

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2016

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Профилактика и лечение атопического дерматита • Синдром Рамсея–Ханта
- β -казеин в питании детей • Диагностика дисбиотических нарушений кишечника • Нарушение регуляции эпидермального барьера • Иксодовые клещевые боррелиозы • Митохондриальная патология • Нервная анорексия
- Эозинофильные гастроинтестинальные болезни • Панкреатиты у детей
- Патология почек при ДСТ • Функциональное состояние и гемодинамика почек при ДСТ • Формирование тубулоинтерстициального поражения почек у детей

Актуальная тема

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь • Гонартроз
- Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и СРБ при ОРВИ • Функциональные сексуальные расстройства

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

Январь

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22 29
сб 2 9 16 23 30
вс 3 10 17 24 31

Педиатрия
Уронефрология

Февраль

пн 1 8 15 22 29
вт 2 9 16 23
ср 3 10 17 24
чт 4 11 18 25
пт 5 12 19 26
сб 6 13 20 27
вс 7 14 21 28

Кардиология
Гастроэнтерология
Ангиология
Гепатология

Март

пн 7 14 21 28
вт 1 8 15 22 29
ср 2 9 16 23 30
чт 3 10 17 24 31
пт 4 11 18 25
сб 5 12 19 26
вс 6 13 20 27

Эндокринология
Гинекология

Апрель

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22 29
сб 2 9 16 23 30
вс 3 10 17 24

Аллергология
Ревматология

Май

пн 2 9 16 23 30
вт 3 10 17 24 31
ср 4 11 18 25
чт 5 12 19 26
пт 6 13 20 27
сб 7 14 21 28
вс 1 8 15 22 29

Психоневрология
Дерматовенерология

Июнь

пн 6 13 20 27
вт 7 14 21 28
ср 1 8 15 22 29
чт 2 9 16 23 30
пт 3 10 17 24
сб 4 11 18 25
вс 5 12 19 26

Педиатрия
Нутрициология

Июль

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22 29
сб 2 9 16 23 30
вс 3 10 17 24 31

Кардиология
Ангиология
Ревматология

Август

пн 1 8 15 22 29
вт 2 9 16 23 30
ср 3 10 17 24 31
чт 4 11 18 25
пт 5 12 19 26
сб 6 13 20 27
вс 7 14 21 28

Гастроэнтерология
Гепатология
Проктология

Сентябрь

пн 5 12 19 26
вт 6 13 20 27
ср 7 14 21 28
чт 1 8 15 22 29
пт 2 9 16 23 30
сб 3 10 17 24
вс 4 11 18 25

Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

Октябрь

пн 3 10 17 24 31
вт 4 11 18 25
ср 5 12 19 26
чт 6 13 20 27
пт 7 14 21 28
сб 1 8 15 22 29
вс 2 9 16 23 30

Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

Ноябрь

пн 7 14 21 28
вт 1 8 15 22 29
ср 2 9 16 23 30
чт 3 10 17 24
пт 4 11 18 25
сб 5 12 19 26
вс 6 13 20 27

Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

Декабрь

пн 5 12 19 26
вт 6 13 20 27
ср 7 14 21 28
чт 1 8 15 22 29
пт 2 9 16 23 30
сб 3 10 17 24 31
вс 4 11 18 25

Гинекология
Эндокринология

Эргоферон

Современный противовирусный препарат с противовоспалительным и антигистаминным действием для комплексного лечения ОРВИ и гриппа

- Иновационный противовирусный механизм действия: регулирует систему интерферонов, воздействует на CD4, активируя распознавание и уничтожение вирусов
- Лечит на любой стадии заболевания
- Сочетается со всеми средствами для лечения ОРВИ и гриппа
- Разрешен с 6 месяцев



materia medica

Рек. № 007362/10
информация для специалистов

Реклама

Medical Journal Лечащий Врач

№1 январь 2016

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, 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
<http://www.lvrach.ru>

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, 123056, Москва, а/я 82
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**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 коллеги!

Как всегда, новый год мы начинаем с педиатрического выпуска. В этом номере вы найдете много полезной информации, но особенно хотела бы обратить ваше внимание на статью профессора М.И.Дубровской и соавторов «Нервная анорексия в практике педиатра».

Для подрастающего поколения объявлены новые стандарты красоты — это девушка с подиума или, образец прекрасного телосложения, манекен в витрине магазина (кстати, все они соответствуют 38-му размеру). Девочки стремятся быть стройными, но всегда ли их стремление похудеть подконтрольно им самим и окружающим взрослым? К сожалению, нет.

Очень трудно исправить ту психологическую травму, которую девочке или девушке может нанести случайная фраза о том, что у нее «слишком широкие бедра» или «полные ноги». Видимо, в силу своего юного возраста, наши дети очень зависимы от мнения окружающих. Они хотят соответствовать тем стандартам красоты, которые видят на подиуме, не понимая простой истины: каждый человек прекрасен и неповторим. Любите своих детей, и ваша любовь защитит их. А если без врачебной помощи уже не обойтись, что можно сделать для ребенка в этой ситуации, к кому и куда обратиться? На все эти вопросы вам поможет ответить статья профессора М.И.Дубровской.

Желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Январь 2016, № 1

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей/ Г. И. Смирнова	6
Microbiota of intestine and use of probiotics in prevention and treatment of atopic dermatitis in children/ G. I. Smirnova	6
Постзостерный синдром Рамсея–Ханта/ Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, И. М. Дроздова, А. Е. Анджель	12
Post-zoster Ramsay Hunt syndrome/ F. S. Kharlamova, V. F. Uchaikin, I. M. Drozdova, A. E. Angel	12
Роль β-казеина в питании детей первых лет жизни/ Н. Б. Кузьменко, А. Н. Кузина	16
β-caseine in nutrition of babies in the first years/ N. B. Kuzmenko, A. N. Kuzina	16
Скрининговые подходы к диагностике дисбиотических нарушений кишечника у детей/ О. И. Пикуза, Р. А. Файзуллина, А. М. Закирова, Л. Ф. Рашитов	20
Screening approaches to diagnostics of dysbiotic intestinal disorders in children/ O. I. Pikuza, R. A. Faizullina, A. M. Zakirova, L. F. Rashitov	20
Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева, Л. И. Бабенкова, А. Р. Бикташева, Н. А. Орлова, А. А. Фазылова, Г. Д. Сакаева, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута	24
Gene filaggrin mutations as a factor of disorders in regulation of epidermal barrier in children/ S. V. Levasheva, E. I. Etkina, L. L. Gyrieva, L. I. Babenkova, A. R. Biktasheva, N. A. Orlova, A. A. Fazylova, G. D. Sakaeva, L. Ya. Danilova, S. E. Yakuta	24
Особенности клиники и лабораторной диагностики иксодовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области/ О. А. Радионова, И. В. Куимова, Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. Г. Патурина	27
Features of clinic and laboratory diagnostics of ixodid lyme borreliosis in children in the Novosibirsk region/ O. A. Radionova, I. V. Kuimova, E. I. Krasnova, V. V. Provorova, N. G. Paturina	27
Митохондриальная патология у детей/ В. М. Студеникин, О. В. Глоба ..	32
Mitochondrial disorders in pediatric patients/ V. M. Studenikin, O. V. Globa ..	32
Нервная анорексия в практике педиатра/ М. И. Дубровская, Н. В. Давиденко, Т. В. Зубова, В. Б. Ляликова, А. С. Боткина	36
Anorexia nervosa in pediatric practice/ M. I. Dubrovskaya, N. V. Davidenko, T. V. Zubova, V. B. Lyalyukova, A. S. Botkina	36

Коллоквиум

Colloquium



Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз/ Д. Ш. Мачарадзе	41
Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Time for diagnosing/ D. Sh. Macharadze	41
Общие представления о панкреатитах у детей/ Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер	48
General ideas of pancreatitis in children/ R. A. Faizullina, S. V. Belmer	48
Под стекло	53
Under the glass	53
Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход/ Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов, А. А. Семенкин, Н. И. Фисун, О. В. Дрокина	54
Kidney diseases and connective tissue dysplasia: interdisciplinary approach/ G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, A. Ya. Tsukanov, A. A. Semenkin, N. I. Fisun, O. V. Drokina	54
Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева, М. И. Шупина, О. В. Дрокина, Н. В. Вьюшкова	58
Assessment of functional state and renal hemodynamics in patients with connective tissue dysplasia/ E. N. Loginova, G. I. Nechaeva, M. I. Shupina, O. V. Drokina, N. V. Vjushkova	58
Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Л. В. Ванюшина	63
Role of disorders of intrarenal hemodynamics in formation and progressing of tubulointerstitial affection of kidneys in children/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova, L. V. Vanyushina	63
Клинические особенности различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов	69
Clinical features of different forms of gastroesophageal reflux disease in the age aspect/ O. A. Denisova, M. A. Livzan, A. P. Denisova	69
Влияние симптоматических препаратов медленного действия на качество жизни больных гонартрозом/ О. В. Симонова, Е. А. Леушина	72
Influence of symptomatic slow-acting drugs on life quality of patients with knee osteoarthritis/ O. V. Simonova, E. A. Leushina	72
Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в крови у больных с острыми заболеваниями респираторного тракта/ К. Р. Дудина, М. М. Кутателадзе, О. О. Знойко, С. А. Шутько, А. Н. Козина, В. В. Огарев, М. Г. Кулагина, Н. Д. Ющук	75
Dynamics of neopterin, procalcitonin and S-reactive protein levels in the blood of patients with acute diseases of respiratory tract/ K. R. Dudina, M. M. Kutateladze, O. O. Znoyko, S. A. Shutko, A. N. Kozina, V. V. Ogarev, M. G. Kulagina, N. D. Yuschuk	75
Особенности функциональных сексуальных расстройств в общесоматической практике/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко	80
Characteristics of functional sexual disorders in general somatic practice/ N. D. Kibrik, Yu. P. Prokopenko	80
Последипломное образование	84
Postgraduate education	84
Предметный указатель за 2015 год	85
Subject heading 2015	85

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ 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. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Влияние постановления «третий лишний» на развитие фармотрасли

Принятие постановления «Об установлении ограничений допуска иностранных лекарственных препаратов при государственных закупках» имеет большое значение для российского фармпрома, включающего как компании со стопроцентным российским капиталом, так и компании с зарубежным капиталом, локализовавшиеся в РФ. Продукция локализованных компаний также подпадает под действие постановления, а новые условия открывают перед ними возможность более быстрых вариантов инвестиций.

Анализируя перспективы влияния данного постановления на российский фармрынок, прежде всего стоит обратить внимание на психолого-лингвистические акценты: часто мы употребляем термин «иностранные препараты», когда речь идет на самом деле о препаратах, произведенных компаниями с иностранным капиталом. Из-за смешения понятий происходит путаница. Необходимо четко понимать, что локально произведенные препараты, независимо от того, компаниями с каким капиталом они произведены, автоматически становятся «местными», поэтому все опасения об их исчезновении с российского рынка (в т. ч. препаратов для лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета и т. д.) беспочвенны.

Яркий пример — рынок инсулинов. На мировом рынке три компании-лидера по производству инсулинов: «Ново-Нордиск», «Санофи» и «Эли Лилли». Эти компании успешно локализируют производство на территории РФ. «Ново-Нордиск» построила завод в Калужской области, «Санофи» приобрела производственные активы в Орловской области, «Эли Лилли» осуществляет контрактное производство на заводе в Костромской области. Государство стимулирует зарубежных производителей к созданию собственных производственных мощностей на территории РФ, а соответственно, исключает риск исчезновения препаратов с рынка.

Кроме того, ограничения по «третьему лишнему» не коснутся препаратов, находящихся под патентной защитой, не имеющих аналогов в РФ.

Не стоит забывать и об экономической составляющей. Локальное производство — это и рабочие места, и налоги в казну государства.

Не стоит беспокоиться и о переносе сроков по признанию иностранных производителей, осуществляющих первичную и вторичную упаковку препаратов на территории ЕАЭС, на 1 января 2017 года. Необходимо помнить, что прежде всего это возможность для многих компаний завершить процесс локализации, а также дополнительная возможность для новых инвестиций в отечественный фармпром.

Программа «Здоровье молодого поколения» — один год в России

21 декабря в Новосибирске воспитанники региональных центров помощи детям-сиротам и детям, оставшимся без попечения родителей, приняли участие в торжественном мероприятии, посвященном одному году с начала реализации благотворительной программы «Здоровье молодого поколения» в России.

Программа стартовала в декабре 2014 года в трех детских домах Новосибирской области: в г. Новосибирске, в г. Тогучине и в пос. Дорогино Черепановского района. Участниками «Здоровье молодого поколения» стали 142 воспитанника детских домов. В задачи программы входит формирование у подростков культуры заботы о собственном здоровье, обучение навыкам общения со сверстниками вне стен детского дома, а также содействие в полноценной социальной адаптации к реальной жизни. Программа «Здоровье молодого поколения» реализуется биофармацевтической компанией «АстраЗенека» в партнерстве с благотворительным детским фондом «Виктория».

Ежегодно жертвами неинфекционных заболеваний (НИЗ) становятся 38 млн человек. 82% всех причин летальных исходов от НИЗ приходится на сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, заболевания сердца и органов дыхания. 16 млн человек, погибших от неин-

фекционных заболеваний, — люди в возрасте моложе 70 лет.

Более 80 мероприятий, организованных в течение этого года, помогли ребятам узнать о ключевых аспектах здорового образа жизни, пообщаться к спорту, развить творческие навыки, а также познакомиться с известными спортсменами. В первом полугодии подростки приняли участие в «Марафоне здоровья», который был организован в рамках программы.

Во втором полугодии в рамках программы стартовал проект «Академия здоровья», в рамках которого воспитанники детских домов получили информацию о том, как вредные привычки влияют на организм, а также о факторах, способствующих поддержанию здоровья сердца и эндокринной системы.

Банк донорского грудного молока в первый год работы помог более 50 маленьким пациентам

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ (НЦЗД) подводит предварительные итоги работы первого в России банка донорского грудного молока, официальный запуск которого состоялся 27 ноября 2014 года. За этот период донорами стали 76 кормящих матерей, было собрано более 148 литров донорского грудного молока, а 55 младенцев получили ценное питание с самых первых дней жизни.

Проект реализуется при поддержке Philips Avent, всемирно признанного эксперта в области производства продуктов для грудного вскармливания и ухода за новорожденными. На сегодняшний день банк донорского грудного молока — это непубличный проект, который распространяется только на пациентов НЦЗД. Создание данной структуры позволило врачам оказывать дополнительную помощь недоношенным или маловесным младенцам, поскольку грудное молоко особенно важно для этих малышей: оно позволяет существенно снизить частоту инфекционно-воспалительных заболеваний, предотвратить формирование отсроченной хронической патологии, добиться оптимального физического и нервно-психического развития, а также помогает младенцам быстрее восстановиться после хирургического вмешательства.

Донорское молоко назначается маленьким пациентам по медицинским показаниям, когда молоко матери не доступно, и вводится в рацион малышей в полном объеме или в виде докорма, что положительно сказывается на их здоровье в дальнейшем. Использование донорского молока позволило добиться регулярной прибавки массы тела у младенцев за счет снижения частоты нарушений пищеварения и стихания инфекционного токсикоза, что в конечном счете привело к сокращению продолжительности антибактериальной терапии и дней госпитализации. Также банк молока позволил на две трети сократить использование молочных смесей, и в результате врачи смогли осуществить выписку из стационара 80% реципиентов на исключительно грудном вскармливании. Этот показатель является одним из ключевых критериев успеха.

«Благодаря банку донорского грудного молока, наши специалисты уже целый год могут оказывать помощь мамам недоношенных детей, у которых лактация еще не началась или отсутствует в силу физиологических причин. Мы обеспечили грудным молоком как наиболее качественным и полноценным питанием более 50 нуждающихся в нем младенцев», — подчеркивает заместитель директора НЦЗД по научной работе Л. С. Намазова-Баранова.

Первый в России банк донорского грудного молока зарекомендовал себя как полностью контролируемая инициатива. Безопасность проекта обеспечивают ведущие специалисты-неонатологи НЦЗД, доноры грудного молока проходят строгий отбор и сдают все необходимые анализы, а само грудное молоко подвергается обязательной пастеризации. Локализация в рамках одного медицинского учреждения также гарантирует полный контроль над всем процессом.

НЦЗД уже успел получить признание коллег за реализацию проекта и стал лауреатом Всероссийской премии в области перинатологии «Первые лица» — банк донорского грудного молока победил в номинации

«Технология года», что в очередной раз подчеркивает его уникальность и особую важность для выхаживания новорожденных.

Открытие первого кабинета реабилитации в Амурской области — подарок к Новому году для детей

В Благовещенске в кардиологическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» состоялась новогодняя благотворительная акция для маленьких пациентов. Большим подарком для детей с ревматическими и другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата стало открытие кабинета реабилитационно-восстановительного лечения.

Дети, которые страдают ревматическими заболеваниями, испытывают постоянную боль в суставах. Ревматические заболевания приводят к разрушению суставов и ранней инвалидизации маленьких пациентов, поражению внутренних органов с развитием их функциональной недостаточности, отставанию детей в физическом и половом развитии. Некоторые ревматические заболевания протекают с поражением глаз, которые часто вовремя не выявляются, плохо поддаются лечению и могут приводить к развитию слепоты. Тяжелая инвалидность, отставание в физическом развитии от сверстников приводят к развитию психологической, социальной и профессиональной дезориентации и дезадаптации.

Проблема детской инвалидности в России в целом и в Амурской области в частности на данный момент стоит как никогда остро. В РФ ежегодно впервые регистрируется до 22 тыс. случаев ревматических болезней у детей в возрасте до 17 лет. Тяжелая, часто пожизненная инвалидность у 50% детей с юношеским артритом наступает в течение первых 10 лет болезни.

По словам заведующей кардиологическим отделением АОДКБ Н.Б. Даниловой, дети с ревматическими болезнями нуждаются в постоянном обеспечении современными высокотехнологичными эффективными лекарственными препаратами. Но кроме лекарственной терапии им требуется реабилитационно-восстановительное лечение.

Открытие кабинета реабилитационно-восстановительного лечения, оснащенного современным оборудованием, даст возможность врачам провести восстановительное лечение, повысив эффективность лекарственной терапии, а юным пациентам — как можно быстрее вернуться к полноценной жизни.

Открытие и оснащение кабинетов реабилитации новейшим оборудованием проходит в этом году также в Волгоградской, Иркутской и Челябинской областях по инициативе фармацевтической компании Pfizer и Межрегиональной благотворительной общественной организации «Возрождение». Проект реализуется в рамках региональной программы «Больше, чем реабилитация», которая рассчитана на несколько лет.

Состоялся I Московский городской съезд педиатров

Состоялся I Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии», который стал полноценной коммуникационной площадкой для обмена опытом и экспертизой между специалистами разного профиля медицины (педиатрами, детскими эндокринологами, реаниматологами, гинекологами, неонатологами, кардиологами, хирургами, урологами, психологами и т. д.), организаторами здравоохранения и ведущими специалистами детских амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров г. Москвы.

В рамках мероприятия компания «Валента» организовала спонсорский симпозиум «Отечественные инновации в педиатрии. Новое в лечении гриппа и ОРВИ», посвященный итогам эпидемического сезона 2014/2015 гг., результатам госпитального мониторинга гриппа, а также актуальности применения ранней противовирусной терапии у детей. Доклады представили председатель симпозиума Геппе Н. А., д.м.н., про-

фессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детских болезней, директор УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Колобухина Л.В., д.м.н., профессор ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, руководитель клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова.

По данным ВОЗ в возрастной структуре заболеваемости гриппом и ОРВИ большую часть составляют дети. Ежегодно в мире гриппом болеет каждый 3–5 ребенок. В эпидемический сезон 2014–2015 гг. были вовлечены практически все возрастные группы. Причем дети от 0 до 14 лет составляли около 60%. Число случаев госпитализации с подтвержденной ОРВИ у детей от 0 до 3 лет составило 17%, от 4 до 14 лет — 39,1%.

Для эффективной борьбы с заболеванием алгоритм лечения должен быть представлен стартовой противовирусной терапией в первые 36–48 часов заболевания. Это позволяет уменьшить проявления клинических симптомов и значительно снизить риск развития осложнений и смерти.

Л.В. Колобухина, д.м.н., профессор ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, руководитель клинического отдела НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова: «Госпитальный мониторинг в период эпидемического сезона позволяет получить данные по количественному и качественному распределению циркулирующих вирусов гриппа А и В у пациентов с ОРВИ, включая тяжелые формы. Вопрос применения ранней противовирусной терапии у детей является чрезвычайно актуальным. Незрелость иммунитета и ряд других факторов определяют частоту и тяжесть ОРВИ у детей. Лечение следует назначать в первые 24–48 часов заболевания, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики».

Соцсети помогут ученым изучить человеческое поведение

Российские исследователи намерены изучить поведение современных россиян через социальные сети. Для этой цели было разработано особое игровое приложение, с помощью которого специалисты смогут получить все интересующие их данные.

Насколько цель оправдывает средства, решила разобраться российский психолог, ведущий специалист Центра образовательной кинесиологии Л. Сулейманова: «Исследования влияния соцсетей на поведение и самочувствие людей, к которым присоединились ученые и нашей страны, своевременны и полезны, потому что дают возможность прогнозировать вектор интеллектуального и личностного развития человека будущего».

Сами по себе соцсети не плохи и не хороши, это новый инструмент, результаты применения которого зависят от понимания его назначения и умения им пользоваться. Показанием к ограничению использования соцсетей является возраст пользователей (детская психика особенно чувствительна к эмоционально насыщенным материалам) и количество часов, проведенных в сети (чрезмерное «зависание» в сети вызывает зависимость и, как следствие, отрывает пользователей от реальной жизни).

