созданы лекарственные препараты, которые замедляют прогрессирование заболевания и уменьшают частоту обострений, с их помощью большинству пациентов удастся помочь длительно сохранять качество жизни. Если еще 10–15 лет назад при диагнозе рассеянного склероза прогноз был неблагоприятен в отношении трудоспособности и выполнения социальных функций, то сегодня десятки тысяч молодых людей с таким диагнозом сохраняют работу, семью и социальную активность. Поэтому программы информирования людей о заболевании, о возможностях ранней диагностики и лечения рассеянного склероза очень важны, так как РС — не только медицинская, но и социальная проблема современного общества», — говорит президент МООИ «Московское общество рассеянного склероза» О. В. Матвиевская.

## Поддержка пациентов с сахарным диабетом 2-го типа станет персонализированной

В рамках социальной инициативы «Каждый день — это Ваш день!» компания «Санофи» совместно с ООИ «Российская диабетическая ассоциация» запускает Всероссийскую комплексную программу персонализированной поддержки пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на инсулинотерапии.

По оценкам Международной диабетической федерации, в настоящее время число больных сахарным диабетом в мире может достигать 387 млн, в России — 10,9 млн. При этом официально в России зарегистрировано только 4,1 млн пациентов с сахарным диабетом, из них около 1 млн получают инсулин. Во всех случаях, когда речь идет о хронических заболеваниях, важно, чтобы пациенты правильно понимали природу своего заболевания, научились принципам самоконтроля и были мотивированы систематически выполнять рекомендации врача. Эти задачи и призвана решить новая программа поддержки пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Программа предполагает создание общего информационного пространства между врачом, преподавателем и пациентом, что является необходимым условием успешного лечения. Три основных элемента программы: обучение, мотивация, мониторинг обеспечивают комплексный подход. Важным преимуществом новой программы по сравнению с традиционными школами является учет индивидуальных потребностей и особенностей пациента. Образовательный курс начинается одновременно с переходом на инсулинотерапию, место и время обучения подбирается исходя из возможностей пациента. Каждый участник может выбрать удобный график занятий, настроить для себя систему напоминаний с помощью смс-сообщений или горячей линии «Оптилайн», а также получить консультацию тренера-преподавателя в Диа-школе. Дополнительные образовательные материалы размещены на специальном сайте: [shkoladiabeta.ru](http://shkoladiabeta.ru). Это способствует мотивации пациента к обучению и приверженности к терапии.

В рамках программы мониторинга врач на регулярной основе отслеживает состояние каждого пациента и при необходимости корректирует назначенную терапию.

### В новом эпидсезоне 2015–2016 гг. выпустят вакцины с тремя новыми штаммами гриппа

В новом эпидемиологическом сезоне сменились все три штамма вируса для производства гриппозной вакцины. Согласно рекомендациям ВОЗ по штаммовому составу вакцин на сезон 2015–2016 годов для Северного полушария, Комиссия по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам МЗ РФ рекомендовала включить в состав противогриппозной вакцины следующие новые три штамма:

- 1) А/Боливия/559/2013 (H1N1) pdm09, который подобен штамму А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09;
- 2) А/Швейцария/9715293/2013 (H3N2);
- 3) В/Пхукет/3073/2013.

Напомним, что в эпидсезоне 2014–2015 гг. использовались штаммы А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09; А/Техас/50/2012 (H3N2); В/Массачусетс/2/2012.

НПО «Микроген» планирует уже в ближайшее время запустить в производство вакцину с тремя актуальными штаммами. К началу сезона вакцинации каждый россиянин сможет провести иммунизацию против гриппа, в том числе и новой инактивированной субъединичной вакциной «Совигрипп», которая стала одной из последних разработок специалистов НПО «Микроген».

Особенностью новой вакцины «Совигрипп» является полный цикл производства препарата и применение адъюванта, обладающего иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантными свойствами, что обусловлено его полимерной природой. Исследования доказали, что новая вакцина «Совигрипп» нетоксична, после ее применения отсутствует повышение температуры тела, препарат обладает способностью формировать специфический иммунитет против вируса гриппа.

## Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные  
НОВОСТИ медицины

Авторские  
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт  
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный  
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте  
[www.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru)

Реклама

# Профилактика рецидивов ренальной инфекции у детей с рефлюкс-нефропатией

И. В. Зорин<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

**Резюме.** Оценена эффективность профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей с тубулоинтерстициальными болезнями почек. Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 45 детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек.

**Ключевые слова:** рефлюкс-нефропатия, тубулоинтерстициальные болезни, тубулоинтерстициальное поражение почек, ренальная инфекция, профилактика.

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antirelapse therapy of tubulointerstitial damage in children with tubulointerstitial diseases. We performed comparison of clinical and paraclinical data of 45 children with reflux nephropathy at different stages of tubulointerstitial damage.

**Keywords:** reflux nephropathy, tubulointerstitial diseases, tubulointerstitial damage, renal infections, prophylaxis.

**П**рогрессирование тубулоинтерстициальных болезней почек (ТИБП) у детей с формированием хронической болезни почек (ХБП), терминальной хронической почечной недостаточности, требующей проведения заместительной терапии, а в последующем трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [1–3].

ТИБП — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [4]. В эту группу включают как воспалительные и иммуновоспалительные поражения почек, так и метаболические, токсические поражения без ведущего воспалительного компонента. В Международной классификации болезней X пересмотра представлены шифрами N 10.0 — N 16.8 [5].

Острые ТИБП — это острые интерстициальные нефриты, обусловленные приемом лекарств, вирусами, бактериями и иммунными нарушениями. Клинически характеризуются острым началом, лихорадкой, гематурией, полиурией, снижением относительной плотности мочи, часто протекают с острым почечным повреждением (недостаточностью) [6].

К развитию хронических ТИБП приводят: инфекции, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и другие обструктивные уropатии, применение некоторых лекарств, метаболические нарушения, интоксикации тяжелыми металлами, иммунные нарушения, злокачественные новообразования [7].

Тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием ХБП [8].

Одним из значимых факторов прогрессирования ТИБП является ренальная инфекция. Доказательствами ее роли в прогрессировании ТИБП являются следующие факты: у 85–100% детей с рефлюкс-нефропатией (РН) имеет место ренальная инфекция; ТИПП наблюдается у 25% детей с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита; частота ТИПП коррелирует со степенью ПМР, ТИПП более типичен для ПМР на фоне хронического пиелонефрита, нежели для «стериль-

ного» рефлюкса; ТИПП может быть смоделировано созданием ПМР и его инфицированием [9–12].

Установлена зависимость прогрессирования ТИПП от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в прогрессировании ТИБП [13, 14]. Р.А. Жетишев, проведя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с РН, установил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается ТИПП [15].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечается при инфицировании интрааренального рефлюкса [16, 17]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [18].

Установлено, что при ПМР высокой степени происходит нарушение внутривисцеральной гемодинамики путем снижения артериального кровотока вследствие повышения внутривисцерального и внутриканальцевого давления [19]. Таким образом, у больных с нарушениями уродинамики возникает не только микробно-воспалительное поражение почек, но и нарушение внутривисцеральной гемодинамики, приводящие к формированию стойкой ишемии почки с активацией ренин-ангиотензин-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
zorin2000@yandex.ru

альдостероновой системы (РААС), приводящие к развитию артериальной гипертензии ренального генеза. Установлено, что ангиотензин II, продукт активации РААС, является медиатором оксидативного стресса, стимулирует высвобождение просклеротических цитокинов и факторов роста, стимулирует активацию фибробластов [20]. Таким образом, замыкается патологический механизм прогрессирования ТИБП, состоящий из оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [21].

Большое значение в прогрессировании ТИПП отводят патогенным потенциалам микроорганизмов: биоцинам, адгезинам, инвазинам, импединам, экзотоксинам, метаболическим особенностям микробной клетки. Эти свойства бактерий способствуют формированию антибиотикорезистентности и других факторов агрессии и защиты микроорганизмов, приводящих к постоянно рецидивирующему течению микробно-воспалительного поражения тубулоинтерстициальной ткани почек с исходом в ТИПП [22]. С. С. Пауновой установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением пиелонефрита увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием ТИПП [23]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубулоинтерстициальных изменений почек [24–26]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИПП, способствуя процессам фиброгенеза [27].

По современным представлениям, прогрессирование ТИПП проходит в несколько стадий: альтерация (бактериальная, иммунная), приводящая

| Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания |                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
| Исследуемый признак                                                     | Больные РН, n = 45 |      |
|                                                                         | N                  | %    |
| <b>Возраст</b>                                                          |                    |      |
| 15–18 лет                                                               | 45                 | 100  |
| <b>Пол</b>                                                              |                    |      |
| Мальчики                                                                | 21                 | 46,7 |
| Девочки                                                                 | 24                 | 53,3 |
| <b>Давность болезни</b>                                                 |                    |      |
| 4–6 лет                                                                 | 8                  | 17,8 |
| Более 6 лет                                                             | 37                 | 82,2 |
| <b>Соотношение</b>                                                      |                    |      |
| Мальчики/девочки                                                        | 1:1,1              |      |
| Средний возраст, лет (M ± m)                                            | 16,4 ± 0,67        |      |

к развитию воспаления; инфильтрация воспалительными клетками почечного интерстиция, выделение провоспалительных цитокинов и факторов роста, активация фиброгенеза; склерозирование интерстиция, нарушение ремодулирования соединительной ткани в интерстиции [28, 29].

Изучение вопросов участия ренальной инфекции в прогрессировании ТИБП, ее профилактики является перспективным направлением нефрологии детского возраста [30, 31].

### Материалы и методы исследования

Целью данного исследования было оценить эффективность профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей с ТИБП.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 45 детей в возрасте от 15 до 18 лет

с РН (n = 45) на разных стадиях ТИПП (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- возраст пациентов от 15 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированного диагноза РН по международным критериям;
- отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения согласно классификации J. M. Smellie [32]:

| Фармакологическое действие компонентов Фитолизина |                            |                       |               |                    |
|---------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|--------------------|
| Название компонента                               | Фармакологическое действие |                       |               |                    |
|                                                   | Спазмолитическое           | Противовоспалительное | Диуретическое | Иммуномодулирующее |
| Золотарник обыкновенный (трава)                   | +                          | +                     | +             |                    |
| Хвощ полевой (трава)                              |                            | +                     | +             | +                  |
| Горец птичий (трава)                              | +                          | +                     | +             | +                  |
| Береза (листья)                                   |                            |                       | +             |                    |
| Пажитник сенной (семена)                          | +                          |                       |               |                    |
| Петрушка (корень)                                 | +                          |                       | +             | +                  |
| Любисток (корень)                                 |                            |                       | +             | +                  |
| Пырей (корневище)                                 |                            | +                     | +             |                    |
| Лук репчатый (шелуха)                             |                            | +                     |               | +                  |
| Сосна (эфирное масло)                             | +                          | +                     | +             |                    |
| Мята (эфирное масло)                              | +                          | +                     |               |                    |
| Апельсин (эфирное масло)                          | +                          | +                     |               |                    |
| Шалфей (эфирное масло)                            |                            | +                     |               |                    |

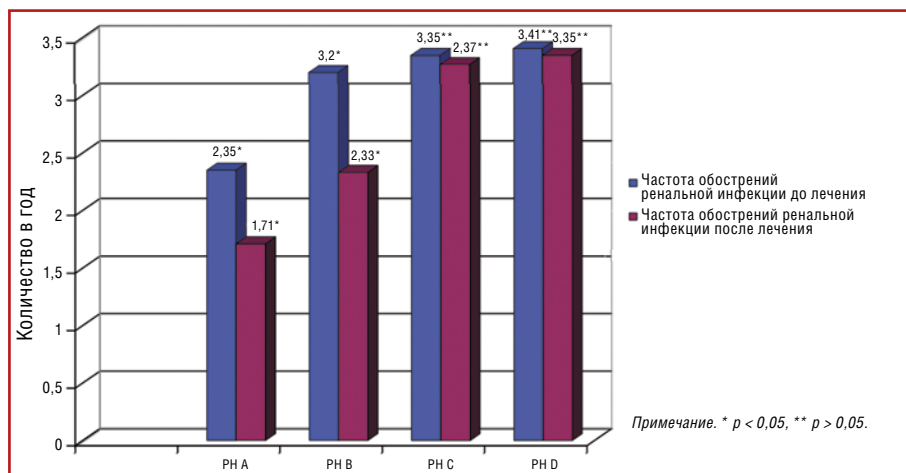


Рис. 1. Частота обострений ренальной инфекции до и после противорецидивной терапии у пациентов с РН

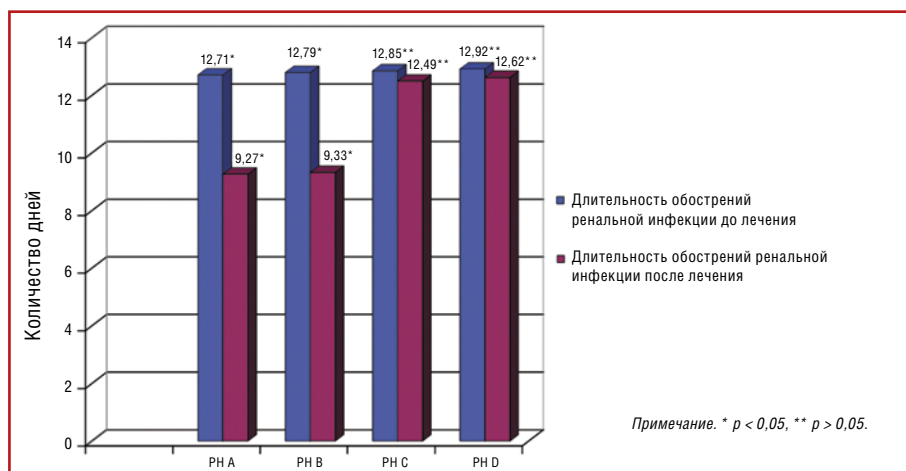


Рис. 2. Длительность обострений ренальной инфекции до и после противорецидивной терапии у пациентов с РН

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 13);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 12);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 10);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 10).

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 6» города Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени рефлюкс-нефропатии, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница».

Всем детям проведены специальные микробиологические исследования мочи, включающие определение степени бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо. Видовую

идентификацию выделенной урофлоры осуществляли общепринятыми методами. У изолированных штаммов микроорганизмов определяли чувствительность к антимикробным препаратам.

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака.

Противорецидивная терапия проводилась после окончания обострения ренальной инфекции и включала в себя последовательное использование уросептиков (препараты фуранового ряда — нитрофурантоин, нифурател, нифуроксазид, фуразидин, фуразолидон) на протяжении 14 дней, фитопрепарата Фитолизин по 1 ч.л. 3 раза в сут в течение 4 недель. Включение Фитолизина в схему лечения было обусловлено наличием у препарата комплексного фармакологического действия (диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее), способ-

ствующего предотвращению осложнений при инфекциях мочевыводящих путей и рецидивов заболевания (табл. 2).

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (М), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при  $p < 0,05$ . Оценка эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (САР); снижения относительного риска (СОР); числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ); частоты исходов в контрольной группе (ЧИК); частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ).

## Результаты

Проведена оценка эффективности профилактики рецидивов ренальной инфекции у пациентов с РН. Клиническими критериями эффективности противорецидивной терапии у больных с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП были приняты: частота обострений ренальной инфекции и их длительность.

Определение показателей, заявленных как критерии эффективности, проводилось нами в динамике одного года.

Проведя анализ частоты обострений ренальной инфекции после терапии уросептиками и Фитолизином в динамике одного года, установлено снижение частоты обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий ТИПП: РН А  $1,71 \pm 0,55$ , РН В  $2,33 \pm 0,24$  раза в год ( $p < 0,05$ ). Нами не установлено достоверных различий показателей частоты обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С  $3,27 \pm 0,29$  и РН D  $3,35 \pm 0,44$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Проведя анализ длительности обострений ренальной инфекции после получения противорецидивной терапии уросептиками и Фитолизином в течение одного года, установлено снижение длительности обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий РН: РН А до  $9,27 \pm 1,96$ , РН В до  $9,33 \pm 1,27$  дня ( $p < 0,05$ ). Нами не установлено достоверных различий показателей длительности обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С  $12,49 \pm 2,92$  и РН D  $12,62 \pm 2,67$  дня ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Таблица 3

**Показатели эффективности противорецидивной терапии  
ренальной инфекции у детей с РН А, РН В**

| Показатель                                          | ЧИЛ, % | ЧИК, % | СОР<br>(95% ДИ) | САР<br>(95% ДИ) | ЧБНЛ<br>(95% ДИ) | p      |
|-----------------------------------------------------|--------|--------|-----------------|-----------------|------------------|--------|
| Частота обострений<br>инфекций мочевой системы      | 64     | 36     | 75              | 27              | 4                | < 0,05 |
| Длительность обострений<br>инфекций мочевой системы | 64     | 36     | 75              | 27              | 4                | < 0,05 |

Примечание. САР — снижение абсолютного риска; СОР — снижение относительного риска; ЧБНЛ — число больных, нуждающихся в лечении; ЧИК — частоты исходов в контрольной группе; ЧИЛ — частоты исходов в группе лечения.

Эффективность противорецидивной терапии подтверждена методами доказательной медицины с определением снижения относительного риска (СОР), снижения абсолютного риска (САР), числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ) (табл. 3).

## Обсуждение

Основными показателями эффективности проведенной противорецидивной терапии явилось снижение на 27% ( $p < 0,05$ ) частоты и длительности обострений ренальной инфекции у детей на начальных стадиях ТИПП (РН А, РН В).

Таким образом, противорецидивная терапия ренальной инфекции как мера профилактики прогрессирования ТИПП эффективна лишь у пациентов на ранних (РН А и РН В) стадиях ТИБП, что подтверждается снижением количества и длительности обострений ренальной инфекции.

Проведенная оценка эффективности противорецидивной терапии ренальной инфекции обосновывает возможность использования данного медикаментозного подхода к профилактике прогрессирования ТИПП у пациентов на ранних стадиях ТИБП.

Проведенные исследования обосновывают необходимость профилактики прогрессирования ТИПП у детей с ТИБП и поиск новых методов профилактики рецидивов ренальной инфекции у детей. ■

## Литература

- Игнатова М. С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции // Нефрология и диализ. 2005. Т. 4, № 7. С. 428–434.
- Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. <http://www.cdc.gov/nchs/about/maior/nhanes/growthcharts/background.htm> (2008).
- Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International. 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.

- Шишкин А. Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 25–28.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). М.: Медицина, 2010. Т. 1 (часть 2). 633 с.
- Маковецкая Г. А., Тасилина Е. С., Борисова О. В. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей // Нефрология. 2003. № 2. С. 55–61.
- Lorz C., Justo P., Subira D. et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress // J Am Soc Nephrol. 2004. V. 15 (2). P. 380–389.
- Вялова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
- Лопаткин Н. А. (ред.) Урология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Пекарева Н. А., Пантелева Е. Ю., Лоскутова С. А., Чупрова А. В. Особенности течения и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 31–36.
- Edwin A. S. Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective // Pediatr Radiol. 2008. Vol. 38. P. 76–82.
- Jose M. P. S., Jose S. S. D., Eleonora M. L. et al. Independent risk factors for renal damage in a series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis // Nephrology. 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
- Soylu A., Demir B. K., Ti. rkmn M. et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux // Pediatr Nephrol. 2008. Vol. 23 (12). P. 2227–2232.
- Chertin B., Natsheh A., Fridmans A. et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux // J. Urol. 2009. Vol. 182 (4). P. 1706–1707.
- Жетищев Р. А., Мамбетова А. М. Диспластические фенотипы у больных с врожденными аномалиями органов мочевой системы / Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посв. 85-летию академика РАМН В. А. Таболина. Москва, 16–18 июня. 2011. С. 81.
- Бухарин О. В., Вялова А. А., Гриценко В. А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. 2003. № 2. С. 42–47.

- Hagerty J., Maizels M., Kirsch A. et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection // J. Urol. 2008. Vol. 72 (1). P. 72–78.
- Вялова А. А., Гриценко В. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
- Haberlik A. Detection of low-grade vesicoureteral reflux in children by color Doppler imaging mode // Pediatr. Surg. Int. 1997. V. 12 (1). P. 38–43.
- Карабаева А. Ж., Каюков И. Г., Есаев А. М., Смирнов А. В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек // Нефрология. 2006. Т. 10, № 4. С. 43–48.
- Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л. Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 9–21.
- Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 162 (3). P. 245–253.
- Паунова С. С., Кучеренко А. Г., Смирнов И. Е., Ольхова Е. Б., Цукерман Л. И., Хворостов И. Н. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 2. С. 85.
- Hansson S., Dhamey M., Sigstrom O. et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection // J Urol. 2004. Vol. 172. P. 1071.
- Moghazi S., Jones E., Schroeppel J. et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 1515–1520.
- Паунова С. С. Рефлюкс-нефропатии. В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. М. С. Игнатова (ред.). 3-е издание. М.: МИА. 2011. С. 502–511.
- Brezniceanu M. L., Liu F., Wei C. C. Attenuation of interstitial fibrosis and tubular apoptosis in db/db transgenic mice overexpressing catalase in renal proximal tubular cells // Diabetes. 2008; 57, p. 451–459.
- Keisukel, Hirokazu K., Shuji T. et al. Contraction of tubulointerstitial fibrosis tissue in diabetic nephropathy, as demonstrated in an in vitro fibrosis model // Virchows Archiv. 2007; 5, p. 911–921.
- Wang Y., Wang Y., Zheng G. et al. Ex vivo programmed ameliorate experimental Chronic Inflammatory renal disease // Kidney Int. 2007. V. 72. P. 290–299.
- Eriksen B. O., Ingebreten O. C. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 375–382.
- Guan Y. Nuclear receptors link gender dimorphism of renal disease progression // Kidney Inter. 2006. Vol. 70. P. 1889–1890.
- Smellie J. M., Ransley P. G. Development of new renal scars: a collaborative study // BJM. 1985. V. 290. P. 1457–1460.

# Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии

Н. Г. Астафьева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова

О. С. Наумова

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

**Резюме.** Широкая распространенность астмы, изменение тяжести ее течения, неудовлетворенность результатами терапии тяжелой астмы побуждают к углублению исследований по фенотипированию астмы. Индивидуальный подход к диагностике и лечению астмы у подростков всегда должен учитывать физические, социальные, психологические особенности этого возрастного периода.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, подростки, фенотипы, диагностика, лечение, профилактика.

**Abstract.** The prevalence of asthma, severity change, dissatisfaction with the treatment of severe asthma to encourage in-depth study on the phenotyping of asthma. An individual approach to the diagnosis and treatment of asthma in adolescents should always take into account the physical, social, psychological characteristics of this age period.

**Keywords:** bronchial asthma, teenagers, adolescent, phenotype, diagnostics, therapy, prevention.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2015 год

**П**ребладающим вариантом болезни (96% подростков) была atopическая бронхиальная астма (БА), у 4% больных отмечался низкий уровень общего IgE, не было выявлено специфической сенсибилизации при кожном тестировании и анализе *in vitro*, не было отчетливых клинических проявлений, характерных для аллергической патологии. Тяжесть неатопической БА у этих пациентов была различной, они не отличались от других больных ни возрастом дебюта болезни, ни другими характеристиками. У 3 больных БА протекала с крайне тяжелыми, жизнеугрожающими обострениями.

Автор делает вывод о том, что степень тяжести БА от дебюта до постпубертатного периода меняется незначительно вне зависимости от проведения адекватной базисной терапии. Ремиссия болезни в подростковом возрасте отмечена у 8% больных atopической бронхиальной астмой легкой степени, симптомы бронхиальной астмы сохраняются в возрасте 20 лет у 83% заболевших в детстве, у половины из них болезнь имеет персистирующее течение. Ежедневные симптомы болезни отмечаются в молодом возрасте у 88% больных тяжелой БА в детстве.

Таким образом, клинико-эпидемиологические исследования подчеркивают вариабельность астмы. Это многомерное явление, которое включает изменчивость в возрастной

эволюции, клинических, физиологических и патологических параметрах. На сегодняшний день рассмотрение этих разрозненных доменов в единой модели весьма затруднительно. Новые возможности многостороннего подхода для выявления эволюции астмы и ее отдельных фенотипов предоставляют современные методы биостатистики, в том числе факторный, кластерный анализ и др.

## Кластерный анализ бронхиальной астмы у подростков

Концепция неоднородности астмы, обсуждаемая активно в последние годы, обретает все более четкие характеристики благодаря использованию новых статистических и математических методов для фенотипирования (факторный, кластерный анализ). Фенотип преимущественно определяется по интеграции клинически изучаемых характеристик (в том числе таких клинических параметров, как возраст, пол, раса, начало заболевания, воздействия факторов курения, профессии, менструального периода у женщин, коморбидности) и связанных с взаимодействием генов пациента со средой. Эндотипы могут быть потенциально определены как кластеры клинических признаков в их взаимосвязи с физиологией, иммунологией, патологией, фармакогенетикой, ответом на лечение, прогнозом и другими компонентами заболевания. В современных клинических руководствах представлен ряд хорошо очерченных фенотипов астмы:

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

1. Аллергическая БА — чаще возникает в детском возрасте, ассоциирована в прошлом с и/или семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, пищевая и лекарственная сенсибилизация. В мокроте, как правило, большое количество эозинофилов — хороший ответ на иГКС.
2. Неаллергическая БА — часть взрослых, страдающих БА, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты содержит нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Эта часть пациентов хуже отвечает на терапию иГКС.
3. Астма с поздним началом — часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, часто требуются более высокие дозы иГКС, поскольку пациенты более рефрактерны к терапии иГКС.
4. Аспиринчувствительная астма — приблизительно 5–10% всех взрослых астматиков, чаще встречается при неатопической астме, редко встречается у детей.
5. Астма с фиксированным ограничением воздушного потока — некоторые длительно болеющие пациенты развивают этот фенотип, который, как полагают, связан с ремоделированием дыхательных путей.
6. Поздняя астма с ожирением — некоторые пациенты с избыточной массой, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

Важной характеристикой клинических фенотипов являются и патобиологические механизмы, при этом внимание обращают на тип воспаления (эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малогранулоцитарный), степень ремоделирования дыхательных путей; низкий объем фиксированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), фиксированную обструкцию дыхательных путей, высокую готовность дыхательных путей к коллапсу, скорость падения функции внешнего дыхания (ФВД) [10].

Признание гетерогенности астмы, плохого ответа на лечение и отсутствие контроля у больных побудило к поиску дальнейшего детального фенотипирования астмы, особенно при тяжелой астме, сначала у взрослых пациентов, а затем и в детской популяции [26].

Кластерный анализ у взрослых пациентов с тяжелой астмой выделяет 4–5 фенотипов [11, 12], а в самом упрощенном виде фенотипическую классификацию тяжелой астмы у взрослых с использованием кластерного анализа можно представить в виде двух основных категорий — клинических фенотипов и фенотипов, определяемых характером воспаления.

Клинические фенотипы тяжелой астмы у взрослых:

- астма с часто повторяющимися тяжелыми обострениями;
- астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- кортикостероид-зависимая астма (случаи астмы, требующие системных кортикостероидов для текущего контроля).

Воспалительные фенотипы:

- персистирующая тяжелая эозинофильная астма (> 3% эозинофилов в мокроте);
- неэозинофильная тяжелая астма с увеличением нейтрофилов (> 61% нейтрофилов в мокроте);
- тяжелая малогранулоцитарная астма (с низким содержанием эозинофилов и нейтрофилов: Э < 1–2,75% и Н < 51–65%).

Для фенотипической классификации астмы у детей были предложены следующие подходы.

*В соответствии с возрастным диапазоном:*

- свистящее, хрипящее дыхание у детей дошкольного возраста (0–5 лет);
- астма у детей школьного возраста (6–11 лет);
- астма у подростков (от 12 до 17 лет).

*В соответствии с ответом на лечение.*

*В соответствии с течением заболевания:*

- астма с редкими, но тяжелыми обострениями;
- «хрупкая» (brittle) астма;
- тяжелая астма с сенсибилизацией к аллергенам плесневых грибов.

Воспалительные фенотипы:

- при стабильной астме (малогранулоцитарная и эозинофильная астма; нейтрофильная у детей — редко);
- при острой астме (обострение — преобладает эозинофильный вариант).

Предлагаемые фенотипические классификации детской астмы имеют серьезные ограничения, но они могут быть полезны для правильного понимания болезни и улучшения стратегии лечения, в том числе и у подростков.

Исследовательской группой по тяжелой БА у детей [27] было выделено 4 кластера, имеющих определенное сходство с клиническими фенотипами БА у взрослых:

1 — позднее появление симптомов атопической астмы с нормальной легочной функцией;

2 — раннее появление симптомов атопической астмы с нормальной легочной функцией;

3 — раннее появление симптомов атопической астмы с легкими нарушениями ограничения воздушному потоку и коморбидностью;

4 — раннее появление симптомов атопической астмы с выраженными нарушениями ограничения воздушному потоку.

Согласуются с этими данными продольные когортные исследования на корейской популяции. 724 субъекта были включены в анализ, среди которых тоже было идентифицировано 4 кластера (астма у курильщиков; астма с тяжелой степенью обструкции; астма атопическая с ранним появлением симптомов; астма легкого течения с поздним появлением симптомов) [28].

Широкий возрастной диапазон детской астмы (от рождения до 15–18 лет) означает, что симптомы, патофизиология, диагностические инструменты и терапевтический арсенал будут существенно различаться. Так, у подростков (12–17 лет) тяжелая астма, также как и в других возрастных группах, часто ассоциирована с атопией, выраженностью бронхиальной обструкции, ответом на бронходилататоры и метахолин. Но базальный уровень ОФВ<sub>1</sub> у тяжелых астматиков подростков ниже, чем теоретическое значение для их возрастной группы, и в отличие от детей дошкольного и школьного возраста не всегда полностью обратим после бронходилататоров, что дает возможность предполагать наличие паттерна ремоделирования дыхательных путей, формирующегося еще в доподростковом периоде [29].

Необходимым условием для оптимального лечения БА у подростков становится концепция, объединяющая генетику с механизмом заболевания и терапевтическим эффектом. Относительный вклад генетических факторов нередко сложно определить. Поэтому молекулярно-генетическое исследование фенотипов астмы представляет особый интерес. К астме имеют отношение более 100 генов, в том числе в таких областях, как выработка аллергенспецифических IgE (атопия), проявления бронхиальной гиперреактивности (БГР), образование медиаторов воспаления, цитокинов, баланс между Th1/Th2-опосредованными типами иммунного ответа.

Интенсивно изучаются генетические факторы в фармакотерапии астмы, ответе на противоастматическое лечение (гены, кодирующие  $\beta$ -рецепторы, регулирующие ответ на глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и т.д.).

Молекулярно-генетическое исследование генов, кодирующих бета-2 адренергические рецепторы (ADRB2), липоксигеназу 5 (ALOX5\*5/4), фактор некроза опухоли альфа (TNFA\*308A), у 72 детей с астмой было включено в программу иерархического кластерного анализа. Используя 16 бинарных переменных, характеризующих динамику и основные клинические проявления БА, исследователи выявили 4 кластера БА, характеризующие особенности динамики БА в ассоциации с определенными генетическими полиморфизмами [44].

#### **I фенотип БА**

Мальчики и девочки с тяжелой БА, у 60% избыточная масса тела. У половины снижение функции легких с возрастом, но обратимость обструкции высокая. БА остается тяжелой. Резистентность к терапии ИГКС у 57% (ассоциация с генотипами ADRB2\*79CG, TNFA\*308A, ALOX5\*5/4, ALOX5\*5/5, не встречается комбинация ADRB2\*79GG + ADRB2\*46GG).

#### **II фенотип БА**

Преимущественно мальчики с нормальной массой тела. Тяжелая рефрактерная к лечению БА, тяжесть не меняется с возрастом. На фоне прогрессивного снижения функции легких у трети больных отмечается снижение обратимости обструкции (ассоциация с генотипами ADRB2\*79CG, TNFA\*308A, ALOX5\*5/4, ALOX5\*5/5 (как и в I кластере), но здесь наиболее часто встречается комбинация ADRB2\*79GG + ADRB2\*46GG, ни у кого не выявлен генотип ALOX5\*5/6).

#### **III фенотип БА**

Преимущественно мальчики с нормальным индексом массы тела. Легкое и среднетяжелое течение БА, без динамики с возрастом, снижение функции легких и формирование необратимой обструкции отмечается редко. Хороший ответ на базисную терапию (ассоциация с генотипами ALOX5\*5/6, TNFA\*308A, ADRB2\*79CG, ADRB2\*46AG, редко встречаются GR\*1220G и комбинация ADRB2\*79GG + ADRB2\*46GG).

#### **IV фенотип БА**

Мальчики и девочки с БА различной тяжести, чаще нетяжелой, с нормальной массой тела. Снижение функции легких с возрастом происходит редко, бронхиальная обструкция обратима. БА течет легче с возрастом. Резистентность к терапии не характерна (ассоциация с генотипами GR\*1220G, ALOX5\*5/4, ALOX5\*5/5, ADRB2\*79CG + ADRB2\*46AG, ADRB2\*79CG, ADRB2\*46AG, редко TNFA\*308A, комбинация ADRB2\*79GG + ADRB2\*46GG, Alox5\*5/6).

Таким образом, фенотип тяжелой БА с прогрессирующим снижением функции легких и снижением к подростковому возрасту обратимости бронхиальной обструкции ассоциируется с сочетанием аллелей G в гомозиготном состоянии в двух локусах гена бета2-адренергического рецептора (ADRB2\*79GG и ADRB2\*46GG). Уменьшение тяжести БА с возрастом при сохранении нормальных функции легких и обратимой бронхиальной обструкции отмечается при отсутствии аллеля TNFA\*308A полиморфизма 308G > A.

Становится очевидным, что разнородные данные, полученные в отдельных исследовательских программах и клинических наблюдениях, требуют создания единой платформы для обмена, обсуждения и интерпретации результатов проектов на основе консенсуса и использования глобальных стандартных операционных процедур. Для того чтобы лучше понять ситуацию с тяжелой астмой, определить фенотипы, связанные с обострениями или стабильным течением

астмы, прогрессированием заболевания, определить, как отличается течение болезни от человека к человеку, в том числе от ребенка к подростку и взрослому, необходим анализ и сравнение симптомов и биомаркеров в образцах от людей с тяжелой астмой и людей без астмы. С целью ответа на эти вопросы, а также получения новой информации для развития идей, способных привести к созданию новых эффективных методов лечения, был инициирован большой исследовательский проект, в который вовлечены ученые из университетов, научно-исследовательских институтов, фармацевтической промышленности, отдельных компаний. Для реализации целей европейского проекта U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome, Объективные биомаркеры для прогнозирования заболеваний органов дыхания) в рамках инновационной медицинской программы Innovative Medicines Initiative (IMI) планируется проанализировать более 3 млн образцов, полученных от 300 детей и 700 взрослых с тяжелой и нетяжелой БА, а также без БА. Инновационный диагностический алгоритм, основанный на данных, полученных с использованием инвазивных (бронхиальная биопсия) и неинвазивных тестов (периферическая кровь, биомаркеры выдыхаемого воздуха, мокроты), во взаимосвязи с клиническими симптомами позволит правильно идентифицировать пациентов с тяжелой астмой и будет способствовать более подробному фенотипированию БА во взрослой и педиатрической практике [30].

Другой европейский проект MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy, Механизмы развития аллергии), одобренный Всемирной организацией здравоохранения, направлен на формирование инновационного подхода к изучению IgE-ассоциированных фенотипов в клинической практике, начиная от инициирования аллергии с раннего детства до молодого и зрелого возраста [31, 32]. В основе этого подхода адекватный диагноз, наличие и доступность лечения, восприимчивость к лечению, выявление сопутствующих заболеваний и факторов риска.

Ведущие специалисты в клинической аллергологии, занимающиеся проблемами аллергических заболеваний, астмы, атопического дерматита, пищевой аллергии у детей и взрослых, на основе достижений эпидемиологии, генетики, иммунологии, молекулярной биологии, биохимии аллергенов, биоинформатики готовы к разработке нового ступенчатого многомерного подхода, объединяющего предыдущие и текущие проекты для определения фенотипов тяжелых аллергических (и связанных с ними) заболеваний, что крайне важно для клинической практики, научных исследований (в том числе эпидемиологических), общественного здравоохранения, образования и открытия новых видов лечения.

Широкое поле исследований будет направлено на открытие профилей биомаркеров (fingerprints — «отпечатки пальцев») в уже известных классических и новых вновь выявляемых аллергических фенотипах и будет осуществляться в многоступенчатом процессе с использованием эпигенетики, таргетной протеомики и объективной транскриптомики. (Примечание: fingerprinting — метод фингерпринтов, или «отпечатков пальцев», связан с анализом первичной структуры ДНК, РНК и рибонуклеопротеидов путем последовательного хроматографического и электрофоретического разделения олигонуклеотидов, образующихся под действием ДНКаз или РНКаз; первоначально был разработан для сравнительного анализа первичной структуры гомологичных белков и заключался в разделении пепти-



# 14<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine

## MOSCOW Crocus Expo 2015

14–16 October

14-ый Европейский конгресс по внутренней медицине

### Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

### В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: [www.efim2015.org](http://www.efim2015.org)



## Календарь мероприятий РНМОТ

- 26-27 февраля, Рязань  
XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.ryzan2015.rnmot.ru](http://www.ryzan2015.rnmot.ru)
- 2-3 апреля, Пермь  
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.perm2015.rnmot.ru](http://www.perm2015.rnmot.ru)
- 16-17 апреля, Нижний Новгород  
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа  
[www.nnovgorod.rnmot.ru](http://www.nnovgorod.rnmot.ru)
- 20-21 мая, Пятигорск  
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.pytigorsk2015.rnmot.ru](http://www.pytigorsk2015.rnmot.ru)
- 28-29 мая, Барнаул  
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.barnaul2015.rnmot.ru](http://www.barnaul2015.rnmot.ru)
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо  
X Национальный конгресс терапевтов  
[www.congress2015.rnmot.ru](http://www.congress2015.rnmot.ru)
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо  
14th European Congress of Internal Medicine  
[www.efim2015.org](http://www.efim2015.org)
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону  
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа  
[www.rostov2015.rnmot.ru](http://www.rostov2015.rnmot.ru)

140 лет

со дня рождения  
М.П. Кончаловского

2015

Подробности на сайте [www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

### Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.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.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



**Рис. 2. Возможные сочетания клинических кластеров бронхиальной астмы в разных возрастных группах в исследовательской программе по тяжелой астме [26]**

дов, образующихся после расщепления белков протеазами, с помощью двумерного электрофореза; наиболее распространенный вариант — метод генетических «отпечатков пальцев» — DNA fingerprint technique).

Профили биомаркеров («отпечатки пальцев») будут широко оцениваться в разных подгруппах: в тех, которые связаны с валидизированными аллергическими фенотипами, и в других неаллергических популяциях. Релевантные профили биомаркеров (соответствующие «отпечатки пальцев») будут объединены в фенотипическую сеть биомаркеров («handprints» — «ладошек») с использованием системного биологического подхода и валидации в достаточном количестве образцов.

Результаты могут быть представлены в новых интеграционных сложных математических моделях, чтобы оценить наилучшие биомаркеры для ранней диагностики и профилактики аллергии, ассоциированных заболеваний, таких как астма и атопический дерматит.

На основе изучения IgE-ассоциированных фенотипов у детей и подростков, их возрастной эволюции были выявлены ранние жизненные риски, истоки которых были связаны не столько с первыми днями и месяцами жизни, сколько с процессами внутриутробного развития и течением беременности у матери.

На основании патофизиологических критериев отдельных фенотипов/эндотипов, выделены Th2- и не-Th2-связанные фенотипы астмы. Th2-молекулярные фенотипы более детально охарактеризованы, они доминируют у подростков, для них описаны соответствующие клинические характеристики, биомаркеры и даже конкретные молекулярные пути, цитокиновые профили. Не-Th2-связанные фенотипы астмы остаются менее определенными, включают больных

с нейтрофильным или малогранулоцитарным типом воспаления, астму курильщиков, плохо отвечающих на терапию глюкокортикостероидами, а также астму, ассоциированную с ожирением, по крайней мере у взрослых пациентов. Вполне вероятно, что для таких больных более значимыми являются такие механизмы развития, как нейрогенное воспаление, оксидативный стресс, и альтернативные пути вовлечения в процесс реакций врожденного и адаптивного иммунитета [33, 34].

Как показали последние исследования, и при тяжелой астме у детей и подростков также выявляются различные молекулярные фенотипы, не только Th2-обусловленные, но и фенотип, который не имеет четкого Th1- или Th2-паттерна [27, 35]. К такому молекулярному фенотипу относится детская и подростковая астма, ассоциированная с ожирением [36, 37]. Тучные девочки имеют повышенный риск и более серьезные симптомы астмы, чем мальчики. Было обнаружено, что астма у детей, ассоциированная с ожирением, отличается от атопической астмы и характеризуется Th1-поляризацией [38, 39].

Исследование экспрессии рецепторов врожденного иммунитета у детей-астматиков с ожирением и нормальным весом показало, что у тучных пациентов, страдающих астмой, выявляются более высокие уровни TLR2 и TLR9 по сравнению с другими астматиками. В этом пуле тучных астматиков с высокой экспрессией Toll-рецепторов отмечено снижение продукции Th1-цитокинов и выявлена только тенденция к увеличению профиля Th2-ответа. То есть эти пациенты не соответствовали ни одному из фено/эндотипов, описанных выше. Авторы этого первого исследования, показывающего высокую экспрессию TLR2 и TLR9 у тучных детей с астмой, считают, что необходимо изучение других цитокинов в этой группе, чтобы понять, насколько полученные дополнительные характеристики соответствуют уже известным описанным фенотипам или эти пациенты могут быть выделены в отдельный эндотип [40].

Отсутствие четких критериев для выбора эффективных терапевтических вмешательств, неопределенность патофизиологических процессов, вовлеченность в процесс реакций врожденного и адаптивного иммунитета позволили авторам описанный фенотип отнести к детской астме, трудной для лечения.

За последние годы стремительно растет число исследований фено/эндотипов астмы. Основной акцент падает на пациентов с тяжелой астмой, из-за ее серьезного клинического и социально-экономического бремени. Многие из фенотипов астмы выявляются в разных возрастных группах, в том числе и у подростков.

На рис. 2 представлен возможный спектр сочетаний клинических кластеров бронхиальной астмы в разные возрастные периоды (дети, подростки, взрослые)

Несмотря на большое число публикаций по развитию аллергии и астмы, пока не удастся связать в единую концепцию и стройную систему представлений полученные результаты, в связи с чем в этом поле исследований активно развиваются мегапроекты, которые направлены на снижение такой фрагментации.

Для успешной клинической практики при ведении подростков с гетерогенными фенотипами астмы требуется систематизированная оценка функции внешнего дыхания.

*Продолжение статьи читайте в следующем номере.*

# Иммуномодулирующая и репаративная терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей

Е. А. Балакирева\*, доктор медицинских наук

Д. Ю. Бугримов\*<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

О. Ю. Филатов\*\*, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Кашаева\*\*, кандидат медицинских наук

В. А. Назаров\*\*, кандидат биологических наук

\* ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

\*\* ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва

**Резюме.** Основным патогенетическим звеном в механизме развития критических состояний слизистой верхних дыхательных путей является нарушение целостности эпителиальных клеточных слоев, репарация которых зависит от ответной местной иммунной реакции, изучение регуляции которой актуально и важно, особенно у детей дошкольного и раннего школьного возрастов.

**Ключевые слова:** эпителий, репарация, иммунитет, педиатрия.

**Abstract.** The main pathogenetic link in the development of critical states mucosa of the upper respiratory tract is a violation of the integrity of the epithelial cell layers, the repair of which depends on the response of the local immune response, the study of the regulation that is relevant and important, especially in preschool and early school age.

**Keywords:** epithelium, repair, immunity, pediatrics.

**В** системе «наружных барьеров» слизистая оболочка верхних дыхательных путей представляет собой первую линию защиты организма против разнообразных патогенных факторов окружающей среды, таких как бактериальные, грибковые, вирусные, промышленные химические раздражители и загрязнения [1, 6]. Ответная реакция слизистой представлена двумя «эшелонами защиты»: 1) мукоцилиарным (или слизистый) — обеспечивающимся непосредственно цитологическим компонентом многорядного реснитчатого эпителия слизистой; 2) иммунным — включающим в себя клетки иммуноэпителиального ряда, отвечающих за выработку факторов местного иммунитета, и также состоящим из двух линий. Оба эти компонента взаимосвязаны и только их сочетанная и прогрессивная работа может положительно сказаться на основной защитной функции слизистой верхних дыхательных путей. Первый эшелон защиты напрямую

зависит от степени взаимозамещения и активной пролиферации (регенерации) эпителия слизистой носа, для оценки которого установлены следующие факторы: количество нейтрофилов и плоского эпителия с оценкой характера расположения клеток в микропрепарате, вакуолизации цитоплазмы и ядер, дисхромии цитоплазмы и ядер, формы и размера клеток и ядер, наличия многоядерных клеток; 5 классов деструкции (0, 1, 2, 3, 4, 5) реснитчатого эпителия, индекс деструкции бокаловидных эпителиоцитов (ИДК), средний показатель деструкции бокаловидных эпителиоцитов (СПД), индекс цитолиза плоских эпителиоцитов (ИЦК). Причем три последних показателя имеют прямую корреляцию с уровнем секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а степень деструкции реснитчатых эпителиоцитов зависит от нативной микрофлоры объекта [2, 5]. Поэтому оценка состояния перехода эпителиоцитов слизистой носовых ходов из одной формы в другую со степенью выраженности этих процессов показывает прямую регенераторную активность эпителия, зависящую как от внутренних, так и внешних факторов (лекарственных препаратов

в том числе). Второй эшелон защиты — это «классический иммунный ответ» на внешнюю агрессивную среду с участием дендритных клеток слизистой носовых ходов. Секреторный IgA блокирует адгезию широкого спектра микроорганизмов к эпителиальным клеткам поверхности слизистой оболочки за счет углеводспецифических взаимодействий, не зависящих от специфичности молекулы IgA. Эффект sIgA в большой степени зависит от состояния нормальной микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистой оболочки, и содержания во внешних секретах антимикробных веществ, таких как лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим и др. sIgA принимает участие в регуляции иммунного ответа, усиливая антибактериальную и противовирусную активность фагоцитов слизистой, что подтверждается показателями назограмм слизистой «первого эшелона защиты». sIgA осуществляют свои биологические функции в слое слизистого секрета муцина, подавляя колонизацию эпителия инфекционными агентами и сдерживая приток растворимых антигенов. Этот тип секреторного иммунитета слизистых представляет собой первую

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

линию гуморальной защиты и обозначается термином «иммунное исключение», поскольку он предупреждает попадание чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма и их взаимодействие с иммунной системой ограничивается поверхностью слизистых и кожных покровов. Вторая линия иммунной защиты формируется в слизистой оболочке посредством осуществления иммунного очищения (клиренса, элиминации), включая местную продукцию sIgA, способного ограничить распространение чужеродных антигенов. sIgA фиксируются антигенсвязывающим центром на корпускулярных объектах и, таким образом, опсонизируют микроорганизмы. Нейтрализующее действие антител осуществляется в присутствии макрофагов и нейтрофилов. Сочетание нейтрофилов с опсонинами создает условия для более эффективной реализации антимикробных функций нейтрофилов. Наиболее часто в качестве опсонина для нейтрофилов выступают антитела IgG, при этом образуется один из самых прочных барьеров для гноеродных бактерий и вирусов. Таким образом, сочетанная оценка всех факторов защиты слизистой носовых ходов в педиатрии (наиболее доступным контингентом в клинической практике) позволяет оценить не только иммунный ответ, но и степень выраженности регенераторного процесса в слизистой как основополагающего фактора при формировании всех линий иммунного ответа, что является наиболее актуальным [1].

Анализ литературных данных [1–3] показал, что стандартное курсовое применение разнообразной местной иммуномодулирующей терапии (Гриппферон, жидкий интерферон человеческий лейкоцитарный) для нивелирования назофарингеального синдрома острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) не приводило к сокращению сроков выздоровления пациента, но вполне достаточно оказывало заявленный эффект уменьшения назальной воспалительной секреции. Проводилась оценка мазков-отпечатков на степень деструкции эпителиоцитов слизистой, но результаты исследований были не утешительны — они свидетельствовали о том, что слизистая была поражена и репаративной активности не наблюдалось. В итоге одной из задач данного исследования стала оценка зависимости сроков выздоровления детей

с назофарингеальным синдромом ОРВИ от выраженности репаративной активности эпителия слизистой верхних дыхательных путей.

Прямая зависимость активации toll-9 рецепторов ДНК эукариот [4], стимулирующей выработку секреторного иммуноглобулина А в слизистой верхних дыхательных путей, представляется актуальной в изучении влияния дезоксирибонуклеата натрия на репаративные возможности эпителия.

В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат®, действующим веществом которого является дезоксирибонуклеат натрия. Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов. Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата с патоген-распознающими рецепторами (TLR-9) на иммунокомпетентных клетках, что приводит к последующей активации целого ряда иммунных механизмов [4]. Включение этих механизмов в свою очередь приводит к стимулированию процессинга и активации как В-, так и Т-звена иммунного ответа, к усилению активности NK-клеток и фагоцитов. Параллельно этому включаются механизмы опосредованного TLR-взаимодействия компенсаторной пролиферации клеток-предшественников эпителия и мезенхимальных клеток после повреждения [5, 6].

Принимая во внимание весь спектр биологических эффектов препарата Деринат®, представляется перспективным его использование в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей.

Целью исследования было оценить эффективность местного применения 0,25%-го раствора дезоксирибонуклеата натрия для наружного и местного применения, направленную на реализацию как регенераторной, так и иммунной функций слизистой носовых ходов у детей.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 3 до 14 лет, которые впервые обратились к доктору в течение последнего одного месяца по симптоматике острого респираторного заболевания, ранее также в течение одно-

го месяца не применялась какая-либо противовирусная и иммуномодулирующая терапия, а также адекватно оценивали свое состояние и имели подписанное информированное согласие законного представителя ребенка на участие в исследовании. В группу исключения попадали пациенты со следующими критериями: поливалентная аллергия в анамнезе; индивидуальная непереносимость; наличие заболеваний, требующих назначения противовирусной и иммуномодулирующей терапии; участие в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего месяца.

В исследовании использовался метод стратификационной рандомизации [3, 5], что обеспечило однородность выборок групп по всем основным признакам: возрасту, полу, частоте заболеваний за период исследования, фоновой патологии. Таким образом, было сформировано две группы пациентов:

- группа 1 — «контрольная» — условно здоровые дети, данные исследования которых использовались как базовый контрольный уровень (118 человек);
- группа 2 — «основная» — дети (127 человек), у которых применялся препарат Деринат®, раствор для наружного и местного применения 0,25% в стандартной схеме терапии ОРВИ (препарат закапывают интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход через каждые 2 часа в течение первых 2 суток; далее — по 2–3 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день, продолжительность курса — 7 дней).

Критерием выбора временных промежутков оценки результатов исследования и забора материала для изучения являлось завершение курса применения препарата и наличие стойкой клинической положительной динамики выздоровления пациента. Перед началом проведения исследования для оценки состояния здоровья ребенка был проведен осмотр и опрос, отражающий перинатальный период, характер вскармливания, наследственный и отягощенный анамнез, частоту заболеваний в год, наличие хронических заболеваний и т. д. Учитывались все сведения по пробе Манту в динамике, переносимость лекарственных препаратов и прививок согласно Национальному прививочному календарю, длительность и эффективность применяемой профилактической терапии. Всем детям была проведена оценка физического развития.

Вес и рост измеряли стандартными методами в условиях медицинского кабинета в дошкольном учреждении. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по методу Kettle:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / (\text{длина тела})^2 = \text{кг/м}^2.$$

В качестве стандартных показателей физического развития использовались региональные стандарты (Нормативные показатели физического развития детей Воронежского региона, утверждены МЗ России, 2002 г.).

Микробиологическое исследование проводилось в два этапа: до начала исследования и после завершения терапии (у контрольной группы — спустя 1 месяц). Забор материала для микробиологического исследования проводился согласно нормативным актам МЗ РФ: ватно-марлевыми тампонами с поверхности слизистой носа и глоточной миндалины после первичного посещения пациента участкового врача-педиатра и установления критериев участия в исследовании до начала применения препаратов и после окончания курса применения препарата. Всю микрофлору, определяемую при бактериологическом исследовании, принято разделять на индигенную (нормальную или низкопатогенную) КОЕ/мл, добавочную (условно- или среднепатогенную) и транзитную (патогенную). Степень обсеменения должна быть не ниже и не выше  $10^4$ – $10^6$ ,  $10^1$ – $10^4$ ,  $10^1$ – $10^2$  соответственно.

Иммунологическое исследование заключалось в определении концентрации секреторного иммуноглобулина А в носовых смывах (вращательным движением ватного зонда, смоченного в 0,9% растворе NaCl, собирают в одну пробирку выделения из обеих ноздрей исследуемого) и осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Цитологическое исследование: метод мазков-отпечатков со слизистой носа (забор мазка ватным тампоном, смоченным в стерильном физиологическом растворе, на уровне нижних носовых раковин) проводился следующим образом: вращательными движениями без надавливания наносили мазки на обезжиренные стекла, высушивали, фиксировали и окрашивали по Романовскому–Гимзе. Микроскопию проводили под иммерсией при увеличении (окуляр — 7, объектив — 90). Подсчитывали 200 клеток. В назоцитограммах определяли количество нейтрофилов и плоского эпителия с оценкой характера расположения

клеток в микропрепарате, вакуолизации цитоплазмы и ядер, дисхромии цитоплазмы и ядер, формы и размера клеток и ядер, наличия многоядерных клеток. Для оценки деструктивных процессов согласно методике, предложенной Л.А. Матвеевой, в слизистой носа определяли 5 классов деструкции (0, 1, 2, 3, 4, 5), индекс деструкции клеток (ИДК), средний показатель деструкции (СПД), индекс цитолиза клеток (ИЦК).

Математические методы: статистическая обработка полученных данных проводилась в два этапа. На первом этапе показатели, полученные в ходе обследования, фиксировались и заносились в базу данных. На втором этапе осуществлялась статистическая обработка результатов с использованием стандартного пакета программ статистического анализа Statistica 6.0. Для статистического анализа и описания результатов исследования применяются основные показатели: средняя арифметическая величина (М), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка (m) среднеарифметической (М). А также методы вариационной статистики, дисперсионный, корреляционный и регрессионные анализы.

Парный двухвыборочный t-тест Стьюдента использовался для проверки гипотезы о различии средних для двух выборок данных. В нем не предполагалось равенство дисперсий генеральных совокупностей, из которых выбирались данные исследования. Парный тест использовался, когда устанавливалась естественная парность наблюдений в выборках. С другой стороны, средние значения  $m$ -распределений могли меняться под влиянием некоторых факторов, входящих в эксперимент. Целью исследования являлось исследование изменчивости средних значений показателей у детей.

## Результаты исследования

Предварительный анализ состояния участников исследования в основной группе выявил, что у подавляющего большинства обследованных детей отмечается наличие от одного до трех заболеваний в анамнезе, что свидетельствует о значительном снижении защитных сил детского организма. Количество детей с хроническими заболеваниями вне обострения на момент первичного осмотра составило 42,8% (63 человека). Хронические инфекции ЛОР-органов отмечались

у 59 дошкольников (хронический аденоидит у 35 (11,5%) детей, хронический тонзиллит у 43 (10,9%) детей). В большинстве случаев они были обусловлены смешанными хроническими вирусно-бактериальными инфекциями.

Микробиологический анализ у всех пациентов до начала исследования показал, что нормальная микрофлора носоглотки во всех группах была представлена α-гемолитическими стрептококками (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus uberis*), нейссериями (*Neisseria sicca*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria flava*, *Neisseria subflava*) и некоторыми анаэробными бактериями (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella melaninogenica*), однако степень ее обсеменения составила в среднем  $10^2$  КОЕ/мл, при норме (в первой группе) не ниже  $10^4$  КОЕ/мл. Данные результаты могут быть также расценены как проявления дисбиоза и косвенно служить признаком наличия патологического процесса в носоглотке. Индигенная микрофлора — это один из основных компонентов неспецифического иммунитета человека, что получило научное обоснование в феномене бактериальной интерференции. Снижение количества индигенной микрофлоры провоцирует избыточный рост добавочной микрофлоры, что и прослеживается в настоящей работе. При этом патогенная флора была представлена сравнительно одинаковыми популяциями во всех группах исследования: но у пациентов, получавших препарат Деринат®, интенсивность роста *S. aureus* составила не более  $10^4$  КОЕ/мл. Аналогичная степень обсеменения отмечалась у *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* во всех случаях. *K. pneumoniae* и *M. catarrhalis* во всех группах дали рост на уровне  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл. В значительном проценте случаев выявлены дисбиотические изменения за счет высокого роста добавочной микрофлоры: среднепатогенные α-гемолитические стрептококки (*Streptococcus suis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* и др.) со степенью обсеменения более  $10^4$  КОЕ/мл были выделены у 73 (51%). У всех пациентов определялся низкий рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, чувствительных к снижению pH секрета в носоглотке. Рост был получен у 17 (12%) со степенью обсеменения, не превышающей  $10^3$  КОЕ/мл. Рост монокультуры обнаружился в 60,3% случаев, в 16,1% высевались две культуры бактерий. В подавляющем большинстве случаев

Таблица 1

Характеристика иммунологических и цитологических показателей основной и контрольной группы в исследовании ( $M \pm m$ )

| Показатели в исследовании    |   | Контрольная (группа 1),<br>n = 118 | Основная (группа 2),<br>n = 127 |              |
|------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|--------------|
|                              |   |                                    | До начала терапии               | Через 7 дней |
| slgA, пг/мл                  |   | 1,24 ± 0,2                         | 0,87 ± 0,1                      | 1,65 ± 0,1*  |
| ПЭ, %                        |   | 27,1 ± 1,2                         | 18,4 ± 2,1                      | 32,2 ± 1,5*  |
| СПД                          |   | 0,83 ± 0,1                         | 0,72 ± 0,1                      | 0,85 ± 0,1   |
| ИЦК                          |   | 0,04 ± 0,0                         | 0,02 ± 0,1                      | 0,04 ± 0,01* |
| ИДК                          |   | 0,46 ± 0,1                         | 0,48 ± 0,1                      | 0,48 ± 0,1   |
| ИМК                          |   | 0,41 ± 0,1*                        | 0,27 ± 0,1                      | 0,44 ± 0,3*  |
| Нф, %                        |   | 30,1 ± 1,8                         | 72 ± 9,1                        | 30,1 ± 1,5   |
| Класс деструкции эпителия, % | 1 | 5,28 ± 7,6                         | 15 ± 6,1                        | 5,12 ± 0,4*  |
|                              | 2 | 3,29 ± 4,6                         | 9,71 ± 3,4                      | 3,34 ± 0,1   |
|                              | 3 | 2,45 ± 4,8                         | 5,22 ± 2,3                      | 2,41 ± 1,1   |
|                              | 4 | 1,21 ± 1,8                         | 3,38 ± 1,2                      | 1,04 ± 0,2*  |
|                              | 5 | 2,45 ± 4,8                         | 1,57 ± 0,2                      | 0,65 ± 0,1*  |

Примечания: \*  $p < 0,05$ ; n — количество исследуемых в группе; slgA — секреторный иммуноглобулин А; ПЭ — плоский эпителий; СПД — средний показатель деструкции плоского эпителия; ИЦК — индекс цитолиза клеток плоского эпителия; ИДК — индекс деструкции клеток плоского эпителия; ИМК — индекс модуляции клеток плоского эпителия; Нф — нейтрофилы; 1–5 — класс деструкции эпителия.

*Candida albicans* обнаруживалась в сочетании с бактериальной флорой (чаще в ассоциации со стафилококком). В 86% посевов степень обсемененности высокая. Роста бактерий не обнаружено в 8,7% случаев. Полученные данные характерны для детской популяции в целом и очень широко распространены (определяются в посеве материала из носоглотки до 70% случаев), и далеко не каждый ребенок имеет выраженную симптоматику воспалительного процесса. Однако данные микроорганизмы имеют наибольшее разнообразие факторов патогенности и у большинства детей проявляются, как правило, частыми простудными заболеваниями.

Анализ результатов бактериологического исследования по окончании курсовой схемы терапии выявил у пациентов основной группы, получавших Деринат®, положительную динамику. Так, по данным посева преимущественно преобладала индигенная микрофлора, интенсивность обсеменения составила  $10^4$ – $10^6$  КОЕ/мл. Таким образом, применение препарата Деринат®, раствор 0,25% приводит к устранению дисбиотических проявлений, нормализации микрофлоры носоглотки ребенка.

Результаты иммунологического исследования показали (табл. 1), что у детей контрольной группы этот

показатель спустя 7 дней не менялся по сравнению с данными начала исследования и составлял  $1,24 \pm 0,2$  и  $1,24 \pm 0,19$  пг/мл соответственно.

При этом у детей основной группы 2 уровень секреторного иммуноглобулина А после 7-дневного применения препарата Деринат®, раствор 0,25% достоверно возрос до  $1,65 \pm 0,01$  пг/мл (рис. 1). Корреляционный анализ значений уровня секреторного иммуноглобулина А показал, что этот показатель у основной группы обладает сильными положительными связями с 1-м и 3-м классами деструкции эпителиоцитов ( $r = 0,8$ ), с индексом цитолиза клеток

Таблица 2

## Количественные характеристики процесса репарации слизистой носовых ходов в процессе клинического местного лечения с учетом степени напряжения регуляторных механизмов и устойчивости организма

| Градация состояния организма | Степень напряженности регуляторных механизмов                | Характеристика процесса адаптации     | Отклонение показателей от нормы Мо | Значение обобщенного логарифмического показателя (ОЛП) | Характеристика устойчивости организма |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1–3                          | Умеренное                                                    | «Норма»: удовлетворительная репарация | –                                  | 0–0,05                                                 | Максимальная                          |
| 4–5                          | Выраженное и резко выраженное                                | Активная репарация                    | 0,5–1,0                            | 0,05–0,2                                               | Сниженная                             |
| 6–7                          | Выраженное и резко выраженное перенапряжение                 | Неудовлетворительная репарация        | 1,0–2,0                            | 0,2–0,58                                               | Значительное снижение устойчивости    |
| 8–10                         | Истощение регуляторных механизмов и компенсаторных процессов | Состояние болезни. Срыв репарации     | Более 2,0                          | 0,5–1,0                                                | Возможна гибель слизистой             |

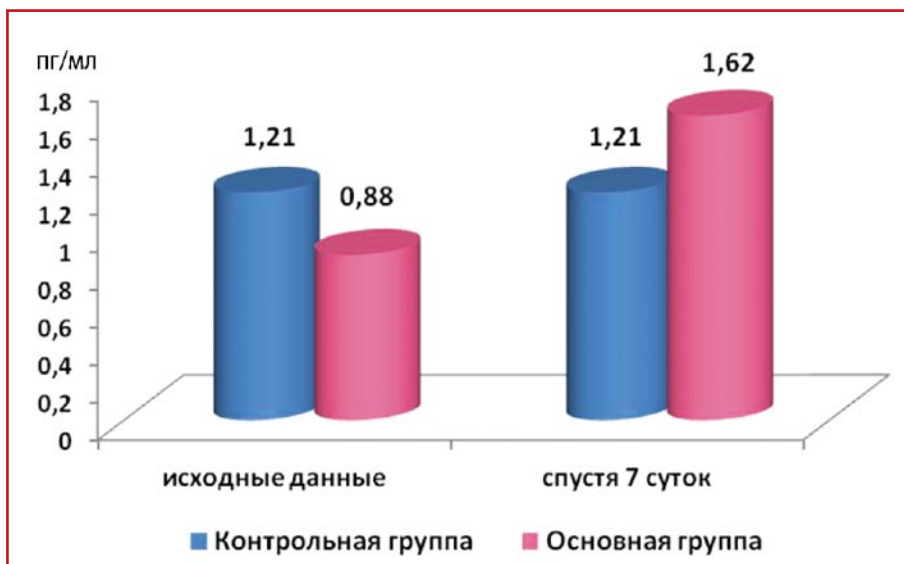


Рис. 1. Соотношения уровня секреторного иммуноглобулина А в исследовании (пг/мл)

( $r = 0,9$ ) и с индексом модуляции клеток плоского эпителия ( $r = 0,8$ ).

Анализ цитологического мазка-отпечатка (рис. 2) в контрольной группе до начала исследования и спустя 7 суток не выявил существенных достоверных различий с эпителиальным слоем слизистой носовых ходов. Индекс цитолиза клеток не менялся и составил 0,04; модуляция клеток плоского эпителия была стабильна и составляла 0,41, наиболее мелкий класс деструкции доминировал в процентном соотношении относительно всего массива клеток с деструкцией, пикноморфные ядра не визуализировались, тинкториальных изменений не выявлено — все это свидетельствовало о наличии слабого естественного регенераторного процесса слизистой носовых ходов у обследуемых контрольной группы.

В группе 2 до начала исследования установлено резкое снижение репаративного свойства эпителиоцитов слизистой носовых ходов (табл. 1, рис. 3): доминировали эпителиоциты 1-го, 3-го, 4-го и особенно 5-го типа деструкции клеток (с выраженными пикноморфными ядрами).

Средний показатель деструкции был высоким и составил 0,72 единицы. При этом стоит отметить, что низкий уровень секреторного иммуноглобулина в основной группе 2 коррелировал с высокими результатами показателей деструкции эпителиоцитов: СПД ( $r = 0,8$ ), ИМК ( $r = 0,7$ ) и 1–5 классы деструкции эпителиоцитов ( $r = 0,8$ ).

Спустя 7 суток после начала терапии препаратом Деринат®, раствор 0,25% цитологическое исследование пока-

зало (табл. 1, рис. 4), что достоверно на 65% возрос индекс модуляции эпителиальных клеток на фоне достоверного снижения 1-го класса деструктивных эпителиоцитов почти в 3 раза. Полностью в мазках отсутствовали пикноморфные ядра клеток. Данные изменения состояния эпителиоцитов коррелировали с уровнем секреторного иммуноглобулина А, что напрямую свидетельствовало о высокой степени репарации слизистой, вызванной курсовым применением препарата Деринат®, раствор для наружного и местного применения 0,25%.

Полученные результаты цитологического исследования позволили создать математическую модель величины репарации слизистой носовых ходов на фоне применения любого препарата, т.к. правильная оценка степени репарации позволит дать довольно достоверный и точный прогноз дальнейшего развития клиники течения той или иной нозологии, связанной с вирусной или бактериальной инфекцией.

За основу вычисления коэффициента репарации слизистой верхних дыхательных путей был взят обобщенный логарифмический показатель, который вычислялся с использованием формулы логарифмической зависимости:

$$I_{Lg} = \sum_{i=1}^n \frac{M_{0i}}{\sigma_{0i}} \left| \lg \left( \frac{M_i}{M_{0i}} \right) \right|$$

где  $M_i$  и  $M_{0i}$  — учитываемые показатели  $i$  в эксперименте и в норме,  $\sigma_{0i}$  — средняя квадратичная погрешность показателя  $i$  в норме.

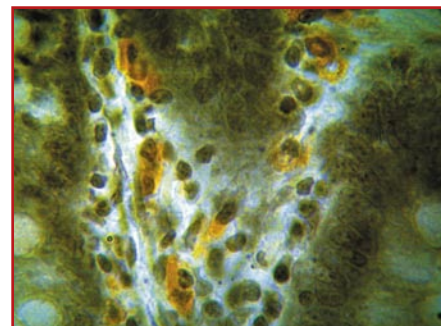


Рис. 2. Мазок из носовых ходов с эпителиальным пластом у пациентов контрольной группы (ок. 480)

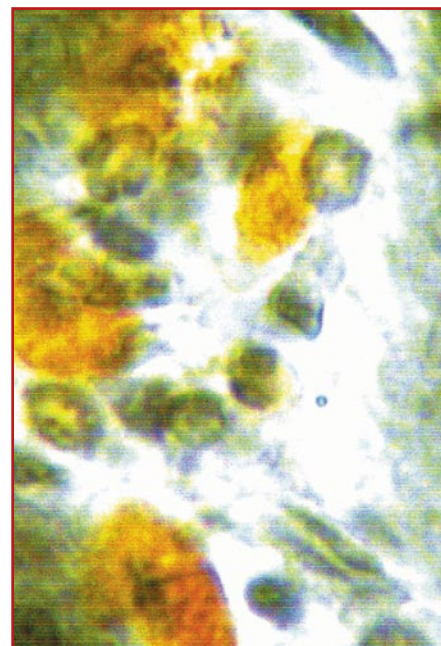


Рис. 3. Мазок из носовых ходов с эпителиальным пластом у пациентов основной группы до начала терапии (ок. 480)

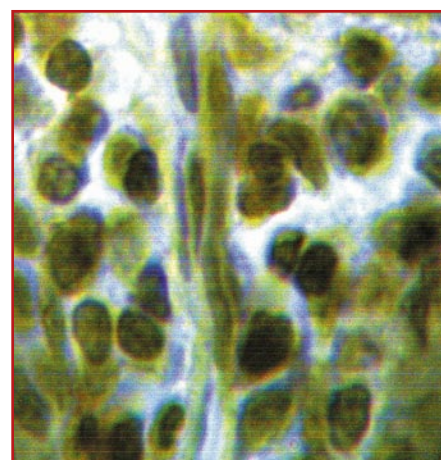


Рис. 4. Мазок из носовых ходов с эпителиальным пластом у пациентов основной группы спустя 7 суток после начала терапии (ок. 480)

Таблица 3

**Сравнительная характеристика критериев эффективности применения лекарственных препаратов в терапии назофарингеального синдрома ОРВИ у детей по литературным данным и результатам исследования**

| Критерий                                                                    | Деринат®           | Гриппферон*                    | Интерферон лейкоцитарный человеческий* |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Сроки купирования назофарингеального синдрома                               | 3-е сутки          | 5-е сутки                      | 6–7 сутки                              |
| Уровень секреторного иммуноглобулина А, пг/мл (на 3-е/7-е сутки терапии)    | 1,19/1,62          | 0,82/1,03                      | 0,89/1,01                              |
| Доля «юных» эпителиоцитов в мазках-отпечатках, % (на 3-е/7-е сутки терапии) | 44/62              | 26/49                          | 18/29                                  |
| Уровень индекса цитолиза клеток, ед. (на 3-е/7-е сутки терапии)             | 0,05/0,04          | 0,08/0,06                      | 0,08/0,08                              |
| Степень напряженности адаптации слизистой** (на 7-е сутки терапии)          | Активная репарация | Неудовлетворительная репарация | Состояние болезни                      |

Примечание: \* По данным литературы; \*\* согласно табл. 2.

Результаты вычисленного коэффициента можно экстраполировать на степень выраженности репаративного процесса слизистой (табл. 2), сравнить и установить достоверность происходящего процесса репарации и выявить степень и характеристики устойчивости ответной реакции организма по взаимосвязи с уровнем иммуномодулирующей реакции. Табл. 2 полностью отражает клиническую картину регенерации и позволяет установить прогноз качества проводимой терапии у пациентов вне зависимости от возрастной и половой характеристики пациентов.

Используя данные табл. 3, возможно оценить степень выраженности репаративного процесса слизистой оболочки носовых ходов при лечении любым местным иммуномодулирующим препаратом (или препаратом другой лекарственной группы) и тем самым уже на предварительном этапе оценить прогноз сроков «выздоровления» пациентов.

### Обсуждение результатов

При анализе литературных данных [2, 4, 6, 7] выявлено, что применение Гриппферона не сокращало сроков длительности купирования назофарингеального синдрома ОРВИ по сравнению с нашими полученными результатами при использовании Деринат®, 0,25%-го раствора, а лечение человеческим жидким интерфероном вообще увеличивало сроки купирования на 30% (табл. 3).

Уровень иммунного ответа был выше на 35% при применении Дерината в сравнении с данными литературы по Гриппферону и Интерферону лейкоцитарному человеческому. При этом по последнему препарату репарация на 7-е сутки полностью отсутствовала, тогда как на лечении Деринатом она

была активной по степени напряженности и стремилась к состоянию «полного здоровья» (табл. 2 и 3).

### Выводы

1. Острые респираторные инфекции у детей приводят к снижению репаративных свойств эпителиоцитов слизистой, связанных с уровнем местного иммунного ответа. Корреляционные связи показали, что снижение уровня секреторного иммуноглобулина А достоверно приводит к разрушению слизистой и снижению ответной иммунной реакции на внешнего возбудителя.
2. Применение препарата Деринат®, раствор для наружного и местного применения 0,25% вызывает рост местной иммунной защиты, связанный с повышением уровня секреторного иммуноглобулина, который достоверно коррелирует со средним показателем деструкции клеток, вызывая его снижение. На фоне такой динамики индекса происходит обновление эпителиоцитов, появляются «юные» клетки (1–2 класс деструкции), которые способствуют заживлению пораженных участков и формированию надежной местной иммунной защиты. Все это свидетельствует о том, что Деринат® обладает высокими репаративными характеристиками уже на 1–2 сутки терапии назофарингеального синдрома ОРВИ.
3. Патогенная микрофлора уменьшает колонии роста 7 дней после применения препарата Деринат®, раствор 0,25%.
4. Коэффициент репарации слизистой верхних дыхательных путей, вычисляющейся по формуле, созданной по результатам репаративного эффекта препарата Деринат®,

является уникальным критерием оценки перспективы иммунозащитных свойств слизистой оболочки, который может экстраполироваться на местное применение любого лекарственного препарата. ■

### Литература

1. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Данилова И. Г., Черешнева М. В., Храмова Ю. С., Чиши М. А., Арташян О. С. Влияние полиоксидония и тамерита на регенераторные процессы в тканях с различной восстановительной способностью // Иммунология. 2005, т. 26, № 4, с. 199–201.
2. Лядов Д. В., Зуйкова А. А., Красноуцкая О. Н., Бугримов Д. Ю. Сравнительная оценка и методологическое обоснование профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах // Вестник новых медицинских технологий. 2012, т. 19, № 2, с. 299–301.
3. Оценка основных критериев заболеваемости детей в организованных коллективах на фоне применения иммуномодулирующих средств. Сб. трудов конференции «Современный взгляд на будущее науки», Уфа, 2014. С. 78–84.
4. Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю., Климович А. А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал. 2013, т. 7 (16), № 4.
5. Brown S. L., Riehl T. E., Walker M. R., Geske M. J., Doherty J. M., Stenson W. F., Stappenbeck T. S. // J. Clin. Invest. 2007, 117, 258–269.
6. Pevsner-Fischer M., Morad V., Cohen-Sfady M., Rousoo-Noori L., Zanin-Zhorov A., Cohen S., Cohen I. R., Zipori D. Blood. 2007, 109, 1422–1432.
7. Bennett A. L., Smith D. W., Cummins M. J., Jacoby P. A., Cummins J. M., Beilharz M. W. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year // Influenza Other Respir Viruses. 2013, 7 (5), 854–862. doi: 10.1111/irv.12094. Epub 2013 Feb 9.



Любовь сильнее всех простуд!



- 💧 Сокращает продолжительность болезни и облегчает ее течение
- 💧 Борется с вирусами и укрепляет иммунитет
- 💧 Разрешен к применению детям с рождения

# Тактика терапии при острых кишечных инфекциях у детей

А. А. Плоскирева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Е. А. Горелова

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Резюме.** Острые кишечные инфекции (ОКИ) — актуальная проблема педиатрической практики. Приведены результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотика метаболического типа у детей с ОКИ, в том числе у пациентов с отягощенным преморбидным фоном по аллергической патологии.

**Ключевые слова:** дети, острые кишечные инфекции, терапия, пробиотики.

**Abstract.** Acute intestinal infections (AII) is a topical issue of pediatric practice. The results of comparative study on estimation of efficiency and safety of metabolic type probiotic in children with AII were given, including patients with aggravated pre-morbid background of allergic pathology.

**Keywords:** children, acute intestinal infections, therapy, probiotics.

**О**стрые кишечные инфекции (ОКИ) по-прежнему являются актуальной проблемой педиатрической практики.

Ежегодные отчеты Роспотребнадзора об инфекционных и паразитарных заболеваниях, зарегистрированных в Российской Федерации, наглядно демонстрируют, что среди острых кишечных инфекций как установленной, так и неустановленной этиологии на долю пациентов детского возраста приходится от 59% до 80% всех выявленных случаев инфекции [1].

Базисная терапия ОКИ включает в себя диетотерапию, проведение регидратации (оральной или парентеральной в зависимости состояния пациента), назначение сорбентов, противовирусных или антибактериальных препаратов по показаниям. При этом как в отечественной, так и в зарубежной литературе неоднократно подчеркивалось значение пробиотических лекарственных средств при ОКИ, применение которых патогенетически и клинически оправдано в как можно более ранние сроки. В представленном в 2010 году метаанализе приведены результаты 63 рандомизированных контролируемых клинических исследований и наглядно продемонстрировано, что использование пробиотиков достоверное уменьшает

продолжительность диареи и сокращает частоту стула. Следует подчеркнуть, что ни в одном из приведенных исследований не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с исследуемыми пробиотическими препаратами [2]. Поэтому применение пробиотиков при ОКИ у детей в настоящее время не вызывает сомнений у большинства специалистов, а в соответствии с принципами доказательной медицины относится к самому высокому уровню доказательности — А [3].

Однако проблема выбора собственно препарата, с доказанной эффективностью при ОКИ у детей, остается актуальной до настоящего времени. Это было подчеркнуто и в Меморандуме рабочей группы ESPGHAN в 2014 г., когда большинство специалистов сошлось во мнении, что оценивать нужно штамм-специфичные эффекты, а не коммерческие формы пробиотических лекарственных средств. В ходе работы данной рабочей группы был проведен анализ рандомизированных клинических, в том числе плацебо-контролируемых, исследований различных штаммов пробиотиков, которые использовались в терапии ОКИ у детей, и было проведено разделение всех изученных пробиотических штаммов на три группы.

1. Пробиотики с положительной рекомендацией.
2. Пробиотики с недостаточными доказательствами об их эффективности.

3. Пробиотики с отрицательной рекомендацией [4].

Пробиотическими штаммами, которые рекомендованы рабочей группой ESPGHAN в составе комплексной терапии ОКИ у детей, являются: *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730).

В группу пробиотиков с недостаточными доказательствами об их эффективности при ОКИ у детей отнесены *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus clausii*. При этом специалисты рабочей группы ESPGHAN считают целесообразным продолжение изучения данных штаммов, так как отсутствие достаточной доказательной базы по их эффективности в настоящее время не исключает, что в будущем клинические исследования позволят отнести их к первой группе пробиотических штаммов.

В группу не рекомендованных к применению в педиатрической практике пробиотических штаммов отнесен *Enterococcus faecium* (штамм SF68). Следует отметить, что в данном меморандуме была показана эффективность

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валуевская, д. 35  
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235  
www.teva.ru  
Промо код OTC-HFped-ARTx-030615-x-1633-240516

На правах рекламы

<sup>1</sup> Контактная информация:  
antonina@ploskireva.com

Таблица 1

| Описание групп сравнения |                                                                                                                                                                    |                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Группа пациентов         | Критерии включения                                                                                                                                                 | Число пациентов, человек |
| 1                        | Пациенты, в терапии которых использовался препарат Хилак форте в возрастных дозах                                                                                  | 27                       |
| 2                        | Пациенты, в терапии которых не использовался препарат Хилак форте, а также не назначались с момента поступления другие пробиотики                                  | 36                       |
| 3                        | Пациенты, в терапии которых использовались пробиотические лекарственные средства в возрастных дозах, содержащие лакто- и бифидобактерии (Бифиформ, Аципол, Линекс) | 44                       |
| 1a                       | Пациенты, в терапии которых использовался препарат Хилак форте в возрастных дозах и которые не имели в анамнезе указаний на аллергическую патологию                | 18                       |
| 2a                       | Пациенты, в терапии которых использовался препарат Хилак форте в возрастных дозах и которые имели в анамнезе указание на аллергическую патологию                   | 15                       |
| 3a                       | Пациенты, в терапии которых не использовался препарат Хилак форте, а также другие пробиотики и которые имели в анамнезе указание на аллергическую патологию        | 35                       |

данного штамма при ОКИ, подтвержденная клиническими исследованиями (4 рандомизированных контролируемых клинических исследования с общим числом участников 333 человека). Но проведенные *in vitro* исследования показали, что штамм *Enterococcus faecium* SF68 может быть реципиентом генов устойчивости к ванкомицину [5], что было расценено специалистами ESPGHAN как низкий уровень безопасности [4].

Приведенный специалистами ESPGHAN анализ эффективности пробиотической терапии ОКИ включал в себя и изучение данных клинических исследований термически инактивированного штамма *Lactobacillus acidophilus* LB, который к собственно пробиотикам, как живым микроорганизмам с заданными полезными свойствами, формально отнесен быть не может. Данный тип препаратов нельзя расценивать и как пребиотики — препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника [6], но их можно отнести к пробиотическим лекарственным средствам метаболитного типа.

Эффективность термически инактивированного штамма *Lactobacillus acidophilus* LB была подтверждена систематическим обзором, в котором были проанализированы результаты четырех рандомизированных клинических исследований у 305 детей с ОКИ в возрасте от 1 до 48 месяцев, которые получали

данный вид препарата в дозах минимум по  $5 \times 10^{10}$  КОЕ/сут в течение 48 часов и максимум по  $9 \times 10^{10}$  КОЕ/сут в течение 4–5 дней [7]. Одно исследование было выполнено в Европе (Франция), остальные были выполнены за пределами Европы (Эквадор, Перу и Таиланд). Данные исследования показали, что использование в составе комплексной терапии термически инактивированного штамма *Lactobacillus acidophilus* достоверно сокращает продолжительность диареи по сравнению с плацебо. Это позволило авторам отнести данный тип пробиотического лекарственного средства — термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus* LB — к группе пробиотиков с положительной рекомендацией [4].

К пробиотикам метаболитного типа, зарегистрированным в нашей стране, относится препарат Хилак форте, который содержит беззародышевые водные субстраты продуктов обмена веществ таких штаммов, как *Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086, *Lactobacillus helveticus* DSM 4183, *Lactobacillus acidophilus* DSM 4149.

Проведенные ранее многочисленные исследования препарата Хилак форте убедительно показали его высокую эффективность в терапии ОКИ: купирование интоксикации, диспепсии, нормализацию стула, восстановление микрофлоры желудочно-кишечного тракта, уменьшение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки [8, 9]. Однако вопросы тактики терапии ОКИ с использованием пробиотиков метаболитного типа остаются дискуссионными.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность препарата Хилак форте в терапии острых кишечных инфекций у детей, в том числе у пациентов с отягощенным по аллергической патологии фоном.

## Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находилось 175 детей в возрасте от 1 месяца до 7 лет, больных ОКИ и госпитализированных в профильный стационар (Детская инфекционная больница № 5 г. Москвы) в 2009–2011 гг. Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз ОКИ,

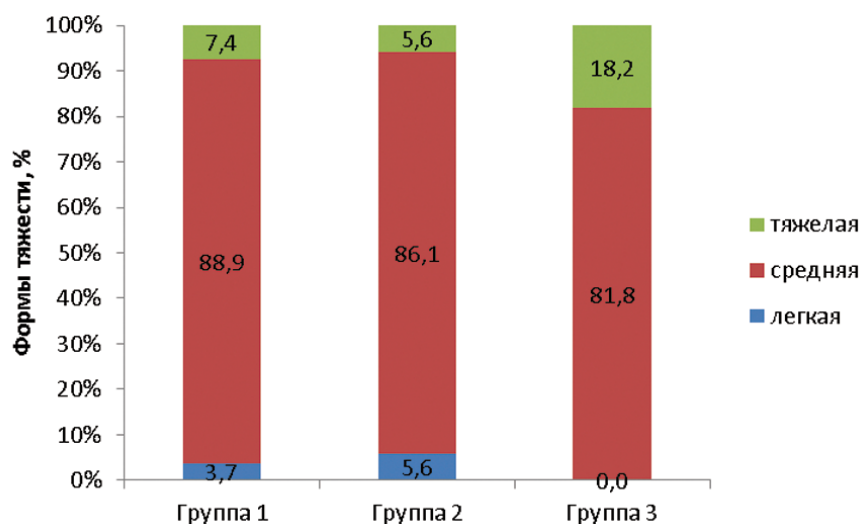


Рис. 1. Формы тяжести ОКИ в основных группах сравнения

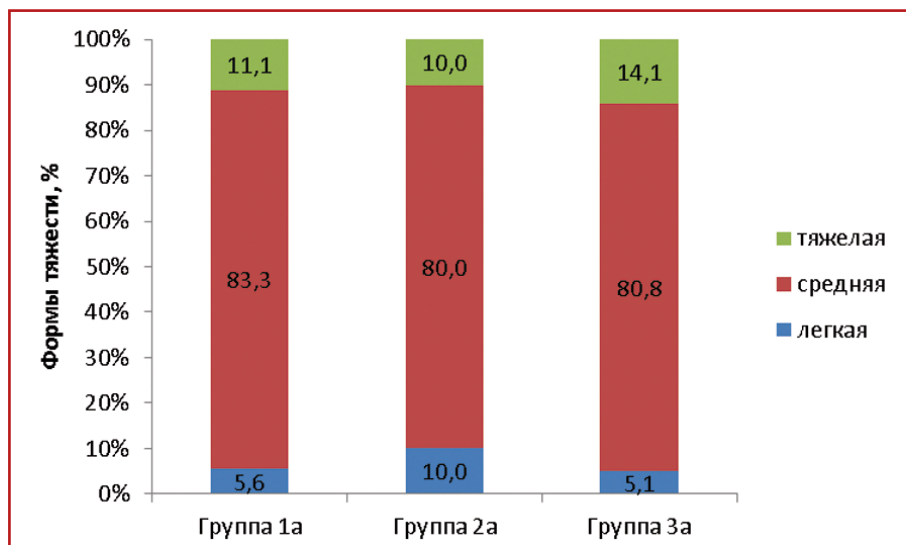


Рис. 2. Формы тяжести ОКИ в группах сравнения у пациентов с аллергической патологией

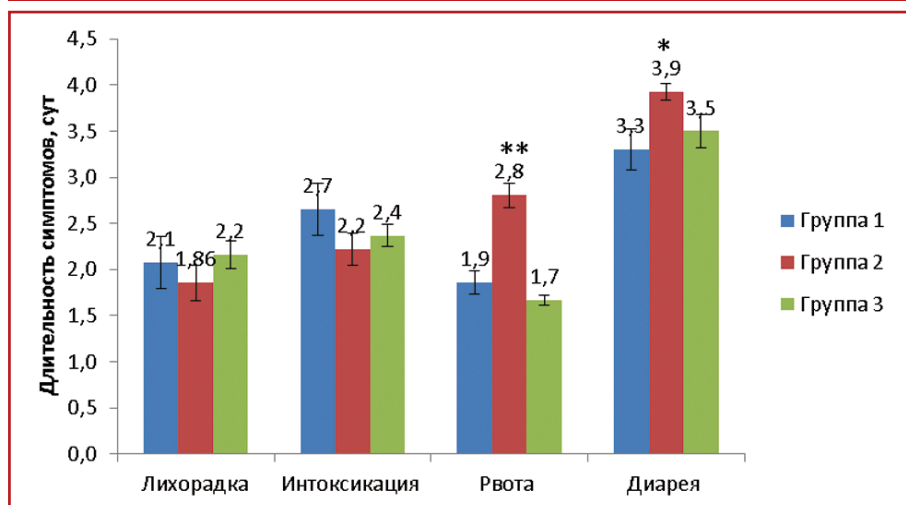


Рис. 3. Длительность основных симптомов ОКИ в основных группах сравнения (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

ранние сроки поступления в стационар (в первые 72 часа от начала заболевания), а также подписание родителями добровольного информированного согласия.