Ограничение пребывания в соцсетях увеличивает удовлетворенность собственной жизнью именно потому, что фокус внимания смещается с информации о жизни и достижениях других на свою собственную жизнь, которая вне сопоставлений начинает играть новыми красками. И, конечно же, убивается поток негативной информации, которая, как известно, особенно притягивает к себе человеческое внимание, нанося мощные удары по эмоциональной сфере за счет своего невероятного объема.

При этом существуют исследования, доказавшие, что умеренное использование соцсетей, наоборот, повышает самооценку, снимает стресс и повышает продуктивность, что, соответственно, может повышать удовлетворенность жизнью. Таким образом, проводимые исследования стоит рассматривать с точки зрения углубления знаний о назначении и способах применения такого инструмента 21-го века, каким являются социальные сети», — заключила Л. Сулейманова.

Влияние постановления «третий лишний» на развитие фармотрасли

Принятие постановления «Об установлении ограничений допуска иностранных лекарственных препаратов при государственных закупках» имеет большое значение для российского фармпрома, включающего как компании со стопроцентным российским капиталом, так и компании с зарубежным капиталом, локализовавшиеся в РФ. Продукция локализованных компаний также подпадает под действие постановления, а новые условия открывают перед ними возможность более быстрых вариантов инвестиций.

Анализируя перспективы влияния данного постановления на российский фармрынок, прежде всего стоит обратить внимание на психолого-лингвистические акценты: часто мы употребляем термин «иностранные препараты», когда речь идет на самом деле о препаратах, произведенных компаниями с иностранным капиталом. Из-за смешения понятий происходит путаница. Необходимо четко понимать, что локально произведенные препараты, независимо от того, компаниями с каким капиталом они произведены, автоматически становятся «местными», поэтому все опасения об их исчезновении с российского рынка (в т. ч. препаратов для лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета и т. д.) беспочвенны.

Яркий пример — рынок инсулинов. На мировом рынке три компании-лидера по производству инсулинов: «Ново-Нордиск», «Санофи» и «Эли Лилли». Эти компании успешно локализируют производство на территории РФ. «Ново-Нордиск» построила завод в Калужской области, «Санофи» приобрела производственные активы в Орловской области, «Эли Лилли» осуществляет контрактное производство на заводе в Костромской области. Государство стимулирует зарубежных производителей к созданию собственных производственных мощностей на территории РФ, а соответственно, исключает риск исчезновения препаратов с рынка.

Кроме того, ограничения по «третьему лишнему» не коснутся препаратов, находящихся под патентной защитой, не имеющих аналогов в РФ.

Не стоит забывать и об экономической составляющей. Локальное производство — это и рабочие места, и налоги в казну государства.

Не стоит беспокоиться и о переносе сроков по признанию иностранных производителей, осуществляющих первичную и вторичную упаковку препаратов на территории ЕАЭС, на 1 января 2017 года. Необходимо помнить, что прежде всего это возможность для многих компаний завершить процесс локализации, а также дополнительная возможность для новых инвестиций в отечественный фармпром.

Программа «Здоровье молодого поколения» — один год в России

21 декабря в Новосибирске воспитанники региональных центров помощи детям-сиротам и детям, оставшимся без попечения родителей, приняли участие в торжественном мероприятии, посвященном одному году с начала реализации благотворительной программы «Здоровье молодого поколения» в России.

Программа стартовала в декабре 2014 года в трех детских домах Новосибирской области: в г. Новосибирске, в г. Тогучине и в пос. Дорогино Черепановского района. Участниками «Здоровье молодого поколения» стали 142 воспитанника детских домов. В задачи программы входит формирование у подростков культуры заботы о собственном здоровье, обучение навыкам общения со сверстниками вне стен детского дома, а также содействие в полноценной социальной адаптации к реальной жизни. Программа «Здоровье молодого поколения» реализуется биофармацевтической компанией «АстраЗенека» в партнерстве с благотворительным детским фондом «Виктория».

Ежегодно жертвами неинфекционных заболеваний (НИЗ) становятся 38 млн человек. 82% всех причин летальных исходов от НИЗ приходятся на сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования, заболевания сердца и органов дыхания. 16 млн человек, погибших от неинфекционных заболеваний, — люди в возрасте моложе 70 лет.

Более 80 мероприятий, организованных в течение этого года, помогли ребятам узнать о ключевых аспектах здорового образа жизни, приобщиться к спорту, развить творческие навыки, а также познакомиться с известными спортсменами. В первом полугодии подростки приняли участие в «Марафоне здоровья», который был организован в рамках программы.

Во втором полугодии в рамках программы стартовал проект «Академия здоровья», в рамках которого воспитанники детских домов получили информацию о том, как вредные привычки влияют на организм, а также о факторах, способствующих поддержанию здоровья сердца и эндокринной системы.

Банк донорского грудного молока в первый год работы помог более 50 маленьким пациентам

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ (НЦЗД) подводит предварительные итоги работы первого в России банка донорского грудного молока, официальный запуск которого состоялся 27 ноября 2014 года. За этот период донорами стали 76 кормящих матерей, было собрано более 148 литров донорского грудного молока, а 55 младенцев получили ценное питание с самых первых дней жизни.

Проект реализуется при поддержке Philips Avent, всемирно признанного эксперта в области производства продуктов для грудного вскармливания и ухода за новорожденными. На сегодняшний день банк донорского грудного молока — это непубличный проект, который распространяется только на пациентов НЦЗД. Создание данной структуры позволило врачам оказывать дополнительную помощь недоношенным или маловесным младенцам, поскольку грудное молоко особенно важно для этих малышей: оно позволяет существенно снизить частоту инфекционно-воспалительных заболеваний, предотвратить формирование отсроченной хронической патологии, добиться оптимального физического и нервно-психического развития, а также помогает младенцам быстрее восстановиться после хирургического вмешательства.

Донорское молоко назначается маленьким пациентами по медицинским показаниям, когда молоко матери не доступно, и вводится в рацион малышей в полном объеме или в виде докорма, что положительно сказывается на их здоровье в дальнейшем. Использование донорского молока позволило добиться регулярной прибавки массы тела у младенцев за счет снижения частоты нарушений пищеварения и стихания инфекционного токсикоза, что в конечном счете привело к сокращению продолжительности антибактериальной терапии и дней госпитализации. Также банк молока позволил на две трети сократить использование молочных смесей, и в результате врачи смогли осуществить выписку из стационара 80% реципиентов на исключительно грудном вскармливании. Этот показатель является одним из ключевых критериев успеха.

«Благодаря банку донорского грудного молока, наши специалисты уже целый год могут оказывать помощь мамам недоношенных детей, у которых лактация еще не началась или отсутствует в силу физиологических причин. Мы обеспечили грудным молоком как наиболее качественным и полноценным питанием более 50 нуждающихся в нем младенцев», — подчеркивает заместитель директора НЦЗД по научной работе Л. С. Намазова-Баранова.

Первый в России банк донорского грудного молока зарекомендовал себя как полностью контролируемая инициатива. Безопасность проекта обеспечивают ведущие специалисты-неонатологи НЦЗД, доноры грудного молока проходят строгий отбор и сдают все необходимые анализы, а само грудное молоко подвергается обязательной пастеризации. Локализация в рамках одного медицинского учреждения также гарантирует полный контроль над всем процессом.

НЦЗД уже успел получить признание коллег за реализацию проекта и стал лауреатом Всероссийской премии в области перинатологии «Первые лица» — банк донорского грудного молока победил в номинации «Технология года», что в очередной раз подчеркивает его уникальность и особую важность для выхаживания новорожденных.

Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей

Г. И. Смирнова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Представлены современные данные о роли микробиоты кишечника в формировании atopического дерматита у детей. Обсуждается профилактическое и лечебное действие препаратов с пробиотическим действием, которые используют различия в микробиоте для лечения и профилактики atopического дерматита у детей.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, профилактика, пробиотики.

Abstract. Modern data on the role of intestinal microbiota in formation of atopic dermatitis in children were presented. We discussed preventive and therapeutic action of preparations with probiotic effect which use differences in microbiota for treatment and prevention of atopic dermatitis in children.

Keywords: atopic dermatitis, children, prevention, probiotics.

Аллергия является одной из распространенных форм хронической патологии в мире. Всемирная организация здравоохранения определила аллергию как огромное социальное бедствие современности. Заболеваемость аллергическими болезнями не только не достигла постоянного уровня, но продолжает увеличиваться возрастающими темпами: за последние 30 лет она удваивалась каждый очередной десятилетний период [1–3]. Особенно тревожным является увеличение частоты аллергических болезней у детей [4, 5].

Особое внимание имеет atopический дерматит (АтД) как самое раннее и частое клиническое проявление аллергии у детей [6, 7]. АтД — мультифакторное заболевание, развитие которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного ответа и неблагоприятными воздействиями окружающей среды [8, 9]. Важнейшим из этих факторов, определяющих темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста, является нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании atopии [8–10]. Ранее было показано, что у 80–95% больных АтД отмечается дисбиоз кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [6–8, 11].

Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности и сложности бактериальных компонентов микробиоты кишечника, в то время как клинические исследования показали значимость ее взаимодействий с организмом-хозяином в формировании различных форм патологии [12, 13]. Установлено, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроразностная система, в которой симбиотная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу,

и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека [13–15]. Состав микробиоты каждого человека уникален и рассматривается как генетически обусловленный признак [16]. Сейчас идентифицировано более 5000 видов микроорганизмов, из них более 90% не культивируемы в лабораторных условиях [16, 17]. С этих позиций человек, вместе с живущими в его кишечнике генетически совместимыми микроорганизмами, представляет собой единый «суперорганизм» [18]. Следует подчеркнуть, что именно микробиота кишечника создает такой «сверхорганизм», чей обмен веществ обеспечивается четко организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, достигает 2,5–3 кг [9, 14]. При этом кишечник является первым органом иммунной системы организма, он содержит 80% всех иммуноглобулинов и 10^6 лимфоцитов в 1 грамме лимфоидной ткани [19, 20]. В этой экосистеме существуют разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина (комменсализм, мутуализм, паразитизм) [14, 21].

Состав и численность кишечной микробиоты зависят от отдела пищеварительного тракта. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл — в подвздошной. Микробиота толстого кишечника является самой многочисленной, составляет 60% всей микробиоты организма и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1000 видов бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями — общее их количество достигает огромных значений — 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстом кишечнике [14, 21, 22]. Последние обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной

и подавляют размножение условно-патогенной флоры. При этом виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* преобладают у российского населения [21].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микробиоту. Пристеночной микробиоты в 6 раз больше, чем внутрипросветной. Аэробные бактерии составляют сопутствующую (факультативную) микробиоту толстой кишки, а стафилококки, клостридий, протей, грибы рода *Candida* — остаточную (транзиторную). На факультативную микробиоту приходится 9,5%, на транзиторную — 0,5% микроорганизмов [14, 23].

Функции микробиоты кишечника

При оценке значения микробиоты кишечника в целом можно уверенно говорить, что нет ни одной функции организма, на которую она не влияла бы тем или иным способом. Генетическая функция микробиоты кишечника рассматривается как своего рода генетический банк — хранилище микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающий поддержание стабильности микробных сообществ и обмен генетическим материалом с клетками человека [16–18]. В результате такого обмена микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и определяет относительную стабильность индигенной флоры каждого человека [19, 22]. По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает любому жизненно важному органу, поэтому нарушения ее состава могут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья человека [13, 19].

Микробиота кишечника человека обладает разнообразными локальными и системными функциями [14, 23]. К таковым относятся энергообеспечение эпителия, регуляция теплообмена организма, поддержание ионного гомеостаза, регулирование перистальтики кишечника, участие в регуляции, дифференцировке и регенерации эпителиальных тканей, обеспечение цитопротекции, выведение эндо- и экзогенных токсинов, разрушение мутагенов, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров, стимуляция гуморального и клеточного иммунитета с образованием иммуноглобулинов, ингибирование роста патогенов, захват и выведение вирусов, обеспечение субстратами глюконеогенеза и липогенеза, метаболизм белков, участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул, регуляция газового состава полостей, синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты, активация лекарственных соединений (ЛС). Очевидно, что микробиота кишечника и ее компоненты (липидополисахариды, пептидогликаны, суперантигены, бактериальные ДНК) способны стимулировать иммунную защиту и ограничивать развитие воспалительных реакций [9, 10, 22]. При этом реализуется особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, зависящий от плотности их популяции (Quorum Sensing (QS)) [24]. С помощью сигнальных молекул QS-систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [25]. Доказана также иммуномодулирующая активность микробиоты кишечника при формировании оральной толерантности: микроорганизмы, взаимодействуя с PRP-рецепторами антигенпредставляющих клеток, обеспечивает баланс цитокинов на слизистых оболочках [26].

Функции микробиоты кишечника различаются в зависимости от его отделов. Микробиота тонкого кишечника участвует в иммунных реакциях, в метаболизме глюкозы, обеспечении реге-

нерации слизистой оболочки и системного гомеостаза. Бактерии толстого кишечника ферментируют нерасщепляемые олигосахариды, осуществляют метаболизм ЛС и ксенобиотиков, уничтожают канцерогены и мутагенные метаболиты, регулируют теплообмен, что позволяет рассматривать микробиоту толстого кишечника как центральный «биореактор» пищеварительной системы [27]. Таким образом, микробиота осуществляет многочисленные функции, не закодированные в человеческом геноме, но необходимые человеку для его здоровья [16, 28].

Становление и развитие микробиоты кишечника начинается еще у плода. Установлено, что бактерии присутствуют в амниотической жидкости *in utero* у здоровых новорожденных за счет бактериальной транслокации, но число и разнообразие микроорганизмов еще достаточно низкие. Наличие микробной рибосомальной РНК (рРНК) в меконии новорожденных свидетельствует, что кишечник младенца заселяется еще до рождения [29]. Множество факторов влияет на формирование микробиоты кишечника: флора биотопов матери, условия и способы ведения родов. Сразу же после рождения начинается активная колонизация бактериями ЖКТ новорожденного [10, 23, 28]. В первые часы и дни постнатальной жизни происходит адаптация ребенка к энтеральному вскармливанию, поэтому характер питания в это время — ведущий фактор становления кишечной микробиоты [30]. Выявлено, что у детей на грудном вскармливании бифидобактерий вдвое больше, чем у младенцев на искусственном, в течение нескольких недель бифидофлора становится доминирующей. При этом наличие в грудном молоке таких цитокинов, как ИЛ-10 и ФНО-β, способствует формированию пищевой толерантности и снижает риск развития аллергии. Соответственно, снижение бифидобактерий увеличивает риск возникновения аллергической патологии. При этом I. Kull et al. при обследовании более 4 тыс. детей установили, что продолжительное грудное вскармливание снижало риск развития не только пищевой, но и респираторной аллергии [31].

У здоровых доношенных новорожденных индигенные бактерии колонизируют поверхность слизистой оболочки и кишечник в определенной последовательности, включающей четыре фазы, которые реализуются, пока микробиота ребенка полностью не сформируется. К концу первого года жизни состав микробиоты кишечника у детей приближается к микрофлоре взрослого человека и полностью соответствует таковой к 2,5 годам [23, 30]. Однако со временем стало ясно, что микробиота детей раннего возраста более изменчива в своем составе и менее стабильна, чем у взрослых [10, 28].

Важно отметить, что в современном мире становление микробиоты кишечника у новорожденных характеризуется медленным заселением бифидобактериями; длительным персистированием аэробов (протеобактерий); немногочисленной и нестабильной микрофлорой, что нарушает формирование иммунной толерантности растущего организма [28–30].

Нарушения микробиоты кишечника и формирование АТД

Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и у детей первых месяцев жизни приобретают особое значение, поскольку в критические периоды онтогенеза создают предпосылки для формирования отсроченной патологии, связанной прежде всего с созреванием иммунной системы кишечника [10, 19]. Происходит замена состава микробиоты на смешанные полимикробные био пленки условно-патогенной микрофлоры, содержащие полирезистентные штаммы стафилококка, энтеробактера, клебсиеллы, эшерихии, псевдомонасы, ацинетобактера и др. [32]. Очевидно,

что еще до развития аллергических болезней состав микробиоты у детей с атопией имеет определенные особенности [33]. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутоенсибилизацию растущего организма с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу. Композиция микробиоты кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбиотной флоры и высокой частотой («высоким патогенным давлением») условно-патогенной и патогенной микрофлоры [34]. На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсибилизация и возникает дефицит sIgA, что способствует формированию атопических болезней [28, 34]. Замедление колонизации кишечника обуславливают также изменения ответа Т-хелперов и развитие их по Th2-пути, что приводит к развитию атопии и утяжеляет ее течение [6, 19]. Кроме прямого влияния нарушений микробиоты кишечника на сенсибилизацию организма при АтД выявлено также ее влияние на состав микробиоты кожи у больных АтД: снижение количества лактобактерий в толстом кишечнике приводит к повышению уровня *S. epidermidis* и особенно *S. aureus* на коже, которые являются дополнительным источником аллергизации организма, так как определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые, действуя как суперантигены, усиливают сенсибилизацию, способствуя торпидности течения АтД [7, 15, 35].

Пробиотики в профилактике и лечении АтД

Доказанное влияние микробиоты кишечника на иммунную адаптацию и становление толерантности растущего организма к факторам внешней среды позволило использовать микроорганизмы — симбионты человека для профилактики и лечения детей с аллергией. Применение именно этих бактерий вполне обосновано, поскольку они адаптированы к внутренней среде человека [32–34].

В течение прошлых лет одновременно с ростом знаний о роли и значении кишечной микробиоты значительно возрос интерес к пробиотикам. Термин «probiotic» обозначает организм, участвующий в симбиозе. По Р. Фуллеру (1989), пробиотики (эубиотики) — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье человека, нормализуя его кишечную микробиоту [36]. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков непатогенны, нетоксигенны, сохраняют жизнеспособность при хранении [32–35]. Другое определение пробиотиков как живых микроорганизмов, «которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина», включает требования, предъявляемые к таким препаратам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и эффективность и безопасность [37].

Выделяют основные механизмы положительных эффектов пробиотиков, которые осуществляются на разных уровнях воздействия.

Первый уровень: влияние в просвете кишечника: конкурентное ингибирование адгезии патогенов; антимикробная активность (продукция органических кислот, бактерицидных веществ, снижение pH кишечного содержимого).

Второй уровень: влияние на эпителиальном уровне: повышение продукции муцина; повышение барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений; повышение продукции секреторного IgA (sIgA).

Третий уровень: влияние на иммунный ответ: увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-10); стимуляция врожденного иммунитета; модулирование функций дендритных клеток и моноцитов [38].

В мире производится более 90 пробиотических продуктов коммерческого назначения, в том числе свыше 53 в Японии, более 45 в Европе и 34 в России [39, 40]. Современные пробиотики могут быть условно распределены на содержащие преимущественно лактобактерии, бифидобактерии; прочие кислотолюбивые бактерии (стрептококки, энтерококки) и некислолюбивые микроорганизмы. Основной биомиметик их действия являются toll-подобные рецепторы — мембранные гликопротеины, расположенные на эпителии, макрофагах и дендритных клетках.

Положительные эффекты пробиотиков

Самым важным свойством пробиотиков является обеспечение колонизационной резистентности кишечника за счет конкурентного антагонизма с микробами условно-патогенного и патогенного спектра и участия в иммунной защите.

Иммунные эффекты пробиотиков включают активацию презентации антигенов макрофагами, повышение продукции sIgA, изменение цитокиновых профилей, что повышает толерантность к поступающим аллергенам [10, 37].

Пробиотики создают также неблагоприятную среду для патогенных микробов, продуцируют бактериоцины, подавляющие их рост, стимулируют продукцию эпителиальной слизи и инактивируют токсины микробов, усиливая барьерную функцию кишечника [41].

В большинстве препаратов-пробиотиков для детей раннего возраста содержится несколько видов хорошо изученных производственных штаммов микроорганизмов — *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* [40].

Lactobacillus GG высокоэффективна у детей группы риска в профилактике атопических болезней, включая АтД, что было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой финских специалистов (М. Kalliomäki et al.) [41]. Перед родами беременные женщины, страдавшие атопическими болезнями сами или имевшие подобных больных в семье, принимали лактобактерии или плацебо. После родов дети получали исследуемые препараты либо напрямую, либо препарат принимала кормящая мать. Частота развития атопических заболеваний у детей в группе, принимавшей пробиотик, была в два раза меньшей, чем в плацебо-группе. Различия между основной и группой плацебо в отношении частоты АтД у детей оставались значимыми как при повторном обследовании детей через 4 года, так и к 7-летнему сроку наблюдения [41]. При этом лечебно-профилактические эффекты лактобактерий объясняются нормализацией интестинальной микробиоты, а с другой стороны, увеличенным образованием sIgA слизистой оболочкой кишечника [42, 43]. Показано, что назначение *Lactobacillus* GG матерям в период беременности и лактации снижает у детей частоту АтД, однако не снижает IgE-сенсибилизацию [44]. Исследование эффектов назначения смеси 4 пробиотиков и пребиотика беременным женщинам из группы риска по развитию аллергии у их младенцев, а также обследование детей в возрасте 6 мес показали, что в микробиоте детей, получавших синбиотик, значительно выше количество бифидобактерий, чем у детей из группы плацебо, при этом наибольшие различия были выявлены среди детей, рожденных путем кесарева сечения. В группе детей, получавших синбиотик, было установлено уменьшение частоты IgE-опосредованных форм аллергии у детей, рожденных путем кесарева сечения. При этом были обнаружены такие эффекты профилактического антенатального назначения пробиотиков, как более высокая устойчи-

вость к респираторным инфекциям и лучшие показатели формирования поствакцинального иммунитета у детей [45].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что микробиота младенцев родителей, проживающих в странах с высокой или низкой распространенностью аллергии и страдающих аллергическими болезнями, отличается от таковой у родителей без аллергии [32, 43]. При этом установлено, что микробиоту младенцев от родителей, не имеющих аллергии, чаще представляют лактобациллы. Здоровые дети колонизированы младенческими видами *Bifidobacterium longum* и *B. breve*, а дети с АТД, как правило, колонизированы взрослыми видами *B. adolescentis* [7, 23, 28]. Было показано также, что уменьшение микробного разнообразия сопровождается уменьшением числа лактобацилл и бифидобактерий и характерно для больных АТД, а ранняя колонизация *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* связана с развитием аллергических болезней в более позднем возрасте [37, 46].