Пациенты с отягощенным преморбидным фоном по соматическим заболеваниям центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, мочевыводящей и других систем, а также ВИЧ-инфекцией, туберкулезом в исследовании не участвовали.

Выборка пациентов осуществлялась методом сплошного скрининга среди пациентов, госпитализированных в стационар, имевших характерные проявления ОКИ (лихорадка  $\geq 37,5^\circ\text{C}$ , частый, жидкий стул, рвота, боли в животе, урчание по ходу кишечника и т.п.).

Рандомизация всех пациентов осуществлялась случайным образом. Все дети были разделены на 6 групп (табл. 1).

В группах 2а и 3а основными аллергическими заболеваниями были атопический дерматит ( $86,7 \pm 3,4\%$  и  $85,7 \pm 3,5\%$  соответственно), а также бронхиальная астма ( $13,3 \pm 3,4\%$  и  $14,3 \pm 3,5\%$  соответственно).

Группы были сопоставимы между собой по всем основным характеристикам: по полу (соотношение мальчики/девочки в группе 1 16/11 человек, в группе 2 — 21/15 детей, в группе 3 — 20/24 больных, в группе 1а — 10/8, в группе 2а — 9/6, в группе 3а — 19/16 пациентов, возрасту пациентов ( $2,6 \pm 0,5$ ;  $2,9 \pm 0,3$ ;  $2,2 \pm 0,3$ ;  $2,6 \pm 0,5$ ;  $2,4 \pm 0,3$ ;  $2,7 \pm 0,2$  суток соответственно), а также проводимой комплексной терапии (энтеросорбенты, растворы для пероральной регидратации, по показаниям парентеральная регидратация, антибактериальные

препараты и симптоматические средства).

Также группы были сопоставимы между собой по формам тяжести основного заболевания (рис. 1 и 2).

Все пациенты сравниваемых групп находились под ежедневным врачебным наблюдением. Критериями эффективности были средние длительности симптомов основного заболевания в сутках (лихорадка, интоксикация, рвота, диарея), частота развития патологии сердечно-сосудистой системы (инфекционная кардиомиопатия), аллергических реакций, патологии мочевыводящей системы, ЛОР-органов, органов гепатобилиарной системы (стаж желчи в желчном пузыре, реактивные изменения стенки желчного пузыря по данным УЗИ) и поджелудочной железы (реактивные изменения паренхимы, реактивные панкреатиты по данным УЗИ), а также расчет индекса аллергизации на основании данных гемограммы [9].

Математическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel, которая включала в себя определение процентного выражения ряда данных (%), средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего арифметического (m), медианы выборки, разброса выборки (максимальное и минимальное значения). Достоверность разности между показателями проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , высокодостоверными — при  $p < 0,01$ , недостоверными при  $p > 0,05$ .

## Результаты исследования

Среди основных симптомов острой кишечной инфекции во всех группах сравнения при манифестации болезни наиболее часто отмечали повышение температуры тела, наличие симптомов интоксикации, рвоты и жидкого стула.

Длительность лихорадочной реакции и интоксикационного синдрома в основных группах сравнения (рис. 3) и группах сравнения у пациентов с отягощенным преморбидным фоном по аллергической патологии (рис. 4) достоверно не отличалась.

Однако скорость купирования таких симптомов, как рвота и диарея, была достоверно меньше у пациентов, в терапии которых пробиотики (метаболический пробиотик Хилак форте и живые штаммы) не использовались (группа 2). При этом достоверных различий по длительности данных клинических

симптомов между группами 1 и 3, т. е. получавших пробиотики разных классов, получено не было.

Как видно из рис. 4, аналогичные данные были получены по срокам купирования диареи у пациентов с аллергической патологией. В группе 3а (дети с аллергической патологией, в терапии которых Хилак форте не использовался) зарегистрировано достоверно более длительное сохранение диарейного синдрома. Следует отметить, что достоверных различий по длительности рвоты у пациентов с аллергическими заболеваниями, как получавших, так и не получавших Хилак форте, получено не было. Однако сроки купирования данного симптома у пациентов без аллергических заболеваний были более продолжительными (рис. 4).

Экзикоз является одним из ведущих патогенетических синдромов, развивающихся при ОКИ у детей, и может представлять серьезную угрозу для них. Достоверных различий по частоте и степени выраженности экзикоза между основными группами получено не было (табл. 2).

Однако у пациентов с аллергической патологией, у которых дегидратация развивалась достоверно чаще, чем у пациентов без аллергии ( $p < 0,05$ ), были получены достоверные различия по частоте развития выраженного экзикоза в зависимости от типа терапии (рис. 5). Так, в группе 3а у пациентов, в терапии которых не использовался метаболитный пробиотик Хилак форте, доля больных, у которых развился экзикоз 2-й степени, была достоверно больше. Данный факт наглядно свидетельствует о более благоприятном течении заболевания и снижении риска развития таких тяжелых проявлений ОКИ, как развитие обезвоживания, у пациентов с отягощенным по аллергической патологии фоном при использовании в составе комплексной терапии пробиотиков, в данном случае — метаболитного пробиотика Хилак форте.

Сравнительная оценка частоты развития патологии сердечно-сосудистой системы (инфекционная кардиомиопатия), патологии мочевыводящей системы, ЛОР-органов, органов гепатобилиарной системы (стаж желчи в желчном пузыре, реактивные изменения стенки желчного пузыря по данным УЗИ) и поджелудочной железы (реактивные изменения паренхимы, реактивные панкреатиты по данным УЗИ) досто-

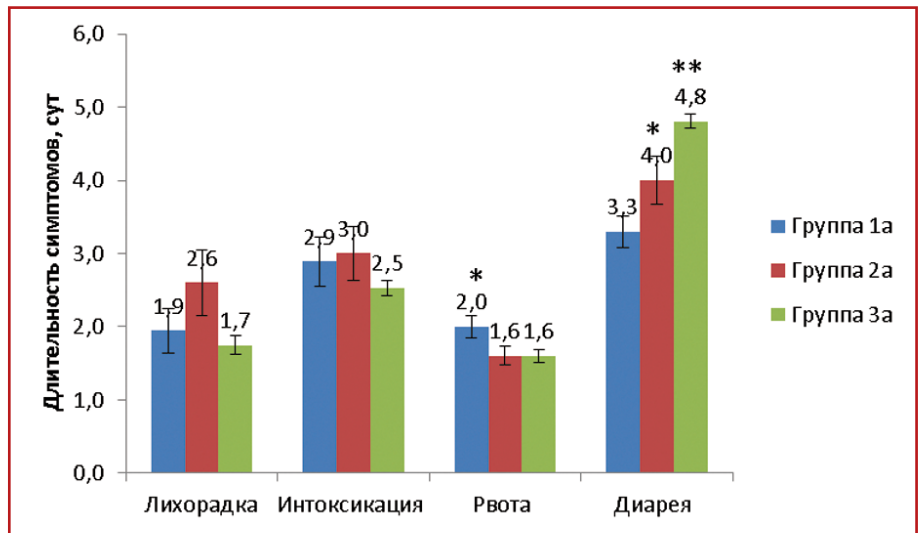


Рис. 4. Длительность основных симптомов ОКИ в группах сравнения у пациентов с аллергической патологией (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

Таблица 2  
Частота развития экзикоза различной степени тяжести у пациентов основных групп

| Группы пациентов          | Экзикоз 1-й степени |            | Экзикоз 2-й степени |            |
|---------------------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
|                           | %                   | ± %        | %                   | ± %        |
| 1                         | 14,8                | 6,8        | 22,2                | 8,0        |
| 2                         | 13,9                | 5,8        | 19,4                | 6,6        |
| 3                         | 9,1                 | 4,3        | 13,6                | 5,2        |
| Достоверность различий, t |                     |            |                     |            |
| 1 и 2                     | 0,1                 | $p > 0,05$ | 0,3                 | $p > 0,05$ |
| 1 и 3                     | 0,7                 | $p > 0,05$ | 0,9                 | $p > 0,05$ |
| 2 и 3                     | 0,7                 | $p > 0,05$ | 0,7                 | $p > 0,05$ |

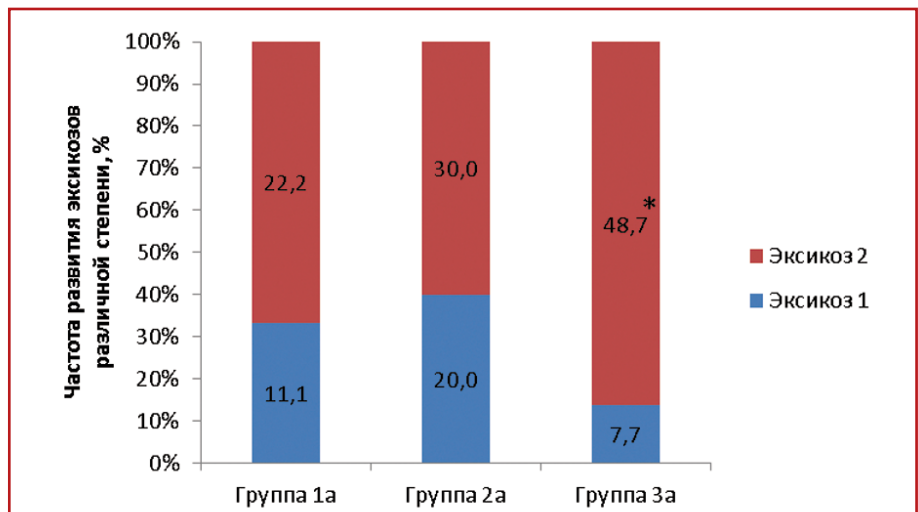


Рис. 5. Частота развития экзикоза различной степени в группах сравнения у пациентов с аллергической патологией (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

верных различий в основных группах 1–3 не выявила (табл. 3).

Однако частота развития аллергических реакций, как обострения имеющихся заболеваний, так и появления соответствующей реакции в ходе лечения (аллергическая сыпь), была досто-

верно выше у тех пациентов, в терапии которых Хилак форте и другие пробиотики не использовались ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные данные были получены в группах сравнения у пациентов с аллергическими заболеваниями, при этом у детей с отягощенным преморбидным



фоном по аллергии и в комплексную терапию которых был включен препарат Хилак форте, в ходе исследования не было зафиксировано обострений основной аллергической патологии и/или появления реакций данного характера на проводимую терапию (табл. 4).

Данные преимущества пробиотика метаболитного типа Хилак форте в снижении вероятности развития аллергических реакций были подтверждены расчетом индекса аллергизации [9]. Как видно из рис. 6, данный показатель в периоде рекон-

валесценции был достоверно выше у пациентов с аллергической патологией, в терапии которых Хилак форте не использовался. При этом данный показатель в этой группе по сравнению с референсными значениями был выше в 2,2 раза.

Сравнение частоты развития патологии органов гепатобилиарной системы поджелудочной железы показало достоверно более высокий уровень данных изменений у пациентов с аллергической патологией (различия между группами 1а и 3а достоверны, между 1а и 2а имеется тенденция) (табл. 4).

Частота развития осложнений со стороны ЛОР-органов (острый средний отит, острый тонзиллит) имела тенденцию ( $0,1 > p > 0,05$ ) к большей частоте в группе пациентов с аллергической патологией, которым Хилак форте не назначался, по сравнению с теми, в терапии которых данный препарат использовался.

Сравнительная оценка частоты развития патологии сердечно-сосудистой системы (инфекционная

Таблица 3

## Частота развития осложнений в основных группах сравнения, в %

| Группы пациентов          | Патология ССС |            | Патология поджелудочной железы |            | Патология желчевыводящих путей |            | ИМВП |            | Аллергическая сыпь |            | Патология ЛОР-органов |            |
|---------------------------|---------------|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|------|------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                           | %             | ± %        | %                              | ± %        | %                              | ± %        | %    | ± %        | %                  | ± %        | %                     | ± %        |
| 1                         | 22,2          | 8          | 3,7                            | 1,8        | 3,7                            | 1,8        | 18,5 | 7,5        | 3,7                | 1,8        | 7,4                   | 2,6        |
| 2                         | 16,6          | 6,2        | 5,5                            | 2,3        | 2,7                            | 1,6        | 19,4 | 6,6        | 11,1               | 3,1        | 8,3                   | 4,6        |
| 3                         | 18,2          | 5,8        | 4,5                            | 1,6        | 4,5                            | 1,6        | 13,6 | 5,2        | 4,5                | 1,6        | 4,5                   | 1,6        |
| Достоверность различий, t |               |            |                                |            |                                |            |      |            |                    |            |                       |            |
| 1 и 2                     | 0,6           | $p > 0,05$ | -0,6                           | $p > 0,05$ | 0,4                            | $p > 0,05$ | -0,1 | $p > 0,05$ | -2,0               | $p < 0,05$ | -0,2                  | $p > 0,05$ |
| 1 и 3                     | 0,4           | $p > 0,05$ | -0,3                           | $p > 0,05$ | -0,3                           | $p > 0,05$ | 0,5  | $p > 0,05$ | -0,3               | $p > 0,05$ | 0,9                   | $p > 0,05$ |
| 2 и 3                     | -0,2          | $p > 0,05$ | 0,4                            | $p > 0,05$ | -0,8                           | $p > 0,05$ | 0,7  | $p > 0,05$ | -2,0               | $p < 0,05$ | 0,8                   | $p > 0,05$ |

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; ИМВП — инфекции мочевыводящих путей.

Таблица 4

## Частота развития осложнений в группах сравнения у пациентов с аллергической патологией, в %

| Группы пациентов          | Патология ССС |            | Патология поджелудочной железы |                         | Патология желчевыводящих путей |                         | ИМВП |            | Аллергическая сыпь |            | Патология ЛОР-органов |            |
|---------------------------|---------------|------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|------|------------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
|                           | %             | ± %        | %                              | ± %                     | %                              | ± %                     | %    | ± %        | %                  | ± %        | %                     | ± %        |
| 1а                        | 16,6          | 8,7        | 0                              | 0                       | 0                              | 0                       | 16,6 | 8,7        | 5,5                | 5,3        | 11,1                  | 7,4        |
| 2а                        | 16,6          | 8,7        | 11,1                           | 7,4                     | 11,1                           | 7,4                     | 16,6 | 8,7        | 0                  | 0          | 0                     | 0          |
| 3а                        | 28,2          | 5,1        | 11,1                           | 3,5                     | 5,1                            | 2,3                     | 15,4 | 4,1        | 11,5               | 3,6        | 3,8                   | 2,2        |
| Достоверность различий, t |               |            |                                |                         |                                |                         |      |            |                    |            |                       |            |
| 1а–2а                     | 0,0           | $p > 0,05$ | -1,5                           | $p < 0,1$<br>$p > 0,05$ | -1,5                           | $p < 0,1$<br>$p > 0,05$ | 0,0  | $p > 0,05$ | 1,0                | $p > 0,05$ | 1,4                   | $p > 0,05$ |
| 1а–3а                     | -1,2          | $p > 0,05$ | -3,2                           | $p < 0,01$              | -2,2                           | $p < 0,05$              | 0,1  | $p > 0,05$ | -0,9               | $p > 0,05$ | 0,9                   | $p > 0,05$ |
| 2а–3а                     | -1,2          | $p > 0,05$ | 0,0                            | $p > 0,05$              | 0,8                            | $p > 0,05$              | 0,1  | $p > 0,05$ | -3,2               | $p < 0,01$ | -1,7                  | $p < 0,1$  |

Примечание.  $p > 0,05$ .

# С Хилаком форте кишечнику комфортно!



**500**

восстанавливает весь спектр собственных бактерий<sup>1</sup>



устойчив к антибиотикам<sup>1</sup>



устраняет дисбактериоз и его симптомы<sup>2</sup>



легко давать ребенку, добавляя в воду или сок<sup>2</sup>



производится в Германии



<sup>1</sup> Щербаков П. Л. РМЖ. Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003, Том 11. – №3. 2003 г. С. 103–112.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте.

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, бизнес-центр «Конкорд».

Тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36. E-mail: [info@teva.ru](mailto:info@teva.ru), [www.teva.ru](http://www.teva.ru)

Хилак форте

Регулятор равновесия кишечной микрофлоры

Является лекарством. Имеются противопоказания.

<sup>3</sup> По объему продаж в денежном измерении в РФ, данные IMS Health за 2013 г. Метаболические пробиотики – пробиотики на основе компонентов микробной клетки и/или метаболитов.

кардиомиопатия), патологии моче-выводящей системы достоверных различий в группах 1а–3а не выявила (табл. 4).

Оценка безопасности (не было выявлено нежелательных явлений, изменений показателей жизнедеятельности, уровень развития аллергических реакций не превышал популяционный и проч.) показала высокий профиль безопасности использования исследуемого препарата Хилак форте.

Таким образом, проведенное нами исследование наглядно продемонстрировало, что использование в составе комплексной терапии пробиотика метаболитного типа Хилак форте позволяет купировать в более ранние сроки основные симптомы острых кишечных инфекций у детей (рвота, диарея), снижает риск развития таких тяжелых проявлений ОКИ, как эксикоз, у пациентов с отягощенным по аллергической патологии фоном и снижает риск развития аллергических реакций не только в общей популяции, но и избирательно у пациентов с хронической аллергической патологией. Полученные данные позволяют говорить о целесообразности использования метаболитического пробиотика

Хилак форте в комплексной терапии ОКИ у детей.

Рекомендуемой схемой терапии пробиотиком метаболитного типа Хилак форте является назначение его до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (за исключением молока), 3 раза в сутки в дозах для взрослых по 40–60 капель на 1 прием, детям — по 20–40 капель, детям первого года жизни — по 15–30 капель. ■

#### Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2014 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Режим доступа: [http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=2938](http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938) (дата обращения: 10.05.2015).
2. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD003048.
3. Kligler B., Cohrsen A. Probiotics // Am Fam Physician. 2008, Nov 1; 78 (9): 1073–1078.
4. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014, Apr; 58 (4): 531–539.

5. Lund B., Edlund C. Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the *vanA* gene cluster // Clin Infect Dis. 2001; 32: 1384–1385.
6. Cummings J. H., Macfarlane G. T., Englyst H. N. Prebiotics digestion and fermentation // Am. J. Clin. Nutr. 2001, 73 (suppl.): 415–420.
7. Szajewska H., Ruszczynski M., Kolaczek S. Meta-analysis shows limited for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children // Acta Paediatr. 2014; 103: 249–255.
8. Грачева Н. М., Леонтьева Н. И., Щербаков И. Т., Партин О. С. Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза // Consilium medicum. 2004. № 1. С. 31–34.
9. Мазанкова Л. Н., Кондракова О. А., Затеваев А. М., Ильина Н. О. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2006. № 1. С. 32–38.
10. Иванов Д. О., Шабалов Н. П., Шабалова Н. Н., Курзина Е. А., Костючек Н. Н. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо- и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса. Медицинская библиотека сервера MedLinks.ru. Раздел: Педиатрия и неонатология. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22330> (дата обращения: 10.05.2015).

# ОДИН НОМЕР бесплатно











# Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков: этиопатогенез, клиника, лечение

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

А. А. Накула

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

**Резюме.** В обзоре представлены современные взгляды на этиологию, патофизиологию развития сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, критерии диагностики и особенности инсулинотерапии. Освещены основные признаки диабетического кетоацидоза и его лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, кетоацидоз, лечение, дети.

**Abstract.** The review presents modern views on the etiology, pathophysiology of type 1 diabetes in children and adolescents, diagnostic criteria and features of insulin. It highlights the key features of diabetic ketoacidosis and treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus type 1, ketoacidosis, treatment, children.

**С**ахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции или действием инсулина либо сочетанием этих нарушений.

Впервые СД описан в древней Индии более 2 тыс. лет назад. В настоящее время в мире насчитывается более 230 млн больных СД, в России — 2076 000. В действительности распространенность СД выше, т. к. не учитывают его латентные формы, т. е. наблюдается «неинфекционная пандемия» СД.

## Классификация СД

Согласно современной классификации выделяют [1]:

1. Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа), который чаще встречается в детском и юношеском возрасте. Выделяют две формы этого заболевания: а) аутоиммунный СД 1-го типа (характеризуется иммунной деструкцией  $\beta$ -клеток — инсулит); б) идиопатический СД 1-го типа, также протекающий с деструкцией  $\beta$ -клеток, но без признаков аутоиммунного процесса.
2. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), характеризующийся относительной инсулиновой недостаточностью с нарушением как секреции, так и действия инсулина (инсулинорезистентность).
3. Специфические типы сахарного диабета.
4. Гестационный сахарный диабет.

Самые распространенные типы сахарного диабета это СД 1-го и СД 2-го типа. Длительное время считалось, что в детском возрасте свойственен СД 1-го типа. Однако исследования последнего десятилетия поколебали это утверждение. Все чаще стал диагностироваться у детей СД 2-го типа, который преобладает у взрослых людей после 40 лет. В некоторых странах СД 2-го типа у детей встречается чаще, чем СД 1-го типа, что связано с генетическими особенностями популяции и увеличивающейся распространенностью ожирения.

## Эпидемиология СД

Созданные национальные и региональные регистры СД 1-го типа у детей и подростков выявили широкую вариабель-

ность заболеваемости и распространенности в зависимости от популяции и географической широты в разных странах мира (от 7 до 40 случаев на 100 тыс. детского населения в год). За последние два десятилетия заболеваемость СД 1-го типа среди детей неуклонно увеличивается. Четверть больных приходится на возраст до четырех лет жизни. На начало 2010 г. в мире зарегистрировано 479,6 тысяч детей с СД 1-го типа. Число впервые выявленных 75 800. Ежегодный прирост 3%.

По данным Государственного регистра на 01.01.2011 г. в РФ зарегистрировано 17 519 детей с СД 1-го типа, из них 2911 новых случаев. Средний показатель заболеваемости детей по РФ 11,2 на 100 тыс. детского населения [1]. Заболевание проявляется в любом возрасте (существует врожденный диабет), но наиболее часто дети заболевают в периоды интенсивного роста (4–6 лет, 8–12 лет, пубертатный период). Дети грудного возраста поражаются в 0,5% случаев СД.

В отличие от стран с высоким уровнем заболеваемости, в которых максимальный прирост ее приходится на младший возраст, в московской популяции нарастание заболеваемости наблюдается за счет подростков.

## Этиология и патогенез СД 1-го типа

СД 1-го типа — аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции  $\beta$ -клеток, с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Для СД 1-го типа характерна склонность к развитию кетоацидоза.

Предрасположенность к аутоиммунному СД 1-го типа определяется взаимодействием множества генов, при этом имеет значение взаимное влияние не только различных генетических систем, но и взаимодействие предрасполагающих и защитных гаплотипов.

Период от начала аутоиммунного процесса до развития СД 1-го типа может занимать от нескольких месяцев до 10 лет.

В запуске процессов разрушения островковых клеток могут принимать участие вирусные инфекции (коксаки В, краснуха и др.), химические вещества (аллоксан, нитраты и др.).

Аутоиммунное разрушение  $\beta$ -клеток сложный, многоэтапный процесс, в ходе которого активируется как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета. Главную роль в развитии инсулита играют цитотоксические ( $\text{CD}^{8+}$ ) Т-лимфоциты [2].

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

По современным представлениям иммунной дисрегуляции принадлежит значительная роль в возникновении заболевания от начала до клинической манифестации диабета.

К маркерам аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток относят:

- 1) островково-клеточные цитоплазматические аутоантитела (ICA);
- 2) антиинсулиновые антитела (IAA);
- 3) антитела к протеину островковых клеток с молекулярной массой 64 тыс. кД (они состоят из трех молекул):
  - глутаматдекарбоксилазы (GAD);
  - тирозин фосфатазы (IA-2L);
  - тирозин фосфатазы (IA-2B). Частота встречаемости различных аутоантител в дебюте СД 1-го типа: ICA — 70–90%, IAA — 43–69%, GAD — 52–77%, IA-L — 55–75%.

В позднем доклиническом периоде популяция  $\beta$ -клеток уменьшается на 50–70% по сравнению с нормой, а оставшиеся — еще поддерживают базальный уровень инсулина, но секреторная их активность снижена.

Клинические признаки диабета появляются, когда оставшееся количество  $\beta$ -клеток неспособно компенсировать повышенные потребности в инсулине.

Инсулин — гормон, регулирующий все виды обмена веществ. Он обеспечивает энергетические и пластические процессы в организме. Основные органы-мишени инсулина — печень, мышечная и жировая ткань. В них инсулин оказывает анаболическое и катаболическое действие.

#### **Влияние инсулина на углеводный обмен**

1. Инсулин обеспечивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы путем соединения со специфическими рецепторами.
2. Активирует внутриклеточные энзимные системы, обеспечивающие метаболизм глюкозы.
3. Инсулин стимулирует гликогенсинтетазную систему, обеспечивающую синтез гликогена из глюкозы в печени.
4. Подавляет гликогенолиз (расщепления гликогена в глюкозу).
5. Подавляет глюконеогенез (синтез глюкозы из белков и жиров).
6. Снижает концентрацию глюкозы в крови.

#### **Влияние инсулина на жировой обмен**

1. Инсулин стимулирует липогенез.
2. Оказывает антилиполитический эффект (внутри липоцитов тормозит аденилатциклазу, снижает цАМФ липоцитов, необходимого для процессов липолиза).

Недостаток инсулина вызывает усиление липолиза (расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот (СЖК) в адипоцитах). Повышение количества СЖК является причиной жировой инфильтрации печени и увеличения ее размеров. Усиливается распад СЖК с образованием кетонных тел.

#### **Влияние инсулина на белковый обмен**

Инсулин способствует синтезу белка в мышечной ткани. Недостаточность инсулина вызывает распад (катаболизм) мышечной ткани, накопление азотсодержащих продуктов (аминокислот) и стимулирует в печени глюконеогенез [3].

Дефицит инсулина увеличивает выброс контринсулярных гормонов, активацию гликогенолиза, глюконеогенеза. Все это ведет к гипергликемии, повышению осмолярности крови, обезвоживанию тканей, глюкозурии.

Стадия иммунологической дисрегуляции может длиться месяцы и годы, при этом могут выявляться антитела, являющиеся маркерами аутоиммунной к  $\beta$ -клеткам (ICA, IAA, GAD, IA-L) и генетические маркеры СД 1-го типа (предрасполагающих и протекторных гаплотипов HLA, которые по относительному риску могут отличаться у различных этнических групп).

### **Латентный сахарный диабет**

В этой стадии болезни нет клинических симптомов. Содержание глюкозы в крови натощак периодически может находиться от 5,6 до 6,9 ммоль/л, а в течение суток остается в пределах нормы, в моче глюкозы нет. Тогда ставится диагноз «нарушение глюкозы натощак (НГН)».

Если при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) (используется глюкоза в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г) уровень глюкозы в крови составляет  $> 7,8$ , но  $< 11,1$  ммоль/л, то ставится диагноз «нарушение толерантности к глюкозе».

У некоторых детей перед выявлением СД появляются спонтанные гипогликемии после физической нагрузки или натощак. Помимо повышенной потребности в сладком в начале заболевания может быть общая слабость, бледность, потливость. Вероятно, они связаны с дисфункцией  $\beta$ -клеток, что приводит к выбросу неадекватного количества инсулина, сопровождающегося симптомами гипогликемии.

Нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак являются промежуточными стадиями между расстройством углеводного обмена и сахарным диабетом.

### **Манифестный сахарный диабет**

Фазы течения СД 1-го типа:

- 1) декомпенсация без кетоацидоза;
- 2) декомпенсация с кетоацидозом;
- 3) диабетическая кетоацидотическая кома:
  - I степени — сомнолентность;
  - II степени — сопор;
  - III степени — собственно кома (потеря сознания).

#### **Фаза декомпенсации без кетоза**

У детей СД 1-го типа часто развивается остро. Но этому предшествуют такие симптомы, как полидипсия (жажда), полиурия, поллакиурия, полифагия, похудание. Полиурия — первый манифестный симптом глюкозурии. Полиурия развивается в результате осмотического диуреза, обусловленного высокой концентрацией глюкозы в моче (выше почечного порога 9 ммоль/л). Количество мочи за сутки редко превышает 3 литра. Ночной энурез и наличие «сладких» пятен на полу у маленьких детей часто привлекает родителей.

Полидипсия связана с гиперосмолярностью плазмы и полиурией. Постоянная жажда днем и ночью носит компенсаторный характер.

Полифагия (повышенный аппетит) обусловлена нарушением утилизации глюкозы клетками — последние голодают.

Похудание — симптом, характерный для СД 1-го типа, он так и называется — сахарный диабет «худых». Резкая потеря массы больного связана с неусвоением глюкозы клетками, усилением процессов липолиза и протеолиза в условиях дефицита инсулина, а также в связи с обезвоживанием организма.

Ранними признаками сахарного диабета могут быть кожный зуд в области наружных гениталий (у девочек — вульвит, у мальчиков — баланит).

В разгар заболевания кожа сухая, шелушится, тургор снижен. Печень часто увеличена в размере (жировая инфильтрация). Кислотно-основной состав (КОС) или pH крови 7,35–7,45 (норма), кетонные тела в моче отсутствуют.

#### **Фаза декомпенсации с кетоацидозом**

Диабетический кетоацидоз развивается в результате поздней диагностики либо неправильного лечения уже диагностированного заболевания. Клиническими признаками этого состояния являются диабетический румянец на лице, усиливающаяся жажда, полиурия, похудание, снижение аппетита,

тошнота, рвота, запах ацетона изо рта, боли в животе, появление головной боли. Важными лабораторными признаками этой фазы являются ацидоз и кетонурия.

#### Диабетическая кома

Наиболее тяжелое проявление кетоацидоза это развитие диабетической кетоацидотической комы. Из практических соображений последнюю подразделяют на кому I—III степени (I—II степень — прекоматозное состояние, III степень — собственно кома).

Для комы первой степени характерна сонливость, а также мышечная адинамия, выраженная жажда, тошнота, изредка рвота, рефлексы умеренно снижены, тахикардия, pH крови 7,25—7,15.

Для комы второй степени типичен сопор (спячка). Больного можно разбудить, он отвечает на простые вопросы и тут же засыпает. Дыхание шумное, глубокое, кетоацидотическое (Куссмауля), запах ацетона в выдыхаемом воздухе ощущается на расстоянии. Адинамия резко выражена, рефлексы угнетены. Тоны сердца приглушены, артериальное давление низкое, pH крови 7,15—7,0.

При коме III степени сознание отсутствует. Резкое обезвоживание, слезистые рта яркие сухие, язык обложен густым коричневым налетом, рвота цвета кофейной гущи. Кожа сухая с сероватым оттенком, шелушится, собирается в складки. Пульс нитевидный, тоны сердца глухие. Из-за резко выраженной дегидратации развивается олигоанурия, pH крови менее 7,0. При молочнокислом варианте диабетической комы могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердца, мышцах, в животе. Отмечается быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15—17 ммоль/л).

При сочетании кетоацидотической комы с гиперосмолярностью характерны резкая дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексы, судороги, гипергликемия выше 30 ммоль/л. Возможно повышение натрия и мочевины в крови, кетоз и ацидоз [4].

#### Лабораторная диагностика

Главный лабораторный признак СД — гипергликемия. В норме содержание глюкозы в капиллярной крови натошак:

- у новорожденных 1,6—4,0 ммоль/л;
- у грудных детей 2,8—4,4 ммоль/л;
- у детей раннего и школьного возраста 3,3—5,0 ммоль/л.

#### Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

1. Симптомы СД в сочетании со случайным выявлением концентрации глюкозы  $> 11,1$  ммоль/л.
2. Уровень глюкозы в плазме крови натошак  $> 7,0$  ммоль/л.
3. Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки  $> 11,1$  ммоль/л [5].

У здорового человека глюкоза в моче отсутствует. Глюкозурия возникает при содержании глюкозы выше 8,88 ммоль/л.

Кетоновые тела (ацетоацетат,  $\beta$ -оксипутират и ацетон) образуются в печени из свободных жирных кислот. Увеличение их наблюдается при дефиците инсулина. Существуют тест-полоски для определения ацетоацетата в моче и уровня  $\beta$ -оксипутирата в крови ( $> 0,5$  ммоль/л). В фазе декомпенсации СД 1-го типа без кетоацидоза отсутствуют ацетоновые тела и ацидоз.

Гликированный гемоглобин. В крови глюкоза необратимо связывается с молекулой гемоглобина с образованием гликированного гемоглобина (общего HbA<sub>1c</sub> или его фракции «С» HbA<sub>1c</sub>), т.е. отражает состояние углеводного обмена за 3 месяца. Уровень HbA<sub>1c</sub> — 5—7,8% в норме, уровень минорной фракции (HbA<sub>1c</sub>) — 4—6%. При гипергликемии показатели гликированного гемоглобина высокие.

Иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита: аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток (ICA, IAA, GAD, IA-L) могут быть повышены. Содержание С-пептида в сыворотке крови низкое.

#### Дифференциальная диагностика

До настоящего времени диагностика СД 1-го типа остается актуальной. Более чем у 80% детей сахарный диабет диагностируется в состоянии кетоацидоза. В зависимости от преобладания тех или иных клинических симптомов приходится дифференцировать с:

- 1) хирургической патологией (острый аппендицит, «острый живот»);
- 2) инфекционными заболеваниями (грипп, пневмония, менингит);
- 3) заболеваниями желудочно-кишечного тракта (пищевая токсикоинфекция, гастроэнтерит и др.);
- 4) заболеваниями почек (пиелонефрит);
- 5) заболеваниями нервной системы (опухоль головного мозга, вегетососудистая дистония);
- 6) несладким диабетом.

При постепенном и медленном развитии заболевания дифференциальный диагноз проводится между СД 1-го типа, СД 2-го типа и диабетом взрослого типа у молодых (MODY).

#### Лечение сахарного диабета 1-го типа

СД 1-го типа развивается в результате абсолютной инсулиновой недостаточности. Всем больным с манифестной формой СД 1-го типа проводится заместительная инсулинотерапия.

У здорового человека секреция инсулина постоянно происходит независимо от приема пищи (базальная). Но в ответ на прием пищи его секреция усиливается (болюсная) в ответ на посталиментарную гипергликемию. Инсулин секретируется  $\beta$ -клетками в портальную систему. 50% его потребляется в печени для превращения глюкозы в гликоген, оставшиеся 50% разносятся по большому кругу кровообращения к органам.

У больных СД 1-го типа экзогенный инсулин вводится подкожно, и он медленно поступает в общий кровоток (не в печень, как у здоровых), где концентрация его длительное время остается высокой. В результате посталиментарная гликемия у них более высокая, а в поздние часы имеется склонность к гипогликемиям.

С другой стороны, гликоген у больных СД в первую очередь депонируется в мышцах, а запасы в печени его снижаются. Мышечный гликоген не участвует в поддержании нормогликемии.

У детей применяются человеческие инсулины, полученные биосинтетическим (генно-инженерным) методом с помощью рекомбинантной ДНК-технологии.

Доза инсулина зависит от возраста и стажа диабета. В первые 2 года потребность в инсулине составляет 0,5—0,6 ЕД/кг массы тела в сутки. Наибольшее распространение в настоящее время получила интенсифицированная (болюсно-базисная) схема введения инсулина [6].

Начинают инсулинотерапию с введения инсулина ультракороткого или короткого действия (табл. 1). Первая доза у детей первых лет жизни 0,5—1 ЕД, у школьников 2—4 ЕД, у подростков 4—6 ЕД. Дальнейшая коррекция дозы инсулина проводится в зависимости от уровня глюкозы в крови. При нормализации метаболических показателей больного переводят на болюсно-базисную схему, комбинируя инсулины короткого и длительного действия.

Инсулины выпускаются во флаконах и картриджах. Наибольшее распространение получили инсулиновые шприц-ручки.

Таблица 1

## Препараты инсулинов

| Виды инсулинов                                                  | Начало действия, час | Пик действия, час | Длительность действия, час |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|
| Ультракороткого действия<br>Хумалог,<br>НовоРapid,<br>Апидра    | 0,15–0,35            | 1–3               | 3–5                        |
| Короткого действия (простой)<br>Актрапид НМ,<br>Хумулин Регулар | 0,5–1                | 2–4               | 5–8                        |
| Средней длительности<br>Протофан НМ,<br>Хумулин НПХ,            | 2–4                  | 4–12              | 12–24                      |
| Аналоги базального инсулина<br>Лантус                           | 2–4                  | Нет               | 24                         |
| Левемир                                                         | 1–2                  | 6–12              | 20–24                      |

Для подбора оптимальной дозы инсулина широкое применение нашла система продолжительного глюкозного мониторинга (CGMS). Эта мобильная система, носимая на поясе пациента, фиксирует уровень глюкозы в крови каждые 5 минут на протяжении 3 суток. Эти данные подвергаются компьютерной обработке и представлены в виде таблиц и графика, на которых отмечены колебания гликемии.

Инсулиновые помпы. Это мобильное электронное устройство, носимое на поясе. Управляемая компьютером (чипом) инсулиновая помпа содержит инсулин короткого действия и подается в двух режимах, болюсном и базисном [7].

**Диета**

Важным фактором компенсации СД является диета. Общие принципы питания такие же, как и здорового ребенка. Соотношение белков, жиров, углеводов, калорий должно соответствовать возрасту ребенка.

Некоторые особенности диеты у детей с СД:

1. Уменьшить, а у маленьких детей полностью исключить рафинированный сахар.
2. Приемы пищи рекомендуется фиксировать.
3. Режим питания должен состоять из завтрака, обеда, ужина и трех перекусов через 1,5–2 часа после основных приемов пищи.

Сахароповышающий эффект пищи в основном обусловлен количеством и качеством углеводов.

В соответствии с гликемическим индексом выделяют пищевые продукты, которые очень быстро повышают уровень сахара в крови (сладкие). Они используются для купирования гипогликемии.

- Продукты, быстро повышающие сахар крови (белый хлеб, сухари, каши, сахар, конфеты).
- Продукты, умеренно повышающие сахар крови (картофель, овощи, мясо, сыр, колбасы).
- Продукты, медленно повышающие сахар крови (богатые клетчаткой и жиром, такие как черный хлеб, рыба).
- Продукты, не повышающие сахар крови, — овощи [1].

**Физические нагрузки**

Физическая активность — важный фактор, регулирующий углеводный обмен. При физической нагрузке у здоровых людей происходит снижение секреции инсулина с одновременным повышением выработки контринсулярных гормонов. В печени усиливается продукция глюкозы из неуглеводных (глюконеогенез) соединений. Это служит важным источником ее при физической нагрузке и эквивалентно степени утилизации глюкозы мышцами.

Продукция глюкозы повышается по мере увеличения интенсивности физических упражнений. Уровень глюкозы остается стабильным.

При СД 1-го типа действие экзогенного инсулина не зависит от физической активности, а влияние контринсулярных гормонов недостаточно для коррекции уровня глюкозы. В связи с этим во время физической нагрузки или сразу после нее может наблюдаться гипогликемия. Почти все формы физической активности продолжительностью более 30 минут требуют корректировки диеты и/или дозы инсулина.

**Самоконтроль**

Цель самоконтроля — обучение больного диабетом и членов его семьи самостоятельно оказывать себе помощь. Он включает [8]:

- общие понятия о сахарном диабете;
- умение определять глюкозу глюкометром;
- правильно корректировать дозу инсулина;
- рассчитывать хлебные единицы;
- умение выводить из гипогликемического состояния;
- вести дневник самоконтроля.

**Социальная адаптация**

При выявлении сахарного диабета у ребенка родители часто пребывают в растерянности, так как болезнь влияет на образ жизни семьи. Возникают проблемы с постоянным лечением, питанием, гипогликемиями, сопутствующими заболеваниями. По мере роста у ребенка формируется свое отношение к болезни. В пубертатный период многочисленные физиологические и психосоциальные факторы усложняют контроль над уровнем глюкозы. Все это требует всесторонней психосоциальной помощи членов семьи, эндокринолога и психолога.

**Целевые уровни показателей углеводного обмена у больных СД 1-го типа (табл. 2)**

Натощак (предприанальный) сахар крови 5–8 ммоль/л.

Через 2 часа после приема пищи (постприанальный) 5–10 ммоль/л.

Гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) < 7,5%.

Исследование глюкозурии практически отошло на второй план, в связи с появлением глюкометров.

Важным показателем компенсации СД является отсутствие частых гипогликемий.

**Лечение диабетической кетоацидотической комы**

Лечение больного с диабетической комой проводится в реанимационном отделении. Основными лечебными мероприятиями являются инфузионная терапия и внутривенное введение инсулина.

В процессе лечения необходимо:

- 1) ликвидировать дегидратацию и гиповолемию;
- 2) сбалансировать рН крови;
- 3) нормализовать электролитный баланс крови;
- 4) снизить гипергликемию и удерживать на оптимальном уровне;
- 5) предупреждать развитие осложнений;
- 6) лечить сопутствующие заболевания.

Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды (физиологический раствор, раствор Рингера) с использованием глюкозосодержащих растворов. Для ликвидации дефицита калия используется раствор хлорида калия. Оптимальный уровень глюкозы крови в первые 1–2 суток составляет 12–15 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния.