Была установлена также эффективность пренатального и постнатального приема бифидобактерий для первичной профилактики аллергических болезней [6, 44, 46]. Японскими учеными была доказана эффективность пренатального и постнатального приема бифидобактерий в качестве первичной профилактики аллергических заболеваний. 130 беременным за 1 мес до родов и их детям в течение первых 6 мес жизни были назначены пробиотики, имеющие в составе *Bifidobacterium breve* M-16 V и *Bifidobacterium longum* BB536. Другие 36 пар матерей с детьми выступали в качестве референтной группы и не получали бифидобактерии. Развитие аллергических симптомов у детей оценивалось в 4, 10, 18 мес. Образцы кала были собраны у матерей и детей. Риск развития АТД значительно уменьшился у детей, принимавших пробиотики (OR: 0,231 [95% CI: 0,084–0,628] и 0,304 [0,105–0,892] соответственно в 10 и 18 месяцев) [47]. Наряду с этим в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании матерей и детей с высоким риском атопии было установлено, что назначение пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 женщинам во время беременности и кормления грудью на 68% снижало риск развития АТД у ребенка в течение первых 2 лет жизни по сравнению с плацебо (15% и 47% соответственно). Причем более выраженный эффект от применения пробиотиков матерями отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня некоторых противовоспалительных цитокинов [48].

Следовательно, использование пробиотиков для профилактики аллергии и АТД обеспечивает необходимый положительный эффект, при этом антенатальное назначение пробиотиков более эффективно, чем постнатальное, установлена также эффективность перинатального назначения пробиотиков для профилактики АТД [47, 49]. Для клинической практики весьма значимым является тот факт, что использование пробиотиков при беременности и грудном вскармливании с профилактической целью включено в рекомендации по ведению больных АТД, разработанные Американской академией дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) [50].

Бразильскими учеными был проведен метаанализ публикаций по использованию пробиотиков для лечения АТД у детей в европейских странах и Австралии, который показал, что в 75% исследований были выявлены положительные эффекты применения пробиотиков при АТД, преимущественно за счет повышения иммунного ответа, защиты против инфекций, снижения активности аллергического воспаления и изменений в кишечной флоре [51].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E. Savilahti была показана эффективность *Lactobacillus* GG (LGG) и смеси 4 пробиотиков у детей с АТД и аллергией к белкам коровьего молока, при этом более значительное влияние на динамику кожных проявлений АТД оказывало назначение *Lactobacillus* GG (LGG) как монопробиотика. Также более выраженный эффект был отмечен у детей с IgE-опосредованной формой аллергии по сравнению с не-IgE-опосредованной. В связи с этим лактобактерии называют одним из связующих звеньев между нарушением микробиоты и АТД [52]. Метаанализы ряда других исследований также свидетельствуют об эффективности пробиотических штаммов *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 в профилактике и лечении АТД у детей [53].

Недавно в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* HN001 значительно уменьшал риск формирования АТД по сравнению с *Bifidobacterium lactis* HN019 путем модификации экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах toll-подобных рецепторов [54, 55]. Это первые исследования, которые показали, что модулирующие влияния специфических SNP на генотипы toll-подобных рецепторов могут определять более выраженный положительный эффект пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* HN001, чем *Bifidobacterium lactis* HN019, и улучшать лечение АТД [55].

Таким образом, в последние годы существенно увеличилось число исследований, посвященных определению значения микробиоты кишечника и влияния пробиотиков на формирование атопии и АТД у детей, произошло осознание и актуализация роли пробиотиков в профилактике и лечении АТД у детей путем целенаправленного воздействия на микробиоту кишечника. В связи с этим сегодня ключевыми задачами становятся: создание пробиотических штаммов с заданными свойствами, определение сроков формирования микробиоты кишечника и критериев колонизации кишечника детей в разные возрастные периоды, анализ коммуникаций микробиоты и растущего организма, изучение полиморфизмов пробиотических генов для создания функциональных генетических маркеров при метагеномных исследованиях микробиома человека в норме и при патологии. ■

Литература

1. Pyun B. Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children // Allergy Asthma Immunol Res. 2015; 7 (2): 101–105.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // Ann Nutr Metab. 2015; 66 (1): 8–16.
3. Wong G. W. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens // Chem Immunol Allergy. 2015; 101: 30–37.
4. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // Allergy. 2014; 69 (1): 3–16.
5. Garg N., Silverberg J. I. Epidemiology of childhood atopic dermatitis // Clin Dermatol. 2015; 33 (3): 281–288.
6. Смирнова Г. И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей // Российский педиатрический журнал. 2013; 6: 53–57.
7. Смирнова Г. И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей // Российский педиатрический журнал. 2014; 2: 49–56.
8. Смирнова Г. И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2014; 17 (6): 45–53.
9. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianaro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013; 17: 323–333.
10. Li M., Wang M., Donovan S. M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders // Semin Reprod Med. 2014; 32 (1): 74–86.

11. Legatzki A., Rösler B., von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (10): 466.
12. Pennisi E. Human genome 10 th anniversary. Digging deep into the microbiome // *Science.* 2011; 331 (6020): 1008–1009.
13. Mandal R. S., Saha S., Das S. Metagenomic Surveys of Gut Microbiota // *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13 (3): 148–158.
14. Максимова О. В., Гервазиева В. Б., Зверев В. В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // *Журн. микробиол.* 2014; 3: 49–60.
15. Смирнова Г. И. Эффективное лечение atopического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2012; 5: 27–34.
16. Maccaferri S., Biagi E., Brigidi P. Metagenomics: key to human gut microbiota // *Dig Dis.* 2011; 29 (6): 525–530.
17. Wilmes P., Heintz-Buschart A., Bond P. L. A decade of metaproteomics: Where we stand and what the future holds // *Proteomics.* 2015; 15 (20): 3409–3417.
18. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism // *J Nutr.* 2007; 137 (1 Suppl): 259–266.
19. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota // *Mucosal Immunol.* 2015; 8 (5): 969–978.
20. Смирнова Г. И. Современные принципы диагностики и лечения осложненных форм atopического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал.* 2010; 5: 7–13.
21. Ботина С. Г., Коробан Н. В., Климина К. М., Глазова А. А., Зинченко В. В., Даниленко В. Н. Генетическое разнообразие бактерий рода *Lactobacillus* из гастроинтестинальной микробиоты людей // *Генетика.* 2010; 46 (12): 1589–1597.
22. Elson C. O., Alexander K. L. Host-microbiota interactions in the intestine // *Dig Dis.* 2015; 33 (2): 131–136.
23. Houghteling P. D., Walker W. A. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health? // *JPGN.* 2015; 60 (3): 294–307.
24. Goo E., An J. H., Kang Y., Hwang I. Control of bacterial metabolism by quorum sensing // *Trends Microbiol.* 2015; 23 (9): 567–576.
25. Castillo-Juárez I., Maeda T., Mandujano-Tinoco E. A., Tomás M., Pérez-Eretza B., García-Contreras S. J. et al. Role of quorum sensing in bacterial infections // *World J Clin Cases.* 2015; 3 (7): 575–598.
26. O'Hara A. M., O'Regan P., Fanning A. et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius* // *Immunology.* 2006; 118 (2): 202–215.
27. Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dallapiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood // *Pediatr Res.* 2014; 76 (1): 2–10.
28. Sjögren Y. M., Jenmalm M. C., Böttcher M. F., Björkstén B., Sverre-remark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age // *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (4): 518–526.
29. Moles L., Gómez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life // *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66986.
30. Беляева И. А., Бомбардинова Е. П., Турти Т. В., Митиш М. Д., Потехина Т. В. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы // *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (3): 296–303.
31. Kull I., Wickmann N., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study // *Arch Dis Child.* 2002; 87 (6): 478–481.
32. Watanabe S., Narisawa Y., Arase S., Okamatsu H., Ikenaga T., Tajiri Y., Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopical dermatitis and healthy control subjects // *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 587–591.
33. Tomic-Canic M., Perez-Perez G. I., Blumenberg M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing // *J Dermatol Sci.* 2014; 75 (2): 82–87.
34. Penders J., Stobberingh E. E., van den Brandt P. A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopical disorders // *Allergy.* 2007; 62 (11): 1223–1236.
35. Zeeuwen P. L., Kleerebezem M., Timmerman H. M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13 (5): 514–520.
36. Fuller R. Probiotics in man and animals // *J Appl Bacteriol.* 1989; 66 (5): 365–378.
37. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO. 2011. URL: www.fao.org.
38. Kukkonen K., Savilahti E., Haahela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T. et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (1): 192–198.
39. Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алешкин В. А., Несвижский Ю. В., Поспелова В. В., Лахтин М. В. и соавт. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего // *Вестник РАМН.* 2008; 2: 33–44.
40. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J. N., Suttrop M. J. et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2011; 200: 1–645.
41. Kalliomäki M., Antoine J. M., Herz U., Rijkers G. T., Wells J. M., Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics // *J Nutr.* 2010; 140 (3): 713–721.
42. Wickens K., Stanley T. V., Mitchell E. A., Barthow C., Fitzharris P., Purdie G. et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopical sensitization? // *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (9): 1048–1057.
43. Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E. R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopical, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. Назначение пробиотиков в раннем возрасте, atopical и астма // *Pediatrics.* 2013; 132 (3): 666–676.
44. Mansfield J. A., Bergin S. W., Cooper J. R., Olsen C. H. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis // *Mil Med.* 2014; 179 (6): 580–592.
45. Álvarez-Calatayud G., Pérez-Moreno J., Tolín M., Sánchez C. Clinical applications of the use of probiotics in pediatrics. Применение пробиотиков в педиатрии // *Nutr Hosp.* 2013; 28 (3): 564–574.
46. Eigenmann P. A. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13 (4): 426–431.
47. Enomoto T., Sowa M., Nishimori K., Shimazu S., Yoshida A., Yamada K. et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota // *Allergol Int.* 2014; 63 (4): 575–585.
48. Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (6): 1355–1360.
49. Foolad N., Brezinski E. A., Chase E. P., Armstrong A. W. Effect of nutrient supplementation on atopical dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids // *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (3): 350–355.
50. Fiocchi A., Burks W., Bahna S. L., Bielory L., Boyle R. J., Cocco R. et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper // *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (11): 148–167.
51. Da Costa Baptista I. P., Accioly E., de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopical dermatitis; a literature review // *Nutr Hosp.* 2013; 28 (1): 16–26.
52. Savilahti E. Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergies in Children // *Biosci Microflora.* 2011; 30 (4): 119–128.
53. Dang D., Zhou W., Lun Z. J., Mu X., Wang D. X., Wu H. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema // *J Int Med Res.* 2013; 41 (5): 1426–1436.
54. Marlow G., Han D. Y., Wickens K., Stanley T., Crane J., Mitchell E. A. et al. Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopical associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (3): 262–271.
55. Esposito S., Patria M. F., Spina S., Codecà C., Tagliabue C., Zampiero A. et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopical dermatitis // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015; 28 (3): 286–295.

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



Постзостерный синдром Рамсея–Ханта

Ф. С. Харламова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Ф. Учайкин*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

И. М. Дроздова**

А. Е. Анджел**

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

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Резюме. Представлены литературный обзор по постгерпесной невралгии и клинический случай неблагоприятного исхода ветряной оспы в виде сформировавшегося постзостерного ганглионита лицевого и тройничного нервов — синдрома Рамсея–Ханта, нейропатии большого затылочного нерва. Обсуждена тактика терапии.

Ключевые слова: ганглионит, герпесвирусы, варицелла-зостер вирус, постзостерная невралгия, синдром Рамсея–Ханта, ипохондрический синдром.

Abstract. The literature overview on post-herpes neuralgia was given, and a clinical case of adverse outcome of chicken pox as a formed post-zoster ganglionitis of facial and trifacial nerves — Ramsay Hunt syndrome, neuropathy of greater occipital nerve, was presented. The strategy of the therapy was discussed.

Keywords: gangleonitis, herpes-viruses, alastrim — zoster-virus, post-zoster neuralgia, Ramsay Hunt syndrome, hypochondriac syndrome.

Актуальной проблемой современной медицины является постгерпетическая невралгия, что связано с ростом числа герпесвирусных заболеваний с формированием болевого синдрома в случае поражения ганглиев. Частота опоясывающего герпеса после перенесенной ветряной оспы с формированием невралгии в различных странах мира составляет от 0,4 до 1,6 случая заболевания на 1000 пациентов в год в возрасте до 20 лет.

Вирусы герпеса широко распространены в природе, являясь самыми древними возбудителями болезней человека. Такая способность длительно сохраняться во времени связана с их свойством переходить в латентное состояние и интегрироваться в геном хозяина, трансформируясь в другую качественную форму. Герпесвирусы отличаются широким разнообразием путей передачи инфекции, способны поражать любые органы и системы человеческого организма, вызывать острую, латентную и хронические формы заболевания. В современной классификации, в зависимости от типа клеток, вовлеченных в инфекционный процесс, характера репликации вирусов, структуры их генома, эти вирусы делятся на три подсемейства — α -, β - и γ -герпесвирусы [1–3]. Представителями α -герпесвирусов являются вирус простого герпеса 1-го, 2-го типов (ВПГ 1-го типа, 2-го типа) и вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая — вирус варицелла-зостер (ВГЧ 3-го типа). К β -герпесам относится ВГЧ 5-го типа — цитомегаловирус. К γ -герпесам относят ЭБВ — ВГЧ 4-го типа, ВГЧ 6-го, 7-го и 8-го типов.

Вирус варицелла-зостер (ВГЧ 3-го типа), вызывая всем хорошо известную детскую инфекцию — ветряную оспу, может приводить к серьезным поражениям периферической нервной системы — ганглионевритам и ганглиорадикулитам.

Доказано, что в условиях даже одного субклона для вирионов характерны полиморфизм и антигенная вариабельность.

Поэтому ВГЧ 3-го типа у одних людей вызывает ветряную оспу, а у других — опоясывающий герпес, поражая у одних только кожу, у других — слизистые оболочки, а инфицируя эндоневральные и периневральные клетки ольфакторных волокон и попадая в паренхиматозные клетки обонятельной луковицы, может проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Полагают, что такой путь передачи — единственный способ проникновения в ЦНС нейротропных вирусов при инфекциях с низким уровнем вирусемии. Так, первично или после перенесенной ветряной оспы вирус через кожу и слизистые, далее лимфогенным и гематогенным путем проникает в ганглии, межпозвоночные узлы и задние корешки спинного мозга, где долгое время может персистировать в латентном состоянии. Вирус инфицирует ветви обонятельного или тройничного нервов, достигает луковицы обонятельного тракта или гассерова узла, что клинически проявляется острым ганглионитом [4].

При снижении иммунологической реактивности под влиянием различных факторов, таких как иммунодефицитное состояние, обострение хронических заболеваний, прием иммунодепрессантов, интоксикации, латентная инфекция может активизироваться. Активация вируса сопровождается развитием ганглионита (межпозвоночных ганглиев или ганглиев черепных нервов, а также задних корешков). При данном заболевании поражаются региональные, чувствительные ганглии с развитием корешковых болей, парестизий, сегментарных нарушений чувствительности, что отмечается практически у каждого больного [5].

По локализации выделяют поражения: тригеминального (гассерова узла); коленчатого; шейных; грудных; пояснично-крестцовых ганглиев [5].

По МКБ-10 классифицируют:

- опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы (B02.2);
- постгерпетический ганглионит узла коленца лицевого нерва (G53.0);
- полиневропатию (G63.0);
- невралгию тройничного нерва (G53.0).

¹ Контактная информация: kharlamova47@bk.ru

Следствие поражения коленчатого узла (ганглия коленца) вирусом опоясывающего лишая (herpes zoster) описали: в 1907 г. американский невролог J.R. Hunt, а в 1912 г. французские неврологи Dejerine, Souques, Sicard. Проявления заболевания начинаются остро, с общих симптомов интоксикации и повышения температуры. У части больных может наблюдаться поражение лицевого нерва и невралгия тройничного нерва с продолжительностью до нескольких недель. J.R. Hunt (1907) подробно описал четыре клинические формы этого заболевания, которое в дальнейшем стало называться синдромом Ханта. В случаях очень распространенного ушного зостера последний захватывает не только наружный слуховой проход, ушную раковину, сосцевидный отросток, но и барабанную перепонку, которая иногда очень тяжело страдает. В таких случаях поражается область, иннервируемая V, VII и X парами, причем поражение этих нервов сопровождается поражением ганглиев, соответствующих черепных нервов или же анастомозов, связывающих конечные разветвления всех вышеперечисленных нервов [6, 7].

При ганглионите гассерова узла отмечаются мучительные боли и высыпания в зоне иннервации I, II, III или всех ветвей тройничного нерва. По мнению ряда авторов герпетические ганглиониты гассерова узла встречаются чаще, чем ганглиониты межпозвоночных узлов.

У большинства больных с данной локализацией процесса наблюдаются повышение температуры и отек лица на пораженной стороне, а также болезненность в точках выхода тройничного нерва. Невралгия (от др.-греч. νῆτρον — жила, нерв + ἄλγος — боль) — поражение периферических нервов, характеризующееся приступами боли в зоне иннервации какого-либо нерва. В отличие от неврита при невралгии нет двигательных нарушений и выпадения чувствительности [7–9].

Постзостерная (постгерпетическая) невралгия (ПГН) возникает примерно у 10–15% пациентов, страдающих опоясывающим лишаем. Развитию постзостерной невралгии предшествуют одновременно общая нечувствительность пораженного дерматомы и сильная боль в начальной фазе опоясывающего лишая. ПГН описывается как постоянная мучительная, жгучая боль различной интенсивности, иногда сопровождаемая внезапными кратковременными приступами дизестезии, такими как пощипывание и пронзительная боль.

Болевой синдром имеет выраженную вегетативную окраску в виде жгучих, приступообразных, резких болей, усиливающихся в ночное время. В дальнейшем боли рецидивируют и беспокоят больного в течение многих месяцев и лет, вызывая потерю трудоспособности, нарушая сон, изменяя его психический и эмоциональный статус, формируя постоянный синдром — постгерпетической невралгии. Затяжной, тяжелый характер заболевания с длительным, выраженным алгическим синдромом способствует формированию личностных расстройств психики [10].

Клинический пример ганглионита, развившегося в результате осложненного течения ветряной оспы

Больная Арина К., 20.06.1992 г. рожд. История болезни № 18230.

Анамнез жизни. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей без патологии, срочных родов, весом 3650 г, длиной 53 см. Ранний постнатальный период протекал без патологии, на грудном вскармливании до 6 мес. Развитие

соответствовало возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Прививки проводились согласно НКП, патологических реакций в поствакцинальном периоде не отмечалось. Перенесла в 2,5 года коклюш, в 4 года — энтеровирусную миалгию. Девочка проживала в Краснодарском крае.

Анамнез заболевания. В 7 лет (1999 г.) заболела ветряной оспой, протекавшей с обилием высыпаний на коже и слизистых, которые преимущественно локализовались в области головы, шеи, лица, ушей. Регистрировался гипертермический синдром с последующим длительным субфебрилитетом (в течение 40 дней). На 21-й день от начала заболевания вновь отмечался подъем температуры до 40 °С. Накануне за несколько дней девочка жаловалась на сильную «жгучую» боль в области глазниц, лба, где вновь появились папулезно-везикулезные высыпания. На этом фоне жаловалась на светобоязнь, слезотечение, звукошумовую непереносимость, отмечалась упорная цефалгия. Была госпитализирована.

В стационаре получала антибиотико- и глюкокортикоидную терапию (противовирусная терапия не проводилась). Состояние на фоне лечения улучшилось, исчез болевой синдром. Однако спустя 6 мес появились повторные жалобы на «распирающие», «жгучие» боли в области глаз, ушей, шейной области, что сопровождалось гиперемией и отеком в периорбитальной области. На фоне короткого курса гормональной терапии указанные симптомы купировались. Весной 2000 г. повторились те же жалобы, получала лечение в условиях санатория без особого эффекта, после которого периодически госпитализировалась в неврологическое отделение. Получала симптоматическую терапию.

В 2002 г. на фоне усиления болевого синдрома той же локализации проведена терапия ацикловиром с положительным эффектом. В 2003 г. отмечался очередной приступ более интенсивных и продолжительных болей в области глаз, шеи, ушей, со слезотечением, упорной головной болью. Диагностирован синдром Рамсея—Ханта. Получен кратковременный эффект от терапии ацикловиром внутривенно. Через 2 недели приступ повторился, но меньшей интенсивности. В течение 2003 г. проводилась месячным курсом терапия Вифероном-2, Т-активин, девочка редко посещала школу из-за повторных приступов болевого синдрома. Консультирована была в Москве в Госмедакадемии им. И. М. Сеченова, где психиатром диагностирован ипохондрический синдром.

В феврале 2004 г. обратилась за помощью на нашу кафедру, где при осмотре подтвержден синдром Рамсея—Ханта после перенесенной ветряной оспы и герпес зостер, что требовало исключения других фоновых персистирующих герпесвирусов инфекций и оценки иммунного статуса.