Инсулинотерапия — важнейший компонент лечения диабетической комы. Применяется только внутривенное вве-

# Bebi®

## ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ



На правах рекламы



**ПРЕБИОТИКИ** – незаменимая помощь для развития иммунитета и комфортного пищеварения.

Адаптированная молочная смесь Bebi® 0-12 рекомендуется для смешанного и искусственного вскармливания и обеспечивает:

**ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОСТ** – молочная смесь содержит все необходимые питательные вещества, витамины, макро- и микроэлементы для здорового роста и гармоничного развития ребенка на первом году жизни.

**ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА** – молочная смесь содержит пребиотики – компоненты, необходимые для формирования нормальной микрофлоры кишечника, улучшения перистальтики, а также способствует всасыванию кальция, железа, цинка и магния.

**СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ** – пребиотики, содержащиеся в молочной смеси, играют важную роль в формировании естественных защитных сил организма и снижают риск инфекционных заболеваний.

# ЗАБОТА О ЖИВОТИКАХ

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Но, если кормление грудью становится невозможным или недостаточным, мы советуем вам проконсультироваться у вашего педиатра.

[www.bebi.ru](http://www.bebi.ru)



дение инсулина короткого и ультракороткого действия. Инсулин вводится внутривенно болюсно каждые 1–2 часа либо добавляется в инфузионную среду. Это составляет от 1–2 до 4–6 ЕД в час в зависимости от возраста ребенка и уровня сахара крови.

Кроме того, в инфузионные растворы добавляются: гепарин, кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота, панангин, препараты кальция, магния.

Завершают инфузионную терапию после стабилизации состояния больного, появления возможности принимать самостоятельно жидкость и пищу, стойкой нормализации рН крови, отсутствии осложнений, требующих продолжения ее [5, 6].

### Гипогликемия

Гипогликемия — наиболее частое осложнение СД 1-го типа. Встречается более чем у 90% пациентов. Гипогликемия развивается в результате несоответствия между дозой инсулина, потребляемой пищей и физической активностью.

Гипогликемическое состояние, которое предшествует гипогликемической коме, клинически проявляется острым чувством голода, тремором, бледностью кожных покровов, холодным потом, тахикардией, чувством тревоги, страхом, раздражительностью, неадекватным поведением, ночными кошмарами и др.

Если своевременно не устраняются симптомы гипогликемического состояния, то оно быстро может перерасти в гипогликемическую кому. У больного развивается тризм челюстей, спутанность сознания, а затем потеря сознания, судороги. Гипогликемическая кома на фоне кетоацидоза угрожает развитием отека и набухания мозга с летальным исходом.

Лечение гипогликемических состояний заключается в немедленном приеме внутрь быстросасывающихся углеводов — глюкозы, сахара, конфет, сока, печенья и др. При улучшении самочувствия принять сложные углеводы (фрукты, хлеб, молоко).

При гипогликемической коме: больному срочно ввести внутримышечно глюкагон 0,5–1,0 мг или внутривенно — раствор глюкозы 10–20% 20–40 мл, дексаметазон.

### Специфические осложнения СД 1-го типа

К ним относятся микроангиопатии. Сосудистые осложнения связывают с нарушением микроциркуляции, свертывающей и фибринолитической системы крови, системой антиоксидантной защиты, гликозилированием стенки сосудов. В зависимости от поражения органа говорят о диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии и т. д.

Из других осложнений при длительном некомпенсированном СД 1-го типа могут развиваться катаракта, ограничение подвижности суставов (диабетическая хайропатия), липоидный некроз кожи, синдром Мориака (отставание в физическом и половом развитии, увеличение печени).

В последнее десятилетие нарастает в детском возрасте сахарный диабет 2-го типа [9]. Предполагается, что это связано с увеличивающейся распространенностью ожирения у молодежи, которое достигает эпидемического масштаба в США. Бурное развитие молекулярной генетики позволило выявить моногенные формы сахарного диабета, связанные с мутациями генов, контролирующих функцию  $\beta$ -клеток [10]. Это так называемый диабет MODY.

### Диспансерное наблюдение при СД у детей

Осуществляется педиатром и эндокринологом и включает ведение на дому, обучение родителей и ребенка методам ком-

Таблица 2  
Оценка гликемии и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом [1]

| Глюкоза крови         | Хорошо  | Удовлетворительно | Плохо  |
|-----------------------|---------|-------------------|--------|
| Натощак, ммоль/л      | 4,4–6,1 | 6,2–7,8           | > 7,8  |
| После еды, ммоль/л    | 4,4–8,0 | 8,1–10,0          | > 10,0 |
| HbA <sub>1c</sub> , % | < 7,5   | < 9               | > 9    |

пенсации СД. Периодические (каждые 6–12 месяцев) обследования и коррекция доз инсулина. Критериями эффективности наблюдения являются нормализация показателей углеводного обмена, отсутствие острых состояний и сосудистых осложнений, нормальные размеры печени, правильное половое и физическое развитие. В настоящее время излечение больного СД 1-го типа невозможно, но при длительной стойкой компенсации прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный, он значительно ухудшается при наличии сосудистых осложнений.

### Профилактика СД у детей

Заключается в медико-генетическом консультировании в семьях больных сахарным диабетом. Определение предрасполагающих и защитных генов и их комбинаций, иммунологических исследований (ICA, IAA, GAD, IA-L), гормонально-метаболического статуса (ОГТТ, С-пептид, иммунореактивный инсулин, гликированный гемоглобин).

### Новые технологии в диагностике и лечении СД 1-го типа

1. Средства мониторинга глюкозы: прибор Continuous Glucose Monitoring System, CGMS. Крепится на пояс и с помощью подкожного сенсора (меняется каждые 3 дня) мониторирует уровень глюкозы в крови.
2. Инсулиновая помпа: небольшой компьютер, с помощью которого вводится непрерывно ультракороткий инсулин через небольшой пластмассовый катетер в подкожно-жировую клетчатку.
3. «Искусственная поджелудочная железа»: устройство, объединяющее систему непрерывного мониторинга глюкозы крови и инсулиновую помпу. Этот метод лечения позволит создать условия полностью воспроизводить функцию  $\beta$ -клеток. ■

### Литература

1. Дедов И. И., Кураев Т. К., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. Рук-во. 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Рук-во М.: Медицина, 2002. 752 с.
3. Эндокринология и метаболизм. Т. 2. Перевод с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена. М.: Медицина, 1985. 416 с.
4. Лечение диабетической комы у детей. Методические рекомендации № 16 ДЗМ, М., 2006. 14 с.
5. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. 2009. Vol. 10, suppl. 12. 210 p.
6. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураев Т. Л. Российский конгресс по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Педиатрия. 2010, № 5, с. 1–8.
7. Петеркова В. А., Емельянов А. О., Кураева Т. Л. Использование инсулиновых помп у детей и подростков, больных сахарным диабетом: пособие для врачей / Под ред. И. И. Дедова, М.: Институт проблем управления здравоохранения, 2009. 32 с.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестоковой. 4-е изд-е. Вып. 4. М., 2009: 101.
9. Miller J., Silverstein J. H., Rosenbloom A. L. Type 2 diabetes in adolescent. Lifshits F., Marcel Dekker, 2007. P. 169–188.
10. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И., Титович Е. В., Петеркова В. А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. 2011, № 1, с. 20–27.



# Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** В статье рассматриваются некоторые аспекты этиопатогенеза герпесвирусных заболеваний у детей, современные подходы к лекарственной терапии и профилактике рецидивов.

**Ключевые слова:** герпес-вирус, вирусные заболевания, дети.

**Abstract.** This article discusses some aspects of the pathogenesis of herpes-associated diseases in children, modern approaches to drug therapy and relapse prevention.

**Keywords:** herpes virus, viral diseases, children.

**В** последние годы среди основных возбудителей вирусных инфекций у детей особое место занимают герпес-вирусы, что связано с их повсеместным распространением, широким разнообразием, полиорганностью поражения, многообразием клинических проявлений, а также высокой частотой хронического течения. Герпес-ассоциированные заболевания входят в число наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека. Это связано с тем, что герпес-вирусы могут длительно бессимптомно циркулировать в организме человека с нормальной иммунной системой, а при иммуносупрессии способствовать развитию тяжелых

заболеваний, вплоть до угрожающих жизни генерализованных инфекций. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), смертность от герпетической инфекции составляет около 16% и находится на втором месте после гепатита среди вирусных заболеваний [1].

Герпес-вирусы (от греч. ἑρπεῖν (herpein) — ползать) — семейство ДНК-вирусов, объединены в семейство *Herpesviridae*, которое включает в себя 8 классифицируемых видов вирусов человека: вирусы простого герпеса — вирус простого герпеса (ВПГ-1) и вирус генитального герпеса (ВПГ-2), вирус варицелла зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го, 7-го, 8-го типов, а также около 80 неклассифицируемых вирусов герпеса человека и животных. К подсемейству α-герпес-вирусов относятся

ВПГ-1, ВПГ-2 и вирус варицелла зостер, которые характеризуются быстрой репликацией в различных типах клеток и обладают цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Бета-герпес-вирусы (цитомегаловирус, вирусы герпеса 6-го и 7-го типов) также поражают различные виды клеток, приводят к увеличению их размеров (цитомегалия), могут способствовать развитию иммуносупрессивных состояний. К подсемейству γ-герпес-вирусов относятся вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 8-го типа — вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV). Их характеризует тропность к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они могут длительно персистировать. В некоторых случаях способны вызывать развитие лимфомы, саркомы [2].

Для синтеза вирусных белков и образования оболочки вируса, его капсида

| Средства лечения и профилактики герпесвирусных инфекций |                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов                       | Ацикловир (Зовиракс, Виролекс), валацикловир (Валтрекс), фамцикловир (Фамвир), пенцикловир (Вектавир), ганцикловир (Цимевен), валганцикловир (Вальцит), видарабин, цитарабин, рибавирин, цидофовир* (Вистид*), лобукавир*                     |
| Препараты интерферонов и их индукторы                   | Человеческий лейкоцитарный интерферон, Изопринозин, Амиксин, Ликопид, Виферон, Кипферон, Кагоцел, Лейкинферон, Неовир, Анаферон, Циклоферон, реаферон, Реаферон-ЕС-Липинт, Аллоферон, Реальдирон, Интрон А, Роферон А, Аллокин-альфа, Панавир |
| Специфические гамма- и иммуноглобулины                  | Человеческий иммуноглобулин, Цитотект, Интраглобин, Пентаглобин, Иммуновенин, Габриглобин                                                                                                                                                     |
| Другие противовирусные и иммуномодулирующие препараты   | Имунофан, Полиоксидоний, Ликопид, Ридостин, Алпизарин, Бонафтон, Оксолин, Риодоксол*, Флореналь*, Теброфен*, флакозид*, Хелепин-Д, тромантадин, дезоксирибонуклеаза, Эпиген интим, Алпизарин                                                  |
| Вакцины                                                 | Живые; инактивированные (Витагерпавак); рекомбинантные                                                                                                                                                                                        |
| Примечание. * Препарат в РФ не зарегистрирован.         |                                                                                                                                                                                                                                               |

и ДНК «дочерних» вирионов необходимы аминокислоты, липопротеиды и нуклеозиды клетки-хозяина. По мере истощения внутриклеточных резервов эти молекулы поступают в инфицированную клетку из межклеточных пространств. В связи с тем, что герпес-вирусы напрямую зависят от интенсивности внутриклеточного обмена организма человека, они колонизируют преимущественно клетки эпителия, слизистых оболочек, крови и лимфоидной ткани, которые обладают наиболее высоким темпом обмена веществ.

Вирионы герпес-вирусов термолабильны — они инактивируются в течение 30 мин при температуре 50–52 °С, в течение 20 ч — при температуре 37,5 °С, но хорошо переносят лиофилизацию. На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) герпес-вирусы выживают в течение 2 ч, на пластике и дереве — до 3 ч, на влажных медицинских материалах (вата и марля) — до их высыхания при комнатной температуре (до 6 ч). Уникальность герпес-вирусов заключается в том, что они способны непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках тропных тканей (персистенция), а также пожизненно сохраняться в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных нервных ганглиев (латенция) и реактивироваться под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов. Однако способность к персистенции и латенции у различных штаммов неодинаковая: наиболее активны в этом отношении вирусы простого

герпеса, наименее — вирус Эпштейна–Барр.

По данным многочисленных исследований, к 18 годам более 90% жителей городов инфицируются одним или несколькими штаммами вирусов. Основным путем инфицирования — воздушно-капельный, при прямом контакте или через предметы обихода (общие посуда, полотенца, носовые платки и пр.). Отмечается также оральный, генитальный, трансфузионный, трансплантационный и трансплацентарный пути передачи инфекции. ВПГ 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус входят в число возбудителей TORCH-инфекций, способствуют развитию серьезных заболеваний новорожденных и детей младшего возраста. Вирусы простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр рассматриваются как индикаторы СПИДа в связи с их частым обнаружением при данном заболевании [3, 4]. С герпес-вирусами связывают развитие синдрома хронической усталости (Chronic fatigue syndrome — CFS) [5].

Клинически герпес-инфекция у детей может протекать в виде ветряной оспы (вирус варицелла зостер), инфекционного мононуклеоза (вирус Эпштейна–Барр), внезапной экзантемы (вирус герпеса человека 6-го и 7-го типов), афтозного стоматита (ВПГ 1-го или 2-го типа), мононуклеозоподобного синдрома (цитомегаловирус). У подростков и взрослых людей часто инфекция протекает бессимптомно, что объясняется как биологическими свойствами штаммов, так и индивидуальными особенностями иммунного ответа. Часто при снижении иммунореактивности организ-

ма герпес-вирусы выступают в качестве вирусов-оппортунистов, приводя к более тяжелому течению основного заболевания, развитию осложнений. Велика роль герпесвирусных инфекций, особенно цитомегаловирусной, в формировании младенческой смертности. Наибольшую угрозу для жизни и здоровья детей представляют герпетические нейроинфекции — летальность при них достигает 20%, а инвалидизация — 50%. Тяжело протекают офтальмогерпес (развитие катаракты или глаукомы — до 50%), генитальный герпес, генерализованная форма Эпштейна–Барр-вирусной инфекции (инфекционного мононуклеоза) [1, 6].

Герпесвирусная инфекция относится к трудноконтролируемым заболеваниям. Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, использующихся для лечения данной патологии, средств, обеспечивающих полное излечение, не существует. Это обусловлено генотипическими особенностями возбудителя, формированием резистентности герпес-вирусов и молекулярной мимикрией.

Открытые с помощью методов молекулярной биологии механизмы репликации герпес-вирусов, а также изучение взаимодействия вируса с клеткой позволили создать целый ряд эффективных химиотерапевтических средств, обладающих противогерпетической активностью. Однако, эффективно купируя острые проявления инфекции, они не предотвращают рецидивирования, не всегда снижают частоту рецидивов.

Учитывая, что при герпес-ассоциированных инфекциях, как

и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, для повышения эффективности лечения в схемы терапии наряду с противовирусными препаратами приходится включать препараты, способствующие коррекции иммунного статуса больного. Все это диктует необходимость правильно подбирать лекарственное средство, его дозу и длительность приема, при необходимости использовать комбинацию различных препаратов, избегая при этом полипрагмазии. Определенную сложность терапии в детском возрасте вызывают возрастные ограничения для ряда лекарственных средств, наличие нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и противопоказаний.

В настоящее время для лечения герпесвирусных заболеваний и профилактики рецидивов используют следующие группы препаратов (табл.).

При лечении герпес-инфекций следует придерживаться комплексного подхода. Длительность и интенсивность терапии определяются возрастом больного, клинической формой заболевания, тяжестью его течения, а также наличием осложнений и сопутствующей патологии. Лечебно-профилактические мероприятия следует разделять на несколько этапов.

1. Острый период болезни (рецидив) — охранительный режим, лечебное питание, противовирусные препараты, интерфероны и их индукторы. По показаниям назначаются иммуноглобулины, антибактериальные препараты местного и системного действия, глюкокортикоиды, нейро- и ангиопротекторы, гепатопротекторы, кардиотропные препараты, ингибиторы протеаз. Симптоматическая терапия может включать жаропонижающие, отхаркивающие и муколитические препараты.
2. Ремиссия, стихание основных клинических проявлений (иммуномодуляторы, адаптогены растительного происхождения, пре- и пробиотики, витаминно-минеральные комплексы).
3. Профилактика рецидивов (специфическая профилактика — вакцинация, санация хронических очагов инфекции, восстановление иммунного статуса и пр.).

Следует отметить, что сочетанное применение противовирусных препаратов и иммунобиологических средств имеет ряд преимуществ. Во-первых,

комплексная терапия обеспечивает синергидный эффект. Во-вторых, позволяет снизить дозу противовирусного химиопрепарата, уменьшая вероятность развития НЛР, сокращая его токсическое воздействие на организм и снижая вероятность возникновения устойчивых штаммов герпес-вирусов. Кроме того, это значительно сокращает продолжительность острого периода болезни и сроки лечения.

Одним из препаратов, показавшим свою эффективность при лечении герпес-ассоциированных заболеваний у детей, является инозин пранобекс. Инозин пранобекс — это синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферонов, интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), снижает образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптеросинтетазы, участвующего в репликации, усилении подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается угнетением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков.

Инозин пранобекс малотоксичен, хорошо переносится, в России рекомендован в виде таблеток детям с 3-летнего возраста (масса тела более 15 кг). За рубежом он доступен и в форме сиропа и не имеет возрастных ограничений. Препарат назначается по 50–100 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (5–10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). В качестве поддерживающей терапии для восстановления иммунологических показателей возможно назначение препарата по иммуномодулирующей схеме (50 мг 2 раза в день в течение 14–28 дней). Доказана высокая эффективность курсовой терапии

инозином пранобексом (50 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема внутрь, три курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней) [7], комбинированной курсовой терапии с использованием инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$  (3 курса по 10 дней с интервалом 14 дней) у детей с микст-вирусными инфекциями [8].

Применение инозина пранобекса как препарата с иммуотропным и противовирусным действием на различных этапах лечебно-профилактических мероприятий позволяет избежать полипрагмазии, тем самым снизить медикаментозную нагрузку на организм и уменьшить риск нежелательных эффектов. ■

## Литература

1. Кускова Т. К., Белова Е. Г. Семейство герпес-вирусов на современном этапе // Лечащий Врач. 2004, № 5, с. 64–69.
2. Hjalgrim H., Asklung J., Rostgaard K. et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis // N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1324–1332.
3. Никольский И. С., Юрченко В. Д., Никольская К. И. Характеристика активной хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: клинко-иммунологический синдром // Современные инфекции. 2003, № 3, с. 60–62.
4. Katz B. Z., Shiraishi Y., Mears C. J., Binns H. J., Taylor R. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents // Pediatrics. 2009, Jul; 124 (1): 189–193.
5. Lerner A. M., Begar S. N., Deeter R. G. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome // In Vivo. 2004, Mar-Apr; 18 (2): 101–106.
6. Maakaroun N. R., Moanna A., Jacob J. T., Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome // Rev. Med. Virol. 2010, Mar; 20 (2): 93–105.
7. Симованян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2011, Т. 10, № 2, с. 16–21.
8. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А., Ломтаидзе Л. В., Клещенко Е. И., Шинкарева О. Н. Динамика изменений фенотипа и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у иммунокомпromетированных детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, на фоне комбинированной интерферон- и иммунотерапии // Цитокины и воспаление. 2014, Т. 13, № 1, с. 113.

# Эпилепсия в детском возрасте

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

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

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

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

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

*Часть 6. Начало статьи читайте в № 6, 8 и 10, 2014 год и № 1, 5, 2015 год*

**Л**ечение эпилепсии — важнейший аспект при этой группе болезней. В предисловии к своей новой книге «Эпилепсия у детей и подростков» J. W. Wheless (2013) указывает, что «из всех неврологических болезней, поражающих младенцев, детей и подростков, именно эпилепсия бросает явный вызов пациентам, их родителям и врачам, что требует существенного опыта в оценке и лечении болезни» [1].

Вполне естественно, что с целью элиминации эпилептических приступов у детей должны применяться исключительно антиэпилептические препараты, эффективные в отношении конкретных типов приступов (или конкретных форм эпилепсии). Выбор средств для терапии эпилепсии всегда определяется, в первую очередь, эффективностью того или иного препарата в различных клинических ситуациях [2].

В современной эпилептологии детского возраста практически не применяются такие старые антиэпилептические препараты, как, например, бромиды, метсуксимид, фенацемид и триметадон. Большинство этих лекарственных средств обладают недостаточной эффективностью, а также потенциально токсичны [3].

Такие традиционные противоэпилептические препараты, как бензобарбитал и примидон, используются сравнительно редко. Начиная с 1990-х гг. в нашей стране нашли применение сравнительно многочисленные новые антиэпилептические препараты; в их числе можно перечислить ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, левитирацетам, прегабалин, габапентин, фелбамат, тиагабин, перампанел и лакосамид (см. ниже).

## Фармакологические препараты для лечения эпилепсии

Ниже в алфавитном порядке перечислены противоэпилептические средства первого и второго поколений, а также «условные» антиэпилептические препараты и показания к их применению. В качестве так называемых «условных» антиэпилептических препаратов рассматриваются те лекарственные средства, которые изначально предназначены для иных терапевтических целей, но могут применяться в лечении эпилепсии и/или эпилептического статуса (ЭС) в различных клинических ситуациях [3].

В частности, «условными» антиэпилептическими препаратами являются ацетазоламид (ингибитор карбоангидразы), клонетиазол\* (анксиолитик/снотворное средство), Кортексин (нейропептидный биорегулятор с нейропротективной активностью), лидокаин (местный анестетик), пентобарбитал (барбитурат короткого действия из группы снотворных средств) и некоторые другие (см. ниже).

Список фармакологических средств и показания к их использованию в терапии эпилепсии выглядит следующим образом:

- ацетазоламид (лечение эпилепсии в составе комбинированной терапии);
- бензобарбитал (судорожные, бессудорожные и полиморфные припадки);
- вальпроаты (все типы эпилептических приступов);
- вигабатрин (эпилепсия с фокальными припадками — комплексными и вторично-генерализованными, синдром Веста — в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами, фотосенситивные приступы, осложненные фебрильные судороги);
- габапентин (эпилепсия с фокальными припадками с вторичной генерализацией или без таковой);
- диазепам (все виды эпилептического статуса);
- зонисамид (дополнительная терапия фокальных припадков у пациентов старше 12 лет, лечение эпилептических синдромов, проявляющихся в виде миоклоний);
- карбамазепин (фокальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой, первично генерализованные тонико-клонические припадки, но не другие генерализованные припадки);
- клобазам (фокальные и тонико-клонические приступы);
- клоназепам (типичные абсансы, исходное или дополнительное средство при атипичных абсансах, атонических и миоклонических припадках);
- Кортексин (дополнительное лечение эпилепсии);
- лакосамид (фокальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой у детей с 16-летнего возраста);
- ламотриджин (парциальные, комплексные фокальные и первично/вторично-генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также атонические приступы, абсансы, резистентные к терапии другими антикон-

- вальсантами; припадки, связанные с синдромом Леннокса—Гасто у детей старше 2 лет);
- левитирацетам (дополнительная терапия при лечении эпилепсии с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без таковой у детей с 4-летнего возраста);
- лоразепам (эпилептический статус, серийные эпилептические приступы у детей — в сочетании с базисными антиэпилептическими препаратами, неонатальные судороги, резистентные к лечению фенobarбиталом и/или фенитоином; терапия сложных фокальных приступов, симптоматические судорожные состояния);
- нитразепам (синдром Веста, некоторые другие формы судорожных припадков);
- окскарбазепин (в виде монотерапии или в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами при фокальных припадках с вторичной генерализацией или без таковой, при первично-генерализованных тонико-клонических припадках);
- перампанел (в качестве вспомогательного средства для лечения фокальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов);
- пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>-зависимая эпилепсия, комплексное лечение других фармакорезистентных форм эпилепсии у детей);
- прегабалин (дополнительная терапия фокальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой — с 17-летнего возраста);
- примидон (эпилепсия различного генеза — преимущественно большие судорожные припадки; менее эффективен при фокальных, миоклонических, акINETических приступах);
- стирепентол (комплексное лечение рефрактерных приступов генерализованных тонико-клонических судорог у детей с синдромом Драве — в сочетании с клобазамом и вальпроатами, используется при отсутствии эффекта от клобазама и вальпроатов);
- сульгиам (фокальные приступы и роландическая эпилепсия, синдром Веста);
- тиагабин (терапия фокальных и генерализованных эпилептических припадков);
- топирамат (фокальные или генерализованные тонико-клонические припадки — в виде монотерапии или в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами, дополнительная терапия приступов, связанных с синдромом Леннокса—Гасто, впервые диагностированная эпилепсия у детей с 2-летнего возраста);
- фелбамат (вспомогательное средство для терапии фокальных и генерализованных эпилептических припадков при синдроме Леннокса—Гасто, не поддающихся лечению другими средствами, — с 4-летнего возраста);
- фенилоскопирролидинацетамид (эпилептический статус, эпилепсия и судорожные состояния);
- фенитоин (генерализованные тонико-клонические, простые и комплексные фокальные, а также психомоторные припадки; эпилептический статус);
- фенobarбитал (все виды эпилептических приступов, кроме абсансов; эпилептический статус);
- фолиевая кислота (лечение фолат-респонсивных форм эпилепсии, а также дополнительное лечение когнитивных нарушений и интеллектуальных расстройств при эпилепсии — в сочетании с витамином B<sub>12</sub> или без него);
- фосфенитоин (генерализованные тонико-клонические, простые и комплексные фокальные, а также психомоторные припадки, эпилептический статус);

- этосуксимид (различные варианты малых припадков первичной и вторичной генерализации, в ряде случаев — при миоклонических приступах) [3–12, 22].

Ограничения к применению при эпилепсии различных лекарственных средств из числа перечисленных (помимо возрастных) преимущественно относятся к способности этих фармакопрепаратов индуцировать приступы и/или усугублять проявления этой группы болезней. Здесь уместно напомнить, что только препараты вальпроевой кислоты считаются эффективными в лечении всех известных типов эпилептических приступов, не обладая, в дополнение к этому, способностью к их аггравации (за исключением эпилептических синдромов, сопутствующих митохондриальной патологии и некоторым другим нарушениям метаболизма у детей) [3].

Потенциальная возможность коррекции с помощью антиэпилептических препаратов неэпилептических расстройств, ассоциированных с эпилептиформной активностью, рассматриваемая в работе В. Ю. Ноговицына и соавт. (2006) и поддерживаемая некоторыми неврологами, является чрезвычайно дискуссионной и неоднозначной [13]. Антиэпилептические препараты вигабатрин, тиагабин, клобазам, а также сульгиам по состоянию на середину 2015 г. в Российской Федерации не были зарегистрированы.

### Лекарственные средства для симптоматического лечения эпилепсии

В симптоматическом лечении сосудистых и когнитивных нарушений при эпилепсии у детей используются сосудистые препараты винпоцетин и циннаризин, средства ноотропного действия: аспарагиновая кислота (Когитум), гопантенная кислота (Кальция гопантенат), Глицин, Пирацетам, Семакс (0,1% раствор), Кортексин, фенилоскопирролидинацетамид и др. [3, 5, 6, 8, 14].

Если винпоцетин, циннаризин и Пирацетам сравнительно широко применяются в различных странах (помимо РФ и СНГ), то Семакс, Кортексин, гопантенная кислота и фенилоскопирролидинацетамид используются в лечении эпилепсии почти исключительно в нашей стране.

### Препараты для лечения эпилептического статуса

Среди средств для лечения эпилептического статуса фигурируют как антиэпилептические препараты, так и представители других лекарственных групп: вальпроат натрия (парентеральные формы), диазепам, хлоралгидрат (ректально), паральдегид, магния сульфат, тиопентал натрия, лоразепам, пентобарбитал (для введения в барбитуратную кому), мидазолам, лидокаин, пропofол, клонетиазол (этандисульфат хлорметиазола), фенилоскопирролидинацетамид, фенитоин, фосфенитоин [3–6, 8, 12].

В последнем выпуске «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)» (2012) представлены далеко не все из перечисленных препаратов, которые используются в терапии эпилептического статуса в различных странах мира [8]. В частности, в этом фармакологическом справочнике отсутствуют упоминания о таких средствах, как пентобарбитал и фосфенитоин.

### Метаболические средства в лечении эпилепсии

Существует ряд нейрометаболических средств, применяемых в детской эпилептологии. В частности, к ним относятся креатин, Реамберин и коэнзим Q<sub>10</sub> (биологически активная добавка) (комплексная терапия различных видов первичной и вторичной митохондриальной патологии с поражением центральной нервной системы и проявлениями в виде эпилептических припадков), левокарнитин/L-карнитин (карнитиновая недостаточность

у пациентов с эпилепсией, принимающих вальпроаты; метилмалоновая и пропионовая ацидемии), орнитин (эпилептические приступы при нарушениях цикла мочевины и другие состояния, сопровождающиеся гипераммониемией), серин (эпилептические приступы, достоверно ассоциированные с дефектами биосинтеза этой аминокислоты), тетрагидробиоптерин/сапроптерин (эпилептические приступы, ассоциированные с фенилкетонурией и дефицитом тетрагидробиоптерина), флупиртин и цистеамин (нейрональный цероидный липофусциноз) и др. [3].

Существует и другие средства метаболического действия, используемые для лечения эпилептических приступов в конкретных клинических ситуациях.

### Экспериментальные препараты для лечения эпилепсии

Среди новых (экспериментальных) препаратов, потенциально предназначенных для лечения эпилепсии и эпилептического статуса, фигурируют следующие: бриварацетам, валроцемид, изовалерамид, караберсат, карисбамат, лозигамон, ремачемид, ретигабин, руфинамид, сафинамид, селетрацетам, соретолд, стирипентол, талампанел, флуорофелбамат, эсликарбазепин, DP-вальпроевая кислота. Некоторые из них на протяжении последних лет проходят клинические исследования различных фаз. Предполагается, что бриварацетам в 10 раз эффективнее окскарбазепина при определенных типах приступов в условиях эксперимента.

Ожидается, что в ближайшее время арсенал противоэпилептических лекарственных средств существенно пополнится за счет препаратов третьего поколения [13, 15].

### Альтернативные и дополнительные методы терапии эпилепсии

Существуют методы альтернативной и комплементарной терапии эпилепсии, которые подразделяются на медикаментозные и немедикаментозные.

Среди методов альтернативного фармакологического лечения эпилепсии, применяемых в различных клинических ситуациях, следует перечислить гормональные средства (синтетический аналог адренокортикотропного гормона — тетракозактид, кортикостероидные гормоны — преднизолон, дексаметазон, естественный и синтетический прогестерон и его метаболиты), нейропептидный биорегулятор кортексин, человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения, противовирусные средства (ацикловир, ганцикловир) [3, 14, 16, 17]. Последние предназначены для отдельных случаев энцефалита Расмуссена [18].

К основным методам альтернативного немедикаментозного лечения эпилепсии относятся нейродететологические подходы: кетогенные диеты (классическая — по R. M. Wilder, либерализованная — на основе среднецепочечных триглицеридов по P. R. Huttenlocher, а также другие варианты — John Radcliffe, Great Ormond Street, диета на основе длинноцепочечных триглицеридов, диета на основе кукурузного масла и т. д.), модифицированная диета Аткинса, олигоантисгенные диеты, диета с низким гликемическим индексом, исключение антинутриентов (аспартам, мононатрия глутамат и др.), применение витаминов (витаминотерапия), дотация полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и/или минеральных веществ, применение биологически активных добавок и веществ (лецитин, карнитин, таурин, диметилглицин, кверцетин, коэнзим Q<sub>10</sub> и др.), аглиадиновая (безглутеновая) диета (при эпилепсии, ассоциированной с целиакией, — синдром Гобби), применение съедобных лекарственных растений и препаратов на их основе [3, 7, 12, 19].

Известны не менее 4 видов нейрохирургического вмешательства при эпилепсии: 1) фокальная резекция/лобэктомия (удаление одной доли, обычно височной); 2) субпиальная трансекция/топэктомия (удаление коры); 3) гемисферэктомия (удаление одного полушария головного мозга); 4) корпоскаллозотомия (разделение полушарий коры головного мозга путем рассечения мозолистого тела) [3, 13, 12, 15].

Фокальная резекция применяется при эпилептических приступах с фокальным дебютом, развившихся в удаляемом участке коры головного мозга. Субпиальная трансекция бывает показана при тонических, клонических или тонико-клонических приступах с падениями и физическими повреждениями; при больших, не подлежащих резекции поражениях, в также при наличии вторичной билатеральной синхронизации. Гемисферэктомия применяется при синдроме Расмуссена или других видах односторонней патологии полушарий головного мозга, ассоциированных с функциональными нарушениями в контралатеральной верхней конечности. Корпускаллозотомия предусмотрена при эпилептических приступах с дебютом в виде фокальных припадков, исходящих из не подлежащего резекции участка коры головного мозга [3, 12, 13, 15].

Фармакорезистентность эпилепсии всегда должна быть доказана до принятия решения о возможности проведения ее хирургического лечения. Абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению служат дегенеративные и метаболические нарушения [3].

Отдельное место среди методов нейрохирургического лечения эпилепсии занимает вагальная стимуляция (электрическое раздражение блуждающего нерва при помощи имплантируемого устройства). Этот метод терапии считается показанным при наличии локализационно-обусловленных припадков (с вторичной генерализацией или без таковой), а также при генерализованных приступах, рефрактерных к традиционной антиэпилептической терапии [3, 13].

Другие методы альтернативного немедикаментозного лечения включают метод биологической обратной связи (БОС), игло-рефлексотерапию (традиционную акупунктуру и электроакупунктуру), психотерапию, гипноз, а также терапевтический плазмаферез. Последний может проводиться пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии или при токсическом действии антиэпилептических препаратов как метод удаления из крови патогенных элементов (токсины, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, парапротеины и т. д.).

Применяются средства гомеопатии, фитотерапии и ароматерапии, поляризованный свет, использование специально обученных собак (seizure alert dogs). На смену электросудорожной терапии пришел метод магнитной судорожной терапии [3].

### Отношение доказательной медицины к альтернативной терапии эпилепсии

В своем подавляющем большинстве методы альтернативной и комплементарной терапии эпилепсии (особенно немедикаментозные) плохо поддаются оценке с позиций доказательной медицины.

Тем не менее, эффективность метода вагальной стимуляции считается подтвержденной в лечении фокальных эпилептических приступов. Лишь сравнительно недавно (в 2012 году) доказательная медицина признала эффективность кетогенных диет, подтвердив «кратко- и среднесрочные положительные эффекты в контроле эпилептических приступов, сопоставимые с таковыми современных антиэпилептических препаратов».

Психологическая терапия, включая комбинированную релаксацию, поведенческую терапию и применение метода БОС,

не обладает верифицированной доказательностью в плане эффективности. В систематическом обзоре, посвященном применению акупунктуры при эпилепсии, D. K. Cheuk и V. Wong (2008) приходят к заключению, что для констатации эффективности этого метода нет достаточных оснований [20]. Несмотря на возможность применения терапевтического плазмафереза при эпилепсии, объективные данные, позволяющие установить преимущество этого терапевтического режима над другими, отсутствуют. Гипноз является сомнительным методом лечения эпилепсии, положительное влияние которого на состояние больных эпилепсией не подтверждено. Ароматерапия, в частности, вдыхание ароматов камфоры и розмарина, может приводить к ухудшению состояния пациентов с эпилепсией и к учащению приступов. Эффективность применения при эпилепсии поляризованного света вообще не выдерживает никакой критики [3].

Детским неврологам следует критически относиться к методам альтернативной терапии эпилепсии, но не пренебрегать ими полностью, поскольку в этом случае будут проигнорированы возможности преодоления фармакорезистентности болезней.

### Прогноз при эпилепсии

Поскольку сам термин «эпилепсия» является собирательным, а его содержание включает десятки различных эпилептических синдромов, вполне естественно, что прогноз при тех или иных формах болезни может в значительной мере различаться.

Примерно у 5% людей на протяжении жизни отмечается хотя бы один приступ, впоследствии не сопровождающийся формированием эпилепсии. Риск повторного эпилептического приступа по прошествии 3 лет после первого составляет 27–84%. Риск третьего приступа у пациента, имевшего ранее 2 непровоцированных припадка, достаточно велик (составляет около 73%).

Важнейшими факторами, определяющими ближайший и отдаленный прогноз при эпилепсии, являются следующие: этиология, качество жизни, своевременное начало терапии, достижение ремиссии, отмена антиэпилептической терапии, летальность, когнитивно-поведенческие аспекты, социально-когнитивные аспекты эпилепсии. В первую очередь, прогноз эпилепсии у детей определяется ответом на терапию антиэпилептическими препаратами в первые 6–12 месяцев; определенное значение отводится наличию/отсутствию сопутствующих неврологических заболеваний [3, 13, 15, 21].

Прогноз при симптоматических эпилепсиях всегда рассматривается как более серьезный (менее благоприятный), чем при криптогенных и идиопатических формах болезни. Риск рецидива эпилептических приступов после прекращения приема антиэпилептических препаратов после, по меньшей мере, полной 2-летней ремиссии, составляет для детей порядка 20% (для взрослых — около 40%) [3, 21].

Отдаленный прогноз эпилепсии определяется не только купированием приступов, но и сохранностью или дефицитностью когнитивных функций. Социальный исход при эпилепсии зависит преимущественно от когнитивных функций, антиэпилептической лекарственной терапии и психосоциальных факторов. Раннее установление диагноза болезни (до развития продолжительного периода когнитивных нарушений), адекватное антиэпилептическое лечение, нацеленное на ликвидацию приступов и изменений на электроэнцефалографии, а также активная нейропсихологическая реабилитация являются лучшей гарантией избегания выраженных нейропсихологических последствий эпилепсии [13, 15].

Обобщенный прогноз по контролю приступов при эпилепсии сравнительно благоприятен; от 70% до 80% пациен-

тов (на фоне проводимой терапии) становятся свободными от приступов, а у половины из них возможна отмена антиэпилептического лечения. Примерно 5% детей с фармакорезистентными формами эпилепсии не в состоянии вести обычную жизнь и зависимы от окружающих в повседневной деятельности [3].

### Заключение

В целом следует признать, что за последние десятилетия представителями нейронауки и клинической медицины был достигнут определенный прорыв в понимании этиопатогенетических механизмов эпилепсии у пациентов различного возраста, чему всемерно способствовали достижения в области нейробиологии, нейрогенетики, нейроиммунологии и нейропсихологии. В результате были оптимизированы подходы к диагностике и лечению эпилепсии у детей и взрослых, хотя эта группа хронических пароксизмальных нарушений церебральных функций продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем неврологии. ■

### Литература

1. Wheless J. W. (ed). Epilepsy in children and adolescents. Oxford (UK)-Hoboken (NJ, USA). Wiley-Blackwell. 2013, 378 p.
2. Ермаков А. Ю., Балканская С. В. Выбор противосудорожного препарата: эффективность и когнитивный контроль // Медицинский совет. 2007. № 3. С. 12–15.
3. Эпилепсия в нейрорепедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2011. 440 с.
4. Протокол ведения больных. Эпилепсия // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 4–73.
5. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд-е 21-е, перераб. и доп. М.: РЛС-2013.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. Изд-е 19-е, М.: АстраФармСервис, 2013.
7. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Эпилепсия у детей первых трех лет жизни (ч. 1–2) // Справочник педиатра. 2009. № 3–4. С. 3–17, 4–22.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. М., 2012.
9. Antiepileptic drugs (Levy R. H., Mattson R. H., Meldrum B. S., Perucca E., eds.). 5th ed. Philadelphia/Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Co. 2002. 968 p.
10. Kneen R., Appleton R. E. Alternative approaches to conventional antiepileptic drugs in the management of paediatric epilepsy // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. P. 936–941.
11. Oxford American Neurology Library (OANL) Antiepileptic drugs: a clinician's manual (Asadi-Pooya A. A., Sperling M. S., eds.). Oxford-New York. Oxford University Press. 2009. 250 p.
12. Shorvon S., Perucca E., Engel J. Jr. (eds). The treatment of epilepsy. 3rd ed. Chichester (UK). Wiley-Blackwell/A John Wiley & Sons, Ltd. 2009. 1076 p.
13. Encyclopedia of basic epilepsy research/Three-volume set (Schwartzkroin P., ed.). vol. 1–3. Philadelphia. Elsevier/Academic Press. 2009. 2496 p.
14. Гузева В. И., Трубаева А. Н. Применение кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей // Terra Medica. 2003. № 2. С. 19–21.
15. Epilepsy: A comprehensive textbook (Engel J., Pedley T. A., eds.). 2nd ed. vol. 1–3. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Business. 2008. 2986 p.
16. Nolan M. A., Carter Snead O. III. Adrenocorticotropin and steroids. Chapter 67. In: The treatment of epilepsy: Principles and practice (Wyllie E., ed.). 4th ed. Philadelphia/Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolter Kluwer Co. 2006. P. 931–938.
17. Vincent A., Irani S. R., Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins // Curr. Opin. Neurol. 2010. Vol. 23. P. 144–150.
18. Шелковский В. И., Студеникин В. М., Маслова О. И. Синдром Расмуссена у детей: особенности клинических проявлений и лечения // Вопр. совр. педиатрии. 2004. Т. 3. № 3. С. 66–69.
19. Ranganathan L. N., Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. (2): CD004304.
20. Cheuk D. K., Wong V. Acupuncture for epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. (4): CD005062.
21. Smith R. L. Withdrawing antiepileptic drugs from seizure-free children // Aust. Prescr. 2006. Vol. 29. P. 18–21.
22. Ноговицын В. Ю., Нестеровский Ю. Е., Осипова Г. Н., Русакова В. Д. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клинико-электроэнцефалографические корреляции // Ж. неврол. психиатрии. 2006. Т. 106. № 6. С. 42–46.

Таблица

**Перекрестно реагирующие аллергены\***

| Аллергены                      | Аллергены с перекрестной сенсибилизацией                                                                                                                    |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Пищевые аллергены</b>       |                                                                                                                                                             |
| Коровье молоко                 | Козье молоко, говядина, телятина, ферментные препараты на основе поджелудочной железы крупного рогатого скота                                               |
| Куриное яйцо                   | Куриное мясо и бульон, перепелиные яйца и мясо, мясо утки, майонез, перо подушки, лекарственные препараты (интерферон, лизоцим, бифилиз, некоторые вакцины) |
| Рыба                           | Речная и морская рыба, морепродукты, корм для рыб (дафнии)                                                                                                  |
| Кролик                         | Шерсть кролика, перхоть лошади, конина, противостолбнячная сыворотка                                                                                        |
| Кефир (кефирные дрожжи)        | Плесневые сорта сыра, дрожжевое тесто, квас, антибиотики пенициллинового ряда, грибы                                                                        |
| Морковь                        | Петрушка, сельдерей, витамин А                                                                                                                              |
| Грибы                          | Сыры, сухофрукты, черствый хлеб, ацидофилин, домашняя пыль                                                                                                  |
| Клубника                       | Малина, ежевика, смородина, брусника                                                                                                                        |
| Яблоки                         | Груша, айва, персик, слива, пыльца березы, ольхи, полыни                                                                                                    |
| Картофель                      | Баклажаны, томаты, перец зеленый и красный, табак                                                                                                           |
| Орехи                          | Орехи других сортов, киви, манго, кунжут, мак, пыльца березы, орешника                                                                                      |
| Бобовые                        | Арахис, соя, горох, фасоль, чечевица, манго, люцерна                                                                                                        |
| Бананы                         | Глютен пшеницы, киви, дыня, авокадо, латекс                                                                                                                 |
| Цитрусовые                     | Грейпфрут, лимон, апельсин, мандарин                                                                                                                        |
| Свекла                         | Шпинат, сахарная свекла                                                                                                                                     |
| Слива                          | Миндаль, абрикосы, вишня, нектарины, персики, черешня, яблоки                                                                                               |
| Киви                           | Банан, авокадо, орехи, кунжут, латекс, пыльца березы, злаковых трав                                                                                         |
| Арахис                         | Соя, бананы, косточковые (слива, персики и т.п.), зеленый горошек, томаты, латекс                                                                           |
| <b>Пыльцевые аллергены</b>     |                                                                                                                                                             |
| Пыльца березы, ольхи, лещины   | Косточковые фрукты (яблоко, груша и др.); морковь (сырая!), картофель (сырой!), киви, сельдерей (сырой!), орехи (фундук, кешью, грецкий)                    |
| Пыльца злаковых трав           | Зерновые (ячмень, рожь, овес, пшеница); стручковые, дыня                                                                                                    |
| Пыльца полыни                  | Ромашка, одуванчик, астры, хризантемы, мед, растительное масло, семена подсолнечника, халва, сельдерей, лук-порей, сладкий перец, приправы из трав          |
| <b>Эпидермальные аллергены</b> |                                                                                                                                                             |
| Перхоть лошади                 | Противостолбнячная сыворотка, конина, конский волос, ремни, матрацы                                                                                         |
| Шерсть кролика                 | Меховые изделия, пледы                                                                                                                                      |
| Шерсть овцы                    | Мохер, пледы, дубленки                                                                                                                                      |
| <b>Лекарственные аллергены</b> |                                                                                                                                                             |
| Пенициллин                     | Все пенициллины, цефалоспорины, сыры, дрожжи, солод                                                                                                         |
| Сульфаниламиды                 | Новокаин, Анестезин, Альмагель А, Гипотиазид, Фуросемид, Церукал                                                                                            |
| Аспирин                        | Все неспецифические противовоспалительные препараты, пищевой краситель тартразин (желтый), консерванты для пищи                                             |

\* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей // Лечащий Врач. 2012. № 6.

Таблица

**Клинические проявления пищевой аллергии\***

| Локализация              | Клинические проявления                                                                      |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Системные                | Анафилактический шок                                                                        |
| Желудочно-кишечный тракт | Срыгивания, тошнота, рвота, абдоминальные боли, метеоризм, диарея, запор, неустойчивый стул |
| Кожа                     | Крапивница (80%). Атопический дерматит                                                      |
| Респираторный тракт      | Аллергический ринит. Атопическая БА                                                         |
| Редкие                   | Аллергическая гранулоцитопения и тромбоцитопения. Мигрень                                   |

\* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей // Лечащий Врач. 2012. № 6.

Таблица

**Клинические проявления пищевой аллергии в зависимости от возраста\***

| Ранний возраст                                                                                                     | Дошкольно-школьный                                                                                                                                                                       | Подростки                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кишечная колика<br>Синдром мальабсорбции<br>Энтероколит<br>Стойкие опрелости<br>Крапивница<br>Атопический дерматит | Синдром циклической рвоты<br>Орофарингеальный синдром<br>Абдоминальные боли<br>Диарейный синдром<br>Крапивница<br>Атопический дерматит<br>Респираторная аллергия<br>Анафилактический шок | Орофарингеальный синдром<br>Афтозный стоматит<br>Эозинофильный гастроэнтероколит<br>Синдром раздраженного кишечника<br>Риноконъюнктивит<br>Атопический дерматит<br>Респираторная аллергия<br>Анафилактический шок |

\* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей // Лечащий Врач. 2012. № 6.

Таблица

**Продукты с различным аллергизирующим потенциалом\***

| Высокий                                                                                                                                                                                                                                                   | Средний                                                                                                                                                            | Низкий                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цельное молоко<br>Яйца<br>Рыба, икра, морепродукты<br>Пшеница, рожь<br>Морковь, помидоры, болгарский перец, сельдерей, клубника, земляника, малина, цитрусовые, ананасы, гранаты, киви, манго, хурма, дыня<br>Кофе, какао, шоколад<br>Грибы<br>Орехи, мед | Говядина<br>Гречиха, овес, рис<br>Горох, бобы, соя<br>Картофель, свекла<br>Персики, абрикосы, клюква, брусника, вишня, черника, черная смородина, шиповник, бананы | Кисломолочные продукты<br>Конина, кролик, индейка, постная свинина, тощая баранина<br>Цветная, белокочанная капуста, брокколи, кабачки, патиссоны, огурцы<br>Зеленые сорта яблок и груш, белая и красная смородина, белая и желтая черешня, желтые сорта слив<br>Огородная зелень (петрушка, укроп) |

\* А. С. Боткина. Пищевая аллергия у детей // Лечащий Врач. 2012. № 6.

# За будущее без кариеса

**Н**а протяжении долгих лет многие ученые во всем мире мечтали найти средство, которое позволит эффективно предупреждать развитие кариеса. И только недавно была разработана революционная технология, которая помогает нейтрализовать кариесогенные кислоты в зубном налете и делает среду полости рта безопасной для минеральных компонентов твердых тканей зубов. Специалисты технологического центра компании Colgate разработали инновационную зубную пасту для профилактики кариеса — Colgate® Максимальная Защита от Кариеса + НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™.

Многолетние научные исследования установили, что присутствие легкоферментируемых сахаров в пище является важнейшим фактором развития кариеса зубов. Кислотопродуцирующие бактерии зубного налета быстро метаболизируют эти сахара с образованием органических кислот на поверхности зубов, что приводит к развитию кариозного процесса. Таким образом, кариесогенные бактерии и сахара играют ведущую роль в патогенности биопленки зубного налета.

Новая зубная паста Colgate® Максимальная Защита от Кариеса + НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™ позволила достичь прорыва в защите от кариеса. При ее создании была использована уникальная технология НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™, в основу которой легли натуральные компоненты: аминокислота аргинин, которая является естественным строительным материалом белков человеческого организма, в комплексе с карбонатом кальция. Инновационная формула имеет неоспоримые преимущества в профилактике кариеса по сравнению с технологиями, содержащими только фториды:

- Использование зубной пасты с фторидами, в соответствии с официальной позицией Стоматологической ассоциации России, является наиболее эффективным из доступных и клинически подтвержденных способов предупреждения и развития кариеса у взрослых и детей. Клинически подтверждено, что фториды помогают укрепить эмаль зубов и способствуют ее реминерализации.
- Технология НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™ дополняет действие фторидов, нейтрализуя кариесогенные кислоты непосредственно в биопленке зубного налета, снижая деми- и повышая реминерализацию, что обуславливает дополнительные преимущества в профилактике кариеса.
- Аргинин метаболизируется аргинолитическими бактериями, в результате чего pH зубного налета повышается, что делает внутриротовую среду безопасной для минеральных компонентов твердых тканей зубов.
- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and

Drug Administration, FDA) классифицирует аргинин как безопасный ингредиент для использования в пищевых продуктах. Аргинин — это натуральная аминокислота, которая присутствует в норме в слюне и во многих продуктах питания, используется как пищевая добавка, в том числе в детском питании.

- Кальций, входящий в состав технологии НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™, также способствует реминерализации эмали.
- Технология НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™ помогает остановить и обратить вспять прогрессирующие кариозные поражения, обеспечивая максимальную защиту от кариеса.
- Действие новой зубной пасты Colgate® Максимальная Защита от Кариеса + НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™ основано на двух взаимно дополняющих друг друга принципах: она нейтрализует кислоты — основную причину возникновения кариеса, а также предоставляет все традиционные преимущества фторидов — укрепляет эмаль зубов.

Новая зубная паста, содержащая 1,5% аргинина, карбонат кальция и 1450 м.д. фторида, значительно эффективнее сдерживает развитие кариеса и способствует обратному развитию начальных кариозных поражений по сравнению с обычной зубной пастой, содержащей только 1450 м.д. фторида.

Клинически подтверждено: зубная паста Colgate® Максимальная Защита от Кариеса + НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ™ на 20% снижает образование новых кариозных полостей и на 50% уменьшает проявления кариеса на ранних стадиях, восстанавливая поврежденную эмаль.

Компания Colgate помогает улучшать здоровье полости рта населения России, сотрудничая со стоматологами и организациями здравоохранения, а также реализуя международную образовательную программу здоровья полости рта для детей «Ослепительная улыбка на всю жизнь» (Bright Smiles, Bright Futures).

Более 20 лет компания Colgate занимается образованием детей в области здоровья полости рта во всем мире. С 1991 г. в программу были вовлечены более 650 млн детей из 80 стран мира. При поддержке компании Colgate реализуется международная инициатива «Альянс за будущее без кариеса». В 2014 году Российская Федерация присоединилась к международному альянсу при поддержке Стоматологической ассоциации России — члена Всемирной Федерации стоматологов. Цель альянса: каждый ребенок, рожденный после 2026 г., должен прожить без кариозных полостей всю жизнь. ■

**Colgate®**

# ПРЕДСТАВЛЯЕМ НОВЫЙ СТАНДАРТ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ КАРИЕСА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА 8 ГОДАМИ КЛИНИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ 14.000 ЧЕЛОВЕК



**Pro-Argin™**  
**Технология**  
**+  
Фторид**

- Нейтрализует сахарные кислоты  
- причину развития кариеса №1 <sup>1,2</sup>
- Реминерализация в 4 раза  
эффективнее\*<sup>3</sup>
- В 2 раза эффективнее  
восстанавливает ранние  
кариозные поражения <sup>† 4</sup>
- На 20% эффективнее  
снижает образование  
новых кариозных  
полостей <sup>‡ 5,6</sup>

**Фторид**



Одобрено  
Стоматологической  
Ассоциацией России

**COLGATE.  
ЗА БУДУЩЕЕ БЕЗ КАРИЕСА**

Реклама

\* По результатам клинического исследования реминерализации в сравнении с фторидсодержащей зубной пастой с таким же содержанием фторида, равным 1450 ppm.

† По результатам 6-месячного исследования оценки улучшения состояния эмали, пораженной кариесом, методом QLF™ (Количественная светоиндуцированная флуоресценция) в сравнении с фторидсодержащей зубной пастой с таким же содержанием фторида, равным 1450 ppm.

‡ По результатам 2-летнего клинического исследования в сравнении с обычной фторидсодержащей зубной пастой с таким же содержанием фторида, равным 1450 ppm. QLF является товарным знаком компании Inspektor Research Systems BV.

Ссылки: 1. Wolff M, Corby P, Klaczany G et al. J Clin Dent. 2013;24(Spec Iss A):A45-A54. 2. Santarpia P, Lavender S, Gittins E, et al. Submitted for publication in Am J Dent. 3. Cantore R, Petrou I, Lavender S, et al. J Clin Dent. 2013;24(Spec Iss A):A32-A44. 4. Yin Q, Hu DY, Fan X, et al. J Clin Dent. 2013;24(Spec Iss A):A15-A22. 5. Kraivaphan P et al. Caries Res 2013;47:582-590. 6. Hu DY et al. 2013 Data on file. Colgate-Palmolive Company

# Профилактика и комплексное лечение атопического дерматита у детей

Д. В. Заславский\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Абдусаламов\*\*, кандидат медицинских наук

А. А. Сыдигов\*, кандидат медицинских наук

\* ГБОУ ВПО СпбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\* ФГАОУ ВПО БФУ им. И. Канта, Калининград

**Резюме.** Рассмотрены подходы к комплексному лечению atopического дерматита у детей, включающие мероприятия по снижению экспозиции фактора аллергии, применение злакового прикорма с гипоаллергенными свойствами, коррекцию микробиоценоза кишечника с использованием пребиотиков в составе прикорма.

**Ключевые слова:** дети, atopический дерматит, лечение, профилактика, диета, пребиотики, пробиотики.

**Abstract.** The article focuses on approaches to complex treatment of atopical dermatitis in children which comprise actions on reduction of allergy exposition factor, application of cereal feeding up with hypoallergic properties, correction of intestinal biocenosis using prebiotics as the feeding up components.

**Keywords:** children, atopical dermatitis, treatment, prevention, diet, prebiotics, probiotics.

**Ч**тобы устранить проблему, надо сначала устранить причину ее возникновения.

Аномалии конституции у детей, как предрасположенность к тому или иному хроническому патологическому процессу, в том числе и к atopическому дерматиту, требуют применения комплексного профилактического и лечебного подхода.

Конституцию в данном контексте следует понимать как совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств человека, обусловленную наследственностью, возрастом и длительными интенсивными воздействиями окружающей среды, определяющую функциональные возможности и реактивность организма.

Атопия — это генетически детерминированная особенность организма, определяющая своеобразие его адаптивных реакций и предрасполагающая к определенной группе заболеваний. Атопия — не заболевание, а предрасположенность, которая при определенных условиях внешней среды может трансформироваться в болезнь и/или проявляться на первом году жизни в форме atopического дерматита (АтД), кото-

рый имеет многообразие наименований в различных странах и даже в разных научных школах одной и той же страны: «атопический нейродермит», «диффузный нейродермит», «детская экзема», «эндогенная экзема», «аллергодерматоз».

Атопия — синдром, который может являться результатом множества генных нарушений, с генетической предрасположенностью к выработке избыточного количества IgE в ответ на контакт с аллергенами окружающей среды. Термин «атопия» происходит от греческого слова, означающего «чужеродный». Проявлениями атопии являются различные аллергические заболевания и их сочетания. Термин «аллергия» часто используется как синоним аллергических заболеваний, медиатором которых является IgE, но у части больных этими заболеваниями уровни этого иммуноглобулина оказываются нормальными, и тогда выделяется не опосредованный IgE вариант течения заболевания.

Дерматит — это воспалительное заболевание кожи. Различают несколько форм дерматитов: atopический, себорейный, пеленочный, контактный и др. Наиболее распространенная форма — АтД.

Аллергический диатез — аномалия конституции, характеризуется предрасположенностью организма к аллер-

гическим реакциям и воспалительным заболеваниями. Аллергический диатез является распространенной аномалией конституции. Выявляется аллергический диатез в возрасте 3–6 месяцев, который сохраняется в течение 1–2 лет и у большей части детей в дальнейшем исчезает.

Выделяют следующие виды аллергического диатеза по И. М. Воронцову [1]: аутоиммунный, инфекционно-аллергический и atopический диатез.

Аллергический диатез — наиболее распространенные кожные проявления у младенцев и детей начинаются обычно в течение первых 6 месяцев жизни и нередко продолжают и во взрослом возрасте. Чаще болеют дети в возрасте до 1 года, чаще в семьях, где прослеживаются случаи аллергических заболеваний.

АтД — хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенам) и неспецифическим раздражителям [2]. Заболеваемость АтД в Российской Федерации в 2014 году

<sup>1</sup> Контактная информация: [venerology@gmail.com](mailto:venerology@gmail.com)

составила 234,4 случая на 100 000 населения, заболеваемость АТД детей в возрасте 0–14 лет в Российской Федерации 1025,9 на 100 000 населения, заболеваемость АТД детей в возрасте 15–17 лет в Российской Федерации 463,7 на 100 000 населения.

В реализации АТД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*), а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления (например, эозинофильных лейкоцитов) [3].

АТД часто связывают с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит, рассматривая его как дебютную стадию, предшествующую их развитию и клинической манифестации.

Из других названий этого состояния самый распространенный в литературе — «экзема», предложен даже новый термин: «синдром атопической экземы/дерматита». Ранее широко применялись такие термины, как диффузный нейродермит Брока, почесуха Бенье, экзематоид, конституциональная экзема и др. В нашей стране почти все поражения кожи у детей ранее назывались диатезом.

## Течение атопического дерматита

АТД обычно протекает с обострениями и ремиссиями до подросткового возраста. Однако у некоторых людей он остается дольше. АТД может приводить к развитию вирусных, грибковых и бактериальных инфекций.

Этиология и патогенез АТД окончательно не изучены, но особую роль играет наследственная предрасположенность, а также влияние факторов внешней среды.

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение АТД, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта, выявляемую у 80–97% больных АТД, хронические очаги инфекции (50–60%), аллергические заболевания органов дыхания (30–40%).

В патогенезе АТД имеет значение нарушение трансэпидермального барьера. При АТД отмечается уменьшение количества и изменение соотношения различных фракций керамидов, сни-

жается содержание длинноцепочечных свободных жирных кислот. Эти изменения приводят к увеличению трансэпидермальной потери воды и, как следствие, к повышенной сухости кожи и усилению кожного зуда.

С возрастом ведущая роль пищевой аллергии в возникновении АТД уменьшается (например, до 90% детей, не переносивших коровье молоко, приобретают способность его переносить (толерантность) к 3 годам), и на первый план выходят такие аллергены, как клещ домашней пыли, пыльца, споры плесневых грибов.

Определенную роль в качестве триггерных факторов играет микробная флора и грибковая флора — *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*. Обычно эти факторы редко встречаются как самостоятельные этиологически значимые аллергены, чаще они выступают в ассоциации с другими аллергенами.

Примерно 10% всех случаев атопических дерматитов вызываются аллергией на определенные виды пищевых продуктов (например, на яйца, земляные орехи, молоко).

Атопический дерматит имеет тенденцию обостряться при усиленном потовыделении, нервно-психическом напряжении и экстремальных значениях температуры и влажности.

У некоторых детей обострение АТД может быть вызвано различными лекарственными средствами. Среди них ведущее место занимают антибиотики, особенно пенициллинового ряда, сульфаниламиды, витамины и др. У некоторых детей проведение вакцинации (особенно АКДС) без учета клинико-иммунологического статуса и соответствующей профилактики может явиться пусковым фактором для манифестации АТД.

В 80% случаев семейный анамнез при атопическом дерматите отягощен, причем чаще по линии матери, реже по линии отца, а часто — по обоим. Если атопические заболевания есть у обоих родителей, риск заболевания у ребенка составляет 60–80%, если у одного — 45–50%, если оба здоровы — 10–20%. Эндогенные факторы в сочетании с различными экзогенными факторами приводят к развитию симптомов АТД.

Следует учитывать и роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выяв-

ляются у 55–70% детей, страдающих АТД.

В первые годы жизни АТД является обычно следствием пищевой аллергии. Частой причиной являются белки коровьего молока, яйца, злаки, рыба, а также соя.

Известны преимущества грудного вскармливания, но необходимо соблюдение гипоаллергенной диеты кормящей матерью.

В некоторых случаях, когда сама мать страдает тяжелой аллергией, приходится применять искусственное вскармливание молочными смесями на основе высокогидролизированных или частично гидролизированных молочных белков, реже соевые смеси.

Клинические метаморфозы АТД в зависимости от возраста. Течение АТД подразделяется на три последовательные стадии:

- младенческая (до двух лет);
- детская (от двух лет до 12 лет);
- подростковая и взрослая (от 12 лет и старше).

**Младенческая стадия.** Первые проявления на коже появляются с 3–4 месяцев. Характерна типичная локализация и симметричность очагов поражения. Высыпания обычно локализуются на лице в области щек, оставляя непопавшую кожу носогубного треугольника; на разгибательных поверхностях конечностей, на туловище и ягодицах. Этой стадии АТД свойственны экссудативные изменения на коже, что в прошлом обозначалось термином «детская экзема» (от греческого «есцео» — закипание). Вначале возникает эритема с нечеткими границами, на фоне которой появляются мелкие отечные папулы и микровезикулы (пузырьки размером с булавочную головку), которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат (формируются «серозные колодцы»), образуя участки мокнутия. Клинические проявления характеризуются истинным и эволюционным полиморфизмом. На фоне острых воспалительных явлений появляются корочки, чешуйки, экскориации, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. По мере стихания обострения в очагах поражения появляется шелушение и участки дисхромии. Дермографизм обычно красный.

С возрастом меняется локализация и характер кожного процесса. **Детская стадия** АТД характеризуется высыпаниями, располагающимися преимуще-

ственно в локтевых сгибах, подколенных ямках, в области лучезапястных и голеностопных суставов. Экссудативные проявления уменьшаются, исчезает микровезикуляция. На фоне эритемы и умеренной отечности в очагах поражения возникают лихеноидные папулы, которые, сливаясь между собой, образуют участки папулезной инфильтрации, развивается лихенификация. Вокруг очагов лихенификации могут появляться свежие папулезные высыпания, возникновение которых сопровождается зудом различной интенсивности, что приводит к появлению биопсирующих расчесов, геморрагических корочек и трещин. Изменяется дермографизм: для детей этого возраста он становится смешанным или белым. Тяжесть заболевания определяется распространенностью кожного поражения и интенсивностью зуда. Выделяют локализованную, диссеминированную (распространенную) и диффузную (универсальную) формы АтД.

При локализованной форме высыпания располагаются исключительно в локтевых и подколенных сгибах, на тыле кистей и стоп, на лучезапястных и голеностопных суставах и на шее. За пределами этих очагов кожа не изменена. Зуд незначительный, контролируемый.

При распространенной форме АтД патологический процесс распространяется за пределы сгибов на прилегающие к ним участки кожного покрова — на предплечья, плечи, голени, бедра, туловище, где на фоне эритемы появляется большое количество лихеноидных папул с эксфолиациями и корочками. Границы очагов поражения нечеткие. Отмечается общая сухость кожных покровов с отрубевидным шелушением.

Диффузная форма АтД — наиболее тяжелая форма заболевания. Она характеризуется поражением большей части поверхности кожного покрова, за исключением ладоней и носогубного треугольника. Кожа гиперемирована, напряжена, уплотнена, покрыта многочисленными трещинами, особенно в складках. Пациентов беспокоит нестерпимый зуд, приводящий к биопсирующим расчесам, болезненность и парестезии, периодически возникающий озноб.

**Взрослая стадия** АтД возникает в подростковом периоде и у взрослых. Очаги поражения локализуются преимущественно на лице, шее и верхней трети туловища. Реже в процесс вовлекается

кожа крупных складок и сгибов, внутренние и боковые поверхности конечностей. Характерно преобладание пролиферативных изменений в виде очагов папулезной инфильтрации с лихенизацией на фоне застойной эритемы. У пациентов выражен зуд, нарушен сон, вследствие чего возникают невротические реакции. Нередко к периоду полового созревания интенсивность заболевания становится менее выраженной, а во взрослом периоде и вовсе исчезает.

Ведущий клинический симптом атопического дерматита, встречающийся во всех возрастных группах, — кожный зуд.

АтД сопровождается также комплексом функциональных изменений со стороны нервной системы.

### Комплексная профилактика и лечение атопического дерматита

Компонентами комплексного профессионального подхода к решению проблемы АтД у детей первого года жизни является вклад каждого из следующих специалистов.

#### Акушер-гинеколог, перинатолог

Профилактика АтД должна быть комплексной и начинаться в антенатальном периоде с исключения из рациона питания беременной женщины продуктов аллергической природы и минимизации лекарственной нагрузки.

При ведении беременности, опираясь на приобретенные знания, следует обратить внимание на такие сведения, которые выясняются при сборе анамнеза детей с АтД, как: высокий в динамике уровень общего IgE в крови или определяется избыточная секреция и выхождение гистамина из тучных клеток, а также недостаточная его инактивация, что и формирует склонность к аллергическим реакциям. Провоцирующими факторами могут явиться токсикозы в первой и второй половине беременности, употребление лекарств во время беременности, инфекционные заболевания на ранних сроках беременности, нарушение пищевого режима, особенно в последние месяцы беременности (однообразное, длительное употребление одного из облигатных аллергенов — яиц, меда, кондитерских изделий, молока, мандаринов), а также во время кормления грудью [4].

Необходимо рациональное питание при беременности и кормлении грудью, особенно если у женщины имеется аллергическая настроенность, с употреблением умеренных количеств

разнообразной, хорошо обработанной пищи, необходимо исключить из питания яйца, ограничить употребление молока (до 1–2 стаканов в сутки), сахара, меда, шоколада, конфет, орехов, а также колбасных изделий и рыбных консервов.

Ребенок во внутриутробном периоде может диаплацентарно сенсибилизироваться к аллергенам, циркулирующим в организме матери. Потенциальным сенсибилизирующим агентом может являться пища, которая не прошла тепловую обработку (гоголь-моголь, взбитые с белком ягоды и пр.), а также такие продукты, как орехи, рыба, чипсы, шоколад, цитрусовые и многие другие, аллергизирующие свойства которых не снижаются при тепловой обработке.

Во внеутробном периоде аллергены передаются ребенку с грудным молоком и пищей через кишечную стенку, которая обладает повышенной проницаемостью, особенно у детей грудного возраста и особенно после заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также в период реконвалесценции от различных заболеваний, при большой потере массы тела.

Пробиотики играют важную роль в первичной профилактике АтД. Пробиотики снижают риск развития АтД, когда они вводятся в последние недели беременности с последующим дополнением новорожденным в течение первых месяцев жизни. Защитный эффект пробиотиков сохраняется как среди подверженных риску аллергии, так и населения в целом. *Lactobacillus* spp. и различные комбинированные пробиотические бактериальные штаммы эффективны в первичной профилактике АтД [5].

#### Участковый педиатр

Важно, что проблема АтД междисциплинарная, но координирующая роль в ведении ребенка с таким состоянием должна принадлежать участковому врачу (педиатру, семейному врачу, врачу общей практики), который постоянно наблюдает за ребенком и ведет его, преодолевая с ним ответственные моменты его роста и развития. Не менее важной является при ведении таких детей роль медицинской сестры, которая осуществляет мониторинг состояния ребенка в рамках сестринского процесса.

Для участкового педиатра АтД — это своеобразное состояние реактивности детей, в первую очередь раннего возраста, характеризующееся склонностью к рецидивирующим инфильтративно-дескваматозным поражениям кожи

и слизистых оболочек, развитием псевдоаллергических реакций и затяжному течению воспалительных процессов, лимфоидной гиперплазией, лабильностью водно-солевого обмена.

Диагноз устанавливается на основании анамнеза и клинических данных. Атопический дерматит дифференцируют со следующими заболеваниями: чесотка, себорейный дерматит, аллергический контактный дерматит, пеленочный дерматит, псориаз, ихтиоз, микробная экзема, дерматофитии, грибковый микоз (ранние стадии), ограниченный нейродермит (лишай Видаля), энтеропатический акродерматит.

Профилактические прививки детям с АтД не противопоказаны и при совпадении очередной прививки с обострением она откладывается на один месяц, в течение которого проводится консервативная санация очагов инфекции. Таким образом, профилактические прививки детям проводят в обычные сроки (воздерживаются при генерализованных кожных проявлениях), предварительно назначают антигистаминные препараты за 5 дней до и 5 дней после вакцинации.

Диспансерное наблюдение проводится в поликлинике до 1 года ежемесячно, с 1–4 лет 1 раз в квартал, после 4 лет — 1 раз в год.

## Участковая медицинская сестра

Нужен качественный, квалифицированный сестринский патронаж и ведение матерью пищевого дневника, по которому возможен мониторинг роста и развития ребенка, ухода за ним и его вскармливания.

Аллергизация ребенка с первого года жизни может быть вызвана даже обычными продуктами, если ребенок получает их в избыточном количестве (перекармливание), особенно при однообразном наборе питательных продуктов.

Также легко может стать аллергеном продукт, который употребляют в тот или иной сезон, при использовании его в рационе в большом количестве (овощи, ягоды, орехи и др.), а также при введении в рацион не соответствующих по возрасту продуктов (икра, креветки, шоколад и др.).

Поскольку аллергены в подавляющем большинстве имеют пищевое происхождение, то лечение атопического дерматита следует начинать с налаживания питания. Задача родителей — обнаружить и убрать из рациона питания ребенка (и кормящей мамы) все продукты, вызывающие реакцию кожи.

В течении АтД имеет значение беспорядочное вскармливание, злоупотребление блюдами, не оптимальными по возрасту ребенка и для кормящей мамы (сладости, соленья и острые приправы), введение в рацион ребенка большого количества новых продуктов за небольшой промежуток времени.

Лишение ребенка исключительно грудного/грудного вскармливания в течение первого полугодия жизни является важным фактором риска развития АтД. Существует тесная внутренняя связь между здоровьем и состоянием питания матери и ребенка.

Погрешности в питании кормящей мамы и во вскармливании ребенка приводят к тому, что ребенок с АтД быстро становится гиперчувствителен не только к пищевым веществам, но и к внешним аллергенам, таким как шерсть, домашняя пыль, и фактически становится кандидатом в больные аллергическим ринитом, бронхиальной астмой.

У детей с АтД обнаруживаются нарушения в корково-подкорковых взаимоотношениях, дистония вегетативной нервной системы или повышенная активность парасимпатической системы, а также функциональные изменения печени в виде нарушений жирового, углеводного, водного, солевого, белкового, витаминного обмена, кислотно-щелочного состояния, что неоднозначно сказывается на организме в процессе его приспособления к внешней среде и питанию.

Развитие аллергических реакций характеризуется повышением в крови биологически активных веществ, таких как серотонин, гистамин, лейкотриены и др.

На первом году жизни у детей повышена нервная возбудимость, раздражительность, появляется расстройство сна, снижен аппетит, дети становятся капризными и нервными.

Рекомендации медицинской сестры при патронаже ребенка с АтД:

- Не перекармливайте ребенка, пусть он ест медленно, небольшими порциями и хорошо пережевывая пищу, если уже жует, — так он насытится меньшим количеством еды, и она усвоится полностью.
- При искусственном вскармливании из бутылочки разведите в воде меньшее количество смеси, чем положено по норме, сделайте поменьше дырку в соске.
- Время от времени отнимайте бутылочку и давайте снова через некоторое время.

- Не пользуйтесь закрытой облегающей одеждой, а замените ее просторными вещами из хлопка или смесовых тканей, чтобы избежать перегрева. Наиболее важными качествами в данном случае, по-видимому, являются воздухопроницаемость и мягкость (одежда не должна натирать!).
- С точки зрения комфорта и отсутствия раздражения кожи большую роль играют такие факторы, как текстура или мягкость/грубость ткани, чем использование натурального или синтетического материала. Ногти надо коротко стричь, чтобы ребенок не повреждал кожу при расчесывании и атопических проявлениях.
- Необходимо свести к минимуму потливость ребенка и контакт кожи с микробами. Поддерживайте в комнате ребенка оптимальный температурный режим 20–21 °C и влажность 60–70%, чаще проветривайте, каждый день меняйте постельное белье.
- Часто меняйте нательное белье, оно должно быть хлопчатобумажным, с длинными рукавами и штанинами.
- Как только белье стало влажным — сразу смените.
- Стирать вещи ребенка, больного АтД, — постельное белье (в том числе свое), одежду — необходимо только с детским стиральным порошком или с детским мылом.
- Ванны не очень хорошо сказываются на течении АтД.
- Купать ребенка при обострении заболевания нужно недолго, в теплой и обязательно кипяченой воде, либо в воде, пропущенной через хороший фильтр, — вода не должна содержать хлора!
- Можно купать ребенка в слабо-розовом растворе марганцовки, в воде с добавлением морской соли и гипохлорита натрия для ингибирования деятельности бактерий, снижения зуда и усиления десквамации.
- Следует также использовать смягчающие масла для ванн и заменители мыла с pH 5,5.
- Перед купанием рекомендуется нежное механическое очищение кожи от корочек водными растворами и синдетами (т. е. антисептики действуют короткое время).
- Дополнительное очищение кожи с последующим быстрым ополаскиванием выполняются в ванной при температуре 27–30 °C).
- Рекомендуется малая длительность ванны (только 5 минут).

- Показано использование масла в последние 2 минуты купания.

#### Дерматолог

Следует учитывать, что к дерматологу ребенок с АтД попадает, как правило, не в самом начале заболевания, а на каком-либо витке «порочного круга»: зуд/расчесы/сыпь/зуд.

К обязательным критериям диагноза АтД относятся зуд, хроническое рецидивирующее течение, атопия у самого больного или родственников и типичные по виду и локализации высыпания.

Дополнительные диагностические критерии: сезонность обострений (ухудшение состояния в холодное время года и улучшение летом); обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, раздражители (раздражающие вещества), пищевые продукты, эмоциональный стресс и т. д.); повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови; эозинофилия периферической крови; гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв; фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей); зуд при повышенном потоотделении; сухость кожи (ксероз); белый дермографизм; склонность к кожным инфекциям; локализация кожного процесса на кистях и стопах; экзема сосков; рецидивирующие конъюнктивиты; гиперпигментация кожи периорбитальной области; складки на передней поверхности шеи; симптом Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века); хейлит.

Для постановки диагноза необходимо сочетание трех главных и не менее трех дополнительных критериев.

Наружная терапия зависит от стадии процесса. Она должна нормализовать барьерные функции кожи и оказывать противовоспалительное действие. Наиболее часто используются кремы и пасты, содержащие противозудные и противовоспалительные вещества (деготь, нафталин, ихтиол). При наличии острой воспалительной реакции, мокнущих примочек с вяжущими веществами (танин). При АтД показано применение кратковременных курсов топических глюкокортикостероидов (ТГКС). Топические стероиды, применяемые в педиатрической практике, наряду с выраженным противовоспалительным действием, должны обладать низкой системной биодоступностью, минимальными побочными эффектами. В зависимости от стадии заболевания, локализации процесса

используют различные лекарственные формы (лосьон, эмульсия, крем, мазь).

Препараты всегда следует наносить на увлажненную кожу, особенно при использовании мазей. Крема с ТГКС наносят на кожу через 15 минут после увлажнения кожи эмоментом.

Мази с ТГКС наносим на кожу за 15 минут до использования эмолиентов.

Пропиленгликоль раздражает кожу у детей в возрасте до двух лет. Использование мазей и кремов на основе пропиленгликоля не рекомендовано до достижения возраста двух лет (пропиленгликоль используют для оптимизации растворимости молекулы ТГКС и повышения перкутанной абсорбции). Глицерин в основе эмоментов лучше переносится (менее жгучий эффект), чем мочевины.

Базисная терапия ориентирована на увлажняющее местное лечение и предотвращение специфических и неспецифических факторов провокации.

Эмоменты следует назначать в адекватной дозе, не менее 150–200 г в неделю у детей раннего возраста и до 500 г у взрослых. В зимнее время назначаются эмоменты с большим количеством липидов. Рекомендуются использовать эмоменты сразу после купания, через 2–3 минуты.

#### Иммунолог

В основе развития АтД лежит генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма. Характерной чертой такого генотипа является поляризация иммунного ответа в пользу преобладания и преимущественного активирования Th2-лимфоцитов, что сопровождается высоким уровнем ИЛ-4, ИЛ-5 и общего IgE. При этом отмечается снижение продукции  $\gamma$ -интерферона, который модулирует иммунный ответ и подавляет рост кератиноцитов. Он может тормозить синтез IgE и стимулировать синтез защитных антител. Однако воспалительные изменения на коже при АтД могут развиваться и без участия IgE, тем более, что, по данным литературы, приблизительно у 25% больных уровень IgE не превышает нормального. Иммунные нарушения объясняют две важные клинические черты АтД:

- гиперчувствительность кожи к ряду антигенных стимулов;
- снижение резистентности кожного барьера к патогенным микроорганизмам с развитием вторичных микробных и вирусных осложнений.

#### Инфекционист

Инфекционистам приходится иметь дело с инфекционно-аллергическим

дерматитом, при котором имеются длительные периоды повышения СОЭ и субфебрильной температуры, после острых респираторно-вирусных инфекций и заболеваний носоглотки. В плане обследования необходимо взятие мазков с задней стенки рото- и носоглотки на микрофлору и *Staphylococcus aureus* с определением чувствительности к антибиотикам.

#### Вскармливание при атопическом дерматите

Ребенка с АтД желательно держать на грудном вскармливании, белки женского молока полностью лишены аллергических свойств и легко расщепляются ферментами малыша. Грудное молоко содержит много секреторного IgA, защищающего слизистую кишечника от крупных молекул аллергенов. И, наконец, это лучшая профилактика дисбактериоза.

Из диеты кормящей матери исключаются облигатные аллергены (цитрусовые, тропические фрукты, клубника, шоколад, икра, рыба, яйца, крепкий чай, кофе, острые сыры, пряности, копчености и т. д.), а также продукты, вызывающие аллергические реакции у конкретного ребенка.

Кроме того, кормящим мамам не следует перегружать свой рацион продуктами из свежего молока — лучше заменить их кисломолочными.

Детям, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, следует максимально сократить поступление белка коровьего молока.

Необходимо следить, чтобы используемые смеси были адаптированными, до 1/3–1/2 суточного рациона могут составлять кисломолочные смеси.

При выраженной кожной реакции на молоко применяются специальные смеси для детей с аллергией к белкам коровьего молока или смеси, рекомендованные при поливалентной аллергии (в частности, приготовленные на основе сои). К сожалению, аллергия на белок коровьего молока в 20–30% случаев сопровождается реакцией и на соевый белок. В таком случае назначают смеси на основе гидролизатов белка.

#### Этап введения ребенку прикорма

Не следует торопиться с введением прикорма, если ребенок страдает АтД. Чем позже будет введен прикорм, тем выше вероятность того, что пищеварительная система и ферменты «дозреют» и продукт будет нормально усваивать-

ся. В любом случае, не следует вводить прикорм раньше 5–6-месячного возраста. Прикорм вводят с особой осторожностью, фиксируя реакцию на каждый новый продукт в специальном «пищевом» дневнике.

Подбор продуктов прикорма следует осуществлять с учетом степени морфологической и функциональной зрелости, секреторной способности слюнных желез и низкой активности амилазы слюны; количественных и качественных особенностей секреции желудочного сока, ее низкой протеолитической активности.

Каждый продукт вводят, начиная с минимального его количества (половина чайной ложечки), постепенно увеличивая (удваивая) дозу и в течение нескольких недель доводя до возрастной нормы. При появлении аллергической реакции продукт отменяют (попробовать ввести его вновь можно будет только через полгода).

С позиций сформировавшейся к настоящему времени «пребиотической концепции» действуют в направлении стимуляции бифидобактерий и лактобацилл в составе микробиоценоза кишечника ребенка, с учетом потенциальной полезности этих видов микроорганизмов.

Преследуя такую цель, как уменьшение численности условно (потенциально) патогенных микроорганизмов (клостридии и фузобактерии) и, вследствие этого, снижение нагрузки их метаболитами, можно рассчитывать на успешность гипотезы о снижении в результате этого интенсивности проявлений АТД. Такая цель описывается в современной литературе как достижение пребиотического эффекта. Научно доказанным на сегодняшний день является то, что пребиотическим эффектом обладают два представителя «фруктанов» — инулин и олигофруктоза.

Добавление пребиотиков в состав продуктов для детского питания ознаменовалось развитием нового направления в детском питании — поиск, обоснование, создание композиций для прикорма, имеющих заранее заданные функциональные свойства. Наряду с пребиотиками для создания функциональных продуктов питания в состав прикорма добавляются витамины и минералы. Как видно, все эти компоненты могут опосредовать свои эффекты, в частности, через иммунную систему: витамины А, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, PP, C, фолиевая кислота, биотин,

пантотеновая кислота; минералы — Ca, Fe, Zn, I.

С учетом непрерывно меняющихся предпочтений и потребностей детей первого года жизни в продуктах питания, важно предугадывать эти потребности, а затем оперативно и комплексно реагировать на них, добиваясь не только предотвращения и/или решения проблем, но делая это комфортно как для ребенка, так и для семьи.

Именно с этой целью оптимальным считается комплексный подход к вопросу с решением всего круга проблем, по принципу «360°», позволяющему правильно подобрать продукты прикорма для питания ребенка с учетом всех его индивидуальных особенностей.

Клиническая эффективность пребиотиков доказывается на протяжении последних 20 лет, начиная с работ Gibson (1995) и далее, не менее чем несколькими десятками исследований с доказательным дизайном. Для объективизации клинической эффективности наряду с общепринятыми признаками (рвота, срыгивание, дискомфорт, метеоризм, запор) был использован такой показатель, как вес стула (г/день) в динамике клинических испытаний.

Разумным является введение нужных элементов из линейки продукции: кашек, пюре, печенья и др. в такой последовательности, чтобы минимизировать риск развития несостоятельного пищеварения, клинически проявляющегося признаками, характерными для АТД.

Введение прикорма (некоторые авторы считают с 4–5 месяцев) начинают с безмолочных каш, аллергенность которых низка, благодаря отсутствию в их составе коровьего молока, и только потом (с 6 месяцев), с целью повышения питательной ценности, включают в рацион молочные каши. С 9-месячного возраста вкусовую гамму продуктов обогащают кашами с различными фруктовыми добавками и с 12 месяцев начинают предлагать ребенку каши с хлопьями, злаком и кусочками фруктов, подготавливая ребенка к обогащению и увеличению разнообразия его рациона.

После овощей и каш вводятся фрукты (зеленое яблоко, груша, слива и т. д.), затем мясо (начиная с кролика, индейки, ягненка).

Неоднозначность рекомендаций по введению прикорма по срокам, составам и последовательности их введения следует воспринимать не строго, а с точки зрения их применимости

к конкретным условиям и конкретному ребенку. Это позволяет участковому врачу сохранить право на творческое решение вопросов с учетом имеющегося опыта.

Рекомендации по старту с гипоаллергенного прикорма в виде каш основаны на таких преимуществах промышленных технологий, как использование натуральных продуктов, отсутствие молока, сахара, соли, консервантов, красителей, пестицидов, крахмала, ароматизаторов. Технологические процессы оптимизированы в максимальной степени и предусматривают все известные потребности растущего и развивающегося детского организма, например, использование «барабанных технологий» позволяет обеспечить воздушность продукта питания, что очень важно на этапе перехода к глотанию нежной пищи.

Низкую аллергенность злаковому прикорму придает использование при их изготовлении муки из кукурузы, гречи, риса.

Наша многолетняя работа с применением гипоаллергенного злакового прикорма сопровождалась изучением мнения родителей по качеству имеющихся на рынке продуктов детского питания. Предпочтения родителей были отданы линейке продуктов Heinz, в меньшей степени Nestle, Nutricia. Со слов опрошенных мам, их привлекали дизайн и доступность продукции Heinz и продуманность линейки для всех возрастных групп с учетом вкусовых предпочтений детей, способности продукта легко и без комочков разводиться в воде, продолжительности интервалов между кормлениями, когда ребенок не проявляет беспокойства ни в связи с тем, что быстро проголодался, ни в связи с расстройствами пищеварения.

Хорошая растворимость в воде, монозлаковый состав каш с включением пребиотиков создают хорошие условия для предотвращения аллергии и развития АТД. Матери, успешно вскармливающие своего ребенка грудью, чаще получали информацию из объективных, профессионально-информированных источников, к числу которых перспективным представляется присоединение патронажных медицинских сестер после надлежащей их подготовки.

## Элиминационная диета

Аллергические симптомы провоцирует аллерген, следовательно, все потен-

циальные аллергены из меню ребенка и из его окружения нужно исключить, так как аллергены еще и усиливают действие друг друга.