При неврологическом обследовании отмечались жалобы на головокружение, сопровождавшееся тошнотой, боли в затылочно-околоушной и периорбитальной зонах. Отмечены слабость конвергенции, значительная сглаженность носогубной складки справа, гиперестезия в зоне C2–C3 справа; болезненность в области большого затылочного нерва справа; повороты головы в стороны были ограничены; общий тон настроения сниженный, девочка установочно фиксирована была на своих ощущениях.

Рентгенологически в области шейного отдела позвоночника патология не выявлена.

При осмотре окулистом выявлялись спазм аккомодации, приобретенная миопия.

Проведено серологическое и молекулярно-генетическое обследование на весь спектр герпесвирусных инфекций, получены положительные результаты на вирус Эпштейна–Барр, ВГЧ 1-го, 6-го типов при исследовании крови, мочи и слюны методами иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), что указывало на медленную персистирующую герпесвирусную инфекцию, включая варицелла-зостерную инфекцию.

ИФА на anti-IgG к вирусу варицелла-зостер — 1:16000; anti-IgG — к HSV1—1:24000; anti-IgG к EBV (к VCAg — 1:160; к EA — 1:80); в слюне: DNA HHV-6 — положит., DNA EBV — положит., DNA CMV — положит.; в моче: DNA HHV-6 — положит., DNA EBV — положит., DNA CMV — положит., DNA HSV1 — положит.; в крови — отр.

В иммунном статусе выявлена недостаточность клеточного иммунитета: снижение CD19⁺, CD20⁺, CD4⁺, ИРИ — до 0,89. Показатели иммуноглобулинов А, М и G в пределах нормы.

Консультирована и обследована иммунологом в НИИ иммунологии РАМН, где установлено вторичное иммунодефицитное состояние на фоне медленно текущей персистирующей герпесвирусной инфекции.

При исследовании общих анализов крови, мочи, биохимического анализа крови патология не выявлена.

Таким образом, с учетом данных анамнеза заболевания и результатов объективного обследования у больной был диагностирован синдром Рамсея–Ханта (ганглионит с поражением ядер лицевого и тройничного нервов, нейропатией большого затылочного нерва), который развился на фоне хронической смешанной персистирующей ГВИ: НВЗ, HSV1, CMV и HHV 6-го типа со сформировавшимся вторичным иммунодефицитным состоянием. Сопутствовал астеноипохондрический синдром на фоне хронического болевого синдрома. Следует отметить несвоевременность назначения противовирусной терапии, которая первично не была применена в остром периоде заболевания ветряной оспой, протекавшей тяжело, и в рецидивирующем характере течения, что требовало уточнения фоновой патологии, обусловившей неблагоприятный исход этой инфекции.

Учитывая кратковременность эффекта на предшествующую противовирусную и гормональную терапию, на клинической базе нашей кафедры — в Морозовской городской детской клинической больнице решено было в комплексную терапию включить курс высокоактивных в/в иммуноглобулиновых препаратов (пентаглобина, октагама — 22,5 г на курс), миелопида интраназально, Т-активина 100 мг в/м на 1 мес; с противовоспалительной целью — в/в получала фосфоглив прерывистым курсом — 3 мес, гепон интраназально 2 недели, нейропсихотропные препараты: амитриптилин 1/2 табл. на ночь, Финлепсин 1/2 табл. 2 раза — до 3 мес, Кавинтон 1 табл. 3 раза в сутки 1 мес, Фенибут 1 табл. 3 раза на время стационарного лечения. На фоне указанной терапии состояние больной значительно улучшилось. Так как девочка переехала на постоянное жительство в Москву, было продолжено наблюдение в катамнезе на нашей кафедре и в неврологическом центре. За время 5-летнего наблюдения у девочки интенсивность и частота повторных приступов болевого синдрома значительно уменьшились на фоне повторных курсов нейротропных и имунотропных препаратов, включая и противовирусную терапию Фамвиром. Это способствовало включению больной в нормальный режим обучения в школе и параллельно в музыкальной

школе (чего она была лишена в течение нескольких лет). Обучение продолжила в музучилище.

В современном стандарте и протоколе лечения и профилактики ветряной оспы и опоясывающего герпеса приводятся следующие рекомендации.

Противовирусная терапия

При среднетяжелой и тяжелой формах ветряной оспы или опоясывающего лишая, а также при иммунодефицитных состояниях, в том числе пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию цитостатиками или глюкокортикостероидами, страдающим фоновой энцефалопатией, независимо от формы тяжести в качестве этиотропной терапии применяют противовирусные препараты.

Препарат выбора при ветряной оспе:

- Ацикловир внутрь по 0,2 г (детям до 2 лет); по 0,4 г (детям 2–6 лет); по 0,8 г (детям старше 6 лет) 4 раза в сут, 7 дней.
- Препарат выбора при опоясывающем лишае:
- Валацикловир внутрь по 1 г 3 раза в сут, 7 дней.

При тяжелой форме противовирусные препараты назначаются парентерально:

- Ацикловир в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в капельно по 5–10 мг/кг.

Препарат выбора при опоясывающем герпесе для местного применения:

- Валацикловир (мазь или крем) на пораженные участки 5 раз в сут с интервалом 4 ч, 5–10 дней + Глицирризиновая кислота (крем) на пораженные участки 5 раз в сут с интервалом 4 ч, 5–10 дней.

Иммунотерапия

При развитии энцефалита или менигоэнцефалита, а также при тяжелых атипичных формах с целью интенсификации этиотропной терапии вводятся стандартные иммуноглобулиновые препараты: иммуноглобулин человека нормальный (IgG + IgA + IgM) в/в капельно 5 мл/кг 3–5 введений (при необходимости через 1 неделю курс повторить) или иммуноглобулин человека нормальный в/в капельно 5–8 мл/кг 1 раз в сут, 3–5 введений.

Проводится терапия антигистаминными препаратами наряду с антипиретиками (парацетамол, ибупрофен), при болевом синдроме назначаются анальгетики.

Вакцинопрофилактика ветряной оспы

В настоящее время используется вакцина Варилрикс, вводится по 0,5 мл подкожно или внутримышечно.

Одна доза вакцины Варилрикс назначается детям в возрасте от 12 месяцев и до 13 лет, а две дозы назначаются подросткам с 13 лет и взрослым с интервалом между дозами 6–10 недель — такая схема вакцинации обеспечивает 95% оптимальную защиту против ветряной оспы.

Вакцина Варилрикс может назначаться одновременно с другими детскими вакцинами, такими как корь–краснуха–паротит, что делает ее прекрасным кандидатом для универсальной массовой вакцинации.

Показана для однократной постэкспозиционной профилактики в период до 96 часов после контакта с вирусом (предпочтительно в течение 72 часов). Это уменьшает тяжесть ветряной оспы и является обоснованной стратегией предотвращения вспышек.

Вакцина Варилрикс™ может храниться в обычном холодильнике при температуре 2–8 °С до 2 лет.

Зарегистрированы в России вакцины и других фирм: Варивакс и Окавакс.

В мире применяется вакцина Зоставакс, которая применяется у взрослых с целью профилактики опоясывающего герпеса.

Заключение

Применение своевременного комплексного системного подхода в лечении основных причин заболевания постзостерного ганглионита с использованием противовирусных, иммуностропных препаратов, нейротропных, а также и препаратов, воздействующих на болевой синдром, позволяет уменьшить степень инвалидизации подобной категории больных.

Существующие мифы о том, что ветряная оспа является легкой детской инфекцией, развеиваются, когда эта инфекция наслаивается на персистирующую другую герпесвирусную инфекцию, на иммунодефицит, органическую сосудистую патологию головного мозга и др., часто предопределяющих неблагоприятный исход заболевания.

Поэтому вопрос о назначении противогерпетической терапии в подобных случаях решается в пользу назначения таковой даже при легкой форме ветряной оспы.

Принципиально важной остается недооценка значимости профилактики этой инфекции, где до настоящего времени существует расхожее, ничем не подкрепленное мнение о том, что:

- ветряная оспа — не опасная инфекция;
- с введением прививок возрастает риск развития опоясывающего лишая;
- вакцина не дает желаемого эффекта;
- введение вакцины чревато высоким риском осложнений и т. д.

Авторам этой статьи очень хочется привлечь внимание педиатров и врачей общей практики к проблеме лечения и профилактики ветряной оспы у детей и взрослых, так как, переболев ею однажды даже в легкой форме, продолжаем в себе носить этот вирус на протяжении всей жизни с огромным риском потерять беременность, родить инвалида или заболеть тяжелой неврологической патологией. ■

Литература

1. Гранитов В. М. Герпесвирусные инфекции. НГМА, 2001. С. 80.
2. Деконенко Е. П. Вирус герпеса и поражение нервной системы // Рос. мед. журнал. 2002. № 2. С. 46–49.
3. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ. 1991. № 3. С. 11–18.
4. Редькин Ю. В., Одокиенко А. Ю. Современные подходы в фармакотерапии рецидивирующей герпетической инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 6. С. 67–71.
5. Опоясывающий герпес / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 24 с.
6. Thakur R., Philip A. G. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach // Journal of Family Practice. 2012. Vol. 61. № 9. S9–15.
7. Hunt J. R. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion: a new syndrome of its complications // [The] Journal of nervous and mental disease, 1907; 34: 73–96.
8. Hunt J. K. The sensory field of the facial nerve: a further contribution to the symptomatology of the geniculate ganglion // Brain. 1915. Vol. 38. P. 418–446.
9. Bhupal H. K. Ramsay Hunt syndrome presenting in primary care. Practitioner 2010. 254 (1727). С. 33–53.
10. Максимова М. Ю., Синева Н. А., Водопьянов Н. П.

Постгерпетические невралгии (невропатии), обусловленные опоясывающим герпесом // Фарматека. 2013. № 10. С. 58–62.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ЯНВАРЬ X ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

19–22 января, Москва, Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр (пл. Европы, 2)
МЕДИ Экспо
Тел.: (495) 721-8866
www.reproductive-congress.ru

ФЕВРАЛЬ ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 12-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

5–6 февраля, Москва, Кутузовский проспект,
2/1, стр.1, конгресс парк гостиницы
«Рэдиссон Роял».
www.veinconference.paininfo.ru

XIX КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

12–14 февраля, Москва, ЦМТ,
Краснопресненская набережная, д. 12
Союз педиатров России
Тел.: (499) 134-1308
www.pediatr-russia.ru

МАРТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2016

24 марта
Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
Кафедра психиатрии, психотерапии
и психосоматической патологии РНИМУ
Тел.: (495) 434-6666

VIII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

28–30 марта
Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Медицинское Маркетинговое Агентство
Тел.: (495) 660-6004
<http://www.congress-infection.ru>

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

реклама

Роль β -казеина в питании детей первых лет жизни

Н. Б. Кузьменко*, кандидат медицинских наук

А. Н. Кузина**

* ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва

** ТМ МАМАКО, Москва

Резюме. В обзоре представлены данные различных исследований с участием животных и людей, в результате которых было доказано, что исключение из рациона A1 β -казеиновой фракции достоверно уменьшает симптомы абдоминальных болей и нормализует консистенцию стула.

Ключевые слова: непереносимость молока, β -казеин, козье молоко, смеси на основе козьего молока, питание детей.

Abstract. The review includes the data of various studies in animals and humans, which prove that the removal of A1 β -casein fraction from the diet positively reduces the symptoms of abdominal pain and normalizes stool consistency.

Keywords: intolerance of cow milk, β -casein, goat milk, goat milk formulas, baby nutrition.

Широко распространено мнение, что главным фактором непереносимости коровьего молока является недостаточная активность фермента лактазы. Однако есть данные о том, что причиной различных желудочно-кишечных симптомов может быть не только нарушение всасывания лактозы, но и некоторые другие механизмы. В качестве альтернативного механизма, влияющего на непереносимость коровьего молока, рассматривается роль β -казоморфина-7 (БКМ-7), образующегося из A1 β -казеина — одной из фракций белка казеина [1, 2]. Различные исследования *in vitro*, *in vivo* с участием животных и людей говорят о роли БКМ-7 и других β -казоморфинов в системе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

β -казеиновые белки составляют около 30% от общего количества белков коровьего молока и могут быть представлены одним из двух главных генетических вариантов: A1 и A2. Разница между A1 и A2 заключается в замене аминокислоты пролин на гистидин в 67-й позиции белковой молекулы благодаря точечной мутации в гене A1 β -казеина (рис.) [2].

Известно, что в молочных продуктах азиатского, африканского континентов, а также Австралии преобладает фракция A2 β -казеина. В Северной Европе преобладает A1 фракция β -казеина по сравнению с Южной Европой. В большинстве

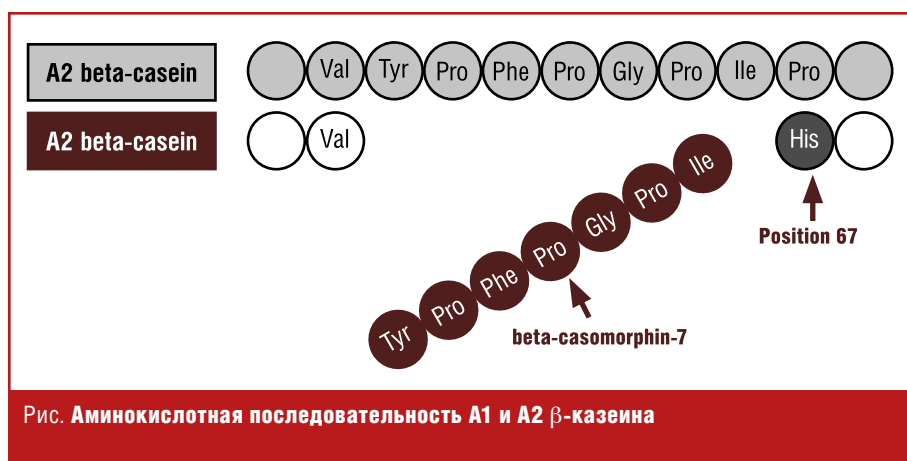


Рис. Аминокислотная последовательность A1 и A2 β -казеина

западных стран обычное соотношение фракций A1 и A2 β -казеинов в коровьем молоке составляет 1:1 [3].

В норме в процессе переваривания молока и молочных продуктов под воздействием ферментов ЖКТ из A1 β -казеина образуются биологически активные опиоидные пептиды — β -казоморфины: БКМ-5, БКМ-7, БКМ-9 [4]. β -казоморфины являются лигандами μ -опиоидных рецепторов [5, 6–9]. Есть данные о том, что БКМ-5 из коровьего молока представлен в сыворотке детей на грудном вскармливании, матери которых употребляли коровье молоко [10]. БКМ-7 также определяется в крови и моче детей кормящих женщин, получавших коровье молоко [11–13].

Известно, что в определенных условиях *in vitro* (при изменении pH и комбинации ферментов, которая не найдена в кишечнике человека) A2 β -казеин также может перевариваться с образованием БКМ-7 [14]. Кроме того, известно,

что БКМ-7 высвобождается не только из молока, но и из йогуртов и сыров и других молочных продуктов [15, 16].

Третий натуральный казоморфин, представляющий интерес, — БКМ-9. Этот казоморфин получается из A2-типа β -казеина [1, 4, 17]. БКМ-9 не обладает выраженной опиоидной активностью. Его аффинность к μ -опиоидным рецепторам составляет 1/4 от аффинности БКМ-7 [5]. Интересно, что у БКМ-9 отмечена антигипертензионная способность [18].

В грудном молоке β -казеин представлен только A2-типом, с аминокислотой пролин в 67-й позиции белковой цепи. В аминокислотной последовательности БКМ-7 грудного молока совпадают лишь пять из семи аминокислот, что обуславливает более слабую опиоидную активность БКМ-7 из грудного молока по сравнению с коровьим. Также известно, что количество различных фракций β -казоморфинов снижается в грудном

¹ Контактная информация:
4akuzina@gmail.com

молоке через 2 месяца грудного вскармливания [19], что позволяет предположить, что казоморфин необходим лишь в неонатальном периоде, в том числе для улучшения засыпания [19].

Известно, что μ -опиоидные рецепторы, агонистами которых являются β -казоморфины, широко представлены у человека, включая систему ЖКТ [20]. Активация μ -опиоидных рецепторов играет роль в механизмах моторики кишечника, продукции слизи и гормонов [21] и влияет как на нейроны кишечника, так и на клетки эпителия кишечника напрямую [22, 23]. Например, опиоид кодеин достоверно замедляет моторику тонкого кишечника и, следовательно, общее время продвижения пищи по ЖКТ. Результаты различных исследований показывают, что пептиды с опиоидной активностью, появляющиеся в процессе расщепления казеина, могут быть причиной снижения времени продвижения пищи по ЖКТ, и фракция A1 β -казеина снижает время транзита по сравнению с A2 [24]. В некоторых других исследованиях показано, что казеин и его дериваты снижают сократимость ЖКТ [25–29].

В ряде исследований, изучавших влияние различных фракций молочных белков на воспалительные процессы в ЖКТ, показано, что у крыс [24] и мышей [30] A1 β -казеин связан с повышением уровня воспалительного маркера миелопероксидазы (МПО) в кишечнике. Этот эффект элиминируется действием налуксона, подтверждая опиоидзависимый ответ. Известно, что воспаление в кишечнике усиливает активность агонистов μ -опиоидных рецепторов в ингибировании гастроинтестинального транзита и увеличивает экспрессию μ -опиоидных рецепторов в кишечнике мыши [31].

БКМ-7 также увеличивает продукцию муцина в ЖКТ. Слизь в кишечнике играет роль защитного барьера между эпителием и просветом кишечника, однако чрезмерная ее продукция нарушает функцию ЖКТ и взаимодействие бактериальной флоры. Недавно были исследованы возможные механизмы провоспалительного действия БКМ-7 [32]. При употреблении БКМ-7 и БКМ-5 через рот повышается экспрессия провоспалительных маркеров (МПО, ИЛ-4) у мышей. Также было отмечено увеличение уровней иммуноглобулинов, увеличение лейкоцитарной инфильтрации в стенке кишечника и повышение экспрессии toll-like рецепторов в кишечнике. Эта же группа исследователей отмечала подобные иммунные реакции в ЖКТ у мышей, которые

получают молоко с преимущественным содержанием фракции A1, по сравнению с мышами, которые получали молоко, содержащее A2 β -казеин [30]. Эти результаты подтверждают провоспалительное действие A1 β -казеина и предполагают патогенетический путь, по которому A1 β -казеин может влиять на различные клинические состояния, включая желудочно-кишечные расстройства.

В клинических исследованиях также были подтверждены описанные эффекты. Так, показано, что употребление молока, содержащего A1 фракцию, усиливает воспаление в кишечнике (при обследовании повышается уровень фекального кальпротектина), что коррелирует с болевым абдоминальным синдромом и вздутием живота. При использовании в питании только A2 β -казеиновой фракции этих симптомов не наблюдается [1, 28].

Известно также, что воспаление, вызванное БКМ-7, может влиять на продукцию/активность лактазы и, возможно, вызывать симптомы нарушения расщепления лактозы у гиперчувствительных индивидуумов. Кроме того, под воздействием воспаления меняется состав микробиоты кишечника, что также влияет на всасывание лактозы. Замедление моторики ЖКТ на фоне вышеописанных причин также влияет на переваривание лактозы, как и других олигосахаридов [1].

Таким образом, становится понятно, что исключение из рациона фракции A1 β -казеина может являться профилактикой не только ухудшения моторики кишечника, которая, в свою очередь, приводит к воспалительным изменениям в стенке кишечника, нарушению всасывания, вздутию, болевому синдрому, возможному нарушению расщепления и всасывания лактозы, но и проблем, связанных с местным иммунным ответом.

Соответственно, предпочтительными для правильного функционирования ЖКТ являются молочные продукты, содержащие A2 β -казеин. В настоящее время существуют целые программы по A2 здоровому питанию, направленные на исключение потенциальных факторов риска нарушения работы ЖКТ и нарушений местного иммунитета. Таким продуктом с «хорошими» белками может быть и коровье молоко от определенных пород животных, в составе которого содержится только A2 фракция β -казеина. Однако в российских условиях проведение такого анализа молока затруднительно.

Альтернативу A2 коровьему молоку могут составлять молоко и молочные продукты, получаемые от коз или овец, поскольку в этих видах молока нет

A1 β -казеина. Однако овечье молоко — редкий продукт для средней полосы России. Цельное же козье молоко имеет ряд недостатков по некоторым минералам и витаминам в своем составе (в частности, малое количество фолиевой кислоты и витамина B).

Говоря о вскармливании детей первых лет жизни, в силу разных обстоятельств не получающих грудное вскармливание, было бы корректным рекомендовать специализированные продукты детского питания на основе козьего молока. Обобщая приведенные выше аргументы, такие смеси и каши могут применяться для здорового питания, не вызывая нарушения моторики и воспаления в ЖКТ. Профилактика воспалительных процессов в ЖКТ позволит не только обеспечить ребенку адекватное качество жизни, но и создать естественные условия для формирования местного иммунитета в кишечнике, физиологического баланса микробиоты, которой современная наука отводит все большую роль в развитии здорового организма в целом.

Однако необходимо отметить, что состав смесей на основе козьего молока различается в зависимости от компании производителя. Учеными активно обсуждается правильность соотношения сывороточных и казеиновых белков в смесях на основе козьего молока. [33].

Так, в смесях МАМАКО белковый компонент адаптирован посредством добавления в смесь сывороточных белков козьего молока, которые обладают высокой питательной активностью по сравнению с сывороточными белками коровьего молока [33] и не коагулируют под действием сычужного фермента. Поэтому смеси МАМАКО легко усваиваются с первых дней жизни. При переходе от стартовой смеси к последующей пропорция сывороточных и казеиновых белков изменяется (табл.), что приближает состав смеси к составу цельного козьего молока, в котором соотношение сывороточных и казеиновых белков составляет 20:80. Именно такое соотношение было рекомендовано Европейским агентством по безопасности продуктов питания в 2012 году на основании множества проведенных исследований [33], однако не все производители прислушиваются к данным рекомендациям.