Жирные продукты не могут расщепиться и усвоиться полностью, а сахара усиливают процессы брожения в кишечнике, отравляя детский организм токсинами. Исключите из меню на время аллергических высыпаний все красные овощи и фрукты, ягоды и соки из них, зелень, злаки, содержащие глютен, особенно манную кашу. Питание, диета ребенка с АтД полностью распространяется и на маму, если она кормит грудью. В раннем возрасте основную роль играют диетические ограничения.

Диета, как правило, предусматривает исключение яиц и коровьего молока, а также экстрактивных веществ, пищевых добавок, консервантов, эмульгаторов, жареных блюд, копченостей, соусов, газированных напитков и продуктов с высокой аллергизирующей активностью (мед, шоколад, какао), независимо от того, были они причинным фактором или нет [6].

При этом примерно в 90% случаях пищевыми продуктами, вызывающими обострения АтД, являются молоко, яйца, арахис, соя, пшеница и рыба. Если пищевой аллерген является значимым, то его устранение из диеты приводит к значимому клиническому улучшению.

Подбор элиминационной диеты должен быть индивидуальным и основываться на доказанной непереносимости продукта. Помимо этого рекомендуется уменьшение количества соли в пище.

### Купание ребенка с atopическим дерматитом

Запрет купания является ошибкой, но при этом необходимо соблюдать несколько простых правил.

- Ванна или душ должны быть умеренно теплыми.
- Оптимальная продолжительность купания — около 5 минут.
- Лучше, если это возможно, использовать дехлорированную воду (фильтры или отстаивание воды в ванне в течение 1–2 часов с последующим добавлением кипятка).
- Нельзя пользоваться мочалками, растирать кожу вне зависимости от того, есть ли симптомы аллергического дерматита на данный момент.
- Можно использовать только высококачественные гипоаллергенные

очищающие средства с нейтральным рН.

- При обострении atopического дерматита после купания кожу следует промокнуть мягким полотенцем (не вытирать насухо и не растирать!) и нанести в течение 3 минут смягчающее средство.
- Следует избегать купания в бассейнах (вода хлорированная).
- В некоторых случаях отрицательного воздействия купания в бассейне можно избежать, применяя после сеанса душ с использованием мягких очищающих средств, с последующим нанесением увлажняющих и смягчающих кожу препаратов.

### Светолечение

У 74,4% пациентов, страдавших легкой и среднетяжелой формой АтД, было полное разрешение во время летних каникул, 16,3% имели улучшение и только 9,3% без динамики. Ультрафиолет оказывает противомикробное действие, уменьшая колонизацию *Staphylococcus aureus* и координируя регуляцию антимикробных пептидов, улучшает кожный барьер. Двухнедельный курс гелиотерапии значительно улучшает баланс витамина D за счет увеличения в сыровотке кальцидиола и вызывает заживление при АтД, происходит иммуномодуляция путем апоптоза воспалительных клеток, ингибирование клеток Лангерганса и изменения продукции цитокинов [6].

### Организационные вопросы

Организация кормления ребенка должна соответствовать возрасту. Во время различных заболеваний и в период реконвалесценции рекомендуют давать ребенку хорошо обработанную пищу в небольших количествах, а также избегать введения новых продуктов. Необходимо соблюдать правила вакцинации, которую осуществляют только в период ремиссии и после соответственной подготовки. При гигиеническом уходе за новорожденным и ребенком грудного возраста лучше избегать использования новых шампуней, мыла, духов.

Прогноз при соблюдении всех мер профилактики и лечения благоприятный.

### Заключение

АтД — клиническая реализация аномалии конституции, которая может манифестировать в любом возрасте при стечении неблагоприятных факторов. Для практического удобства целесоо-

бразно эту патологию рассматривать в возрастном аспекте, так как наблюдается непрерывная метаморфоза этого состояния.

Перспективным направлением в решении проблемы, в устранении клинических проявлений являются мероприятия по снижению экспозиции фактора аллергии за счет комплексного подхода к смягчению всех факторов, вносящих вклад в развитие этого патологического состояния, которое следует рассматривать как дебют atopического марша.

Злаковый прикорм с гипоаллергенными свойствами из линейки продуктов Heinz оптимально приспособлен к низкому кислотно-пептическому потенциалу желудка у детей, что позволяет элиминировать механизмы пищевой провокации atopического дерматита у детей первого года жизни.

Интерес представляет коррекция микробиоценоза кишечника, участники которого участвуют в элиминации антигенов, провоцирующих atopический дерматит. Пребиотические компоненты в составе злакового прикорма Heinz поддерживают защиту разнообразия микрофлоры, что профилактически воздействует на интестинальную экосистему. ■

### Литература

1. Воронцов И. М. Вопросы иммунофизиологии и иммунопатологии детского возраста. ЛПМИ, 1976. 140 с.
2. Горланов И. А., Заславский Д. В., Милевская И. Р., Леина Л. М., Оловянишников О. В., Куликова С. Ю. Детская дерматовенерология: Учебник. М.: Академия, 2012. С. 130.
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с atopическим дерматитом. Национальные клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2013.
4. Булатова Е. М., Богданова Н. М. Вскармливание детей первого года жизни. Учебно-методическое пособие. СПб, 2010. 152 с.
5. Panduru M., Panduru N. M., Sălăvăstru C. M., Tiplica G.-S. Probiotics and primary prevention of atopical dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2015. Vol. 29, Is.2, p. 232–242.
6. Кубанова А. А., Заславский Д. В., Кубанов А. А. и др. Atopический дерматит (клинические рекомендации). М., 2010. 39 с.
7. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopical eczema (atopical dermatitis) // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012. Vol. 26, Is. 8, p. 1045–1060.

# Лечение мигренозного приступа: по рецепту или без

О. В. Косивцова, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** Мигрень является широко распространенным заболеванием, она встречается у 17% женщин и 8% мужчин. Безрецептурные препараты, в частности нестероидные противовоспалительные средства и их комбинации, могут рассматриваться как эффективные патогенетические средства лечения мигрени легкой и умеренной интенсивности.

**Ключевые слова:** мигрень, нестероидные противовоспалительные средства, фиксированная комбинация.

**Abstract.** Migraine is a common disorder, affecting 17% of women and 8% of men. OTC medications, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their combinations can be considered effective for treatment of mild and moderate migraine. Excedrin is adequate and rational choice for migraine treatment. Efficacy of Excedrin is higher than efficacy of NSAIDs in mono-therapy and in some cases is not inferior than efficacy of triptans.

**Keywords:** migraine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, fixed combination.

**М**игрень является широко распространенным неврологическим заболеванием со сложным патофизиологическим механизмом, которое проявляется как повторяющиеся приступы пульсирующей односторонней головной боли, которая может быть тяжелой и сопровождаться сопутствующими симптомами, такими как тошнота, фото- и фонофобия. У трети пациентов развитию головной боли предшествуют преходящие неврологические симптомы, которые чаще всего являются зрительными, но могут затрагивать и другие органы чувств, а также речь (мигрень с аурой [1]). Мигрень встречается исключительно часто и является очень «дорогим» заболеванием. Так, в европейской популяции она встречается у 17% женщин и 8% мужчин [2], при этом затраты на мигрень в Европе достигают 18 млрд долларов в год [3]. При этом, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), мигрень входит в двадцатку заболеваний, наиболее часто приводящих к утрате трудоспособности [4].

В течение десятилетий большая часть пациентов с головной болью применяла безрецептурные анальгетики, среди которых ацетаминофен (парацетамол), ацетилсалициловая кислота, иные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), а также фиксированные

комбинации, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК) + ацетаминофен (ААФ) + кофеин (К) [5]. Известно, что более 90% пациентов, которые пользовались безрецептурными комбинированными препаратами, применяли их именно для лечения головной боли [6]. Все те годы, в течение которых рецептурные и безрецептурные препараты использовались для лечения мигрени, не проводилось исследований, которые бы напрямую сравнивали эти две категории препаратов. Возможно, это происходило из-за того, что рецептурные препараты априори считаются более эффективными [7]. Однако в последнее время появляется все больше данных, как подтверждающих эффективность безрецептурных препаратов в лечении мигренозных приступов, так и обосновывающих их применение с точки зрения патогенеза заболевания.

## Роль воспаления в патогенезе мигренозной головной боли

Считается, что развитие мигренозной головной боли связано с активацией и сенситизацией (снижение порога возбудимости) тригемино-цервикальной системы [8–11]. В связи с тем, что ее участие позволяет обосновать назначение ряда препаратов, используемых в терапии приступа, представляется небезынтересным сделать небольшое отступление и остановиться на ней немного подробнее.

Согласно современным представлениям, развитие мигренозной головной боли связано с активацией и сенситиза-

цией афферентных сенсорных волокон тройничного нерва, иннервирующих ткани головы, в том числе оболочки мозга и их крупные кровеносные сосуды [9–11]. На сегодняшний день нет четкого представления, что именно является источником ноцицептивных импульсов. Это могут быть мягкая или твердая оболочки головного мозга, а также периваскулярные сенсорные волокна. Нельзя исключить также, что каждый из этих компонентов вносит свой вклад в формирование болевого синдрома [10].

На основании большого количества косвенных данных, полученных как в доклинических, так и в клинических исследованиях, стерильное воспаление оболочек головного мозга рассматривается как ключевой механизм, который может лежать в основе длительной активации и сенситизации периваскулярных менингеальных афферентных волокон во время приступа мигрени [10, 12, 13]. Такими косвенными данными являются повышение концентрации медиаторов воспаления в венозной крови краниальных вен во время мигренозного приступа, а также эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении мигренозных приступов у большинства пациентов [12, 13]. В исследованиях на животных активация менингеальных ноцицепторов *in vivo* ведет к высвобождению вазоактивных провоспалительных пептидов, таких как кальцитониногенсвязывающий пептид (КГСП) и субстанция Р из периферических нервных окончаний. Эти пептиды вызывают вазодилатацию менин-

геальных кровеносных сосудов (преимущественно, благодаря КГСП), выход плазмы за пределы сосудов, а также локальную активацию тучных клеток твердой мозговой оболочки (ТМО) с последующим высвобождением цитокинов и других медиаторов воспаления. Фактически, речь идет о развитии нейрогенного воспаления в ТМО [11–13]. Дегрануляция тучных клеток ТМО может привести к длительной активации и сенсилизации ноцицепторов ТМО (данные получены на крысах), а также цефалической тактильной гиперчувствительности [14]. Химическое воспаление ТМО у бодрствующих животных приводит к развитию кожной аллодинии в лицевой области и в области задних лап [15], при этом хронология развития этих симптомов аналогична таковой у пациентов с мигренью [16]. Кроме того, фармакология аллодинии, вызванной при помощи «воспалительного коктейля» (кислая смесь калия, простагландинов, серотонина, брадикинина и гистамина, которая стимулирует и сенсибилизирует болевые рецепторы, вызывая гипералгезию) у животных, позволяет провести параллели с клинической фармакологией мигренозной боли [15]. Введение тринитрата глицерина, который может спровоцировать у пациентов (но не у здоровых людей!) отсроченный приступ мигрени, практически неотличимый от спонтанного приступа, вызывает развитие отсроченного воспаления в ТМО крысы [17].

Однако эндогенные процессы, которые вызывают развитие менингеального воспаления и периферическую сенсилизацию во время спонтанного приступа мигрени, остаются неясными. Многие исследователи считают, что нейрогенное воспаление и является тем самым эндогенным воспалительным процессом, который поддерживает активацию и вызывает сенсилизацию менингеальных ноцицепторов во время мигренозного приступа. В пользу гипотезы о нейрогенном воспалении свидетельствует и то, что вещества, вызывающие развитие головной боли, такие как этанол и умбеллулон (летучее вещество, содержащееся в калифорнийском лавре), активируют пептидергические менингеальные тригеминальные афферентные волокна (при помощи различных рецепторов: TRPV1 и TRPA1), что приводит к высвобождению КГСП и развитию нейрогенного воспалительного ответа в ТМО экспериментальных животных [18, 19].

Интересный факт: известно, что у значительного числа пациентов с мигренью усиление головной боли проис-

ходит под воздействием света (фотофобия). Относительно недавно был изучен нейрональный механизм этого явления [20]. Нейроны заднего отдела таламуса, иннервирующие ТМО, получают моносинаптические проекции из ганглионарных клеток сетчатки (преимущественно внутренние фоточувствительные клетки, не участвующие в построении изображения), при этом свет повышает активность нейронов, иннервирующих ТМО. Гипотеза, что проводящий путь от сетчатки, не участвующий в построении изображения, участвует в развитии фотофобии, подтверждается и тем фактом, что усиление головной боли под воздействием света сохраняется и у ослепших пациентов с мигренью, которые ощущают свет, несмотря на тяжелую дегенерацию фоторецепторов палочек и колбочек [20].

Таким образом, современная теория развития мигренозного приступа позволяет говорить о том, что эффективность НПВС у таких пациентов связана с их воздействием на одно из ключевых звеньев патогенетического процесса, приводящего к развитию головной боли, а именно — стерильного воспалительного процесса в оболочках головного мозга.

### «Безрецептурная» терапия приступа

В настоящее время опубликовано большое количество крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных лечению мигренозного приступа. В большинстве этих исследований в качестве критериев успешной терапии мигренозного приступа использовались следующие [21]:

- 1) купирование боли спустя 2 часа;
- 2) уменьшение интенсивности головной боли с тяжелой или умеренной до легкой или ее отсутствие спустя 2 часа;
- 3) эффективность терапии сохраняется в двух случаях из трех;
- 4) отсутствие рецидива головной боли и отсутствие необходимости приема препарата в течение 24 часов после успешного лечения.

### Анальгетики

Препаратами первого выбора для лечения легкой и умеренной мигрени являются анальгетики. Эффективность в лечении мигрени была подтверждена хотя бы в одном плацебо-контролируемом исследовании для следующих препаратов: ацетилсалициловая кислота до 1000 мг, ибупрофен 200–800 мг, диклофенак 50–100 мг, феназон 100 мг, метамизол

1000 мг, толфенамовая кислота 200 мг и парацетамол 1000 мг. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) также исследовались у пациентов с мигренью и продемонстрировали свою эффективность. Анальгетики с доказанной эффективностью представлены в табл. 1. Во избежание развития абוזусной головной боли, прием простых анальгетиков не должен продолжаться свыше 15 дней в месяц, а прием комбинированных анальгетиков — свыше 10 дней в месяц [22].

Что же такое «уровень рекомендаций»? Как он оценивается? Что значит «А»? Само понятие пришло к нам из доказательной медицины и является производным от уровня доказательности, который, в свою очередь, есть ни что иное, как иерархия вероятной наилучших доказательств, свидетельствующих об эффективности и безопасности того или иного препарата (метода лечения, изделия медицинского назначения и т. п.). Смысл его в том, чтобы максимально облегчить врачу (исследователю, пациенту) поиск вероятной наилучшего доказательства эффективности проводимой или планируемой терапии. В то же время нужно отдавать себе отчет, что уровни доказательности никоим образом не заменяют систематические обзоры, не позволяют судить о качестве имеющихся доказательств, не являются рекомендацией и ничего не говорят о том, правильно ли вы формулируете вопрос. Например, если вместо менингита пациенту поставлен диагноз «грипп», найдя наилучшее лекарство от гриппа, вы вряд ли добьетесь клинического эффекта.

В табл. 2 представлены уровни доказательности для оценки эффективности терапии, профилактики, этиологии, вреда здоровью.

Связь между уровнями доказательности и уровнями рекомендаций приведена в табл. 3.

### Комбинированные препараты

В 1993 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовала классифицировать кофеин (при добавлении его к комбинации АСК + ААФ) как анальгетический адъювант 1-й категории, с «признанными эффективностью и безопасностью» [23]. Наличие кофеина позволяет сдвинуть кривую доза/ответ влево, усиливая анальгетический эффект на 40% [23, 24]. Синергичное действие АСК, ААФ и кофеина, приводящее к подавлению синтеза простагланди-

на Е2, может частично объяснить этот феномен. Кофеин сам по себе может оказывать анальгетическое действие при определенных видах боли у человека [25], но в целом доказательства, полученные в клинических исследованиях, недостаточны.

В 1998 году препарат, содержащий комбинацию 250 мг АСК, 250 мг ААФ и 65 мг кофеина, стал первым безрецептурным препаратом, получившим одобрение FDA в качестве средства для лечения мигрени, а позднее, в 1999 г., он был одобрен для лечения не только мигрени, но и сопутствующих симптомов [7]. Похожая комбинация получила одобрение и в Европе, она рекомендована Европейской федерацией неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) как средство первой линии для лечения мигрени легкой и умеренной интенсивности (табл. 1).

Данные, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о безопасности и эффективности фиксированных комбинаций анальгетиков со следующими дозировками активных компонентов: АСК 250–265 мг, ААФ 200–265 мг и кофеина 50–65 мг в одной таблетке. Оптимальное соотношение активных компонентов 1,0:0,8:0,2 (АСК, ААФ и кофеин соответственно) было найдено в ходе фармакологических и клинических исследований по поиску оптимальной дозы [23], при этом минимальная рекомендованная доза кофеина составляет 50 мг в таблетке. У пациентов с мигренью с аурой или без фиксированная комбинация оказывается эффективнее плацебо не только в уменьшении интенсивности головной боли, но также в уменьшении выраженности тошноты, фото- и фонофобии [26].

Сравнительное исследование фиксированной комбинации (АСК 250 мг + ААФ 250 мг + кофеин 65 мг) и ибупрофена в лечении мигрени показало, что эффективность обоих препаратов превышала таковую в группе плацебо, при этом тройная комбинация оказалась достоверно эффективнее ибупрофена [7]. Превосходство фиксированной комбинации над ибупрофеном было подтверждено как статистически, так и клинически (снижение интенсивности боли, более раннее наступление значимого уменьшения боли, а также частота пациентов с полным отсутствием боли и реакцией головной боли на прием препарата), где в его пользу свидетельствовали наиболее значимые для пациента показатели эффективности [27,

| Таблица 1<br>Анальгетики, эффективность которых в лечении мигрени подтверждена хотя бы в одном исследовании. Уровень рекомендации также учитывает нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и наличие/отсутствие противоречий в данных, полученных в исследованиях [22] |                                         |                      |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|
| Вещество                                                                                                                                                                                                                                                                | Доза, мг                                | Уровень рекомендации | Комментарий                                       |
| АСК                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1000 (перорально)                       | A                    | НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта         |
| АСК                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1000 (внутривенно)                      | A                    | Риск кровотечений                                 |
| Ибупрофен                                                                                                                                                                                                                                                               | 200–800                                 | A                    | НЛР, аналогичные АСК                              |
| Напроксен                                                                                                                                                                                                                                                               | 500–1000                                | A                    | НЛР, аналогичные АСК                              |
| Диклофенак                                                                                                                                                                                                                                                              | 50–100                                  | A                    | Включая диклофенак калия                          |
| Парацетамол                                                                                                                                                                                                                                                             | 1000 (перорально)<br>1000 (ректально)   | A                    | Соблюдать осторожность в отношении печени и почек |
| АСК + парацетамол + кофеин                                                                                                                                                                                                                                              | 250 + 200–250 + 50                      | A                    | То же, что для АСК и парацетамола                 |
| Метамизол                                                                                                                                                                                                                                                               | 1000 (перорально)<br>1000 (внутривенно) | B                    | Риск агранулоцитоза                               |
| Феназон                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1000 (перорально)                       | B                    | То же, что для парацетамола                       |
| Толфенамовая кислота                                                                                                                                                                                                                                                    | 200 (перорально)                        | B                    | То же, что для АСК                                |

| Таблица 2<br>Уровни доказательности для оценки эффективности терапии, профилактики, этиологии, вреда здоровью                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Описание                                                                                                                                |
| 1a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Систематический обзор (однородный*) рандомизированных клинических исследований                                                          |
| 1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Индивидуальное клиническое исследование (с узким доверительным интервалом)                                                              |
| 1c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Все или ничего**                                                                                                                        |
| 2a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Систематический обзор (однородный*) когортных исследований                                                                              |
| 2b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Индивидуальное когортное исследование (включая низкокачественные рандомизированные клинические исследования)                            |
| 2c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Исследование исходов лечения, популяционные исследования                                                                                |
| 3a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Систематический обзор (однородный*) исследований случай-контроль                                                                        |
| 3b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Индивидуальное исследование случай-контроль                                                                                             |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Серии наблюдений (а также низкокачественные когортные исследования и исследования случай-контроль)                                      |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Экспертное мнение без явной критической оценки или основанное на данных физиологии, лабораторных исследований или общеизвестных истинах |
| Примечание. * Под однородным понимается такой систематический обзор, в котором не выявлено значительных вариаций (гетерогенности) направлений и степеней результатов, полученных в индивидуальных исследованиях. Не все систематические обзоры со статистически значимой гетерогенностью являются сомнительными, равно как и не каждая сомнительная гетерогенность может быть статистически значимой. В том случае, если выявлена сомнительная гетерогенность исследований, она обозначается знаком «—» (минус) после указания соответствующего уровня (например, 2b-). **Это условие выполняется, если до появления препарата все пациенты умирали, а на фоне его применения часть пациентов выживают, либо до появления препарата часть пациентов умирали, а на фоне его применения не умер ни один. |                                                                                                                                         |

| Таблица 3<br>Связь между уровнями доказательности и уровнями рекомендаций                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Описание                                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Непротиворечивые исследования уровня 1                                                   |
| B                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Непротиворечивые исследования уровней 2 или 3 или экстраполяции из исследований уровня 1 |
| C                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Исследования уровня 4 или экстраполяции из исследований уровней 2 или 3                  |
| D                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Доказательства уровня 5 или противоречивые исследования любого уровня                    |
| Примечание. Под экстраполяцией понимается распространение полученных данных на ситуации, которые потенциально имеют клинически значимые различия с ситуацией, наблюдавшейся в исходном исследовании (источник: Centre for evidence-based medicine: <a href="http://www.cebm.net/">http://www.cebm.net/</a> ). |                                                                                          |

28]. Кроме того, в группе пациентов, принимавших фиксированную комбинацию, препараты «скорой помощи» использовались достоверно реже, а процент пациентов с полным купированием

головной боли был выше, чем в группе ибупрофена [7].

На фоне господствующего мнения о том, что наиболее эффективными всегда являются рецептурные препараты,

интересны данные, полученные в сравнительном исследовании фиксированной комбинации (АСК 250 мг + ААФ 250 мг + кофеин 65 мг) с суматриптаном в дозе 50 мг. Здесь эффективность комбинации оказалась выше в отношении суммарной эффективности головной боли, купирования сопутствующих симптомов, частоты использования препаратов «скорой помощи» и общей оценки эффективности препарата [7].

Помимо преимуществ, связанных с эффективностью препарата, фиксированная комбинация обладает и рядом других преимуществ по сравнению с суматриптаном, в частности, у нее отсутствуют сердечно-сосудистые противопоказания, которые ограничивают использование триптанов [29, 30].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты с мигренью могут использовать тройную комбинацию при первых признаках надвигающегося приступа, тогда как рецептурные препараты можно отложить для случаев рефрактерности к безрецептурной терапии, поскольку большинство пациентов пробуют принимать безрецептурные препараты до визита к врачу. Предположение о том, что рецептурные препараты, по определению, превосходят безрецептурные, можно оспорить.

## Заключение

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают, что безрецептурные препараты, в частности НПВС и их комбинации, могут рассматриваться как эффективные патогенетические средства лечения мигрени легкой и умеренной интенсивности. Именно так они рекомендованы Европейской федерацией неврологических обществ и Американским консорциумом по лечению головной боли (US Headache Consortium).

Отдельного упоминания заслуживает фиксированная комбинация АСК, ААФ и кофеина в дозах 250, 250 и 65 мг соответственно. В России такая комбинация доступна под названием Экседрин®. К достоинствам препарата следует отнести соответствие состава европейским и американским рекомендациям, эффективность в отношении как головной боли, так и сопутствующих симптомов мигрени (тошноты, фото- и фонофобии) [26], а также благоприятный профиль переносимости препарата. Достоверное уменьшение мигренозной головной боли наблюдается уже через 30 минут после приема препарата. Данные клинических исследований

подтверждают, что Экседрин® является адекватным и рациональным выбором для лечения мигренозной головной боли легкой и умеренной интенсивности, его эффективность превышает эффективность монотерапии НПВС [31], а в ряде случаев не уступает триптанам [7]. ■

## Литература

- Lipton R. B., Bigal M. E., Steiner T. J., Silberstein S. D., Olesen J. Classification of primary headaches // *Neurology*. 2004. 63: 427–435.
- Stovner L. J., Hagen K. Prevalence, burden, and cost of headache disorders // *Curr. Opin. Neurol*. 2006. 19: 281–285.
- Olesen J., Gustavsson A., Svensson M., Wittchen H. U., Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe // *Eur. J. Neurol*. 2012. 19: 155–162.
- Leonardi M., Steiner T. J., Scher A. T., Lipton R. B. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) // *J. Headache Pain*. 2005. 6: 429–440.
- Lipton R. B., Newman L. C., Solomon S. Over-the-counter medication and treatment of migraine // *Headache*. 1994; 34: 547–548.
- Aicher B., Kraupp O. Effectiveness of fixed analgesic combinations exemplified by Thomapyrin® // *Wien Klin Wochenschr*. 1996; 108: 219–233.
- Goldstein J. et al. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine versus Sumatriptan Succinate in early treatment of migraine: results from the ASSET trial // *Headache*. 2005; 45: 973–982.
- Moskowitz M. A. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol*. 1984. 16: 157–168.
- Pietrobon D., Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003. 4: 386–398.
- Olesen J., Burstein R., Ashina M., Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitization // *Lancet Neurol*. 2009. 8: 679–690.
- Levy D. Migraine pain and nociceptor activation — where do we stand? // *Headache*. 2010. 50: 909–916.
- Waerber C., Moskowitz M. A. Migraine as an inflammatory disorder // *Neurology*. 2005. 64: S9–15.
- Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells // *Curr. Pain Headache Rep*. 2009. 13: 237–240.
- Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Curr. Pain Headache Rep*. 2012. 16: 270–277.
- Edelmayer R. M., Vanderah T. W., Majuta L., Zhang E. T., Fioravanti B. et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain // *Ann. Neurol*. 2009. 65: 184–193.
- Burstein R., Cutrer M. F., Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine // *Brain*. 2000. 123 (Pt. 8): 1703–1709.
- Reuter U., Bolay H., Jansen-Olesen I., Chiarugi A., Sanchez del Rio M. et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology // *Brain*. 2001. 124: 2490–2502.
- Nicoletti P., Trevisani M., Manconi M., Gatti R., De Siena G. et al. Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig // *Cephalalgia*. 2008. 28: 9–17.
- Nassini R., Materazzi S., Vriens J., Prenen J., Benemei S. et al. The 'headache tree' via umbellulone and TRPA1 activates the trigeminovascular system // *Brain*. 2012. 135: 376–390.
- Noseda R., Kainz V., Jakubowski M., Gooley J. J., Saper C. B. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light // *Nat. Neurosci*. 2010. 13: 239–245.
- Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlof C. et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition // *Cephalalgia*. 2000; 20: 765–786.
- Evers S., Afra J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force // *European Journal of Neurology*. 2009. 16: 968–981.
- Hersh E. V., Moore P. A., Ross G. L. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment // *Clin Ther*. 2000; 22: 500–548.
- Laska E. M., Sunshine A., Mueller F., Elvers W. B., Siegel C., Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant // *JAMA*. 1984; 251: 1711–1718.
- Camann W. R., Murray R. S., Mushlin P. S., Lambert D. H. Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. A double-blind, placebo-controlled trial // *Anesth Analg*. 1990; 70: 181–184.
- Lipton R. B., Stewart W. F., Ryan R. E., Saper J., Silberstein S., Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind randomized, placebo controlled trials // *Arch Neurol*. 1998; 55: 210–217.
- Silberstein S. D. Migraine symptoms: Results of a survey of self-reported migraineurs // *Headache*. 1995; 35: 387–396.
- Dahlof C. How to assess patient preference of migraine treatments // *Cephalalgia*. 1999; 19 (suppl 24): 2–5.
- Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? // *CNS Drugs*. 2001; 15 (8): 583–587.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain // *Cephalalgia*. 1988; 8 (suppl 7): 1–96.
- Goldstein J., Silberstein S. D., Saper J. R. Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in combination versus Ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study // *Headache*. 2006; 46: 444–453.

Статья подготовлена при поддержке  
ООО «Новартис Консьюмер Хелс»  
NR15EX0577 — май 2015

**ЭКСЕДРИН®**

**ЭКСЕДРИН®**

**Безрецептурный препарат для лечения мигрени<sup>1</sup>**



### **СКОРОСТЬ**

**Помощь при мигрени в течение 30 минут<sup>1</sup>**



### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

**Облегчает головную боль и другие симптомы мигрени (тошнота, фотофобия, фонофобия)<sup>2</sup>**



### **ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

**Хорошая переносимость показана клиническими исследованиями<sup>2</sup>**

**NOVARTIS**

000 «Новартис Консьюмер Хелс» 123317, Москва, Пресненская набережная, 10, 8 (495) 969 21 65. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru).

**Экседрин®** Ацетилсалициловая кислота+Кофеин+Парацетамол

**Показания:** Болевой синдром средней и лёгкой интенсивности различного происхождения: головная боль, мигрень, зубная боль, невралгия, артралгия и миалгия, альгодисменорея. **Побочное действие:** Гастралгия, тошнота, рвота, гепато- и нефротоксичность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, аллергические реакции, тахикардия, повышение АД, бронхоспазм. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; сочетание бронхиальной астмы и непереносимости НПВС; одновременный приём других НПВС, детский возраст до 15 лет; беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Подагра, заболевания печени, головные боли, связанные с травмой головы, приём антикоагулянтов и гипогликемических средств.

**Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!**

# Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении

В. И. Немцов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** В статье обсуждается новый подход в лечении синдрома раздраженной кишки с использованием бутирата кальция в сочетании с пребиотиком инулином не только для нормализации микробиоты, но также с целью купирования болевого синдрома.

**Ключевые слова:** синдром раздраженной кишки, кишечная микробиота, бутират.

**Abstract.** We discuss new treatment's approach in therapy of irritable bowel syndrome with calcium salt of butyrate and inulin as probiotic for not only normalization of the intestinal microbiome, but also for anesthetic effect in patients with irritable bowel syndrome.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, butyrate.

До настоящего времени общепринято, что синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное расстройство кишечника, при котором боль или неприятные ощущения в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника.

Для диагностики СРК сейчас рекомендуют использовать так называемые Римские критерии III [1], по которым СРК диагностируется, если у больного имеются рецидивирующие боли или дискомфорт в животе по меньшей мере три дня в течение месяца на протяжении последних трех месяцев и эти проявления сочетаются с двумя из трех следующих признаков:

- 1) боли (или дискомфорт) уменьшаются после акта дефекации;
- 2) боли сопровождаются изменениями стула;
- 3) боли связаны с изменениями консистенции стула.

Предлагается также оценивать кал по Бристольской шкале, которая определяет семь его вариантов (рис. 1).

Тип кала 1 и 2 определяет запор, тип кала 6 и 7 — понос.

По Римским критериям III выделяют следующие варианты СРК:

- 1) СРК с запорами (стул 1-го или 2-го типа > 25%, а жидкий стул < 25% всех опорожнений кишечника;

| Бристольская шкала кала                                                                                               |       |                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|
| <div> <div>Большое время транзита (100 часов)</div> <div>↓</div> <div>Короткое время транзита (10 часов)</div> </div> | Тип 1 | Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются |
|                                                                                                                       | Тип 2 | В форме колбаски, но комковатый                         |
|                                                                                                                       | Тип 3 | В форме колбаски, но с ребристой поверхностью           |
|                                                                                                                       | Тип 4 | В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий             |
|                                                                                                                       | Тип 5 | Мягкие маленькие шарики с ровными краями                |
|                                                                                                                       | Тип 6 | Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул  |
|                                                                                                                       | Тип 7 | Водянистый, без твердых частиц                          |
|                                                                                                                       |       | Полностью жидкий                                        |

Рис. 1. Оценка кала по Бристольской шкале

- 2) СРК с диареей (стул 6-го или 7-го типа > 25%, а твердый стул < 25% всех опорожнений кишечника;
- 3) смешанный вариант СРК (стул 1-го, 2-го, 6-го или 7-го типов > 25% всех опорожнений кишечника;
- 4) неклассифицируемый (неспецифический) вариант СРК — нарушения стула, несоответствующие другим вариантам СРК.

Этим заболеванием чаще болеют женщины (2:1). Пик заболеваемости приходится на возраст 21–40 лет, однако болеть этим заболеванием могут и дети в возрасте 14–17 лет (чаще —

девочки). Значительно реже СРК возникает после 40–50 лет, а первое появление отдельных его симптомов у людей старше 60 лет делает диагноз СРК маловероятным и требует исключения органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Статистические данные о распространенности СРК в разных странах показывают, что этим заболеванием страдает приблизительно 20% всего населения, причем распространенность СРК может варьировать в различных популяциях в пределах одной страны [2, 3].

## Вопросы этиологии и патогенеза СРК и понятие о функциональных заболеваниях

Конечно, термин «функциональное заболевание» условен, поскольку за любой функцией стоит та или иная структура, нарушение которой и приводит к нарушению функции. Поэтому многие клиницисты и морфологи выступали и выступают против термина «функциональные заболевания». В последние годы наиболее последовательным критиком этого понятия, в частности в отношении СРК, выступает Я. С. Циммерман [4].

При выделении всей группы так называемых «функциональных заболеваний», в том числе и СРК, обычно имеют в виду отсутствие явных органических изменений при визуальном обследовании органа (по отношению к СРК — данные колоноскопии) и (в идеале) отсутствие специфических для какого-либо органического заболевания гистологических изменений (на уровне светового микроскопа). Иначе говоря, функциональные заболевания ЖКТ — это группа заболеваний, при которых специфическая структурная причина желудочных и кишечных недугов не определяется обычными методами исследования [5]. Вместе с тем в настоящее время показано, что в слизистой оболочке кишки у больных СРК может возникать воспаление с выделением различных биологически активных соединений, которые, в частности, стимулируют пролиферацию гладких мышц, что изменяет перистальтику кишки. Иногда такие изменения вторичны и возникают из-за присоединившегося дисбиоза, но иногда они могут ему предшествовать. Обнаружены также ультраструктурные изменения слизистой оболочки толстой кишки (электронная микроскопия): утолщение и разрыхление базальной мембраны, избыточное отложение коллагеновых волокон в субэпителиальной зоне, дистрофические изменения отдельных клеток эпителия и ряд других находок. Почти у половины больных с СРК повышена активность и количество воспалительных клеток в слизистой оболочке кишки [6], повышена экспрессия провоспалительных и понижена экспрессия противовоспалительных цитокинов [7, 8]. Иногда у больных СРК обнаруживают следующие особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки кишки: преобладание энтерохромаффинных кле-



Рис. 2. Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой кишки

ток, секретирующих серотонин (это вызывает усиление моторики), а также скопление тучных клеток и их дегрануляция в зоне нервных окончаний (это изменяет восприятие боли) [9–12].

Все это еще раз подчеркивает условность выделения группы «функциональных заболеваний».

Если один из главных авторов внедрения в клиническую практику диагноза СРК профессор Douglas A. Drossman в 1998 г. однозначно высказался, что СРК — биопсихосоциальное заболевание [13], то в 2006 г. он же писал: «В последние годы гистологические находки показали, что различия между функциональными и органическими изменениями стали размытыми» [14], а в 2013 году: «СРК — совокупность симптомов с гетерогенными определяющими факторами» [15].

Существует много факторов, способствующих развитию СРК. Как и при всех хронических заболеваниях, существенную роль в развитии СРК играет наследственность. Обнаружено, что 1/3 больных СРК имеют кровных родственников со сходной симптоматикой, а конкордантность в развитии СРК у разнояйцевых близнецов составляет 13%, а у однояйцевых — 33% [16]. Выявлена роль генетического полиморфизма генов, ответственных за синтез противовоспалительных и провоспалительных цитокинов (соответственно интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа), а также генов ферментов обратного захвата серотонина [17, 18]. Установлена роль генетического полиморфизма генов g-протеина, влияющего на центральную нервную систему и местную регуляцию мотор-

ной функции кишки, а также полиморфизм генов альфа-2-адренорецепторов кишки [19].

Нарушение моторики кишечника само по себе способствует развитию дисбиоза, в частности, снижению содержания полезной сахаролитической микрофлоры. Впрочем, следует иметь в виду, что возможен не только так называемый таксономический дисбиоз, при котором меняется видовой состав микрофлоры, не только количественные сдвиги в составе индигенной микрофлоры, например, при СИБР — синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, но и метаболический дисбиоз, при котором из-за неблагоприятных условий меняется метаболическая активность индигенных видов микроорганизмов [62].

Микробиота способна управлять моторикой кишечника: *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* усиливают пропульсивную моторику, а *Escherichia* ssp. ее угнетают [20].

У больных СРК практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки, а синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (уровень обсеменения более  $10^5$  КОЕ) выявляется у большинства больных. При развитии дисбиоза кишечника практически всегда страдает сахаролитическая микрофлора, синтезирующая в процессе метаболизма короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые необходимы для нормальной функции колоноцитов и которые не образуются макроорганизмом. Масляная кислота (бутират), ацетоксусная кислота (ацетат) и пропионовая кислота (пропионат) составляют около 83% КЖК, образующихся

в кишечнике [21]. Концентрация этих КЖК в кишечнике колеблется от 60 до 150 ммоль/кг [22], а соотношение ацетат/пропионат/бутират обычно постоянно и составляет 60:25:10 [23]. КЖК быстро всасываются эпителием кишечника — пик абсорбции в слепой кишке и восходящей кишке [24]. Одной из важнейших КЖК является бутират — важнейший источник энергии для колоноцитов [25]. Помимо этого, бутират оказывает многообразное действие по обеспечению гомеостаза толстой кишки (см. рис. 2 — по Н. Hamer и соавт. с изменениями) [26].

Основными продуцентами бутирата являются *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Butyrivibrio* spp., *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiaida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii* [27]. В последние годы многие авторы выявили изменения экспрессии toll-like-рецепторов (TLR) слизистой оболочки кишечника, что подчеркивает принципиальную роль дисбиоза кишечника и умеренно выраженного иммунного воспаления в развитии СРК [28, 29]. TLR в физиологических условиях взаимодействуют с лигандами нормальной микрофлоры кишечника. Такое распознавание комменсальной микрофлоры необходимо для поддержания нормального гомеостаза — это обеспечивает баланс функций кишечного эпителия и других клеток, баланс синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и различных протективных факторов [30].

Например, в ряде исследований у больных СРК выявлено снижение концентрации в сыворотке крови противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и повышение провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа [31].

При целом ряде патологических состояний выявлена активация различных TLR и повышение количества выделяемых провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ [32]. У больных СРК обнаружена повышенная экспрессия TLR-4 и TLR-5, ответственных за распознавание соответственно липополисахарида и флагеллина, и оба эти вещества определяют граммотрицательные бактерии [33]. При этом в крови определяется повышенный уровень антифлагеллиновых антител, и это коррелирует с повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишки [34]. Высказано предположение о существовании

в ряде случаев синдрома перекреста между СРК и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (overlap of IBD and IBS). В частности, возможно сохранение симптомов, укладывающихся в клиническую картину СРК (по Римским критериям) у больных с почти полной гистологической ремиссией язвенного колита (ЯК) [35]. Существует мнение, что наличие персистирующего воспаления слизистой оболочки толстой кишки более 6 месяцев у больных с симптомами СРК позволяет ставить диагноз ЯК легкого течения [11].

Все эти находки не противоречат тезису о значимости эмоциональных и когнитивных нарушений в генезе различных вариантов СРК. С этой точки зрения важно подчеркнуть, что факторами риска развития СРК являются некоторые личностные особенности — склонность к истероидным реакциям, ипохондрии, агрессивности, канцерофобии. Иногда имеет место синдром маскированной депрессии. В последние годы нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) подтверждены с помощью позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга [36, 37]. В частности, показана повышенная активность anterior cingulate cortex [38]. Эти находки коррелируют с нарушением тонуса прямой кишки и рядом нервнопсихических расстройств. Показано, что нормальная микробиота контролирует эмоции и стрессовые реакции [39]. В моделях на животных показано влияние микробиоты на сигнальные процессы в ЦНС и аффективное поведение; в отсутствие нормальной микробиоты нарушается обмен серотонина в ЦНС, и это может носить необратимый характер [40].

Все биологические ритмы находятся в строгой зависимости от основного водителя циркадианных ритмов, который расположен в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, а посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов, является мелатонин. Продукции мелатонина подчинены все эндогенные ритмы нашего организма [41]. Мелатонин регулирует моторику, секрецию и микроциркуляцию кишечника в соответствии с биоритмами пищеварительных функций [42], и при СРК снижается его секреция.

### Гетерогенность СРК

Гетерогенность этиологии и патогенеза СРК позволяет в настоящее

время выделить несколько клинико-патогенетических вариантов СРК (фенотипов). Одним из первых был выделен постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК) — развитие болезни после перенесенной острой кишечной инфекции (чаще — бактериальной). Считается, что почти у трети больных с СРК развитию этого синдрома предшествовала острая кишечная инфекция и почти у 25% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, возникает после этого СРК [43]. По многочисленным исследованиям различных авторов частота развития ПИ-СРК после перенесенной бактериальной кишечной инфекции колеблется от 4% до 31% [44]. К факторам риска развития ПИ-СРК относят женский пол, молодой возраст, длительное лечение острой кишечной инфекции антибиотиками, возможно, характер возбудителя (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Compylobacter* spp. и ряд других возбудителей), тяжесть течения острой инфекции (степень выраженности интоксикационного синдрома) и психологические расстройства [45]. В последнее время показано, что после некоторых острых вирусных гастроэнтеритов, в частности, вызванных норовирусами, может также возникать ПИ-СРК [46]. Считается, что риск развития СРК в течение одного года после перенесенной кишечной инфекции возрастает в 12 раз. Чаще при этом возникает СРК с преобладанием диареи.

Важным фактором патогенеза постинфекционного СРК являются нарушения интрамуральной нервной системы кишки, приводящие к повышенной висцеральной чувствительности, а также расстройства регуляторных воздействий со стороны ЦНС [2]. Также после перенесенной кишечной инфекции воспалительный процесс может персистировать в слизистой оболочке толстой кишки (ТК) и соседних лимфатических узлах и имеет место гиперплазия и гиперфункция тучных клеток, активация моноцитов — это индуцирует иммунное воспаление [47].

В последние годы выделен еще один вариант СРК (фенотип), при котором доказана роль некоторых пищевых компонентов как триггеров возникновения симптомов СРК — в частности, сенсибилизация к глютену [48–50]. У этих больных нет целиакии — у них отсутствуют антитела к тканевой трансглутаминазе и нет атрофических изменений слизистой оболочки тонкой

кишки, но присутствуют антиглиадные антитела. Авторы применили у этих больных аглутеновую диету, и все симптомы СРК были купированы. Они вполне справедливо задаются вопросом — нет ли среди больных СРК лиц с сенсibilизацией к каким-то другим пищевым антигенам?