Помимо отсутствия фракции A1 β -казеина, который обсуждался выше, белковый компонент смеси характеризуется очень низким содержанием α -s1-казеина. Этот белок обладает высокой способностью к коагуляции, поэтому его минимальное содержание

Таблица

Краткие данные о пищевой и энергетической ценности смесей МАМАКО

Основные компоненты на 100 мл смеси	МАМАКО 1	МАМАКО 2	МАМАКО 3
Энергетическая ценность кДж/ккал	280,9/67,1	281,7/67,2	286,4/68,1
Жиры, г	3,24	2,94	2,6
Докозагексаеновая кислота, мг	8,1	8,4	2,9
Арахидоновая кислота, мг	16,2	16,8	5,8
Белки, г	1,485	1,68	2,32
Сывороточный белок, г	0,743	0,672	0,46
Казеин, г	0,743	1,008	1,86
Углеводы, г	7,9	8,4	8,845
ГОС, г	0,243	0,252	—
ФОС, г	0,027	0,028	—
<i>Bifidobacterium lactis</i> , КОЕ/г	—	—	21,75 × 10 ⁶
Нуклеотиды, мг	2,7	2,8	—
D ₃ , мкг	0,972	1,1	1,0
С, мг	12,1	12,6	10,1
Фолиевая кислота, мкг	10,8	11,2	17,4
Са, мг	47,2	70	119,6
Р, мг	27	40	84,1
Соотношение Са/Р	1,75/1	1,75/1	1,42/1
Fe, мг	0,77	1,1	1,16
I, мкг	10,8	15	13,3
Se, мкг	2,4	2,5	1,74

в смесях МАМАКО позволяет получить при переваривании рыхлый творожистый сгусток, легкодоступный пищеварительным ферментам.

Кроме того, улучшению функционирования ЖКТ способствуют и другие компоненты этих смесей, такие как пребиотики GOS и FOS в соотношении 9:1, которые способствуют поддержанию микрофлоры кишечника, обладают противовоспалительной активностью, нуклеотиды. Включение в состав смесей длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот — арахидоновой и докозагексаеновой в соотношении 2:1, в сочетании с линолевой и альфа-линоленовой полиненасыщенными жирными кислотами семейств омега-3 и омега-6, не только оказывает положительное влияние на когнитивное развитие ребенка, но и дополняет профилактический эффект смесей в отношении воспалительных процессов ЖКТ. Углеводный компонент смесей не содержит крахмал, сложный для усвоения детьми первых месяцев жизни ввиду низкой активности амилазы [34]. Нормальное состояние и функционирование кишечника, в свою очередь, способствует хорошему усвоению питательных веществ и профилактике алиментарно-дефицитных состояний у ребенка.

В смеси МАМАКО добавлен комплекс витаминов и минералов, с повышенным содержанием железа, кальция, селена, йода, витамина D₃, аскорбиновой

и фолиевой кислоты (табл.). Количество железа во всех формулах строго соответствует возрастным рекомендациям НИИ питания РАМН [34], благодаря чему смеси могут быть также рекомендованы в качестве профилактики железодефицитной анемии.

Для детей старше 4–6 месяцев в качестве здорового питания и профилактики различных расстройств ЖКТ, алиментарно-дефицитных состояний могут быть рекомендованы каши МАМАКО на основе козьего молока, обогащенные витаминно-минеральным комплексом с повышенным содержанием кальция, железа и йода.

Итак, продукты, не содержащие А1 β-казеин, — каши и адаптированные смеси МАМАКО с использованием «правильного» соотношения казеиновых и сывороточных белков, адекватных количеств витаминов и минералов, пробиотиков и бифидобактерий позволяют не только профилактировать алиментарно-дефицитные состояния, обеспечивать полноценное питание ребенка, но и создают условия для качественного функционирования местного иммунного ответа. ■

Литература

1. Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose // *Nutrients*. 2015, 7, 7285–7297.
2. Formaggioni P., Summer A., Malacarne M., Mariani P.

Milk protein polymorphism: Detection and diffusion of the genetic variants in Bos genus // *Ann. Fac. Med. Vet. Univ. Parma*. 1999, 19, 127–165.

3. De Noni R.J., FitzGerald H.J. T., Korhonen Y., Le Roux C. T., Livesey I., Thorsdottir D., Tomé R. W. Scientific Report of EFSA prepared by a DATEX Working Group on the potential health impact of β-casomorphins and related peptides // *EFSA Sci. Rep.* 2009, 231, 1–107.
4. Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-Baglieri A., Benamouzig R., Tomé D., Leonil J. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 97, 1314–1323.
5. Jinsmaa Y., Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and β-casomorphin from bovine beta-casein // *Peptides*. 1999, 20, 957–962.
6. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A., Lottspeich F. Novel opioid peptides derived from casein (β-casomorphins). I. Isolation from bovine casein peptone // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 1979, 360, 1211–1216.
7. Henschen A., Lottspeich F., Brantl V., Teschemacher H. Novel opioid peptides derived from casein (β-casomorphins). II. Structure of active components from bovine casein peptone // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 1979, 360, 1217–1224.
8. Lottspeich F., Henschen A., Brantl V., Teschemacher H. Novel opioid peptides derived from casein (β-casomorphins). III. Synthetic peptides corresponding to components from bovine casein peptone // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 1980, 361, 1835–1839.
9. Brantl V., Teschemacher H., Blasig J., Henschen A., Lottspeich F. Opioid activities of beta-casomorphins // *Life Sci.* 1981, 28, 1903–1909.
10. Wasilewska J., Kaczmarek M., Kostyra E., Iwan M. Cow's-milk-induced infant apnoea with increased serum content of bovine β-casomorphin-5 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 52, 772–775.
11. Wasilewska J., Sienkiewicz-Szlapka E., Kuzbida E., Jarmolowska B., Kaczmarek M., Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE) // *Neuropeptides*. 2011, 45, 189–195.
12. Kost N. V., Sokolov O. Y., Kurasova O. B., Dmitriev A. D., Tarakanova J. N., Gabaeva M. V., Zolotarev Y. A., Dadayan A. K., Grachev S. A., Korneeva E. V. et al. β-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development // *Peptides*. 2009, 30, 1854–1860.
13. Sokolov O., Kost N., Andreeva O., Korneeva E., Meshavkin V., Tarakanova Y., Dadayan A., Zolotarev Y., Grachev S., Mikheeva I. et al. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity // *Peptides*. 2014, 56, 68–71.
14. Cielinska A., Kostyra E. B., Kostyra H., Olenski K., Fiedorowicz E., Kaminski S. A. Milk from cows of different β-casein genotypes as a source of β-casomorphin-7 // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2012, 63, 426–430.

15. Nguyen D. D., Solah V. A., Johnson S. K., Charrois J. W., Buseti F. Isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous identification and quantification of beta-casomorphin 5 and beta-casomorphin 7 in yoghurt // Food Chem. 2014, 146, 345–352.
16. Janer C., Arigoni F., Lee B. H., Peláez C., Requena T. Enzymatic activity of Bifidobacterium animalis subsp. lactis to hydrolyze milk proteins: Identification and characterization of endopeptidase O // Appl. Environ. Microbiol. 2005, 71, 8460–8465.
17. Wada Y., Lonnerdal B. Bioactive peptides released from in vitro digestion of human milk with or without pasteurization // Pediatr. Res. 2015, 77, 546–553.
18. Saito T., Nakamura T., Kitazawa H., Kawai Y., Itoh T. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese // J. Dairy Sci. 2000, 83, 1434–1440.
19. Jarmolowska B., Sidor K., Iwan M., Bielkiewicz K., Kaczmarek M., Kostyra E., Kostyra H. Changes of β -casomorphin content in human milk during lactation // Peptides. 2007, 28, 1982–1986.
20. Pleuvry B. J. Opioid receptors and their ligands: Natural and unnatural // Br. J. Anaesth. 1991, 66, 370–380.
21. Zoghbi S., Trompette A., Claustre J., El Homs M., Garzon J., Jourdan G., Scoazec J. Y., Plaisancié P. β -Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a β -opioid pathway // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 290, G1105–G1113.
22. Lang M. E., Davison J. S., Bates S. L., Meddings J. B. Opioid receptors on guinea-pig intestinal crypt epithelial cells // J. Physiol. 1996, 497, 161–174.
23. Greenwood-Van Meerveld B., Gardner C. J., Little P. J., Hicks G. A., Dehaven-Hudkins D. L. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function // Neurogastroenterol. Motil. 2004, 16, 46–53.
24. Barnett M. P., McNabb W. C., Roy N. C., Woodford K. B., Clarke A. J. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2-casein in Wistar rats // Int. J. Food Sci. Nutr. 2014, 65, 720–727.
25. Becker A., Hempel G., Grecksch G., Matthies H. Effects of beta-casomorphin derivatives on gastrointestinal transit in mice // Biomed. Biochim. Acta 1990, 49, 1203–1207.
26. Defilippi C., Gomez E., Charlin V., Silva C. Inhibition of small intestinal motility by casein: A role of beta casomorphins? // Nutrition. 1995, 11, 751–754.
27. Mihatsch W. A., Franz A. R., Kuhn B., Hogel J., Pohlandt F. Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats // Biol. Neonate. 2005, 87, 160–163.
28. Schulte-Frohlinde E., Schmid R., Brantl V., Schudszjarra V. Effect of bovine-casomorphin-4-amide on gastrointestinal transit and pancreatic endocrine function in man. In Beta-Casomorphins and Related Peptides: Recent Developments; Brantl V., Teschemacher H., Eds.; VCH Weinheim: New York, NY, USA, 1994; p. 155–160.
29. Daniel H., Vohwinkel M., Rehner G. Effect of casein and beta-casomorphins on gastrointestinal motility in rats // J. Nutr. 1990, 120, 252–257.
30. Ul Haq M. R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow-casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut // Eur. J. Nutr. 2014, 53, 1039–1049.
31. Pol O., Sasaki M., Jimenez N., Dawson V. L., Dawson T. M., Puig M. M. The involvement of nitric oxide in the enhanced expression of β -opioid receptors during intestinal inflammation in mice // Br. J. Pharmacol. 2005, 145, 758–766.
32. Ul Haq M. R., Kapila R., Saliganti V. Consumption of β -casomorphins-7/5 induce inflammatory immune response in mice gut through Th2 pathway // J. Funct. Foods 2014, 8, 150–160.
33. SCIENTIFIC OPINION. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)2, 3 European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy EFSA Journal. 2012; 10 (3): 2603.
34. Тутельян В. А. Детское питание. Руководство для врачей. МИА, 2015. 309–311 с.



мамako®

Здоровое детское питание
на основе козьего молока

Адаптированные смеси МАМАКО
(ILAS. S.A, Испания) полностью соответствуют рекомендациям НИИ питания РАМН по возрастной адаптации белкового, витаминно-минерального состава и энергетической ценности.

Смеси МАМАКО содержат:

- Комплекс АРА, DHA
- Комплекс пребиотиков (GOS, FOS), BB lactis
- L-карнитин, нуклеотиды
- Профилактические количества Ca, Fe, I.
- Не содержат крахмала

МАМАКО 1	50:50
МАМАКО 2	40:60
МАМАКО 3	20:80

соотношение сывороточных и казеиновых белков в смесях МАМАКО



9 видов вкусных каш МАМАКО обладают высокой пищевой ценностью. Разнообразие видов удобно для составления персонального рациона ребенка:

- ✓ Диетические каши для первого прикорма, в том числе с пребиотиками
- ✓ Каши для расширения рациона:
 - монозлаковые
 - мультизлаковые
 - каши с овощами и фруктами

ПРОДУКТЫ МАМАКО РЕКОМЕНДОВАНЫ:

- ✓ Для здоровых детей
- ✓ Для профилактики функциональных нарушений пищеварения
- ✓ Для профилактики алиментарно-дефицитных состояний
- ✓ Для профилактики непереносимости белка коровьего молока
- ✓ Для естественного формирования иммунитета

Противопоказания: лактазная недостаточность, аллергия к белкам козьего молока.

32% КОЗЬЕГО МОЛОКА

ОТБОРНЫЕ ЗАЛКИ, НАТУРАЛЬНЫЕ ФРУКТЫ И ОВОЩИ

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС, ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ Ca, Fe, I

Соответствие качества международным стандартам: ISO 9001:2008, ISO 22000:2005, ISO 14001:2005



Грудное вскармливание - самое лучшее питание для ребенка. Только при невозможности грудного вскармливания или недостатке материнского молока ребенок нуждается в адаптированных молочных смесях.

Возрастные рекомендации (при необходимости): адаптированная молочная смесь МАМАКО 2 для детей от 6 до 12 месяцев, каша МАМАКО рисовая для детей от 4 месяцев, каша МАМАКО пшеничная с грушей и бананом для детей от 6 месяцев.

Реклама. 0+

Скрининговые подходы к диагностике дисбиотических нарушений кишечника у детей

О. И. Пикуза*, доктор медицинских наук, профессор

Р. А. Файзуллина*, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Закирова*,¹ кандидат медицинских наук

Л. Ф. Рашитов**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

** ФГАОУ ВПО КПФУ, Казань

Резюме. Представлено комплексное исследование колонизационной резистентности пищеварительного тракта по содержанию облигатной микрофлоры у детей. Выявлена однонаправленность сдвигов в количественном содержании облигатной микрофлоры полости рта и кишечника.

Ключевые слова: дети, колонизационная резистентность, дисбиocenosis, диагностика, бифидумбактерии, оральные стрептококки, микрофлора, пищеварительный тракт, поликлиника, полость рта.

Abstract. Complex research of colonization resistance of gastrointestinal tract on the content of obligate microflora in children is presented. Unidirectionality of shifts in the quantitative content of obligate microflora of oral and intestinal cavity is revealed.

Keywords: children, diagnosis, colonial resistance, dysbiocenosis, Bifidumbacterium, oral streptococci, microflora, gastrointestinal tract, policlinics, oral cavity.

Проблема своевременного распознавания и коррекции дисбиотических состояний у детей чрезвычайно важна для практической медицины и особенно для детского здравоохранения. Это связано с рядом причин, среди которых можно выделить такие значимые, как экологический фактор, избыточное и порой часто необоснованное назначение антибактериальных препаратов детям, ранний перевод на искусственное вскармливание и ряд других. В настоящее время для верификации кишечной микрофлоры приняты различные методологические подходы, наиболее приемлемыми из которых для детских учреждений является культуральный метод, позволяющий получить информацию о количественных и качественных параметрах микрофлоры кишечника. В последние годы применяются также такие современные методы идентификации, как газожидкостная хроматография (определение в фекалиях метаболитов микрофлоры кишечника), полимеразная цепная реакция, секвенирование генов 16S rRNA, метод «молеку-

лярного штрих-кода» [1–3]. Безусловно, эти методологические подходы на современном этапе отечественной клинической педиатрии являются наиболее адекватными. Однако с практической точки зрения они требуют определенных экономических затрат и достаточно продолжительного времени, а потому для скрининговых исследований их применение затруднительно.

С учетом вышесказанного важным является разработка скрининговых тестов оценки дисбиотических нарушений кишечника для целенаправленного назначения микробиологических анализов кала и обоснованной рациональной коррекции. В этом плане большой интерес вызывает комплексное изучение колонизационной резистентности полости рта и кишечника как единой экологической системы пищеварительного тракта. Она представлена облигатной микрофлорой (оральными стрептококками полости рта и бифидум- и лактобактериями кишечника), содержание которых в процентном соотношении составляет подавляющее большинство. Именно названным бактериям принадлежит единая роль антиадгезии патогенной, условно-патогенной микрофлоры для поддержания гомеостаза организма ребенка [4–8].

Целью исследования явилась оценка показателей колонизационной резистентности полости рта с проецированием их на состав микрофлоры кишечника у детей раннего возраста с акцентом на количественное содержание бифидумбактерий как доминирующих микроорганизмов.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 135 детей в возрасте от 6 мес до 4 лет из социально неблагополучных семей, госпитализированных в отделение для детей, оставшихся без попечения родителей, детского стационара ГАУЗ «ЦГКБ № 18» г. Казани с направлением: «временное пребывание», «оформление в дом ребенка». Распределение наблюдавшихся детей по возрасту представлено на рис. 1.

Все обследованные были дифференцированы на три группы: 1) условно здоровые дети, не имеющие нарушений в составе микрофлоры (14,07%); 2) 32,59% детей, страдающих проявлениями субкомпенсированного дисбиocenosis кишечника на фоне сопутствующей патологии (железодефицитная анемия, белково-энергетическая недостаточность, различные пороки развития от незаращения мягкого и твердо-

¹ Контактная информация:
azakirova@gmail.com

го неба до врожденных пороков сердца); 3) 53,34% детей, имеющих проявления функциональной дисфункции кишечника, обусловленной выраженным дисбиocenозом на фоне перинатального поражения головного мозга в форме пирамидной недостаточности и гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Распределение наблюдавшихся детей по группам представлено на рис. 2.

Все дети были осмотрены квалифицированными специалистами: педиатром, неврологом, кардиологом, эндокринологом, оториноларингологом, при необходимости психиатром, аллергологом, офтальмологом.

Не останавливаясь на этиологии дисбиocenоза («отказные» дети), отметим только, что 43 (37,07%) обследованных ребенка из 2-й и 3-й групп, судя по представленной социальными работниками документации, ранее получали антибиотики по поводу острой респираторной патологии.

Всем детям проводились параклинические методы обследования — общий анализ крови и мочи, по показаниям — биохимические исследования крови (уровень общего белка, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, холестерина, креатинина и др.), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиография, электроэнцефалография и др.).

В первые дни пребывания в стационаре у госпитализированных детей исследовали колонизационную резистентность полости рта и производили забор фекалий на микробиологическое исследование микробиоты.

Регистрация колонизационной резистентности полости рта производилась путем микроскопии и бази-

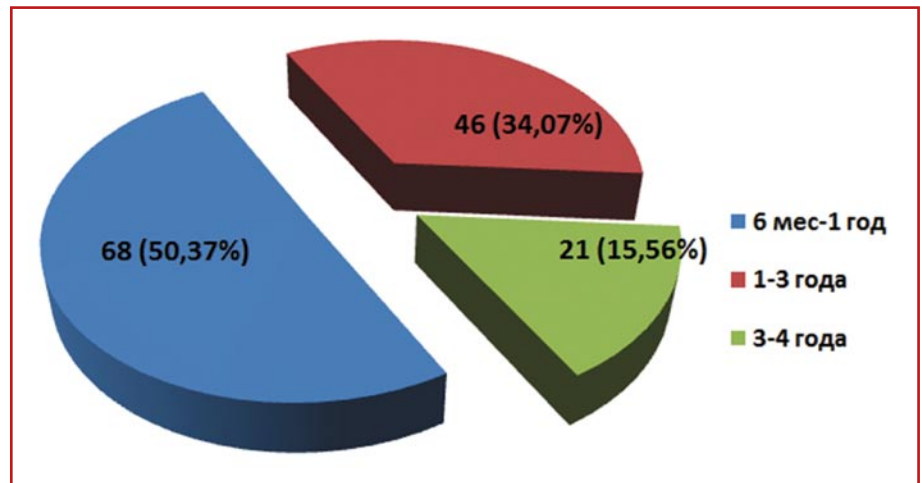


Рис. 1. Распределение детей по возрасту

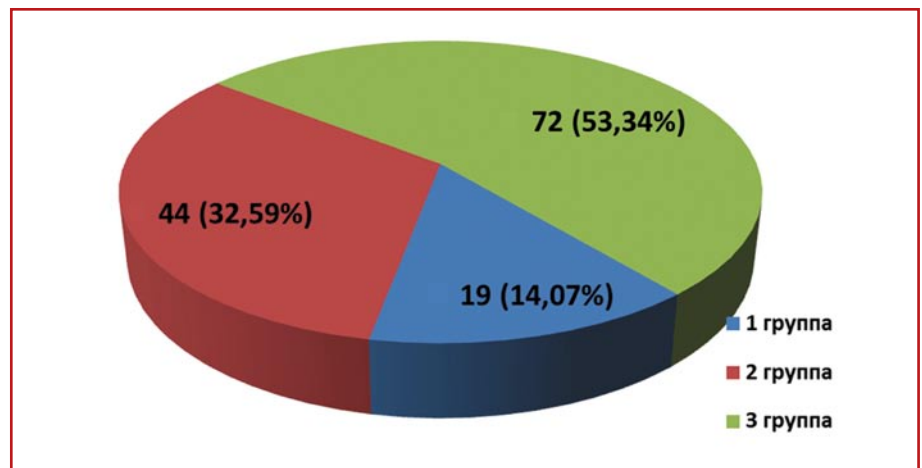


Рис. 2. Распределение наблюдавшихся детей по группам

ровалась на количественном подсчете оральных стрептококков по методу А. Н. Маянского [9]. Исследование выполнялось с минимальными экономическими затратами, и продолжительность его составляла 20–25 минут. Результаты выражались в баллах

с использованием следующей градации, предусматривающей учет количества оральных стрептококков, адгезированных на одном буккальном эпителиоците:

- 0 баллов — от 0 до 10;
- 1 балл — от 10 до 30;

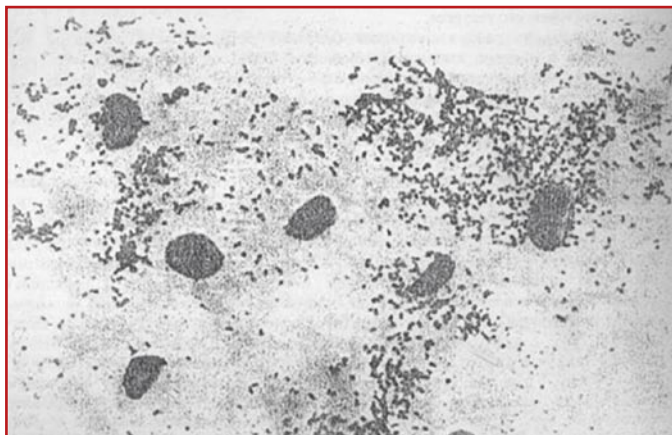


Рис. 3. Высокий показатель колонизации

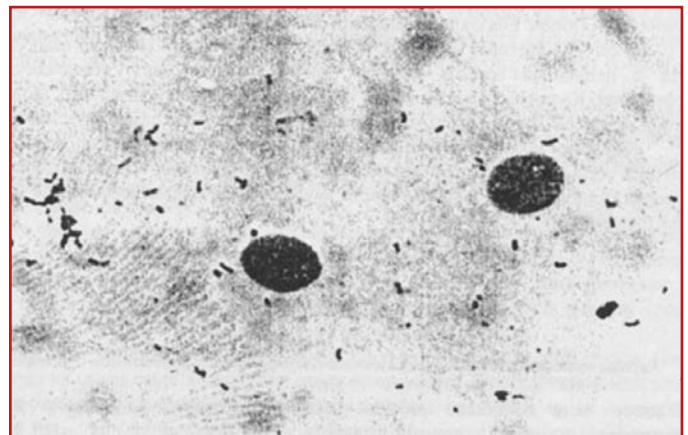


Рис. 4. Низкий показатель колонизации

Оценка колонизационной резистентности полости рта у детей с различной степенью дисбиоза кишечника

Таблица

Группа обследованных детей	Индекс колонизации	Оценка количественного содержания оральных стрептококков, балл			
		4	3	2	1
1-я (n = 19)	1,54 ± 0,26	12	7	—	—
2-я (n = 44)	0,83 ± 0,08*	5	32	7	—
3-я (n = 72)	0,57 ± 0,09**	—	4	47	21

Примечание. * $p < 0,05$ — по отношению к 1-й группе; ** $p < 0,01$ — по отношению к 1-й группе.

- 2 балла — от 30 до 100;
- 3 балла — от 100 до 300;
- 4 балла — более 300.

На основании балльной оценки подсчитывали индекс колонизации буккального эпителия по формуле: $(0 \times n + 1 \times n + 2 \times n + 3 \times n + 4 \times n) / 50$, где n — число эпителиальных клеток с различной (0–4) степенью колонизации (рис. 3, 4).

Одновременно с показателями колонизационной резистентности полости рта у обследованных детей проводили исследование микробиоты кишечника на базе ГУ Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ. Поскольку у детей из нескольких сотен видов бактерий, населяющих кишечник, количественно преобладают бифидобактерии (85–90% по отношению к общей популяции микробов), именно содержание бифидобактерий представляло больший интерес для нашего исследования.

Обработка полученных данных проведена по общепринятым методам медицинской статистики: применялся расчет средней величины, различия показателей определялись по критериям Стьюдента. Статистически значимыми различия показателей считались при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство детей имели задержку физического и нервно-психического развития. Так, микросоматический тип физического развития отмечался у 62,23% детей, дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие — у 33,34% и 31,85% соответственно. Глубокое отставание в нервно-психическом развитии диагностировано у 45,45% детей на втором, у 45,83% на третьем, у каждого третьего ребенка на четвертом году жизни.

Анализируя клиническую картину нарушений пищеварительного тракта у части обследованных детей, мы отметили такие симптомы, как урчание, вздутие живота, неустойчивый стул (диарея, чередование запора с жидким стулом),

кишечные колики, срыгивание, появление которых расценивалось нами как следствие дисбаланса микроорганизмов.

При регистрации количественного содержания оральных стрептококков у детей 1-й группы в большинстве случаев (12–63,16%) оно соответствовало 4 баллам, у пациентов 2-й группы преобладающее содержание облигатной микробиоты соответствовало 3 баллам (31–70,45%). Что касается детей 3-й группы, то у 65,28% детей процентное содержание оральных стрептококков было наименьшим и составляло 2 балла, а у 29,17% — 1 балл (табл.).

Как видно из приведенных данных, прослеживается четкая взаимосвязь между количественным содержанием оральных стрептококков и численностью больных с нормальным содержанием бифидобактерий в анализируемых группах. Чем менее интенсивной была колонизация буккальных эпителиоцитов оральными стрептококками, тем большие сдвиги индигенной микробиоты кишечника регистрировались у обследованных детей. Как видно из табл. 2, индекс колонизации буккальных эпителиоцитов в группе условно здоровых детей составил $1,54 \pm 0,26$, у пациентов 2-й и 3-й групп он был существенно ниже — $0,83 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) и $0,57 \pm 0,09$ ($p < 0,01$) соответственно, что сочеталось с возрастающим дефицитом бифидумбактерий кишечника.

Обсуждение

Как показали приведенные данные, прослеживается четкая взаимосвязь степени выраженности снижения количественного содержания оральных стрептококков полости рта с содержанием бифидумбактерий кишечника как наиболее значимой составляющей кишечной микробиоты. Таким образом, представленные результаты указывают на однонаправленность сдвигов показателей колонизации буккальных эпителиоцитов и облигатной микробиоты в пищеварительной системе у обследованных детей.

Заключение

Проведенный нами комплексный клиничко-микробиологический анализ выявил синхронность сдвигов в количественном содержании облигатной микробиоты полости рта и кишечника. С учетом полученных результатов мы считаем возможным рекомендовать использование показателей колонизационной резистентности полости рта в качестве скринингового маркера нарушений микробиоценоза кишечника в условиях стационара и амбулаторно-поликлинической службы педиатрического профиля. Это тем более важно, что метод информативен, неинвазивен, требует минимальных затрат времени и технических средств. ■

Литература

1. *Переверев В. Г., Ткач С. М., Скопиченко С. В.* Синдром раздраженной кишки как самостоятельный диагноз и одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. К., 2007. С. 114–132.
2. *Guarner F., Khan A. G., Garisch J. et al.* Probiotics and prebiotics. World Gastroenterol. Organisation Practice Guideline. 2008. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.
3. *Shanahan F., M. O'Hara A.* The bowel microflora: analysis of therapeutic potential // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008. Т. 1, № 1. С. 6–17.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Рук-во для врачей / Под ред. А. В. Калинина и А. И. Хазанова. М.: Миклош, 2009. 600 с.
5. *Малов В. А., Тюлязин Н. М.* Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Лечащий Врач. 2007. № 6. С. 10–13.
6. *Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Тюрина Т. К.* Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении): Лекция для врачей. М., 2009. 32 с.
7. *Христич Т. Н.* Значение микрофлоры кишечника и новые возможности коррекции микробиоценоза // Новости медицины и фармации. 2009. № 16 (290). С. 10–11.
8. *Абаджиди М. А., Молодцов С. А., Ашкинази В. И., Салина Е. В.* Микрофлора буккального эпителия у детей, часто болеющих респираторными инфекциями // Российский педиатрический журнал. 2002. № 1. С. 56–57.
9. *Маянский А. Н., Заславская М. И., Зеленова Е. Г.* и др. Адгезивные реакции буккальных эпителиоцитов в индикации нарушений местного и общего гомеостаза // Нижегородский мед. журнал. 2005. № 1. С. 158–161.

КОЗЬЕ МОЛОКО
для легкого пищеварения!


kabrita™



ПРЕБИОТИКИ
БИФИДО-
БАКТЕРИИ
ПРОБИОТИКИ

100%
не
содержит
коровье
молоко

DHA
+
ARA

+ DIGEST X®
комфортно животике

Kabrita® GOLD

Смеси на основе натурального козьего молока из Голландии

Kabrita® GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша

- 🐐 Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока*
- 🐐 Уникальный комплекс DIGEST X® копирует структуру липидов грудного молока, способствует лучшему пищеварению, снижает риск запоров и повышает усвоение кальция
- 🐐 Содержат пребиотики ГОС, ФОС и пробиотики (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12®), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы
- 🐐 Не содержат мальтодекстрин, кристаллический сахар и ароматизаторы

8 800 100 55 12
Бесплатная горячая линия



Произведено в Голландии

www.kabrita.ru
Подробнее о продукте

* Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan at all, Handbook of milk of non-bovine mammals, Blackwell Publishing. 2006)
Грудное молоко – лучшее питание для младенца.
Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма.
Адаптированная молочная смесь Kabrita®1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 800 г.
Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita®2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.
Сухой молочный напиток Kabrita®3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 800 г. Для медицинских работников.

Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей

С. В. Левашева¹

Э. И. Эткина, доктор медицинских наук, профессор

Л. Л. Гурьева, кандидат медицинских наук

Л. И. Бабенкова, кандидат медицинских наук

А. Р. Бикташева, кандидат медицинских наук

Н. А. Орлова, кандидат медицинских наук

А. А. Фазылова, кандидат медицинских наук

Г. Д. Сакаева, кандидат медицинских наук

Л. Я. Данилова

С. Э. Якута

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. В статье представлены современные данные о роли мутаций гена филаггрина в формировании аллергических болезней.

Ключевые слова: эпидермальный барьер, atopический дерматит, бронхиальная астма, филаггрин, дети.

Abstract. The article presents current data of the role of filaggrina gene mutations in the formation of allergic diseases in children.

Keywords: epidermal barrier, atopic dermatitis, bronchial asthma, filaggrin, children.

На сегодняшний день установлено, что мутации гена филаггрина (*FLG*) являются важными генетическими факторами риска развития atopического дерматита (АтД). Филаггрин — это один из ключевых белков, присутствующий в эпидермисе кожи уже на третьем месяце жизни ребенка и препятствующий потере воды через роговой слой [1, 2].

Ранее показано, что «atopический марш» предполагает тенденцию развития пищевой аллергии, бронхиальной астмы (БА) и atopического ринита (АР) у больных с АтД. При этом мутации гена *FLG* являются факторами риска на каждом шаге в пролонгированном процессе: формирование АтД [3], atopической сенсibilизации [4], БА у больных с АтД [5] и АР [6]. Таким образом, мутации гена *FLG* являются важным фактором риска реализации atopии в целом, но с разными шансами для конкретного фенотипа [7].

Тесная связь между мутациями гена *FLG* и АтД стала важной вехой в генетическом исследовании atopических заболеваний [7]. Мутации гена *FLG* объясняют пониженную экспрессию *FLG* и продуктов его деградации у пациентов с АтД [2]. В настоящее время мутации гена *FLG* рассматривают как основной фактор риска развития АтД [8, 9], особенно у пациентов с ранним его началом (до 2 лет жизни) и больных с персистирующей БА [10].

В 2006 г. впервые обнаружены две нулевые мутации, *p.R501X* и *c.2282del4*, гена *FLG* у пациентов с вульгарным ихтиозом (наследственным заболеванием, связанным с нарушением кератинизации) в 15 семьях шотландского, ирландского и американцев европеоидного происхождения [3, 11]. При более детальном исследовании привлек внимание факт наличия у нескольких членов семей с ихтиозом также и АтД [12].

Впервые С. N. Palmer и соавт. [13] сообщили о снижении или отсутствии экспрессии гена *FLG* вследствие мутаций, связанных с потерей его функций, что ведет к нарушению эпидермального барьера и клиническим про-

явлениям АтД. На сегодняшний день идентифицировано около 40 мутаций гена *FLG* в европейских и азиатских популяциях [12–14].

Распространенность мутаций гена *FLG* различается по странам Европы, но *p.R501X* и *c.2282del4* являются двумя наиболее часто встречающимися и имеющими существенную связь с АтД по всему континенту [15]. Однако в Италии данные мутации редки (частота аллелей менее 1%). Таким образом, в различных популяциях к АтД могут predisполагать различные генетические факторы, что определяет необходимость дальнейшего детального изучения [3, 16].

Большинство исследований показали, что мутации гена *FLG* ассоциированы с АтД и БА или только с АтД [17–19]. В европейской популяции у носителей мутаций гена *FLG* (*p.R501X* и *c.2282del4*) шанс заболеть АтД практически в 5 раз выше (ОШ = 4,78, 95% ДИ [3,31–6,92]) в сравнении с контролем (ОШ = 1,99, 95% ДИ [1,72–2,31]) [4].

Последние исследования демонстрируют статистически значимую ассоциацию мутаций гена *FLG* с астмой (ОШ

¹ Контактная информация:
levashova79@mail.ru.

= 1,48, 95% ДИ [1,32–1,66]), но при этом БА сочеталась с АтД (ОШ = 1,11, 95% ДИ [0,88–1,41]) [15]. В японской когорте спектр мутаций гена *FLG* практически полностью отличается от европейцев и североамериканцев [7]. Только две мутации (*p.R501X* и *p.E2422X*) определялись как у европейского, так и у азиатского населения [20, 21].

Исследования, проведенные в РФ, в выборке пациентов с АтД выявили частоту делеции *c.2282del4*, равной 9,1% (Т.И.Саликова и соавт.). Кроме того, показано, что в Республике Башкортостан данная мутация выявлена у 12,3% больных АтД и лишь у 2,23% индивидов контрольной группы [22]. Ученые из ближнего зарубежья, изучая частоту мутации *c.2282del4* у больных алергодерматозами, обнаружили данную делецию у 9,9% пациентов [23].

В научной литературе также имеются данные об ассоциации мутации *c.2282del4* гена *FLG* с АтД, АР и развитием БА у детей. Ряд авторов указывает на статистически значимую ассоциацию делеции *c.2282del4* гена *FLG* с АР, причем как без АтД (ОШ = 1,78, 95% ДИ [1,16–2,73]), так и при его наличии (ОШ = 2,84, 95% ДИ [2,08–3,88]) [4, 24].

Ген *FLG* находится в хромосомной области *1q21* в составе эпидермального дифференцировочного комплекса (ЭДК), представляющего собой массивный кластер генов, охватывающий регион около 1,9 млн пар нуклеотидов геномной ДНК человека и принимающий участие в терминальной дифференцировке эпидермиса и образовании рогового слоя [7, 25]. В данном регионе идентифицировано около 45 генов [12]. Там же расположены гены, кодирующие белки, участвующие в формировании рогового конверта: прекурсоры лорикрина, инволюкрин и малых пролин-богатых белков. Другие гены ЭДК кодируют белки, связанные с синтезом профилаггрина и трихогиалина, а также семейство S100A кальцийсвязывающих белков [25]. Таким образом, ЭДК является группой структурно и эволюционно связанных генов, при тесном сотрудничестве которых протекает сложный механизм дифференцировки эпидермиса, нарушение которого ведет к развитию АтД [12].

Термин «филаггрин» (от англ. filament aggregating protein — филамент, агрегирующий белок) впервые введен в 1981 г. для описания класса структурных белков рогового слоя эпидермиса [1]. На ультраструктурном уровне выявлено, что потеря функции гена *FLG* связана с дезорганизацией нитей кератина, нарушением

синтеза ламеллярных телец и архитектуры пластинчатого бислоя [5].

Филаггрин способствует образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток, который заменяет плазматическую мембрану при дифференциации кератиноцитов, перекрестно связанных трансглутаминазой. При этом образуется барьер, предотвращающий потерю воды и минимизирующий проникновение аллергенов и микроорганизмов [3].

Ген профилаггрин/филаггрин состоит из трех экзонов и двух интронов. Большая часть белка ЭДК кодируется в третьем экзоне, который является самым большим (более 12 т.п.н.). Филаггрин образуется из профилаггрина и является ключевым белком, способствующим терминальной дифференцировке эпидермиса и образованию защитного барьера кожи [1, 7]. Профилаггрин представляет собой высокофосфорилированный, гистидин-богатый белок с молекулярной массой около 500 кДа [26]. Наибольшее его количество расположено не выше двух слоев рогового слоя. Профилаггрин «хранится» в виде неактивной формы в нерастворимых гранулах кератогиалина зернистого слоя эпидермиса. При увеличении уровня кальция происходит дегрануляция кератогиалиновых гранул [1, 5]. При этом профилаггрин подвергается дефосфорилированию с образованием 10–12 практически идентичных, с массой около 37 кДа, пептидов филаггрина [27], которые связывают кератиновые филаменты. Это приводит к «сжатию» клеток зернистого слоя эпидермиса в сплюснутые чешуйки. Такой цитоскелет вместе с прикрепленными белками и компонентами мембраны претерпевает пространственное перекрестное сцепление с формированием ороговевшей клеточной оболочки — наружного барьерного слоя кожи [26]. Филаггрин участвует в агрегации кератиновых тонофиламентов, образуя между ними аморфный матрикс. К ним присоединяются белки, полисахариды, липиды, аминокислоты, высвобождающиеся при начинающемся здесь (под влиянием гидролитических ферментов кератинасом и лизосом) распаде ядер и органелл. В итоге образуется сложное по составу соединение кератогиалина [27]. Далее, с помощью различных протеаз, филаггрин подвергается дальнейшей деградации до свободных аминокислот и их производных [1]. Свободные аминокислоты катаболизируются до составных компонентов «натурального увлажняющего фактора»,

таких как молочная, пирролидонкарбоксильная и уроганиновая кислоты, а также мочевины. Совместно они способствуют гидратации эпидермиса, тем самым повышая барьерную функцию кожи [3]. Кроме того, продукты распада *FLG* вносят вклад в формирование определенной кислотности кожи. Так, трансуроганиновая и пирролидонкарбоновая кислоты помогают поддерживать определенный градиент pH эпидермиса. Об этом свидетельствует более высокое поверхностное pH эпидермиса при наличии мутаций гена *FLG* [9].

«Кислотная мантия» рогового слоя обладает противомикробным эффектом. Доказано, что продукты распада филаггрина оказывают тормозящее влияние на рост золотистого стафилококка [28]. Также он изменяет активность целого каскада сериновых протеаз, необходимых для скоординированной эпидермальной дифференцировки и образования рогового конверта [3].

Имеются данные о возможной роли продуктов распада филаггрина в защите от УФ-лучей. В результате фотоизомеризации трансисуроганиновой кислоты возникают молекулы спектра действия 280–310 нм, находящиеся в диапазоне ультрафиолетовой радиации. Более того, *in vitro* доказано, что цисуроганиновая кислота обладает иммуномодулирующим действием в человеческих кератиноцитах и лейкоцитах [3].

Филаггрин экспрессируется в коже, переднем преддверье носа и слизистой оболочке рта, но не в респираторном эпителии дыхательных путей или эпителии пищевода [6, 29]. Несмотря на то, что мутации *FLG* не носят органоспецифического характера, тем не менее есть основания полагать, что они косвенно участвуют в развитии атопических заболеваний «отдаленных» органов. Ассоциация мутаций *FLG* с другими атопическими нарушениями, вероятно, происходит именно в результате чрескутанной сенсibilизации аллергенами и/или вторично, посредством системного, иммунологического механизма стимуляции через нарушенный кожный барьер [7, 29].

Более того, факт, что БА встречается только у индивидов-носителей мутаций гена *FLG* с АтД, подтверждает гипотезу о том, что БА является вторичной по отношению к аллергической сенсibilизации, произошедшей после нарушения эпидермального барьера. Мутации гена *FLG*, по всей видимости, играют роль в хронизации заболевания и IgE-сенсibilизации у пациентов с АтД [19].

Таким образом, предположительно дефицит *FLG* в коже может предрасполагать к БА у детей с АтД, увеличивая риск сенсибилизации к аэроаллергенам. Однако не следует полагать, что развитие БА является неизбежностью даже у гомозиготных носителей мутаций гена *FLG*, приводящих к изменению его функции. Кроме того, даже у детей, сенсибилизированных аэроаллергенами, данные мутации следует рассматривать как обязательную предпосылку для развития АтД или БА [29]. Несмотря на то, что до 30% пациентов европейских когорт с АтД имеют нулевые мутации гена *FLG*, маловероятно, что только это может объяснить увеличение трансэпидермальной воды, которое наблюдается почти у всех пациентов с АтД в активной стадии болезни [30]. Более того, около 40% индивидов-носителей мутации гена *FLG* вообще не страдают АтД (среди здоровых лиц Северной Европы частота носительства мутаций достигает 12%) [31]. В связи с этим возникает предположение, что только присутствие мутаций гена *FLG* недостаточно для реализации АтД и/или Th2-адаптивного иммунного ответа. Очевидно, что определенную роль играют и другие генетические дефекты, а также факторы окружающей среды. Вероятно, существуют и такие нарушения эпидермального барьера, которые вносят вклад и/или модулируют эпикутанную сенсибилизацию, что приводит к формированию атопического фенотипа [31].