Недавно был предложен еще один вариант СРК, связанный с дивертикулярной болезнью (ДБ), причем замечена достоверная связь возникновения симптомов СРК с преобладанием диареи при локализации дивертикулов в левой половине ТК или билатерально (но не при дивертикулах только в правой половине ТК!) [51]. Еще раньше было показано, что после перенесенного острого дивертикулита риск развития симптомов СРК возрастает почти в 5 раз в течение последующих 6 лет [52]. Впрочем, в этих ситуациях некоторые авторы предлагают говорить не о особом варианте СРК, а об СРК-подобной дивертикулярной болезни [53].

В возникновении многих симптомов (болевого синдром, метеоризм, урчание) СРК играет роль повышенное газообразование и висцеральная гиперчувствительность к избыточному количеству кишечного газа. Существенную роль в нарушении моторики ТК, приводящей к запору, играют метансинтезирующие микроорганизмы, в частности *Methanobrevibacter smithii* (они составляют 10% всех прокарриот в кишечном микробиоме). Метан тормозит моторику кишки, и у больных с запором часто находят избыточную продукцию метана [54].

При любом из вариантов СРК часто встречаются сопутствующие симптомы, относящиеся к другим отделам ЖКТ:

- симптомы функциональной желудочной диспепсии (до 87% больных);
- симптомы нарушения функции желчевыводящих путей (дисфункция желчного пузыря и/или сфинктера Одди).

Часто встречаются также внекишечные сопутствующие симптомы и коморбидные состояния (70–95% пациентов с СРК): боли в поясничной области, хроническая тазовая боль (50%), дизурия, дисменорея, синдром хронической усталости (51%), фибромиалгия (20–50%), патология височно-нижнечелюстного сустава (64%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [2]. Очень часто встречаются изменения со стороны ЦНС: нарушения сна, синдром тревоги, тревожно-ипохондрический синдром, тревожно-депрессивный синдром.

Диагноз СРК является диагнозом «исключения» — необходимо установить, что у больного нет других (органических) заболеваний пищеварительной трубки. Для этого следует помнить так называемые «сигналы тревоги», которые делают сомнительным диагноз СРК и требуют тщательного лабораторно-инструментального обследования. К «сигналам тревоги» относятся: примесь крови в кале, полифекалия, появление симптомов в ночные часы, лихорадка, немотивированное похудание, стойкое снижение аппетита, локализованные стойкие боли, анемия, повышение СОЭ, начало заболевания в пожилом возрасте. При типичном течении СРК ни одного из этих симптомов не должно быть. При наличии хотя бы одного из них необходимо дополнительное обследование кишечника и при необходимости — других органов и систем.

### Лечение СРК

При всей гетерогенности СРК существуют по крайней мере три момента, которые объединяют различные варианты этого заболевания и которые встречаются у всех больных и требуют терапевтической коррекции: психосоциальная компонента, нарушение моторики ТК и дисбиоз кишечника. Соответственно, лечебные мероприятия должны быть направлены на коррекцию всех этих нарушений. Изменения со стороны ЦНС могут быть достаточно стойкими и часто требуют привлечения к лечебным мероприятиям как медикаментозной терапии, так и различных психотерапевтических методик. Для лечения нарушенной моторики кишки используются современные селективные спазмолитики и нормокинетики. В этой статье мы уделим основное внимание коррекции ключевых нарушений кишечной микробиоты. Уже давно используются пребиотики и пробиотики, точнее, симбиотики, то есть препараты, содержащие не один вид микроорганизмов, а комбинацию живых культур микроорганизмов нескольких видов. Следует иметь в виду, что пробиотики действуют только во время курсового лечения ими и в течение нескольких дней после прекращения приема отмирают, так как являются чужеродными для макроорганизма. Помимо этого, действие пробиотиков не является строго направленным, поскольку микроорганизмы выделяют огромное количество биологически активных веществ разнонаправленного действия.

В связи с этим более перспективным является использование пребиотиков,

которые создают благоприятные условия для роста и деятельности индигенной микрофлоры, восстанавливая тем самым ее количественные и качественные характеристики. Среди большого количества имеющихся пребиотиков широкое распространение получили пищевые волокна, в частности — гидрофильные волокна из наружной части семян подорожника овального (*plantago ovata*, или *psyllium*) — препарат Мукофальк. Это средство за счет гелеобразующей фракции оказывает цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителий кишечника, усиливает желчеобразование и снижает уровень холестерина, за счет неферментируемой фракции нормализует моторику кишечника, а за счет быстроферментируемой кишечными бактериями фракции оказывает пребиотическое действие [55, 56].

В последние годы мы также получили возможность использовать сравнительно новый класс веществ, которые получили название метабиотиков — аналогов метаболитов кишечной микрофлоры.

Одним из первых таких препаратов является Закофальк, в состав которого входит бутират (в виде соли масляной кислоты — бутирата кальция — 250 мг) и пребиотик инулин (250 мг). Препарат является инновационной лекарственной формой на основе полимерной матричной структуры, которая обеспечивает непосредственную доставку и высвобождение действующих веществ на всем протяжении толстой кишки. Оптимальным является прием повторными месячными курсами по три таблетки в сутки до еды. Следует также подчеркнуть, что в состав современных симбиотиков не входят наиболее активные продуценты бутирата, о принципиальной роли которого в гомеостазе было ранее сказано.

Доказано прямое противовоспалительное действие бутирата — под его влиянием снижается секреция провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, оксид азота, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8, снижается кишечная экспрессия TLR-4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к развитию воспаления кишечника. Бутират также стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов [26]. С учетом обнаруженных у многих больных СРК воспалительных изменений в толстой кишке назначение Закофалька при этом заболевании

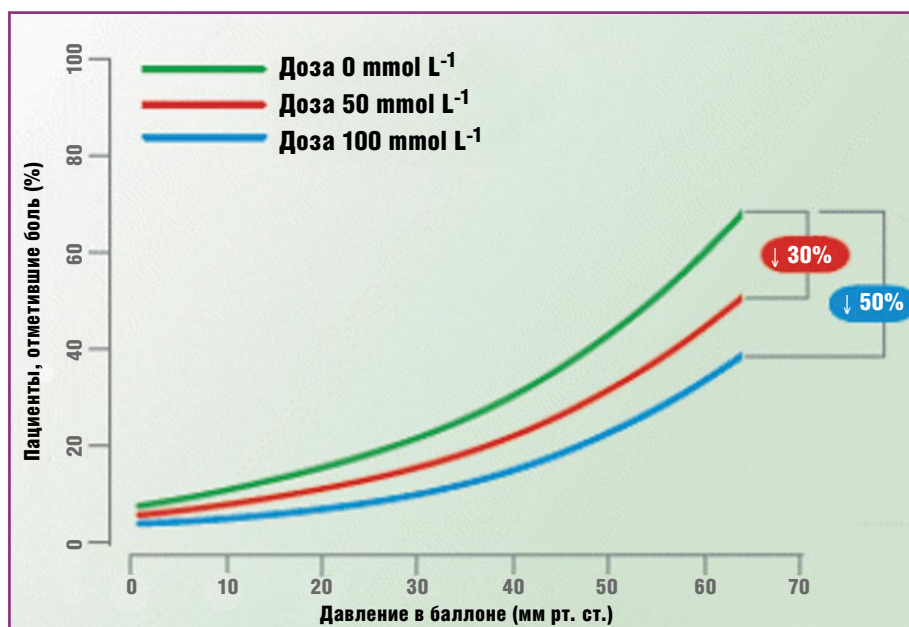


Рис. 3. Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности

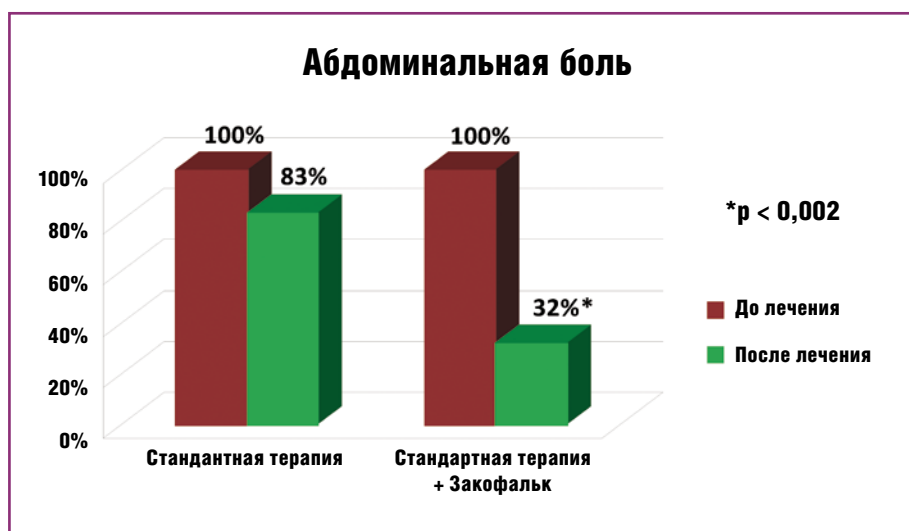


Рис. 4. Динамика полного исчезновения абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

представляется весьма перспективным. В литературе имеются данные об эффективности Закофалька. Так, по данным одного двойного, слепого, рандомизированного и плацебо-контролируемого исследования показана статистически достоверная эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении купирования болевого синдрома и нормализации стула [57]. Помимо противовоспалительного действия бутират, возможно, снижает висцеральную гиперчувствительность толстой кишки [58], что еще больше расширяет возможности его применения при СРК. Снижение висцеральной гиперчувствительности при использовании бутирата, возможно, происходит путем модуляции

активности 5-окситриптамина (серотонина) — важного нейротрансммиттера, выделение которого стимулирует бутират [59]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S.A. Vanhoutvin и соавт. [60] изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима — три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального

баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечено, что введение бутирата имело дозозависимый эффект: чем выше была доза бутирата, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (рис. 3). В настоящее время применение масляной кислоты в качестве лекарственного средства для снижения висцеральной чувствительности запатентовано в Евросоюзе.

С целью оценки эффективности Закофалька в комплексной терапии пациентов с СРК мы провели собственное открытое исследование. Нами были обследованы 37 больных СРК в фазе обострения в возрасте от 19 до 40 лет, среди них женщин было 29 человек, мужчин — 8. Все больные соответствовали по клинической картине Римским критериям III, и у всех было нарушение стула — чаще двух раз в сутки, преимущественно 5-й тип кала по Бристольской шкале. У всех больных в той или иной степени страдало качество жизни. При этом в период обследования у больных не было клинических проявлений какой-либо другой острой или хронической патологии, кроме СРК, которая могла бы влиять на качество жизни. Больные были разделены на две группы по 18 и 19 человек соответственно. Больные обеих групп получали нормокинетики или селективные спазмолитики в сочетании с пробиотиком. Больным 2-й группы дополнительно назначался препарат Закофальк по 1 таблетке 3 раза в сутки. Длительность курса терапии была 1 месяц. До начала лечения и в его конце больные заполняли анкету оценки качества жизни (SF-36), несколько измененную в соответствии с целями исследования — учитывался характер стула, его кратность и степень выраженности болевого синдрома в брюшной полости. Больные дважды посещали врача — до начала лечения и через 1 месяц. Анкеты заполнялись в период посещения. Анализировалось качество жизни до и после месячного курса терапии.

В результате лечения у всех больных обеих групп было достигнуто клиническое улучшение — урежение частоты стула и нормализация его типа — почти у всех больных он стал соответствовать 3-му или 4-му типу по Бристольской шкале кала (у 34 больных из 37 — 91,8%), а также произошло значительное уменьшение (у 21 больного) или полное исчезновение болевого синдрома (у 16 боль-

ных). При этом в первой группе больных полное прекращение болей было у 3 человек, а во второй группе (больные, принимавшие Закофальк) — у 13 человек (рис. 4). Разница статистически достоверна:  $p < 0,002$  (непараметрический критерий Фишера).

У остальных больных болевой синдром сохранялся, но оценивался ими как «очень слабый» и мало влиял на качество жизни, при том, что до курса лечения болевой синдром как «сильный» оценивался 18 больными и как «умеренный» — 19 больными. 11 пациентов первой группы отмечали в анкете свое самочувствие после курса терапии как «хорошее» (70,5% больных), среди пациентов второй группы таких было 15 (88,2%) (статистической достоверности нет), однако частое ощущение «бодрости» отметили все пациенты второй группы (19 человек — 100%) и 12 человек (66,6%) из первой группы ( $p < 0,001$  — непараметрический критерий Фишера). Создается впечатление (в тексте анкеты это не получило отражения), что при комплексной терапии с применением препарата Закофальк положительный эффект возникает быстрее, чем при использовании терапии, в состав которой входят только спазмолитик и пробиотик. Мы считаем, что, несмотря на небольшое количество обследованных больных, можно сделать вывод об эффективности применения препарата Закофальк как в целях колонопротекции и нормализации состава кишечной микробиоты за счет его пребиотического действия, так и в целях снижения гиперчувствительности кишечника, что особенно полезно в лечении больных СРК. Статистически достоверное более частое полное исчезновение болевого синдрома у больных, получивших месячный курс терапии Закофальком, подтверждает этот тезис.

В связи с частым развитием у больных СРК иммунного воспаления слабой активности (Low Grade Immune Inflammation) мы считаем целесообразным в случаях упорного течения заболевания и отсутствия полноценного клинического ответа на проводимую терапию добавлять к лечению препараты группы 5-АСК (месалазина) — гранулированный Салофальк в дозе 1,5–2,0 г/сутки в среднем на 2 недели [63, 64]. Хотя в опубликованном недавно консенсусе по диагностике и лечению СРК препараты этой группы не получили отражения [61], в нашей практике мы видели положительные результаты такой комбинации. Таким образом, лечение больных СРК с целью нормализации индигенной микрофлоры, снижения висцеральной гиперчувствительности, уменьшения болевого синдрома и реализации нормокинетического эффекта можно представить как этапный процесс: использование пребиотика (Мукофальк) — добавление метабиотика (Закофальк) — добавление препарата группы 5-АСК (Салофальк). ■

## Литература

1. <http://www.romecriteria.org/criteria>.
2. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В. Эволюция представлений о синдроме раздраженной кишки. М.: Форте-Принт, 2013.
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // Clin Epidemiol. 2014; 6: 71–80.
4. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? // Клинич. мед. 2014; 7: 19–28.
5. El-Serag H., Talley N. Systematic review: health related quality of life in functional dyspepsia // Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 387–393.
6. Chadwick V. S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2002; 122: 1778–1783.

За остальным списком литературы  
обращайтесь в редакцию.

## МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополидеммическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псилиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

[www.mucofalk.ru](http://www.mucofalk.ru)

## ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

[www.zacofalk.ru](http://www.zacofalk.ru)

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: [info@drfalkpharma.net](mailto:info@drfalkpharma.net), <http://www.drfalkpharma.ru>

Реклама

# Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения

М. В. Путилина, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** Изменения венозного кровообращения — один из важных патогенетических механизмов развития сосудистых заболеваний головного мозга. Выявление характерных «венозных жалоб» и своевременная комплексная терапия позволяют минимизировать патологические изменения и устранить явления церебральной ишемии и гипоксии.

**Ключевые слова:** хроническая венозная недостаточность, нарушения микроциркуляции, комплексная терапия, венотоники.

**Abstract.** Changes in venous blood circulation is one of important pathogenic mechanisms of development of cerebral vascular diseases. Reveal of typical «venous complaints» and timely complex therapy allow to minimize the pathological changes and eliminate phenomena of cerebral ischemia and hypoxia.

**Keywords:** chronic venous insufficiency, microcirculation disorders, complex therapy, vein toners.

**В** РФ хронической венозной недостаточностью страдают 35–38 млн человек. К сожалению, стереотип, согласно которому патология вен считается только хирургической патологией, привел к тому, что огромное число больных не получают адекватной врачебной помощи [1]. Вместе с тем изменения венозного кровообращения являются одним из важных патогенетических механизмов развития сосудистых заболеваний головного мозга.

Регионарные изменения тонуса внутричерепных вен приводят к венозному застою и нарушению мозгового кровообращения при атеросклеротическом поражении сосудов мозга, артериальной гипертензии (АГ) и гипотензии, хронических заболеваниях легких, кардиальной патологии. Зафиксировано, что у 15% больных с АГ регистрируется компрессия яремных, брахиоцефальных и позвоночных вен, признаки нарушения венозного оттока головного мозга встречаются в 91% случаев АГ, а у больных с АГ 1–2 стадии — в 55% случаев [2, 3]. В то же время компенсаторные возможности головного мозга и его системы кровообращения так велики, что даже серьезные затруднения оттока венозной крови могут длительное время не вызывать клинических проявлений повышения внутричерепного давления и нарушения мозговых функций [4], поэтому ранняя диагностика данной патологии вызывает определенные трудности.

Для упрощения работы врача может применяться следующий алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения.

## Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения

### Шаг 1. Выявление факторов риска

Врачу всегда следует помнить, что венозный застой в подавляющем большинстве случаев носит вторичный характер, т.е. возникает как симптом какого-либо основного заболевания, затрудняющего отток венозной крови из полости черепа. Поэтому диагностика прежде всего предусматривает выявление основной болезни (табл. 1).

Таблица 1

#### Заболевания, вызывающие нарушение венозного оттока

|                                           |                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аутоиммунные заболевания                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системная склеродермия</li> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Васкулиты</li> <li>• Ревматоидный артрит</li> <li>• Синдром Шегрена</li> </ul> |
| Врожденные дисплазии соединительной ткани | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Марфана</li> <li>• Синдром Элерса–Данло</li> </ul>                                                                                             |
| Инфекционные болезни                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатиты В, С</li> <li>• Микоплазменная инфекция</li> </ul>                                                                                            |
| Заболевания крови                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбофилия (врожденная и приобретенная)</li> <li>• Полицитемия</li> <li>• Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</li> </ul>                            |
| Эндокринные заболевания                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарный диабет</li> <li>• Акромегалия</li> <li>• Феохромоцитома</li> <li>• Болезнь Фабри</li> <li>• Заболевания щитовидной железы</li> </ul>          |
| Паранеопластические синдромы              |                                                                                                                                                                                                 |
| Токсическое воздействие                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отравление ртутью</li> <li>• Отравление свинцом</li> <li>• Отравление винилхлоридом</li> </ul>                                                         |

Затруднение венозного оттока из полости черепа наблюдается при целом ряде заболеваний [5]:

- сердечной и сердечно-легочной недостаточности;
- распространенном туберкулезе легких, эмфиземе легких, бронхоэктазии, бронхиальной астме, пневмотораксе;
- сдавлении внемозговых вен — внутренней яремной, безымянной, верхней полой — новообразованием на шее, аневризмой; гипертрофированными мышцами шеи при рефлекторно-мышечно-тонических синдромах шейного остеохондроза;
- опухолях головного мозга, его оболочек, черепа;
- тромбозах вен и синусов, инфекционно-токсических поражениях вен, церебральных тромбофлебитах;
- сдавлении вен при краниостенозе (преждевременном заращении швов между костями черепа со сдавлением, в част-

- ности, яремных вен), при этих состояниях компенсаторно расширяются венозные коллекторы;
- асфиксии новорожденных и взрослых;
- венозной и артериовенозной гипертензии;
- при прекращении носового дыхания;
- инфекционных и токсических поражениях головного мозга;
- при последствиях черепно-мозговых травм;
- эпилепсии.

Заболевания, вызывающие нарушение венозного оттока, приведены в табл. 1.

Кроме того, развитие венозной энцефалопатии может быть также обусловлено классическими причинами развития цереброваскулярной патологии: АГ, атеросклерозом, курением, сахарным диабетом, употреблением гормональных препаратов (эстрогенов), злоупотреблением алкоголем и наркотическими препаратами, использованием нитратов и некоторых вазодилататоров (никотиновая кислота, папаверин). Венозный отток может быть нарушен и в физиологических условиях, например, при натуживании, во время затяжного кашля, при физическом напряжении, пении, игре на духовых инструментах, родах, крике, нагибании головы (например, во время физкультурных упражнений), в положении лежа без подушки под головой, при сдавлении шеи тесным воротничком.

## Шаг 2. Анализ жалоб и анамнеза

Нарушения венозного кровообращения, как правило, генетически детерминированы. В настоящее время роль исходного тонуса вен в формировании венозной дисциркуляции неоспорима. Конституциональный и наследственный факторы являются ключевыми для развития венозных дисгемий [6]. У пациентов с семейным «венозным» анамнезом обычно отмечается несколько типичных проявлений конституциональной венозной недостаточности — варикоз или флеботромбоз нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, нарушение венозного оттока из полости черепа, варикозное расширение вен пищевода. Часто провоцирующим фактором является беременность.

Характерные жалобы:

- утрення или дневная головная боль различной интенсивности;
- головокружение, зависящее от перемены положения тела;
- шум в голове или ушах;
- зрительные нарушения (снижение остроты зрения, фотопсии);
- симптом «тугого воротника» — усиление симптомов при ношении тугих воротников или галстуков;
- симптом «высокой подушки» — усиление симптомов во время сна с низким изголовьем;
- нарушения сна;
- чувство дискомфорта, «усталости» в глазах в утренние часы (симптом «песка в глазах»);
- пастозность лица и век в утренние часы (с бледным, багрово-цианотичным оттенком);
- легкая заложенность носа (вне симптомов ОРЗ);
- потемнение в глазах, обмороки;
- онемение конечностей.

Течение болезни имеет хронические, эпизодические и ремитирующие варианты.

## Шаг 3. Осмотр пациента

При осмотре пациента обнаруживается «венозная триада»:

- 1) отечность лица в утренние часы после ночного сна, которая значительно уменьшается к вечеру при достаточной физической активности;

- 2) цианоз кожных покровов лица;
- 3) расширение подкожных вен шеи и лица.

При выраженном венозном застое больные не в состоянии опускать голову и долго находиться в горизонтальном положении. Артериальное давление (АД) у таких пациентов — обычно в пределах нормы, венозное давление колеблется от 55 до 80 мм вод. ст. Характерна низкая разница между систолическим и диастолическим давлением, в отличие от АГ. В тяжелых случаях возможны эпилептические припадки, психические расстройства [7]. Для венозной дисциркуляции характерно снижение корнеальных рефлексов. При пальпации определяется болезненность в точках выхода первой, реже второй ветвей тройничного нерва («синдром поперечного синуса») с формированием гипестезии в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва, что, вероятно, связано с развитием невралгии, вызванной венозным застоем и нарушением микроциркуляции в системе *vasa nervorum* [8].

По типу превалирующего симптома выделяют следующие варианты хронической венозной недостаточности (энцефалопатии): цефалгический, гипертензионный (псевдотуморозный), беттолепсия, полиморфный (рассеянного мелкоочагового поражения мозга), синдром апноэ во сне, психопатологический/астеновегетативный [9].

Цефалгический синдром — наиболее частое клиническое проявление патологии венозной системы. Как правило, головная боль нарастает при движениях головой в стороны, перемене атмосферного давления, смене температуры окружающей среды, после волнения, приема алкоголя и др. Этот синдром имеет ряд характерных признаков (табл. 2).

Гипертензионный (псевдотуморозный синдром) характеризуется клиническими признаками повышения внутричерепного давления (ВЧД) при отсутствии очаговых неврологических симптомов, наличием застойных дисков зрительного нерва [10]. Развивается остро. Больные, как правило, жалуются на интенсивные приступообразные головные боли, эйфоричны, раздражительны, нередко гневливы. Появляется брадипсихизм с замедленностью движений. При исследовании ликвора обращает на себя внимание повышенное давление. Содержание белка незначительно увеличено или нормально, цитоз не увеличен, серологические реакции отрицательны. Псевдотуморозный синдром при хронической венозной патологии необходимо тщательно дифференцировать с опухолями мозга.

Беттолепсия (кашлевые синкопы) — развитие кратковременного обморока с судорожными подергиваниями во время приступа кашля. Случаи «кашлевых» обмороков (беттолепсии) достаточно редки и составляют не более 2% среди больных с венозной патологией. Эта форма нарушения венозного кровотока развивается при:

- хроническом бронхите;
- эмфиземе легких;
- пневмосклерозе;
- бронхиальной астме;
- сердечно-легочной недостаточности.

В патогенезе главную роль играет гипоксия мозга, возникающая при затяжном кашле, обусловленная повышением внутриплеврального давления, нарушением венозного кровотока в системе верхней полой вены, замедлением легочного кровотока при нарастании внутриплеврального давления, с уменьшением наполнения левого желудочка кровью, замедлением сердечной деятельности, уменьшением минутного объема сердца. В большинстве случаев пароксизмы при кашле не имеют отношения к эпилепсии, поскольку развиваются

Таблица 2

| Клинические особенности цефалгического синдрома                               |                        |                                                                |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Характер боли                                                                 | Интенсивность          | Суточная зависимость                                           | Локализация                                                  | Факторы, усиливающие или провоцирующие головную боль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Факторы, уменьшающие головную боль                                                                                                                                                                                                                                | Симптомы, сопровождающие головную боль                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Тяжесть в голове, голова налита свинцом, распирающая монотонная головная боль | От легкой до умеренной | Утренние или предутренние головные боли, в первой половине дня | Симметричная, диффузная, реже — в теменно-затылочной области | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наклоны вперед с опусканием головы</li> <li>• Горизонтальное положение тела</li> <li>• Проба Вальсальвы</li> <li>• Прием алкоголя, нитратов, сосудорасширяющих препаратов</li> <li>• Теплая ванна, горячие напитки, нахождение в душном помещении, сауне</li> <li>• Дневной сон</li> <li>• Тугий галстук или воротник</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Употребление крепкого чая, кофе, кофеин-содержащих напитков</li> <li>• Умывание холодной водой</li> <li>• Прогулка на свежем воздухе</li> <li>• Вертикальное положение тела</li> <li>• Сон на высокой подушке</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чувство дискомфорта, «усталости» в глазах</li> <li>• Инъекция сосудов конъюнктивы</li> <li>• Легкая отечность лица в первой половине дня (с бледным, багрово-цианотичным оттенком)</li> <li>• Легкая заложенность носа (вне симптомов ОРЗ)</li> <li>• Шум в голове, шум в ушах</li> </ul> |

по патогенетическим механизмам, характерным для обморочных состояний. Приступы кашля возникают у больных в положении сидя или стоя, нередко во время еды или вскоре после нее. Провоцирующие факторы: холодный воздух, резкий запах, табачный дым, чрезмерный смех и др. Одновременно с кашлем развивается гиперемия лица, сменяющаяся цианозом с выраженным набуханием вен шеи. Обычно предвестников нет, может быть только легкое головокружение. Потеря сознания возникает в течение первой минуты от начала кашля. Длительность синкопального состояния от нескольких секунд до минуты. Появляется цианоз, больные нередко падают, часто ушибаются, кашель прекращается, окраска лица меняется с цианотичной на мраморно-бледную. Судорог обычно не наблюдается (иногда возможны тонические судороги). Нет прикуса языка и непроизвольного мочеиспускания.

Беттолепсия наблюдается преимущественно у лиц старшего возраста с хроническими заболеваниями дыхательных путей и легких (фарингит, ларингит, эмфизема легких, бронхиальная астма и др.). В более молодом возрасте появление обмороков при кашле наблюдается достаточно редко, главным образом, у лиц с повышенной чувствительностью каротидного синуса, либо при функциональной недостаточности механизмов, поддерживающих постуральный тонус.

Синдром рассеянного мелкоочагового поражения мозга клинически проявляется отдельными симптомами, такими как асимметрия носогубных складок, легкий нистагм, небольшое пошатывание при ходьбе. Реже встречаются двигательные, чувствительные, координаторные нарушения. Может развиваться паркинсоноподобный синдром [11].

Психопатологический и астеновегетативные синдромы наиболее ранние признаки венозной недостаточности. Для них характерно наличие повышенной утомляемости, раздражительности, неустойчивое или плохое настроение, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения (неприятные ощущения со стороны сердца, одышка, гипергидроз конечностей). Возможно развитие гиперестезии (непереносимости яркого света, громких звуков, резких запахов), интеллектуальные расстройства (расстройства внимания и памяти, способности к концентрации). Нередко наблюдаются головные боли. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его падении повышается утомляемость, усиливается раздражительная слабость, гиперестезия (симптом Пирогова). В редких случаях развиваются психозы с бредовыми идеями и зрительными и слуховыми

галлюцинациями [12]. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из нижеперечисленных жалоб:

- мышечные боли;
- головокружение;
- головная боль напряжения;
- нарушения сна;
- неспособность расслабиться;
- раздражительность;
- диспепсия.

Наиболее характерные признаки астенических расстройств можно разделить на несколько групп в зависимости от доминирующих жалоб [13].

#### 1. Физические расстройства:

- мышечная слабость;
- снижение выносливости.

#### 2. Интеллектуальные расстройства:

- расстройства внимания, способности к концентрации;
- нарушения памяти и бдительности.

#### 3. Психологические расстройства:

- отсутствие уверенности в себе;
- снижение мотиваций.

#### 4. Сексуальные расстройства:

- отсутствие либидо;
- снижение эрекции.

Психопатологический и астеновегетативные синдромы преимущественно развиваются у пациентов молодого и среднего возраста.

Синдром апноэ во сне. У больных с ночными апноэ установлены отсутствие физиологического ночного снижения АД, нарушение церебральной венозной гемодинамики.

#### Шаг 4. Дополнительные методы исследования

Для более точной диагностики используются инструментальные методы исследования: офтальмоскопия, рентгенография черепа (краниография), ультразвуковые (УЗ) методы исследования венозной системы мозга, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, ангиография головного мозга. При проведении любого диагностического исследования необходимо учитывать, что венозная циркуляция чрезвычайно лабильна, и это связано с состоянием центральной гемодинамики, дыхательным циклом, мышечной активностью, позой. Желательно проведение обследования в дни с благоприятной геомагнитной ситуацией, при условии отсутствия у пациента повышения АД на момент осмотра,

жалоб на головную боль и ощущение «тяжести» в голове в течение последней недели. В течение нескольких дней пациенты не должны принимать алкоголь. У женщин репродуктивного возраста оценку церебральной гемодинамики желательно проводить в первой половине менструального периода.

На краниограммах можно выявить усиление сосудистого рисунка, расширение диплоических вен, венозных выпускников. Офтальмологические методы позволяют уже на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга наряду с изменением артерий обнаружить расширение вен, их извитость, неравномерность калибра, при выраженном повышении внутричерепного давления — застойные явления на глазном дне. Достаточно информативны методы биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока и венозной офтальмодинамометрии. Для уточнения причин и степени нарушения венозного оттока на уровне шеи используют ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), селективную контрастную флебографию, сцинтиграфию и компьютерную томографию. Каждый из этих методов имеет преимущества и недостатки. УЗДС позволяет достоверно оценивать скорость кровотока, взаимоотношения сосудов с окружающими тканями, но имеет ограничения, поскольку для исследования доступен сравнительно небольшой участок брахиоцефальных вен. Селективная контрастная флебография связана с определенным риском при введении контрастного вещества, часто неоправданным при данной патологии [15]. Сцинтиграфия не дает информации об окружающих вены структурах. Стандартная компьютерная томография позволяет оценивать диаметр вен и их взаимоотношения с окружающими структурами только в поперечных срезах, но не отображает характеристик потока крови, а кроме того, сопровождается лучевой нагрузкой. Магнитно-резонансная венография головного мозга характеризуется снижением интенсивности сигнала кровотока, вплоть до его выпадения, по верхнему сагитальному синусу, большой мозговой вене и прямому синусу. Возможно также уменьшение размеров или полное отсутствие сигнала от кровотока по поперечному и сигмовидному синусам, внутренней яремной вене одной из гемисфер головного мозга, сочетающееся с расширением названных венозных структур с противоположной стороны; расширением эмиссарных и поверхностных мозговых вен [16].

#### Шаг 5. Выбор терапии

К сожалению, вопросы фармакотерапии расстройств венозного мозгового кровообращения до сих пор остаются спорными и недостаточно изученными, несомненно, что в первую очередь необходимо проводить терапию основного заболевания. Максимально ранняя энергетическая коррекция может дополнительно повлиять на выживаемость нейронов, уменьшить повреждение мозговой ткани, вызванной хронической ишемией и гипоксией, прежде всего, воздействовать на ядро астенного синдрома — гипозергизм с повышенной истощаемостью психических функций [17]. С учетом современных представлений о патогенезе венозной энцефалопатии, основные усилия должны быть направлены на устранение следующих патологических факторов:

- 1) нормализацию тонуса венозного русла;
- 2) лейкоцитарной агрессии и воспаления;
- 3) коррекцию микроциркуляторных расстройств;
- 4) увеличение емкости венозного русла.

При лечении хронических нарушений венозного кровотока на различных стадиях чаще всего используются фармацевтические препараты, относящиеся к различным группам (антикоагулянты, средства, улучшающие микроциркуляцию, вено-

## КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТАБРЬ

### V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ

#### «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября

Москва, ул. Новый Арбат,  
д. 36/9 (Здание Правительства Москвы)  
ИнфоМедФармДиалог  
Тел.: (495) 797-6292  
[www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

### X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября

Москва, «Крокус Экспо»,  
65 км МКАД, ст. метро «Мякинино»  
РНМОТ  
Тел.: (495) 518-26-70  
E-mail: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

### XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

#### «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

20–22 октября

Москва, Проспект Мира, д.150  
(отель «Космос»)  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ

### IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября

Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9  
(Здание Правительства Москвы)  
ИнфоМедФармДиалог  
Тел.: (495) 797-6292  
[www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

### XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ

#### «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября

Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9  
(Здание Правительства Москвы)  
ИнфоМедФармДиалог  
Тел.: (495) 797-6292  
[www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)

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

реклама

тоники). Спектр действия большинства препаратов достаточно узок (декстраны влияют на реологию крови, антиагреганты уменьшают агрегационную активность тромбоцитов, венотоники улучшают тонус венозной стенки, вазодилаторы усиливают гипотонический эффект и т. д.), следовательно, для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо использовать несколько препаратов разных групп [2]. В последние годы идет поиск идеального препарата для лечения расстройств венозного мозгового кровообращения, который должен воздействовать на как можно большее количество патогенетических звеньев, иметь минимальное количество побочных эффектов и высокую биодоступность. Естественно, что наибольший интерес представляют препараты, имеющие в спектре своей фармакологической активности энергокорригирующие и микроциркуляторные механизмы действия при максимальной возможности сочетания с венотоническими лекарственными средствами.

### Терапия нарушений венозного кровообращения

Клиническая симптоматика поражения мозга на начальных стадиях нарушения венозного кровообращения минимальна, но микроциркуляторное русло уже повреждено, что приводит к дальнейшей прогрессии патологического процесса, таким образом, базовой терапией является назначение препаратов, обладающих ангиопротекторным эффектом.

#### Ангиопротекторы

Первой группой базовой терапии являются ангиопротекторы — лекарственные средства, основное действие которых — восстановление тонуса сосудов и их проницаемости. Как правило, они к тому же обладают полимодальным механизмом действия.

Одним из таких фармакологических средств является Актовегин — препарат, активирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процессы регенерации. Особое значение в его механизме действия придает активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [18]. Это связано, прежде всего, со способностью повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, приводя к улучшению аэробной продукции энергии в клетке и оксигенации в микроциркуляторной системе. Одновременно улучшается анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, сопровождающийся высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами — простациклина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление [19]. Этот механизм обеспечивает стабилизацию функционального метаболизма тканей в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии при периферических артериальных расстройствах. Улучшение процессов утилизации тканями кислорода и глюкозы не изолировано, а сопряжено с изменениями функционального состояния как путей притока крови к капиллярам (артериолы) и путей ее оттока (посткапиллярные венулы), так и с изменениями параметров гемодинамики на уровне капилляров [20].

Структурной особенностью прекапиллярных артериол является то, что в их стенке эластические элементы полностью отсутствуют, количество гладкомышечных элементов минимально, а соседние мышечные клетки, спирально обвивающие эндотелиальную трубку, располагаются на значительном расстоянии друг от друга [21]. Вследствие этого на протяжении прекапиллярных артериол имеются участки, в которых сосудистая стенка состоит только из эндотелиальных клеток, снаружи от которых располагается базальная мем-

брана, что позволяет их сопоставлять с венозными сосудами. Изменения функционального состояния микроциркуляторного русла как неотъемлемой части сердечно-сосудистой системы оказывают влияние и на параметры центральной гемодинамики, и, в частности, на венозную систему. Вероятно, существуют и корреляционные зависимости между функциональным состоянием тонусформирующих звеньев модуляции микроциркуляции и уровнем АД, незначительное, но достоверное снижение диастолического ( $p < 0,03$ ) и среднего АД ( $p < 0,04$ ) связано со снижением тонуса прекапиллярных артериол [22]. Учитывая тесную взаимосвязь метаболических и гемодинамических процессов на уровне микроциркуляторного русла, изменение функциональной активности всех трех тонусформирующих механизмов модуляции кровотока, в исследованиях последних лет доказана роль Актовегина как корректора нарушений микроциркуляции [18–22]. На фоне применения препарата получено однонаправленное изменение функциональной активности всех трех тонусформирующих механизмов модуляции кровотока, достоверное увеличение амплитуды (снижение тонуса) миогенного ритма в среднем по группе на 54% ( $p < 0,03$ ) и амплитуды нейрогенного ритма на 50% ( $p < 0,003$ ), а следовательно, Актовегин имеет выраженную вазомоторную составляющую. Показателем метаболической активности микроциркуляторного русла является уменьшение размера перикапиллярной зоны, который отражает степень гидратации интерстициального пространства. Существенное уменьшение размеров этой зоны на фоне действия препарата подтвердило, что в фильтрационно-реабсорбционном механизме обмена преобладают процессы реабсорбции. Фильтрационно-реабсорбционный механизм обмена напрямую связан с гемодинамическими параметрами кровотока, т. к. основан на разности гидростатического и коллоидно-осмотического давления крови. Процессы фильтрации сопряжены непосредственно с амплитудой пульсовых колебаний, которая отражает гемодинамические параметры притекающей к микроциркуляторному руслу артериальной крови, а процессы реабсорбции — с амплитудой венозного ритма. Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали тесную взаимосвязь процессов метаболизма и микрогемодинамики и, как конечный результат, возможность использования Актовегина как средства базовой терапии у пациентов с хроническими формами нарушения венозного кровообращения. К достоинствам Актовегина относятся его низкая токсичность и хорошая переносимость. Единственным противопоказанием к применению препарата является гиперчувствительность. Рекомендованная схема: 200 мг 2–3 раза в день внутрь длительно от 3–6 месяцев. Курсы можно проводить два раза в год, лучше весной и осенью.

В условиях стационаров возможно назначение препарата парентерально. Клинический эффект обычно достигается постепенно (в течение 3–4 недель), в связи с чем средняя длительность применения составляет 1 до 3 месяцев. Рекомендуются повторные курсы лечения.

#### Венотоники

Второй группой препаратов базовой терапии являются венотоники. Венотоники можно разделить по происхождению на препараты из растительного сырья и синтетические препараты.

Производные алкалоидов спорыньи (дигидроэрготамин мезилат, дитамин, клавигренин, эрготамин) — препараты из растительного сырья, обладают выраженной  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адреноблокирующей активностью, расширяют периферические сосуды, повышают тонус вен.



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



**Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений**

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

**Сокращенная информация по применению:**

**Регистрационные номера:** ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

**Показания к применению:** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.  
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

Дата выпуска рекламы: июнь 2015.

Реклама

Венорутон стимулирует высвобождение из эндотелиальных клеток эндотелина, который, активируя эндотелий-А-рецепторы мембраны миоцитов, стимулирует сократительный аппарат гладких мышц вен и увеличивает тонус стенки сосудов.

Троксевазин увеличивает продукцию эндотелиальными клетками эндотелина, который, активируя эндотелий-А-рецепторы мембраны ГМК, стимулирует сократительные реакции миоцитов вен и вызывает увеличение напряжения стенки сосудов.

Детралекс — синтетический препарат, понижает растяжимость вен и венозный застой и уменьшает капиллярную проницаемость и повышает резистентность. При наличии хронических нарушений венозного кровообращения максимальный эффект лечения обеспечивается в сочетании с определенным, хорошо сбалансированным стилем жизни, при котором рекомендуется избегать долгого пребывания на солнце, снизить массу тела, совершать пешие прогулки и, в некоторых случаях, носить специальные чулки, улучшающие циркуляцию крови.

Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины усиливают продукцию эндотелиоцитами оксида азота, что приводит к дилатации подкожной вены. В воротной вене, обладающей спонтанной фазной активностью, гепарины стимулируют эндотелиальную синтазу оксида азота, вследствие этого понижается тонус и уменьшается частота фазных сокращений и, по механизму хроноинотропной зависимости, увеличивается амплитуда фазных сокращений гладких мышц.

Однако эти лекарственные средства используют преимущественно для лечения варикозной болезни конечностей или как дополняющее основное лечение при венозной энцефалопатии.

#### Препараты для симптоматического лечения

Терапия цефалгического синдрома, часто протекающего в виде головной боли напряжения, заключается в нормализации венозного оттока путем устранения повышенного тонуса перикраниальной мускулатуры и дробкаческой внутренней черепной гипертензии. Препаратами выбора в этом случае являются миорелаксанты и диуретики.

Основным препаратом диуретического ряда является ацетазоламид (Диакарб), применяемый в дозировке 250 мг 3 раза/сутки. Согласно последним исследованиям использование Диакарба позволяет снизить частоту и длительность апноэ во сне на 6 месяцев после приема в течение 1 месяца [23]. При использовании ацетазоламида необходимо соблюдать меры предосторожности.