Таким образом, механизмы, с помощью которых мутации гена *FLG* вызывают заболевания дыхательных путей, до конца еще не ясны. Чрескожная сенсибилизация и вторичные иммунологические эффекты индукции Th2-цитокинов в эпителии — это только гипотезы, которые требуют дальнейшего детального исследования [7, 19]. ■

Литература

1. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J. Cell. Sci.* 2009. Vol. 122. P. 1285–1294.
2. Kezic S., Kemperman P. M., Koster E. S. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128 (8). P. 2117–2119.
3. Brown S. J., McLean W. H. One remarkable molecule: filaggrin // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132. P. 751–762.
4. Van den Oord R. A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis // *Br. Med. J.* 2009. Vol. 339. P. 1–12.
5. Brown S. J., Relton C. L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121 (4). P. 940–946.
6. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T. et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1203–209.
7. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders // *Allergol. Int.* 2011. Vol. 60. P. 1–9.
8. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy.* 2014. Vol. 69 (1). P. 3–16.
9. Jungersted J. M., Scheer H., Mempel M. et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema // *Allergy.* 2010. Vol. 65. P. 911–918.
10. Stemmler S., Parwez Q., Petrasch-Parwez E. et al. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 722–724.
11. Smith F. J., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38 (3). P. 337–342.
12. Hoffjan S., Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 157. P. 441–449.
13. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38 (4). P. 441–446.
14. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 162. P. 472–477.
15. Rodríguez E., Baurecht H., Herberich E. et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 1361–1370.
16. Cascella R., Cuzzola V. F., Lepre T. et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131 (4). P. 982–984.
17. Ziyab A. H., Karmaus W., Zhang H. et al. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014. Vol. 164 (4). P. 308–318.
18. Morar N., Cookson W. O., Harper J. I., Moffatt M. F. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 1667–1672.
19. Barker J. N., Palmer C. N., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127 (3). P. 564–567.
20. Hamada T., Sandilands A., Fukuda S. et al. De novo occurrence of the filaggrin mutation p.R501X with prevalent mutation c.3321 delA in a Japanese family with ichthyosis vulgaris complicated by atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 1323–1325.
21. Chen H., Ho J. C., Sandilands A. et al. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 1669–1675.
22. Гумалова Г. Ф. Исследование молекулярно-генетических основ атопического дерматита. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2013. 23 с.
23. Зуева М. И. Мутации R501 X и 2282 del4 гена FLG у больных аллергодерматозами // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 2011. № 947. С. 93–97.
24. Ohshima Y., Yamada A., Hiraoka M. et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year follow-up study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. Vol. 89 (3). P. 265–270.
25. Mischke D., Korge B. P., Marenholz I. et al. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex («epidermal differentiation complex») on human chromosome 1q21 // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106 (5). P. 989–992.
26. Карунас А. С., Гумалова Г. Ф., Федорова Ю. Ю. и др. Анализ ассоциации мутаций в гене профилаггрина с развитием алергических заболеваний в Республике Башкортостан // Медицинская генетика. 2012. № 1. С. 40–46.
27. Michael J. C., Simon G. D., Yiannis V. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. P. 1892–1908.
28. Mialjovic H., Fallon P. P., Irvine A. D., Foster T. J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126 (6). P. 1184–1190.
29. Ying S., Meng Q., Corrigan C. J., Lee T. H. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 1386–1388.
30. Gupta J., Grube E., Erickson M. B. et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 725–730.
31. Benedetto A. De, Kubo A., Beck L. A. Skin barrier disruption — a requirement for allergen sensitization? // *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132 (3). P. 949–963.

Особенности клиники и лабораторной диагностики иксодовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области

О. А. Радионова¹

И. В. Куимова, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Проворова, кандидат медицинских наук

Н. Г. Патурина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Новосибирской области, в том числе у детей, превышает общероссийские показатели. Представлены основные сведения, касающиеся клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей течения клещевых боррелиозов у детей, проживающих в Западной Сибири.

Ключевые слова: клещ, иксодовый клещевой боррелиоз, дети, болезнь Лайма, эритема.

Abstract. The incidence of Ixodes tick-borne borreliosis in the Novosibirsk region, including in children, exceeds the national average. The article contains basic information on the clinical, epidemiological and laboratory characteristics of the tick-borne borreliosis course in children living in Western Siberia.

Keywords: tick, tick-borne borreliosis, children, Lyme disease, erythema.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) — группа этиологически самостоятельных острых или хронических рецидивирующих спирохетозных природно-очаговых инфекций, возбудители которых передаются иксодовыми клещами и способны поражать различные органы и системы (центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, кожу, опорно-двигательный аппарат) [1]. Для человека доказана патогенность трех генотипов *Borrelia burgdorferi*, которые распространены в эндемичных регионах мира неравномерно. Среди евроазиатских изолятов боррелий преобладают два генотипа: *B. afzelii* и *B. garinii*. Все выделенные в Северной Америке изоляты боррелий относятся к группе *B. burgdorferi sensu stricto* [2]. Важность и актуальность этой инфекции определяется ее широким распространением в мире, высоким уровнем заболеваемости, возможностью формирования хронических форм и последующей инвалидизацией пациентов [3]. В Российской Федерации (РФ) ИКБ официально регистрируются с начала 1992 г.,

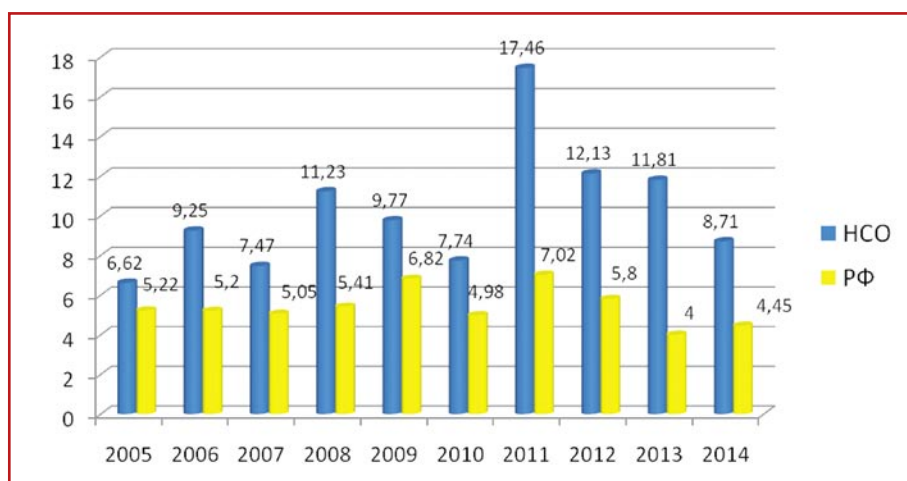


Рис. 1. Показатели заболеваемости ИКБ в НСО в сравнении с показателями по РФ (2005–2014 гг.)

и с того времени заболеваемость возросла почти в 3 раза, с 2477 до 6439 случаев в 2014 г. [4, 5].

Ландшафтно-географические особенности Новосибирской области (НСО), высокая численность переносчиков боррелий — клещей *Ixodes persulcatus* способствуют стабильно высокой заболеваемости ИКБ, которая в Новосибирской области превышает общероссийский показатель в среднем в $1,9 \pm 0,5$ раза (рис. 1) [6]. Среднегодовой уровень заболеваемости

ИКБ в НСО среди детей до 17 лет составляет 3,9:100 000, а среди детей до 14 лет — 4,1:100 000 населения.

На сегодняшний день наиболее полно изучены ранние симптомы ИКБ у взрослых пациентов с мигрирующей эритемой — характерным клиническим маркером заболевания. Исследования, проведенные в РФ, дают различную частоту встречаемости форм ИКБ у детей (превалирование безэритемной формы в Томской области, Приморском и Пермском крае,

¹ Контактная информация:
roa1974@yandex.ru

Таблица 1

Протокол обследования пациентов с ИКБ

Клинико-лабораторные методы диагностики	
Клинические методы	Лабораторные методы
Сбор анамнеза	Исследование гемограммы
Объективный осмотр	Цитологическое исследование спинномозговой жидкости
Катамнестическое обследование	Специальные методы
Инструментальные методы	Люмбальная пункция
Электрокардиография	Осмотр глазного дна
Методы молекулярной диагностики	
ПЦР крови на ДНК боррелий	ПЦР ликвора на ДНК боррелий
Иммунологическая диагностика	
Специфический иммунный ответ	Иммунный статус
Определение антител классов IgM и IgG к боррелиям в сыворотке крови методом ИФА	Клеточное звено (CD-типирование): CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 Гуморальное звено: IgM, IgG

Таблица 2

Клинические проявления раннего периода ИКБ (n = 99)

Возрастная группа, лет	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	13–16 лет
Средняя продолжительность инкубационного периода (дней)	8,3 ± 3,29	8,6 ± 1,56	10,2 ± 0,74	8,0 ± 0,6
Средняя продолжительность лихорадки (дней)	2,54 ± 1,76	2,3 ± 0,2	4,1 ± 0,4	8,8 ± 12,0
Средняя величина эритемы (см) при ЭФ	6,69 ± 2,78	6,3 ± 1,24	7,1 ± 0,69	4,0 ± 0,96
Средний уровень повышения температуры тела, °C	38,2 ± 0,72	38,4 ± 0,66	38,3 ± 0,76	38,5 ± 0,84

Примечание: различия по критерию Манна–Уитни не достоверны, $p > 0,05$.

Таблица 3

Взаимосвязь продолжительности лихорадки с возрастом заболевших

Возрастная группа	Лихорадка 1–3 дня		Лихорадка 4–7 дней		Лихорадка свыше 7 дней		Всего
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	
1–3 года	53,3%	8	46,7%	7Δ	0,00%	0	15
4–7 лет	73,0%	27	27,0%	10	0,00%	0	37
8–12 лет	77,8%	28	19,4%	7	2,8%	1	36
13–16 лет	36,4%	4*Δ	18,2%	2	45,4%	5*Δ°	11
Всего							99

Примечание: различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: * при сравнении с группой 4–7 лет; Δ при сравнении с группой 8–12 лет; ° при сравнении с группой 1–3 года.

на Кузбассе; более частая регистрация эритемных форм в Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде).

Целью исследования было установить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов у детей на эндемичной территории Западной Сибири с обоснованием рациональных подходов к диагностике и диспансеризации.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 108 пациентов с ИКБ в возрасте от 1 до 16 лет, находившихся на стационарном лечении в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3» с 1999 по 2011 гг. При постановке диа-

гноза ИКБ учитывалась совокупность эпидемиологических, клинических и лабораторных критериев, в том числе данных иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) (табл. 1).

Методом ИФА обследован в остром периоде 71 ребенок с ИКБ, в периоде реконвалесценции — 39 человек. Для проведения ИФА-диагностики использовалась иммуноферментная тест-система «Боррелиоз-ИФА-комби» ООО «Омникс». Катамнестическое обследование для выявления критериев хронизации проводилось через 6 и 18 месяцев 40 больным, перенесшим моноинфекцию ИКБ (40,4%).

При оценке иммунного статуса (у 45 больных в начале болезни, 38 — в динамике и 65 здоровых детей) определяли общее число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3 (зрелые Т-лимфоциты),

CD4 (Т-хелперы/индукторы), CD8 (Т-лимфоциты цитотоксические), CD56, CD16 (натуральные киллеры), CD20 (В-лимфоциты), соотношение CD4/CD8. Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали расширенные панели моноклональных антител отечественного производства («Сорбент», Москва).

Статистическая обработка данных проводилась программами SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна–Уитни и χ^2 -квадрата. Зависимость между признаками определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ или $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Возрастной диапазон больных колебался от 1 до 16 лет. Дети в возрасте от 4 до 7 лет (46%, 50 из 108 человек) болели ИКБ чаще, чем в возрасте от 1 до 3 лет — 11% (15 человек) ($p < 0,05$). Доля детей в возрасте от 8 до 12 лет составила 40,7% (44 ребенка), в возрасте от 13 до 16 лет — 14,8% (16 человек).

ИКБ диагностирован как моноинфекция — у 99 из 108 человек (91,7%), микст-инфекция ИКБ и клещевого энцефалита (КЭ) у 9 человек (8,3%). Контрольную группу составили 65 здоровых детей обоего пола (в возрасте от 3 до 16 лет), обследованных во время диспансеризации.

Известно, что патогномичным симптомом раннего периода ИКБ является мигрирующая эритема (МЭ), появление которой напрямую связано с фактом присасывания клеща. Наличие МЭ явилось признаком условного разделения больных на две клинические формы: эритемную (ЭФ) и безэритемную (БЭФ). В нашем наблюдении наличие МЭ отмечено у 90 из 108 больных ИКБ (83,3%), у 18 пациентов (16,7%) ИКБ протекал в виде БЭФ, в том числе во всех 9 случаях микст-инфекции КЭ + ИКБ. В 43,4% случаев (43 из 99 больных) изолированный ИКБ протекал в легкой форме, в 56,6% (56 из 99 больных) в средней тяжести.

У 100% больных с БЭФ и 83,3% больных с ЭФ, обследованных методом ИФА, диагноз ИКБ был подтвержден. Методом полимеразной цепной реакции (двухраундовой ПЦР в режиме реального времени) на 7–14 день болезни исследовались ликвор (6 больных ИКБ с менингизмом)

и кровь (27 больных ИКБ). Исследования ликвора у всех обследованных больных дали отрицательный результат. ПЦР крови лишь в 22,2% случаев (6 из 27 человек) подтверждала диагноз ИКБ.

Особенности клинических проявлений ИКБ у детей

Инкубационный период варьировал от 5 до 22 дней, в среднем составлял $8,7 \pm 5,2$ дня. Наибольшая продолжительность инкубационного периода ($10,2 \pm 0,74$ дня) была зафиксирована у детей в возрастной группе от 8 до 12 лет. В остальных возрастных группах инкубационный период составил от $8,0 \pm 0,6$ дня — в группе детей от 13 до 16 лет, до $8,6 \pm 1,56$ дня — в группе детей от 4 до 7 лет (табл. 2).

Длительная лихорадка (более 7 дней) при острых ИКБ достоверно чаще регистрировалась в группе детей в возрасте 13–16 лет — 45,4% против 2,8% в группе детей 8–12 лет при $p < 0,05$ (табл. 3).

Максимальная температура у больных моноинфекцией ИКБ составила $39,6^\circ\text{C}$, минимальная $37,1^\circ\text{C}$; средняя высота температуры — $38,3 \pm 0,71^\circ\text{C}$. Достоверных различий высоты температуры в зависимости от возраста не выявлено. Отмечалась прямая достоверная зависимость длительности температуры от максимальной высоты ($r = 0,28$, $t = 2,46$, $p < 0,05$). Выраженная головная боль отмечена у 6 из 99 больных (6,1%), рвота — у 10 больных (10,1%), в том числе у двух повторная — 2,02%.

У детей в возрастной группе от 1 до 3 лет укусы клещей достоверно чаще — 86,7% (13 из 15 больных) локализовались в области головы, чем в старших возрастных группах — 52,3% (23 из 44) в группе детей в возрасте от 8 до 12 лет и 50,0% (6 из 12 человек) в группе от 13 до 16 лет ($p < 0,05$). МЭ располагалась в месте присасывания клеща и появлялась в срок до 45 дней от момента присасывания клеща к коже, в среднем на 11 ± 7 день.

Размеры МЭ в среднем составляли $6,6 \pm 4$ см (максимально — до 20 см), наименьшие выявлены у детей в возрасте от 13 до 16 лет ($4,0 \pm 0,9$ см), наибольшие ($7,1 \pm 0,7$ см) в группе детей от 8 до 12 лет, что согласуется с опубликованными литературными данными [7, 8]. Размеры эритемы достоверно коррелировали с длительностью инкубационного периода ($r = 0,27$, $t = 2,53$, $p < 0,05$). Чаще возникновение эритемы не сопровождалось субъективными ощущениями, лишь у 3 детей (3,0%) отмечалось повышение местной температуры в области МЭ. Длительность

Таблица 4
Сравнение длительности лихорадочного периода в зависимости от использованного для монотерапии антибактериального препарата при ИКБ

Препарат	Количество наблюдений		Длительность лихорадки, дней ($M \pm m$)
	Абс.	%	
Пенициллины	85	85,9	$2,5 \pm 0,2^*$
Доксициклин	10	10,1	$3,9 \pm 0,4$
Цефалоспорины	4	4,0	$4,0 \pm 0,3$

Примечание: * различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой доксициклина при $p < 0,05$.

Таблица 5
Распределение положительных и отрицательных результатов определения IgM в ИФА с учетом сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	Абс.	%	Абс.	%
1-я неделя заболевания ($n = 12$)	2	16,7	10	83,3
2-я неделя заболевания ($n = 15$)	8 *	53,3	7	46,7
3-я неделя заболевания ($n = 44$)	40 *Δ	90,9	4 *Δ	9,1

Примечание: различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: * при сравнении с группой обследованных на 1-й неделе заболевания; Δ при сравнении с группой обследованных на 2-й неделе заболевания.

существования МЭ составила в среднем 8 ± 5 дней, максимально — до 36 дней. В 2,2% случаев (2 из 90 больных) отмечалась эритема в виде двойного кольца. С момента начала антибактериальной терапии эритема угасала в среднем через 7 ± 4 дня. В 11,1% случаев (10 из 90 больных с ЭФ ИКБ) купирование воспаления сопровождалось шелушением.

Всем детям, больным ИКБ, проводилась антибактериальная терапия, в среднем в течение 10 ± 2 дня. Использовались препараты пенициллинового ряда, в том числе аминопенициллины (85 детей — 85,3% случаев), доксициклин (10 детей — 10,5%), цефалоспорины (2 ребенка — 2,1%) и ступенчатая терапия — в 2,1% случаев (у 2 детей); повторные курсы терапии требовались в 3,2% случаях заболеваний ИКБ — у 3 детей. Исход заболевания у всех больных был благоприятным.

Выбор антибактериальной терапии влиял на длительность лихорадочного периода. Длительность лихорадки у детей, получивших препараты пенициллинового ряда, была достоверно меньше, чем у пациентов, получивших доксициклин ($2,5 \pm 0,2$ против $3,9 \pm 0,4$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Характеристика иммунологических изменений при ИКБ у детей

Для определения наиболее оптимальных сроков для обнаружения IgM проанализированы результаты исследований сыворотки крови пациентов с ИКБ, проведенных на 1-й, 2-й и 3-й неделе

заболевания. Информативность метода ИФА у больных ЭФ ИКБ составила 87,8%. IgM к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3-й неделе от начала заболевания (90,9%), чем на 1-й и 2-й (16,7% и 53,3% соответственно) ($p < 0,05$) — табл. 5. Положительные значения оптической плотности (ОП) при определении IgM были максимальными также на 3-й неделе ($1,362 \pm 0,87$), что отличалось от результатов, полученных на 1-й неделе заболевания, — $0,319 \pm 0,23$ ($p < 0,05$).

IgG к боррелиям чаще обнаруживались на 6-й неделе от начала заболевания (43,5%), чем на 4-й неделе (10%) ($p < 0,05$) — табл. 6. Положительные значения ОП сыворотки при определении уровня IgG также были наибольшими на 6-й неделе заболевания — $2,611 \pm 0,24$.

В общем анализе крови больных ИКБ на 1–3 день болезни среднее число лейкоцитов составило $7,8 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз имел место у 27 из 99 больных (27,3%), лейкопения — у 4 больных (4,04%). Выявлена достоверная обратная связь возраста больных и высоты лейкоцитоза и абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,23$, $t = -2,3$, $p < 0,05$ и $r = -0,25$, $t = -2,17$, $p < 0,05$ соответственно), а также с абсолютным числом лимфоцитов и моноцитов ($r = -0,25$, $t = -2,5$, $p < 0,05$ и $r = -0,27$, $t = -2,7$, $p < 0,05$ соответственно).

У детей с острыми ИКБ на 1–3 день болезни достоверно, по сравнению с группой контроля соответствующего возраста, повышалось абсолютное число палочкоядерных и сегменто-

Таблица 6

Распределение положительных и отрицательных результатов определения IgG в ИФА с учетом сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	Абс.	%	Абс.	%
4-я неделя заболевания (n = 20)	2	10	18	90
5-я неделя заболевания (n = 18)	6	33,3	12	66,7
6-я неделя заболевания (n = 23)	10*	43,5	13	56,5

Примечание: * различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$; при сравнении с группой обследованных на 4-й неделе заболевания.

Таблица 7

Показатели общего анализа крови у здоровых детей и детей, больных ИКБ

Показатели	Группа контроля, здоровые дети (n = 65)		Группа детей с ИКБ (n = 99)	
	До 6 лет (n = 28)	7–16 лет (n = 37)	До 6 лет (n = 47)	7–16 лет (n = 52)
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 $\pm$ 0,003	0,09 $\pm$ 0,006	0,27 $\pm$ 0,24*	0,18 $\pm$ 0,12*
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,11 $\pm$ 0,05	3,32 $\pm$ 0,12	4,66 $\pm$ 2,37	4,40 $\pm$ 2,12*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,96 $\pm$ 0,07	2,23 $\pm$ 0,1	3,16 $\pm$ 1,72*	2,26 $\pm$ 0,78
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,29 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,26*	0,34 $\pm$ 0,28*
СОЭ, мм/ч	6,6 $\pm$ 0,1	5,5 $\pm$ 0,2	12,64 $\pm$ 8,2*	12,86 $\pm$ 9,09*

Примечание: * различия достоверны по критерию Стьюдента при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля соответствующего возраста.

Таблица 8

Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у детей с ИКБ в динамике заболевания по результатам CD-типирования

Показатели	При поступлении в стационар (в начале заболевания) (n = 45)	При выписке из стационара (в динамике, через 10–14 дней) (n = 38)	Здоровые дети (n = 65)
Лимфоциты, абс.	2322 $\pm$ 201	2297 $\pm$ 283	3095 $\pm$ 285
T-лимфоциты (CD3), %	38,25 $\pm$ 1,08*	58,1 $\pm$ 5,4	65,7 $\pm$ 1,7
T-хелперы (CD4), %	26,9 $\pm$ 0,94*	30,3 $\pm$ 2,6	39,8 $\pm$ 2,1
T-лимфоциты цитотоксические (CD8), %	22,57 $\pm$ 0,54	12,6 $\pm$ 2,7	23,8 $\pm$ 1,3
B-лимфоциты (CD20), %	10,93 $\pm$ 0,68*	30,67 $\pm$ 0,71*	14,5 $\pm$ 2,8
NK-натуральные киллеры (CD56, CD16), %	11,77 $\pm$ 1,02	30,36 $\pm$ 0,93*	15,2 $\pm$ 1,3

Примечание: * различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.