1. С осторожностью следует применять у больных с тромбоэмболическим синдромом в анамнезе и у лиц с эмфиземой легких.
2. Не рекомендуется одновременное применение Диакарба и ацетилсалициловой кислоты.
3. При длительном применении необходимо контролировать уровень электролитов крови, количество тромбоцитов и лейкоцитов, а также кислотно-основное состояние.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что хронические формы нарушения венозного кровообращения на сегодняшний день — часто встречающаяся патология в клинической практике. Следует заметить, что постановка диагноза на начальных этапах может даже не требовать дорогих методов диагностики, достаточно проведение на этапе первого обращения пациента тщательного анализа жалоб и клинической картины. Выявление характерных «венозных жалоб» позволяет провести своевременную комплексную терапию с включением препаратов, обладающих веноотоническим эффектом с адек-

ватным сроком лечения (не менее трех месяцев), что позволит минимизировать патологические изменения в венозном русле и устранить явления церебральной ишемии и гипоксии. ■

#### Литература

1. Белова Л. А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, вып. 2, с. 62–67.
2. Мищенко Т. С., Здесенко И. В., Мищенко В. Н. Терапевтические возможности лечения церебральных венозных нарушений // Международный неврологический журнал. 2011, 1, с. 39.
3. Савельева Л. А., Тулупов А. А. Особенности венозного оттока от головного мозга, по данным магнитно-резонансной ангиографии // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009. Т. 7, вып. 1, с. 36–40.
4. Свистов Д. В. Патология синусов и вен твердой мозговой оболочки // Здоров'я України. К., 2004, № 9, с. 3.
5. Манвелов Л. С., Кадыков А. В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. 2007, № 2, с. 18–21.
6. Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю. Венозная энцефалопатия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013, т. 113, № 4, с. 26–34.
7. Чуканова Е. И., Чуканова А. С., Даниялова Н. Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности // Неврология. Нейропсихиатрия. Нейросоматика. 2014, № 1, с. 26–34.
8. Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина. 1989. 224 с.
9. Caso V., Agnelli G., Paciaroni M. Frontiers of Neurology and Neuroscience. Handbook on Cerebral Venous Thrombosis. 2008. V. 23.
10. Холоденко М. И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. М.: Изд-во медицинской литературы, 1963. 226 с.
11. Неймарк Е. З. Тромбозы внутричерепных синусов и вен. М.: Медицина, 1975.
12. Шемагонов А. В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции. www.medicusamicus.com.
13. Скоробогатых К. В. Состояние интракраниальной венозной системы у пациентов с хронической головной болью напряжения. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009. 27 с.
14. Путилина М. В. Астенические расстройства в общей медицинской практике // Нервные болезни. 2014, № 4, с. 26–34.
15. Савельева Л. А., Тулупов А. А. Особенности венозного оттока от головного мозга, по данным магнитно-резонансной ангиографии // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009, т. 7, вып. 1, с. 36–40.
16. Скоробогатых К. В. Состояние интракраниальной венозной системы у пациентов с хронической головной болью напряжения. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009. 27 с.
17. Путилина М. В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Жур. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014, № 9, с. 119–123.
18. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 18–24.
19. Федорович А. А., Розова А. Н., Канищева Е. М., Бойцов С. А. Влияние препарата Актовегина на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010, № 1, т. 6, с. 119–123.
20. Федорович А. А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013, № 2 (46), с. 15–25.
21. Hayward C. S. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2002, № 40, p. 521–528.
22. Федорович А. А. Нарушения процессов микроциркуляции в коже при заболеваниях периферического сосудистого русла // Фарматека. 2013, № 12.
23. DeBacker W. A. et al. // Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151 (1).

# Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы

Г. И. Мавлютова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Мисбахова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

**Резюме.** В статье освещены эпидемиологические аспекты сифилитической инфекции на современном этапе. Представлена подробная информация о клиническом течении и диагностических особенностях поздних форм сифилиса. Приведено собственное клиническое наблюдение и фотографии из собственного архива.

**Ключевые слова:** сифилис, ошибки диагностики, Республика Татарстан, инфекции, передаваемые половым путем, нейросифилис, сифилис костей и суставов.

**Abstract.** The article highlights epidemiological aspects of syphilis infection at the present stage. Presents detailed information about the clinical course and diagnostic features of the late form of syphilis. Own clinical observations and photographs from private archives are presented.

**Keywords:** syphilis, error diagnostics, Republic of Tatarstan, sexually transmitted infections, neurosyphilis, syphilis bones and joints.

Сифилис занимает важнейшее место в структуре инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и является социально значимым заболеванием, так как не только наносит большой урон здоровью и репродуктивной функции пациента, но и представляет угрозу экономическому и общественному потенциалу страны [1–7]. 1990-е гг. в Российской Федерации ознаменовались настоящей эпидемией сифилиса, сравнимой по показателям только с далекой допенициллиновой эпохой. В настоящее время ситуация стабилизировалась, однако на фоне постоянного снижения общей заболеваемости наблюдается заметная тенденция роста числа больных поздними формами [1, 8–10]. В Республике Татарстан удельный вес больных поздним сифилисом увеличился с 1991 по 2014 год в 120 раз.

При поздних формах сифилиса немногочисленные сохранившиеся в тканях бледные трепонемы постепенно теряют свои антигенные свойства и ведущая роль переходит к реакциям клеточного иммунитета. На фоне снижения гуморального иммунитета падает напряженность гуморального ответа и уменьшается количество специфических антител, что сопровожда-

ется негативацией серологических тестов, в первую очередь нетрепонемных, из которых в настоящее время используется реакция микропреципитации (МРП) [8, 11–13]. Проведенный нами анализ заболеваемости поздним сифилисом с 1991 по 2013 гг. (901 больной) установил, что большая часть этих пациентов (68,8%) выявлена в период с 2005 по 2014 годы после внедрения в 2005 г. серологического тестирования методами иммуноферментного анализа (ИФА) и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). При этом результат МРП у наблюдаемых был отрицательным в 65,7% случаев. Почти все больные инфицировались в период эпидемии сифилиса в 90-е гг. XX века. Удлинение диагностического маршрута в подавляющем большинстве случаев было вызвано антибиотикотерапией, причины назначения которой были довольно разнообразны. В 5,0% случаев больные получали в прошлом превентивное лечение (всегда дюрантными препаратами пенициллина) как контактные по сифилису, в 7,3% — лечились по поводу других ИППП, в 13,4% — занимались самолечением или обращались к услугам «теневых» медицинского бизнеса, в 17,8% — антибиотики были назначены как терапия интеркуррентных заболеваний. Ранее перенесли сифилис 22,8%, из них получили лечение дюрантными препаратами 85,0% пациентов. И, нако-

нец, небольшая часть (4,1%) наблюдалась у дерматовенерологов с диагнозом «ложноположительные серологические реакции». Только треть (29,6%) пациентов до выявления у них поздней формы сифилитической инфекции никогда не болела сифилисом и не лечилась антибиотиками. Обращает на себя внимание, что до установления диагноза треть пациентов наблюдаемой группы (35,6%) тестировалась методами МРП и комплексом серологических реакций (КСР) от одного раза в жизни до нескольких в год с отрицательным результатом.

По нашим данным из всех клинических вариантов позднего сифилиса в настоящее время превалирует скрытая форма (83,0%). Поздний сифилис с симптомами чаще всего манифестирует поражением нервной (13,6%) и сердечно-сосудистой (2,7%) системы. Поздние поражения нервной системы в основном диагностируются в виде патологического процесса в сосудах кровоснабжения головного мозга, который сопровождают эпилептоидные припадки, нарушения чувствительности и речи, ишемические инсульты. Пролиферативные изменения и гуммы в ткани головного или спинного мозга встречаются в виде эпизодов. Кардиоваскулярный поздний сифилис чаще определяется в варианте сифилитического аортита неосложненного или сифилитиче-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
guzel.mavljutova@jandex.ru



Рис. 1. Поздний сифилис опорно-двигательного аппарата (костей черепа и грудины)

ского аортита, осложненного стенозом устьев венечных артерий и недостаточностью клапанов аорты.

Больные с диагнозом «другие симптомы позднего сифилиса» или более привычный по терминологии «третичный сифилис» в настоящее время встречаются крайне редко. Третичный

сифилис (syphilis III tertiaria), названный А.Фурнье «самой злополучной станцией, на которой сталкиваются наиболее важные и тяжелые проявления болезни», в конце XIX века занимал 59,4–87,0% от всех его форм [4, 9, 14]. В 1911 г. его удельный вес в городах России составлял 29,6%, в селах — 55,9%, в 1921 г. — от 33,0 до 77,0% в различных регионах РСФСР [1]. После введения в арсенал противосифилитической терапии препаратов мышьяка, а затем антибиотиков регистрация третичной формы стала заметно снижаться и в 70–80 гг. прошлого века составляла всего лишь 3,2% от общей заболеваемости сифилисом [4, 9, 15]. В настоящее время третичные сифилиды встречаются редко, т.к. лечение пенициллином ранних форм предупреждает постэпидемический рост поздних проявлений. Не менее значимыми причинами снижения являются активная диспансерная работа и массовые скрининговые мероприятия, проводившиеся в СССР после вспышки сифилитической инфекции 1970-х годов, а также широкое и бесконтрольное употребление населением антибиотиков [4, 15–17]. В Российской Федерации в 2007 г. было диагностировано 5 случаев гуммозного сифилиса, а в 2008 — ни одного. Однако

после внедрения в практику дюрантных препаратов пенициллина ожидается рост поздних форм с клинической симптоматикой, о чем уже имеются сообщения в отечественной и зарубежной литературе. К возврату гуммозного сифилиса, спинной сухотки и прогрессирующего паралича может привести также ассоциация бледной трепонемы с возбудителями других ИППП, особенно с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что подтверждает Н.С. Потекаев (2004), наблюдавший ВИЧ-инфицированного больного с диффузным гуммозным менингоэнцефалитом [10, 18–22]. В Республике Татарстан последняя регистрация гуммозной формы относилась к 1960 году. Однако в 2009 г. было диагностировано сразу 2 случая этого клинического варианта инфекции.

Клиническими проявлениями позднего сифилиса являются деструктивные поражения кожи, костей, суставов, внутренних органов и нервной системы (рис. 1–3). Существенно меняется и психика человека. Пациенты становятся «странными», страдают психической неустойчивостью, у них может наблюдаться галлюцинаторный бред [1, 14, 20]. На коже и слизистых оболочках сифилиды проявляются бугорками или гуммами. Поражения

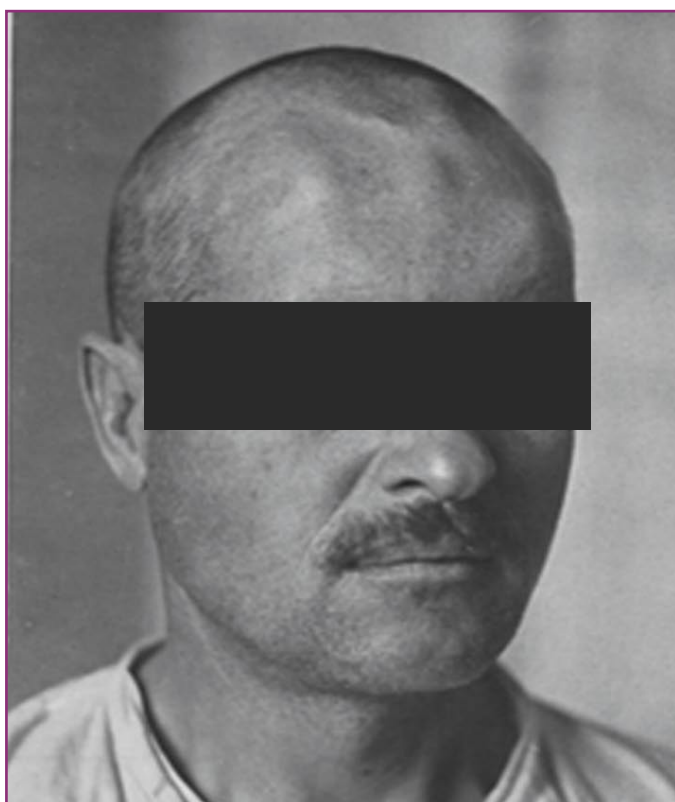


Рис. 2. Гумма головного мозга

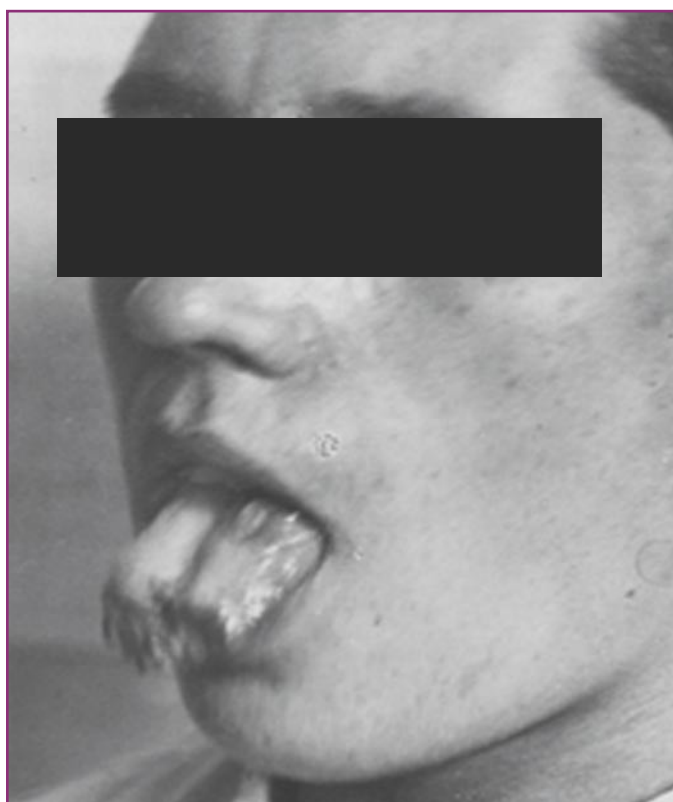


Рис. 3. Гумма языка

опорно-двигательного аппарата протекают тяжело и сопровождаются деструктивными изменениями, главным образом, костей голеней, черепа, грудины, ключицы, локтевой, носовой костей и др. Поздний сифилис костей проявляется в виде остеоperiостита или остеомиелита. Остеопериостит может быть ограниченным и диффузным. Ограниченный остеоperiостит развивается чаще и представляет собой гумму, которая в своем развитии либо оссифицируется, либо распадается и превращается в типичную гуммозную язву. Через некоторое время появляются секвестры; реже костная гумма оссифицируется. Заживление заканчивается образованием глубокого втянутого рубца. Диффузный остеоperiостит — следствие диффузной гуммозной инфильтрации. Обычно он заканчивается оссификацией с образованием костных мозолей. При диффузном гуммозном остеоperiостите изменения сходны с ограниченным процессом, но более распространенные, в виде веретенообразного, бугристого утолщения. Особенно хорошо заметны они в средней части гребня большеберцовой и локтевой костей. При остеомиелите гумма либо оссифицируется, либо в ней образуется секвестр. Пациенты жалуются на боль, усиливающуюся в ночное время и при поколачивании по пораженным костям. Иногда секвестрация приводит к развитию гуммозной язвы. В процесс вовлекаются надкостница, корковое, губчатое и мозговое вещество с деструкцией центральной части очага и возникновением реактивного остеосклероза по периферии. В дальнейшем поражаются кортикальный слой кости, надкостница, мягкие ткани, образуется глубокая язва, выделяются костные секвестры, кость становится хрупкой, может возникнуть патологический перелом. На рентгенограмме наблюдается сочетание остеопороза с остеосклерозом. Морфологически наблюдается продуктивно-некротическое воспаление с формированием бугорков, гумм (сифилитическая гранулема) и гуммозных инфильтратов. Гумма и бугорковый сифилид являются инфекционными гранулемами, сопровождающимися выраженными изменениями кровеносных сосудов. Гумма представляет собой обширный очаг коагуляционного некроза, края которого состоят из крупных фибробластов, напоминающих эпителиоидные клетки при туберкулезе. Вокруг

определяется воспалительный мононуклеарный инфильтрат из плазмациотов и небольшого количества лимфоцитов. Гигантские клетки Лангханса встречаются очень редко. В гуммозных инфильтратах наблюдается типичная картина с формированием периваскулярных воспалительных муфт. В сосудах, особенно крупных, отмечается пролиферация эндотелия, вплоть до их облитерации. Иногда по соседству встречаются микроскопические гранулемы, по своему строению практически ничем не отличающиеся от туберкулезных и саркоидных гранул.

Верификация сифилитического поражения органов в позднем периоде представляет определенные трудности, так как клинические проявления скудны, а серологические реакции информативны лишь в 65–70% случаев. К тому же врачами часто допускаются диагностические ошибки, при этом пациенты получают разнообразное лечение, в том числе хирургическое, которое им противопоказано и не дает желаемого эффекта.

В качестве примера приводим собственное наблюдение.

Больной Л., 1967 г. р. (46 лет), холостой, ведущий беспорядочную половую жизнь, злоупотребляющий алкоголем, в 2006 г. (7 лет назад) обратился к участковому терапевту, с жалобами на слабость в коленных и локтевых суставах, головную боль, головокружение. В участковой поликлинике после проведения рекомендованного стандартами экспресс-обследования на сифилис был получен положительный результат, в связи с чем пациент направлен в районный кожно-венерологический диспансер (КВД). При осмотре проявления сифилиса на коже и слизистых не обнаружены. При этом у пациента имелась объективная неврологическая симптоматика, которая не привлекла внимание дерматовенеролога. Установлен диагноз: сифилис скрытый ранний, проведено лечение препаратами пенициллина средней дурантности (Бициллин-3). После окончания курса специфической терапии Л. в течение года находился на клинико-серологическом контроле, который самостоятельно прервал. До осени 2013 г. тестирование на сифилис не проводил. Несмотря на выраженные изменения суставов и носовой перегородки, за медицинской помощью не обращался. Только в сентябре 2013 г. при оформлении на работу был обследован серологи-

чески с положительным результатом всех тестов (МРП 3+, ИФА пол., РПГА 4+ от 6.09.13). Догоспитальное обследование в районном КВД позволило заподозрить у Л. позднее сифилитическое поражение нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Пациент госпитализирован в стационарное отделение КВД.

При поступлении: видимые кожные покровы и слизистые бледные, без высыпаний. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышцы лица гипотрофичны. Объем движений в шейном отделе позвоночника резко ограничен — повороты головы в обе стороны не более 10 градусов. Движения в плечевых, локтевых и коленных суставах сильно ограничены, суставы деформированы, утолщены. Мышцы конечностей гипотрофичны. Проприорефлексы повышены,  $d = s$ , кроме ахилловых, которые снижены,  $d \leq s$ , чувствительность не изменена.

Общий анализ крови: эритроциты 2 190 000, гемоглобин 60 г/л, цветной показатель 0,82, лейкоциты 7 600, эозинофилы 1%, палочкоядерные лейкоциты 2%, сегментоядерные лейкоциты 80%, лимфоциты 12%, моноциты 5%, СОЭ 65 мм/ч.

Общий анализ мочи, биохимический анализ крови — в пределах нормы.

Серологическое обследование: кровь МРП 4+, ИФА положительна, РПГА 4+; ликвор МРП отрицательна, ИФА положительна, РПГА 4+, РИФ-2004+.

Рентгенография локтевых и коленных суставов: с обеих сторон — резкое сужение суставных щелей, склероз и массивные экзостозы сочлененных поверхностей, гуммозный периостит передней поверхности локтевой кости, деструкция костной ткани плечевой кости. Заключение: сифилитическое поражение обоих локтевых и коленных суставов (периостит, остеомиелит, артрит).

Консультация окулиста: ретиносклероз.

Консультация оториноларинголога: обширная перфорация носовой перегородки.

Консультация терапевта: анемия гипохромная тяжелой степени тяжести неуточненного генеза.

Консультация невролога: нейросифилис с бульбарными проявлениями пирамидной недостаточности.

На основании этих данных установлен диагноз: поздний нейросифилис с симптомами A52.1.

Другие симптомы позднего сифилиса (сифилис костей, гумма, сифилис синовиальный) А52.7.

Больному проведены 2 курса специфической терапии: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая по 12 млн ЕД в/в капельно, 2 раза в сутки, 20 дней, перерыв 2 недели. На фоне лечения улучшилось общее самочувствие, уменьшилась головная боль, слабость в суставах.

Приведенное наблюдение свидетельствует о том, что недостаточная осведомленность специалистов о клинических особенностях сифилитической инфекции в ее поздних проявлениях может иметь очень опасные последствия. Особенно удручает то, что удлинение диагностического маршрута произошло по вине дерматовенеролога. Отрицательное отношение пациента к собственному здоровью, возможно, спровоцированное заболеванием, и неадекватные действия лечащего врача привели к тяжелому, калечащему исходу.

При выяснении причин поражения внутренних органов и центральной нервной системы неоценимую помощь оказывает правильно собранный анамнез, который обязательно должен включать следующие сведения.

1. Сифилис, перенесенный в прошлом.
2. Любые варианты антибактериальной терапии.
3. Результаты предыдущих тестирования на сифилис, если они проводились.
4. Другие перенесенные в прошлом заболевания.
5. Диспансерное наблюдение у специалистов другого профиля.
6. У женщин: наличие воспалительных процессов в системе органов репродукции; а также число и исход предыдущих беременностей.
7. Характерные жалобы.
8. Результаты специальных исследований и консультаций смежных специалистов, если они проводились.

Особую настороженность следует проявлять в отношении пациентов моложе 40 лет, не страдавших до последнего времени какими-либо соматическими заболеваниями. Напоминаем, что любой клинический вариант поздней сифилитической инфекции является показанием для исследования ликвора!

Все вышесказанное позволяет сделать вывод: на сегодня проблема сифилиса остается такой же актуальной, как и много веков назад. В наши дни клинические проявления позднего сифилиса так же многообразны,

как и в допенициллиновую эпоху. Гиподиагностика поздних форм иногда приводит к довольно тяжелым, а порой — трагическим последствиям. Обращает на себя внимание то, что многие врачи продолжают делать акценты и верифицировать сифилис только по результатам серологических тестов. Недостаточная осведомленность специалистов о клинических особенностях сифилитической инфекции в ее поздних проявлениях делает необходимым изменение направления организационной работы с ними, а также более активное вмешательство дерматовенерологов в диагностический процесс. Внедрение в лабораторное обследование таких серологических методов, как ИФА и РПГА, позволяет оптимизировать диагностику сифилиса не только в его ранних, но и поздних проявлениях. Рост заболеваемости латентными, висцеральными формами, врожденным и нейросифилисом свидетельствует о несомненной актуальности проблемы и определяет контроль сифилитической инфекции в качестве приоритетного направления в мировом здравоохранении. В этих условиях необходим научно обоснованный подход к анализу постоянно меняющейся ситуации распространения сифилитической инфекции в различных возрастных и профессиональных группах и разных регионах. ■

#### Литература

1. Дмитриев Г. А., Доля О. В., Васильева Т. И. Сифилис: феномен, эволюция, новация. М.: Бином. 2010. С. 367.
2. Кубанова А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 4–12.
3. Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А. и др. Заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации за период 2002–2012 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 24–32.
4. Миллих М. В. Эволюция сифилиса. М.: Медицина, 1987. 159 с.
5. Чеботарев В. В. Сифилис. Монография. Ставрополь. 2010. С. 444.
6. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR. 2006. Vol 55. 94 p.
7. Lewis D. A., Young H. Syphilis // Sex Transm. Infect. 2006. 82 (Suppl IV). P. 13–15.
8. Катунин Г. Л., Фриго Н. В., Ротанов С. В. и др. Анализ заболеваемости и качества лаборатор-

ной диагностики нейросифилиса в Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 3. С. 18–26.

9. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. Поражения внутренних органов при ранних и поздних формах сифилитической инфекции. Учебное пособие для врачей. Казань: ООО «Альфа-К», 2014. 55 с.
10. Москвин И. П., Бржозовская М. Г., Лукина Ю. С. Гумма позвоночника как проявление третичного сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 1. С. 33–36.
11. Рунина А. В., Хайруллин Р. Ф., Рог К. В. и др. Новые рекомбинантные антигены *Treponema pallidum* Trp0453 и Trp0319 в диагностике сифилиса // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 3. С. 72–79.
12. Фриго Н. В., Манукьян Т. Е., Ротанов С. В. и др. Диагностика ранних форм сифилиса методом иммунохемилюминесценции // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 3. С. 66–73.
13. Herring A., Ballard R., Mabey D., Peeling R. W. WHO/TDR Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative. Evaluation of rapid diagnostic tests: syphilis // Nat Rev Microbiol. 2006. 4 (12 Suppl). P. 33–40.
14. Ге А. Г. Курс венерических болезней. Казань, 1903. 598 с.
15. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Практические аспекты эволюции клинических маркеров сифилитической инфекции. Учебное пособие для врачей. Казань: Медок, 2013. 36 с.
16. Hama K., Ishigushi H., Tuji T. et al. Neurosyphilis with meiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities // Intern med J. 2008. № 47. P. 1813–1817.
17. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M. M., Scott G. R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London. 2002. P. 395–459.
18. Musher D. M. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS // J. Infect. Dis. 1991. V. 163 (6). P. 1201–1206.
19. Norris S. J., Pope V., Johnson R. E., Larsen S. A. Treponema and other human host-associated spirochetes. In: Murray P. R., Baron E. J., Tenover J. C., Tenover F. C., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: American Society for Microbiology. 2003. P. 995–1071.
20. Parc C. E. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France // Sex Transm Dis. 2007. V. 34, № 8. P. 553–556.
21. Young A., Mc Millan A. Syphilis and the endemic treponematoses. In: McMillan A., Young H., Ogilvie M. M., Scott G. R. Clinical Practice In: Sexually Transmissible Infections. Elsevier Science Limited, London. 2002. P. 395–459.
22. Monteiro F., Julião B. Oral Manifestation of Tertiary Syphilis // Case Report. Braz. Dent. J. 1999. V. 10 (2). P. 117–121.

# Профилактика повторных переломов у детей и подростков с низкой минеральной плотностью костей

**В. И. Струков\***<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

**Д. Г. Елистратов\*\***

**Ю. Г. Щербакова\***

**А. Т. Купцова\***

**Р. Т. Галеева\***, кандидат медицинских наук

**Л. Г. Радченко\***, кандидат медицинских наук

**Л. А. Бурмистрова\*\***, кандидат биологических наук

\* **ГОУДПО ПИУВ, Пенза**

\*\* **ФГБНУ НИИ пчеловодства, Рыбное**

**Резюме.** Изучена этиопатогенетическая структура костных переломов у детей и подростков. Разработан подход к профилактике и лечению остеопороза у данной группы пациентов. Метод значительно уменьшит частоту костных переломов, частоту недостаточности витамина D.

**Ключевые слова:** дети, подростки, низкая минеральная плотность костей, остеопороз, повторные переломы.

**Abstract.** Etiopathogenic structure of bone fractures in children and teenagers was studied. Approach to prevention and treatment of osteoporosis in this group of patients was developed. This method will significantly reduce frequency of bone fractures, and frequency of vitamin D insufficiency.

**Keywords:** children, teenagers, Low bone mineral density, osteoporosis, repeated fractures.

**В** настоящее время весь мир насторожен многократным ростом частоты переломов скелета, так, к 2050 г. ожидается, что количество бедренных фрактур возрастет в 4 раза. Наблюдается значительный рост частоты повторных переломов, которые к тому же сейчас хуже срастаются, особенно у детей. Поэтому неотложные попытки снижения прогнозируемой «эпидемии переломов» должны начинаться уже в настоящее время и с детского возраста [1]. В современной отечественной и зарубежной литературе по данной проблеме нам встретились единичные публикации, в которых указывается на отсутствие эффективных методов лечения и профилактики переломов [2, 3]. В России нет собственных остеопротекторов, даже стратегический витамин D покупается за рубежом. На это тратятся миллиардные средства.

В настоящее время во всем мире пытаются решить проблему остеопороза и переломов костей назначением различных остеопротекторов с целью повышения минеральной плотности костей. Мы установили, что это неверный путь. Повысить минеральную плотность костей и снизить частоту костных переломов таким образом, особенно препаратами кальция, невозможно, т. к. у детей и подростков чрезвычайно разнообразны патогенетические нарушения костно-минерального обмена. В результате разбалансировки системы, регулирующей обмен кальция, дисбаланса остеокластов и остеобластов, тот кальций, который мы назначили пациенту, откладывается не в кости, а в другие органы и ткани с риском кальцификации мягких тканей, сосудов с риском гиперминерализации, а в перспективе (у взрослых) увеличением риска инсультов, инфарктов. Таким образом, назначением большинства современных остеопротекторов не удастся решить проблему остеопороза и костных переломов, особенно в перспективе [4, 5].

Наша работа направлена на решение вышеперечисленных проблем. Ее новизна в том, что путем изменения диагностического подхода с акцентом на выявление основных патогенетических причин остеопороза (перелома) изменяется терапевтический подход к остеопорозу. Нами предложен новый метод определения лечебной эффективности остеопротектора, новый метод лечения остеопороза, в том числе по закрытию полостных образований (патент N 2466732). Для лечения переломов и сокращения сроков консолидации созданы новые средства, об одном из них пойдет речь в данной статье.

Целью настоящей работы было изучить этиопатогенетическую структуру костных переломов у детей и подростков и на основании этого разработать персонализированный подход в лечении и профилактике костных переломов. Исследовать эффективность лечения остеопороза у детей новым средством Остео-вит D<sub>3</sub>.

## Материалы и методы исследования

С 2007 по май 2013 г. на базе Пензенской ОДКБ было обследовано 37 детей и подростков с низкой минеральной плотностью костной ткани (мальчиков — 25, девочек — 12), с переломами длинных трубчатых костей дистальных отделов конечностей, составивших основной контингент. Преобладали переломы верхних конечностей — 28 случаев, нижних — 9. В исследование были включены только дети и подростки с костными переломами в возрасте от 10 до 18 лет. С минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) менее –2,0 стандартных отклонений (СО), с переломами костей, наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Диагноз «остеопороз» ставился по Z-шкале ниже –2 СО, с учетом содержания костных минералов (ВМС), плотности костных минералов (ВМД), наличием главного критерия — перелома(ов), ростовесовых показателей с использованием таблиц Л. А. Шеплягиной (2013). Определяли содержание в сыворотке крови кальция, неорганического фосфора,

<sup>1</sup> Контактная информация: villor37@sura.ru

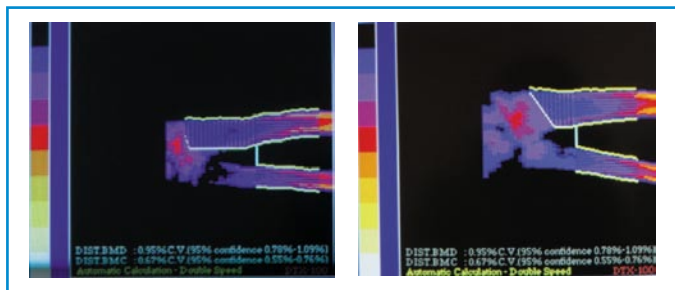


Рис. 1. Пациент Ваня П., 15 лет. Полость до начала лечения.  
После лечения почти закрылась

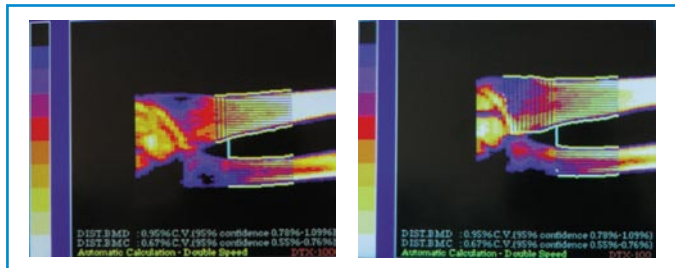


Рис. 2. Пациент А. Полости до начала лечения.  
После лечения закрылись

25(ОН)-витамина D, паратгормона, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы  $T_3$ ,  $T_4$ .

Из исследования исключались дети с вторичным остеопорозом при различных системных заболеваниях, несовершенным остеогенезом, тубулопатиями, гиперпаратиреозом, лечением глюкокортикоидами.

Обследование больных включало сбор анамнеза, осмотр, общеклиническое, лабораторное и биохимические исследования: кальций, неорганический фосфор, щелочная фосфатаза, 25(ОН)-витамин D в сыворотке крови, рентгенологические методы. Диагностика недостаточности витамина D проводилась по содержанию 25(ОН)-витамина D в крови менее 20 нг/мл. Определение МПКТ проводилось рентгенабсорбционным методом до и после лечения через 9–10 месяцев на аппарате «Остеометр» DTX-100. В процессе углубленного обследования основного контингента детей были выделены три группы причин повторных переломов: 11 детей с дефицитом витамина D (1-я группа), 7 детей с наличием костных полостей в трабекулярных отделах (2-я группа), остальные — 19 детей с низкой минеральной плотностью костей (3-я группа).

Новым подходом в решении поставленной задачи было использование трутневого раствора (трутневое молочко) в качестве фортификатора (усилителя) остеопротектора (витамина D). В трутневом молочке содержится высокое содержание белка (до 41%), аминокислот (до 37%), в том числе незаменимых (около 38% от общей суммы аминокислот), нуклеиновых кислот (1,1–1,3%), ферментов (липаз, протеаз, фосфатаз, уреазы, дегидрогеназы, амилазы и др.), фосфолипидов (1,1–1,5%), углеводов (фруктозы, глюкозы и др.), комплекс веществ липидной фракции, микро- и макроэлементов, витаминов A, D, E, группы B и других биологически активных компонентов, поэтому трутневый расплод не зря называют «банком биологически активных веществ». Такой состав трутневого расплода (молочка) оказывает лечебно-профилактическое действие: антиоксидантное, иммуномодулирующее, противоопухолевое, остеопротекторное [6–9]. У самих пчеловодов не бывает тяжелых форм остеопороза. На основании этого нами был разработан Остео-вит  $D_3$  (биологически активная добавка), содержащий в 1 таблетке 500 МЕ витамина  $D_3$  и 100 мг трутневого расплода в качестве корректора метаболических процессов.

Эффективность Остео-вита  $D_3$  в лечении остеопороза определяли по динамике клиники заболевания, МПКТ и закрытию полостных

образований в костях. Дети 1-й и 2-й групп получали Остео-вит  $D_3$  трехмесячными курсами три раза в год по 1 таблетке 2 раза в день с месячными перерывами. Дети 3-й группы в зависимости от способа лечения разделены на две сравнимые подгруппы по возрасту и тяжести заболевания: подгруппа А — 10 пациентов получали Остео-вит  $D_3$  перорально по 1 таблетке 2 раза в день (утром и на ночь, т. е. 200 мг расплода/сут, 1000 МЕ витамина  $D_3$ /сут) трехмесячными курсами три раза в год. Подгруппа В (контроль) — 9 пациентов получали Кальций- $D_3$  Никомед, содержащий адекватное количество витаминов D и 1,0 г карбоната кальция в сутки. Всем детям до и после лечения через 9–10 мес проводилась остеометрия.

## Результаты исследования

Дети 1-й группы (с дефицитом витамина D) при лечении Остео-вита  $D_3$  имели положительную динамику основных клинических, инструментальных и биохимических показателей. Частота болевого синдрома и его выраженность через 1–2 мес уменьшилась в 3 раза. Происходило более быстрое, на 7–10 дней, формирование костной мозоли, по сравнению с детьми, не получавшими Остео-вит  $D_3$ . Уровень 25(ОН)-витамина D через 6 мес лечения повысился с «уровня недостаточности» до нормы.

Во 2-й группе пациентов, получавших Остео-вит  $D_3$ , также отмечена положительная динамика в виде исчезновения и уменьшения болей, ускоренного формирования костной мозоли, повышения минеральной плотности, закрытия полостей или уменьшения их размеров у 2/3 пациентов (рис. 1).

У трети пациентов 2-й группы положительный результат не получен. Эти дети имели выраженные нарушения в гормональном статусе (дефицит половых гормонов, нарушения функции щитовидных и паращитовидных желез).

Сравнительный анализ эффективности терапии Остео-вита  $D_3$  и Кальций- $D_3$  Никомед в 3-й группе показал, что отечественный препарат не уступал признанному зарубежному препарату и даже превосходил его по повышению МПКТ и закрытию полостных образований.

## Обсуждение результатов

Структура сниженной минеральной плотности костей и причин костных переломов у детей, направленных на обследование в Центр остеопороза, оказалась неоднородной и педиатрически детерминированной. Установлено, что в первую очередь у детей с повторными переломами в случае постановки таким детям диагноза «остеопороз» необходимо обследовать на дефицит витамина D — главной причины сниженной минеральной плотности у детей. Полученные данные соответствуют имеющимся литературным данным о широком распространении дефицита витамина D (M. F. Holick, 2007).

При наличии полостных образований в трабекулярных костях у детей с переломами необходимо обследование на гормональный статус и исключить остеопатии эндокринного генеза (дисфункции щитовидной железы хорошо компенсируются применением тирео-вита (лапчатка белая), недостаточность половых гормонов компенсируется андро-витами (гомогенат трутневого расплода). Это повысит эффективность лечения и важно для профилактики повторных переломов. Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические гастродуодениты, мальабсорбция) могут быть причиной сниженной минеральной плотности и переломов костей. При этих заболеваниях снижается всасывание кальция в этих отделах кишечника (Р. Т. Галеева, 2009). Таким образом, с учетом полученных данных можно с большим основанием считать, что костные переломы у детей на фоне низкой минерализации обусловлены различными педиатрическими заболеваниями и без учета этих факторов невозможна профилактика повторных переломов, особенно в анамнезе.

Кроме того, выявлены и другие важные факторы риска костных переломов у детей и подростков: 75% детей (28 из 37) получали молоко в малом количестве или избегали его вообще. 25% (9 детей) хотя и получали достаточно молочных продуктов, но без добавки витамина D. В связи с чем молоко, хоть и прекрасный источник кальция, лишено защитных эффектов на костный скелет (ввиду неэффективного усвоения Са без витамина D). В связи с этим важно наладить производство D-витаминизированного молока.

Остео-вит D<sub>3</sub> был использован в лечении остеопороза у всех исследованных групп пациентов с получением положительных результатов. Препарат значительно улучшает всасывание кальция из молочных продуктов и тем самым повышает минеральную плотность костей. В катамнезе у детей, получивших три курса лечения Остео-витом D<sub>3</sub>, не отмечен ни один случай повторных переломов. Это можно объяснить тем, что он снижает частоту падений за счет улучшения минерализации костей, укрепления связочного и мышечного аппарата. Необходимы дальнейшие исследования в катамнезе.

### Выводы

1. Этиопатогенетическая структура низкой минеральной плотности костей у детей с переломами длинных трубчатых костей неоднородна и педиатрически детерминирована различными факторами: D-дефицитным состоянием, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, недостаточным потреблением молочных продуктов без витамина D, дисфункциями в эндокринной системе и другими факторами.
2. Внедрение Остео-вита D<sub>3</sub> в целях профилактики и лечения остеопороза у детей и подростков значительно уменьшит частоту костных переломов, частоту недостаточности витамина D, уменьшит зависимость от импорта зарубежных дорогих остеопротекторов, что позволит получить существенный экономический и социальный эффект.
3. При изучении сравнительной эффективности Остео-вита D<sub>3</sub> с Кальций-D<sub>3</sub> Никомед отечественный препарат не уступал зарубежному препарату и даже превосходил его по закрытию и уменьшению полостных образований, скорости консолидации костей перелома на 7–9 дней. ■

### Литература

1. Шилин Д. Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиций профилактики остеопении и переломов // Вопросы практической педиатрии. 2006. Т. 1. № 2. С. 50–56.
2. Holick M. F. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. 2007, 357: 266–281.
3. Cooper C., Dennison E. M., Leufkens H. G. M., Bishop N., van Staa T. P. Epidemiology of Childhood Fractures in Britain: A Study Using the General Practice Research Database // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 12. P. 1976–1981.
4. Струков В. И., Галеева Р. Т. и др. Актуальные проблемы остеопороза. Ростра, 2009. С. 341.
5. Струков В. И., Елистратов Д. Г. и др. Известные и новые технологии в лечении и профилактике остеопороза. Пенза, 2012.
6. Беляев В. А., Сафонова Е. В. Адаптогенные свойства препарата на основе трутневого расплода // Пчеловодство. 2009. № 6. С. 52–53.
7. Будникова Н. В. Биологически активные соединения в трутневом расплоде // Пчеловодство. 2009. № 6. С. 52.
8. Дубцова Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения продуктов пчеловодства в комплексной терапии некоторых заболеваний органов пищеварения. Автореферат дисс. д.м.н. М.: ЦНИИ гастр., 2009. С. 38.
9. Кривцов Н. И. и др. Теория и средства апитерапии. М., 2007.

**ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор\*

Стоимость пакета

**1800 руб.**

\* Полный перечень ЗДЕСЬ [www.lvrach.ru/special/book](http://www.lvrach.ru/special/book)

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник

Детская дерматология

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 июня 2015 г.

16+

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Учебно-производственный план кафедры педиатрии имени профессора И. М. Воронцова  
ФПК и ПП на 2015 гг.**

Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2, (812) 295-14-04  
Зав. кафедрой д. м. н., профессор  
Новик Геннадий Айзикович

**Бюджетные циклы**

| №                                         | Наименование циклов            | Слушатели                       | Вид обучения | Дата проведения              | Число слушателей | Продолжительность (мес) |
|-------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ</b> |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 1                                         | Детская кардиология            | Детские кардиологи, кардиологи  | ОУ-серт      | 03.09–30.09                  | 15               | 1                       |
| 2                                         | Детская кардиология            | Педиатры, кардиологи            | ПП           | 03.09–19.12                  | 2                | 4                       |
| 3                                         | Ревматология                   | Педиатры, ревматологи           | ПП           | 03.09–19.12                  | 2                | 4                       |
| 4                                         | Детская кардиология            | Детские кардиологи, кардиологи  | ОУ-серт      | 15.10–31.10                  | 15               | 0,5                     |
| 5                                         | Ревматология детского возраста | Детские кардиологи. Ревматологи | ОУ-серт      | 05.11–02.12                  | 10               | 1                       |
| 6                                         | Аритмология детского возраста  | Детские кардиологи, кардиологи  | ТУ           | 14.12–26.12                  | 6                | 0,5                     |
| <b>ПЕДИАТРИЯ</b>                          |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 7                                         | Актуальные вопросы педиатрии   | Педиатры                        | ОУ-серт      | 24.09–24.12<br>(прерывистый) | 35               | 1                       |
| <b>НЕФРОЛОГИЯ</b>                         |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 8                                         | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 03.09–30.09                  | 12               | 1                       |
| 9                                         | Нефрология                     | Педиатры                        | ПП           | 03.09–24.12                  | 3                | 4                       |
| 10                                        | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 05.10–31.10                  | 12               | 1                       |
| 11                                        | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 05.11–02.12                  | 12               | 1                       |

Примечание. \*ПП — профессиональной переподготовки (свыше 500 часов); ОУ — общего усовершенствования (свыше 100 часов); ТУ — тематического усовершенствования (72–100 часов).

# ДОНОРМИЛ®

SANOFI

## РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



- Сохраняет физиологическую структуру сна<sup>1,3</sup>



- Применяется за 15–30 минут до сна<sup>1</sup>



- Не выявлено признаков синдрома отмены<sup>2</sup>

- Может применяться на всём протяжении беременности<sup>1</sup>

РЕКЛАМА

## ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

### Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сульфат - 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 100 мг, кроскармеллоза натрия - 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 15 мг, магния стеарат - 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 - 1 мг, гипромеллоза - 2,3 мг, Салисперс АР 7001 (гипромеллоза 2-4%; титана диоксид С177891 25-31%; пропиленгликоль 30-40%; вода до 100%) - 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист Н1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: проходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препарата, закрытоугольная глаукома, заболевания уретры и предстательной железы,

сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 до 1 таблетки в день за 15-30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочное действие: со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения; со стороны органа зрения: нарушение аккомодации; со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи; со стороны нервной системы: сонливость в дневное время. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил, РУ П №008683/01-020512.  
2. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011 № 30. С. 1877–1883.  
3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Применение Донормила в терапии инсомнии// Лечение нервных болезней. Т.6.2(16).2005;с.23-26.

Произведено во Франции.

**UPSA**  
Bristol-Myers Squibb®

\*Распространение в России ЗАО «Алентис-Фарма»  
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.



RU.DOX.15.04.33



# С ФИТОЛИЗИНОМ ЦИСТИТ ПОД КОНТРОЛЕМ!



[www.cistitanet.ru](http://www.cistitanet.ru)

- 9 активных растительных компонентов
- Комплексное действие
- Уникальная форма выпуска — паста\*

\*grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 16.09.2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