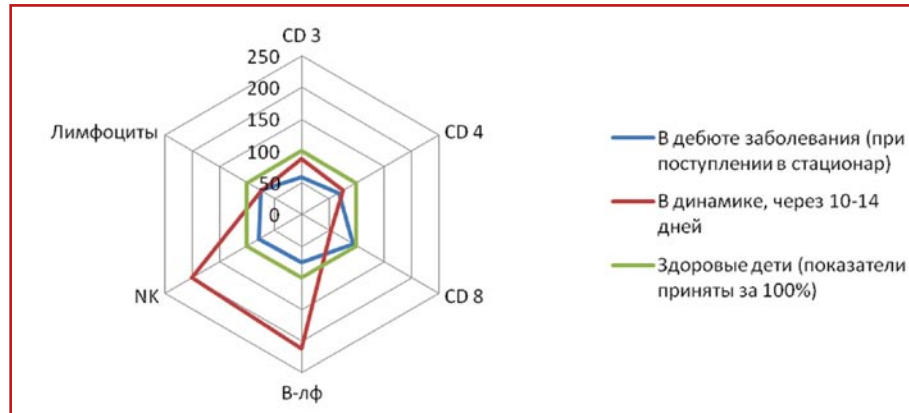


Рис. 2. Иммунологический профиль у детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами

В начале болезни транзиторные реактивные изменения иммунной системы у детей с ЭФ ИКБ характеризовались снижением относительного содержания CD3- (38,25 $\pm$ 1,08) и CD4-лимфоцитов (26,9 $\pm$ 0,94) в сравнении с группой здоровых детей ($p < 0,05$). Отмечалось умеренное снижение относительного числа CD20 (10,93 $\pm$ 0,68) в сравнении с группой здоровых детей ($p < 0,05$). Общий уровень лимфоцитов изменялся незначительно (табл. 8).

Через 10–14 дней, на фоне успешно проводимой антибактериальной терапии и положительной клинической динамики, была зафиксирована нормализация уровня CD3 и CD4, снижение относительного содержания CD8, повышение уровня CD20 (30,67 $\pm$ 0,71), CD56-, CD16-лимфоцитов (30,36 $\pm$ 0,93), что отражено на рис. 2.

По результатам иммунологического исследования можно констатировать, что общее число лимфоцитов CD3 при развитии воспаления уменьшается, вероятно, вследствие миграции лимфоцитов из циркулирующей крови в очаг воспаления и регионарные лимфатические узлы. Увеличение количества естественных киллеров через 10–14 дней свидетельствует о включении механизмов, направленных на санацию очага инфекции.

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими ИКБ, через 6 и 18 месяцев после острых форм ИКБ позволяет оценить эффективность проведенного лечения, выявить случаи перехода заболевания в хронические формы, определить круг лиц, нуждающихся в дальнейшем врачебном наблюдении и проведении повторного курса терапии. Катамнестическое обследование и анализ амбулаторных карт выполнены у 40 (40,4%) детей, ранее перенесших ИКБ) по следующему протоколу (табл. 9).

В процессе исследования не удалось выявить четких данных за формирование специфических суставных поражений и проявлений кардита боррелиозного характера у детей, перенесших острые ИКБ и получивших антибактериальную терапию. В течение первых шести месяцев после перенесенного заболевания на ЭКГ у 15% реконвалесцентов (6 из 40 больных) отмечались незначительные преходящие изменения в виде нарушения внутрижелудочковой проводимости и синдрома ранней реполяризации желудочков, при этом никаких жалоб кардиального характера дети не предъявляли. Повышения кардиоселективных ферментов сыворотки крови (лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфера-

ядерных нейтрофилов и моноцитов, что косвенно отражает активацию микрома-

крофагального звена иммунитета в ответ на внедрение боррелий (табл. 7).

за) и нарушения функций миокарда при исследовании методом ЭХО-кардиоскопии у этой группы больных выявить также не удалось. Обследование реконвалесцентов методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных ИКБ не выявило длительной персистенции IgM к боррелиозному антигену и течения активного инфекционного процесса, что свидетельствует о благоприятном исходе заболевания. IgG к боррелиозному антигену сохранялись через 6 месяцев лишь у 25% (10 из 40) обследованных детей, что также косвенно свидетельствует о полной элиминации боррелий у большинства детей, больных ИКБ (рис. 3).

При получении сомнительных результатов методом ИФА, с целью подтверждения полученных результатов, было проведено дополнительное обследование больных с использованием метода иммунного блоттинга (через 6 месяцев после выписки, 10% пациентов). К преимуществам метода иммунного блоттинга можно отнести высокую разрешающую способность между отрицательными и положительными результатами и более точное выявление срока заражения. У всех 10% детей результаты иммунного блоттинга были отрицательными, что подтвердило отсутствие Ig класса М и G в крови реконвалесцентов и позволило прекратить дальнейшие исследования.

Выводы

1. В структуре ИКБ у детей на территории Новосибирской области преобладали острые эритемные формы (83,3%), средней степени тяжести с благоприятным циклическим течением и с полным выздоровлением. Наибольшая средняя продолжительность лихорадочного периода ($10,2 \pm 0,74$ дня) и максимальные размеры клещевой эритемы ($7,1 \pm 0,69$ см) отмечаются у детей в возрасте от 8 до 12 лет.
2. IgM к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3-й неделе, а IgG к боррелиям — на 6-й неделе от начала заболевания. Более выраженный специфический иммунный ответ выявлен в возрастной группе от 14 до 16 лет, а менее выраженный — у детей от 1 до 3 лет.
3. Реакция ИФА является высокоинформативной для подтверждения диагноза острых ИКБ — 87,8% у больных эритемными формами ИКБ. С целью верификации диагноза дополнительное серологическое обследование целесообразно проводить в сроки после 6-й недели от начала заболевания.
4. В периоде клинической активности процесса у детей с эритемными формами ИКБ отмечаются транзиторные реактивные изменения иммунной системы со снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4- ($26,9 \pm 0,94$), CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$).
5. У детей, перенесших ИКБ и получавших антибактериальную терапию, в процессе катamnестического наблюдения не выявлено формирования хронических форм заболевания и специфического боррелиозного поражения сердца, суставов и центральной нервной системы. При обследовании методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных острых ИКБ не выявлено персистенции IgM; IgG к боррелиозному антигену сохранялись у 25,6% обследованных. ■

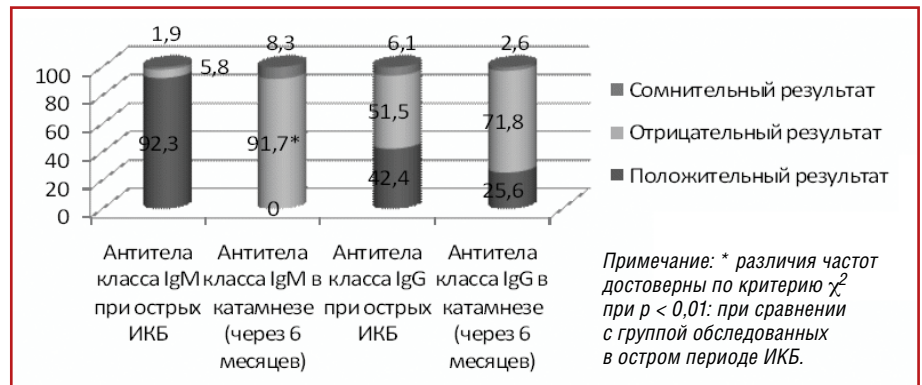


Рис. 3. Динамика показателей IgM и IgG к боррелиям в реакции ИФА (в %) у детей, больных ИКБ, в начале заболевания и через 6 месяцев (n = 40)

Протокол обследования реконвалесцентов ИКБ во время катamnестического наблюдения

Таблица 9

Клинико-лабораторные методы диагностики		
Клинические методы		Лабораторные методы
Сбор анамнеза	Через 6 и 18 месяцев после перенесенных острых ИКБ	Исследование гемограммы
Объективный осмотр		Биохимическое исследование крови (маркеры воспаления)*
Инструментальные методы		Биохимическое исследование крови (кардиоселективные ферменты)**
Ультразвуковое исследование суставов*		Специальные методы
ЭКГ		Осмотр глазного дна***
ЭХО-кардиография**		
* при наличии артралгий		
**при наличии изменений на ЭКГ		
***по показаниям		
Иммунологическая диагностика		
Специфический иммунный ответ		
Определение IgM и IgG к боррелиям в сыворотке крови методом ИФА и иммунного блоттинга		Через 6 месяцев после перенесенных острых ИКБ

мамы ИКБ отмечаются транзиторные реактивные изменения иммунной системы со снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4- ($26,9 \pm 0,94$), CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$).

У детей, перенесших ИКБ и получавших антибактериальную терапию, в процессе катamnестического наблюдения не выявлено формирования хронических форм заболевания и специфического боррелиозного поражения сердца, суставов и центральной нервной системы. При обследовании методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных острых ИКБ не выявлено персистенции IgM; IgG к боррелиозному антигену сохранялись у 25,6% обследованных. ■

Литература

1. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней России в XX веке. М.: Медицина. 2003. 664 с.
2. Бикетов С. Ф., Фирстова В. В., Любимов И. И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза

- иксовых клещевых боррелиозов // Проблемы особо опасных инфекций. 2009. Вып. 101. С. 44–49.
3. Бондаренко А. Л., Аббасова С. В. Клинико-иммунологическая характеристика раннего периода иксовых клещевых боррелиозов // Инфекционные болезни. 2004. № 2. 28–34.
4. Арумова Е. А., Воронцова Т. В. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России // Дезинфекционное дело. 2000. № 2. С. 5–7.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2014 году. Государственный доклад. Новосибирск: Альфа-Порте, 2015. 226 с.
7. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю. В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: Издательство Фолиант, 2003. 1040 с.
8. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. 800 с.

Митохондриальная патология у детей

В. М. Студеникин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

О. В. Глоба**, кандидат медицинских наук

* ГОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ГОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены данные о митохондриальных болезнях в детском возрасте. Рассматриваются исторические, этиопатогенетические и генетические аспекты этой группы болезней. Описаны основные виды митохондриальной патологии, подходы к диагностике и современные представления о потенциальных методах лечения.

Ключевые слова: митохондрия, митохондриальная патология, дети, диагностика, лечение, диетотерапия, нейродетология.

Abstract. The article focuses on mitochondrial disorders in infancy and childhood. Authors consider historical, etiopathogenic and genetic aspects of this group of diseases. Main types of mitochondrial pathologies are described, as well as approaches to diagnostics and contemporary ideas of potential treatment methods.

Keywords: mitochondrion, mitochondrial pathology, infants, children, diagnostics, treatment, diet therapy, neurodietology.

Митохондриальные болезни — это группа наследственной патологии, возникающей в результате нарушений клеточной энергетики, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений, выражающаяся в преимущественном поражении центральной нервной системы и мышечной системы, а также других органов и систем организма [1].

Альтернативное определение митохондриальной патологии гласит, что это обширная группа патологических состояний, обусловленных генетическими, структурными и биохимическими дефектами митохондрий, нарушением тканевого дыхания и, как следствие, недостаточностью энергетического обмена.

Как указывает А. Munnich, «митохондриальные заболевания могут вызывать любой симптом, в любой ткани, в любом возрасте, при любом типе наследования» [2].

Митохондриальные дыхательные цепи — главный конечный путь аэробного метаболизма. Поэтому митохондриальную патологию нередко называют «болезнями дыхательной цепи митохондрий» (БДЦМ); это сравнительно новый класс болезней.

Исторические аспекты митохондриальной патологии

R. Luft и соавт. (1962) обнаружили взаимосвязь между мышечной слабостью и нарушениями процессов окислительного фосфорилирования в мышечной ткани [3]. S. Nass и M. Nass (1963) открыли существование собственного генетического аппарата митохондрий (обнаружены несколько копий кольцевой хромосомы) [4, 5]. В 1960—1970 гг. появилась концепция митохондриальных болезней, то есть патологии, этиологически опосредованной митохондриальной дисфункцией. В 1980-е гг. были получены точные молекулярно-генетические доказательства митохондриальной природы ряда заболеваний (болезнь Лебера, синдром Пирсона) [6].

Этиопатогенетические аспекты митохондриальной патологии

В зависимости от наличия основного метаболического дефекта принято рассматривать четыре основных группы митохондриальных болезней: 1) нарушения обмена пирувата; 2) дефекты обмена жирных кислот; 3) нарушения цикла Кребса; 4) дефекты электронного транспорта и окислительного фосфорилирования (ОХФОС) [1, 2].

Причинами возникновения митохондриальной патологии являются мутации в генах, кодирующих белки, задействованные в процессах энергообмена в клетках (включая субъединицы комплекса пируватдегидрогеназы, ферменты цикла Кребса, компоненты цепи транспорта электронов, структурные белки цепи транспорта электронов (ЦТЭ), митохондриальные транспортеры внутренней мембраны, регуляторы митохондриального нуклеотидного пула, а также факторы, взаимодействующие с ДНК митохондрий (мтДНК) [2, 6].

Митохондриальные нарушения связаны с большим числом болезней, не являющихся первичными митохондриальными цитопатиями. Тем не менее, при этих болезнях нарушения функций митохондрий вносят значимый вклад в патогенез и клинические проявления заболеваний. Описываемые болезни могут быть метаболическими, дегенеративными, воспалительными, врожденными/приобретенными мальформациями, а также неоплазмами.

Митохондрия является органеллой, которая присутствует практически в каждой клетке, за исключением зрелых эритроцитов. Именно поэтому митохондриальные болезни могут поражать любые системы и органы человеческого организма [6]. В связи с этим правильнее называть эти состояния «митохондриальными цитопатиями» [1, 2].

Основные особенности митохондриальных цитопатий включают выраженный полиморфизм клинических симптомов, мультисистемный характер поражения, вариабельность течения, прогрессирование и неадекватное реагирование на применяемую терапию.

Дыхательная цепь локализуется на внутренней мембране митохондрий и включает в себя пять мультиферментных комплексов, каждый из которых, в свою очередь, состо-

¹ Контактная информация: studenikin@nczd.ru

ит из нескольких десятков субъединиц. Митохондриальная ДНК кодирует только 13 из белковых субъединиц дыхательной цепи, 2 белковых субъединицы мтРНК и 22 митохондриальных транспортных РНК (тРНК). Ядерный геном кодирует более 90% митохондриальных белков [2, 6].

Конечным результатом окислительного фосфорилирования, происходящего в комплексах 1-γ, является производство энергии (АТФ). Аденозин трифосфат — основной источник энергии для клеток.

Митохондриальная ДНК тесно взаимодействует с ядерной ДНК (ядДНК). В каждом из 5 дыхательных комплексов основная часть субъединиц кодируется яДНК, а не мтДНК. Комплекс I состоит из 41 субъединицы, из которых 7 кодируются мтДНК, а остальные — яДНК. Комплекс II имеет всего 4 субъединицы; большая их часть кодируется яДНК. Комплекс III представлен десятью субъединицами; кодирование мтДНК — 1, яДНК — 9. Комплекс IV имеет 13 субъединиц, из которых 3 кодируются мтДНК, а 10 — яДНК. Комплекс V включает 12 субъединиц, кодирование мтДНК — 2, яДНК — 10 [2, 6].

Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным заболеваниям. В первую очередь, страдают органы и ткани, являющиеся наиболее энергозависимыми: нервная система (энцефалопатии, полинейропатии), мышечная система (миопатии), сердце (кардиомиопатии), почки, печень, эндокринная система и другие органы и системы. До недавнего времени все эти заболевания определялись под многочисленными масками других нозологических форм патологии. К настоящему времени выявлено более 200 заболеваний, причиной которых являются мутации митохондриальной ДНК [1, 2, 6].

Митохондриальные болезни могут быть обусловлены патологией как митохондриального, так и ядерного генома. Как указывают Р. F. Chinnery и соавт. (2004) и S. DiMauro (2004), мутации мтДНК были выявлены в 1 случае на 8000 населения, а распространенность митохондриальных заболеваний составляет порядка 11,5 случаев на 100 тысяч населения [7, 8].

В каждой клетке находятся от нескольких сотен до нескольких тысяч органелл — митохондрий, содержащих от 2 до 10 кольцевых молекул митохондриальной ДНК, способных к репликации, транскрипции и трансляции, причем независимо от ядерной ДНК.

Генетические аспекты митохондриальной патологии

Митохондриальная генетика отличается от классической менделевской в трех важнейших аспектах: 1) материнское наследование (всю цитоплазму, вместе с находящимися в ней органеллами, потомки получают вместе с яйцеклеткой); 2) гетероплазмия — одновременное существование в клетке нормального (дикого) и мутантного типов ДНК; 3) митотическая сегрегация (оба типа мтДНК в процессе деления клетки могут распределяться случайным образом между дочерними клетками) [1, 2].

Митохондриальная ДНК накапливает мутации более чем в 10 раз быстрее ядерного генома, так как она лишена защитных гистонов и ее окружение чрезвычайно богато реактивными видами кислорода, являющимися побочным продуктом метаболических процессов, протекающих в митохондриях. Пропорция мутантной мтДНК должна превышать критический пороговый уровень, прежде чем клетки начнут проявлять биохимические аномалии митохондриальных дыхательных цепей (пороговый эффект). Процентный уровень мутантной мтДНК может варьировать у индивидов

внутри семей, а также в органах и тканях. В этом заключается одно из объяснений вариабельности клинической картины у больных с митохондриальными дисфункциями. Одни и те же мутации могут вызывать различные клинические синдромы (например, мутация A3243G — энцефалопатию с инсультотипическими пароксизмами — синдром MELAS, а также хроническую прогрессирующую наружную офтальмоплегию, сахарный диабет). Мутации в различных генах могут быть причиной одного и того же синдрома. Классическим примером такой ситуации является синдром MELAS [2].

Разновидности митохондриальной патологии

Если перечислить основные митохондриальные болезни, то в их числе окажутся следующие: митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (MNGIE), синдром множественных делеций митохондриальной ДНК, липидная миопатия с нормальными уровнями карнитина, недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы, митохондриальный сахарный диабет, болезнь Альперса—Хуттенлохера, синдром Кернса—Сейра, болезнь Лебера (LHON), синдром Вольфрама, синдром MEMSA, синдром Пирсона, синдром SANDO, синдром MIRAS, синдром MELAS, синдром MERRF, синдром SCAE, синдром NARP, синдром Барта, синдром CPEO, синдром Ли и др. [1].

Наиболее часто в детском возрасте встречаются следующие клинические синдромы митохондриальной патологии: синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсультотипические пароксизмы), синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами), синдром Кернса—Сейра (характеризуется птозом, офтальмоплегией, пигментным ретинитом, атаксией, нарушением сердечного проведения), синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром Ли (подострая некротизирующая энцефаломиопатия), болезнь Лебера (наследственная оптическая нейропатия) [1, 2].

Имеется большой пул заболеваний, причиной которых является не мутации митохондриальной ДНК, а мутации ядерной ДНК, кодирующей работу митохондрий. К ним относятся следующие виды патологии: болезнь Барта (миопатия, кардиомиопатия, транзиторные нейтро- и тромбоцитопении), митохондриальная гастроинтестинальная энцефалопатия (аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание): птоз, офтальмоплегия, периферическая нейропатия, гастроинтестинальная дисфункция, приводящая к кахексии, лейкоэнцефалопатия. Возраст дебюта последнего заболевания весьма вариабелен — от периода новорожденности до 43 лет.

Диагностика митохондриальной патологии

Клинические критерии диагностики митохондриальных болезней сравнительно многочисленны: 1) миопатический симптомокомплекс (непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, снижение мышечного тонуса); 2) судороги (миоклонические или мультифокальные); 3) мозжечковый синдром (атаксия, интенционный тремор); 4) поражение глазодвигательных нервов (птоз, наружная офтальмоплегия); 5) полинейропатия; 6) инсультотипические пароксизмы; 7) мигренеподобные головные боли; 8) черепно-лицевая дисморфия; 9) дисметаболические проявления (рвота, эпизоды летаргии, комы); 10) дыхательные нарушения (апноэ, гипервентиляция, тахипноэ); 11) поражение сердца, печени, почек; 12) прогрессирующее течение заболевания [1, 2].

В диагностике митохондриальных болезней используются следующие клинические критерии: 1) признаки поражения соединительной ткани (гипермобильный синдром, гиперэластичность кожи, нарушения осанки и др.); 2) нейродегенеративные проявления, лейкопатии при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; 3) повторные эпизоды нарушения сознания или необъяснимые эпизоды рвоты у новорожденных; 4) необъяснимая атаксия; 5) отставание в умственном развитии без определенных причин; 6)отягощенный семейный анамнез; 7) внезапное ухудшение состояния ребенка (судороги, рвота, расстройства дыхания, вялость, слабость, нарушения мышечного тонуса — чаще мышечная гипотония, кома, летаргия; поражение печени и почек, не поддающееся обычной терапии) [1, 2].

Лабораторные (биохимические) исследования нацелены в первую очередь на выявление у пациентов лактат-ацидоза и/или пируват-ацидоза. При этом следует помнить, что нормальные показатели молочной кислоты не исключают наличия митохондриального заболевания. Другие биохимические показатели, исследуемые при подозрении на наличие митохондриальной патологии, включают кетоновые тела в крови и моче, ацилкарнитины плазмы крови, а также содержание органических кислот и аминокислот в крови и моче [9].

M. V. Miles и соавт. (2008) предложили оценивать содержание мышечного коэнзима Q_{10} у детей с дефектом ферментов дыхательной цепи митохондрий [10].

Цитоморфоденситометрические исследования позволяют оценивать активность митохондрий лимфоцитов (снижение количества, увеличение объема, снижение активности).

Из инструментальных исследований (помимо методов нейровизуализации) используется биопсия скелетных мышц с проведением специфических гистохимических реакций — для выявления феномена «рваных красных волокон» (ragged red fibers — RRF) в полученном биоптате. Синдромами с «рванными красными волокнами» являются следующие: MELAS, MERRF, KSS, PEO (прогрессирующая наружная офтальмоплегия), а также синдром Пирсона. Синдромы без RRF: болезнь Leigh, NARP, LHON (наследственная оптическая нейропатия Лебера) [2].

Генетические методы исследований сводятся к определению наиболее частых мутаций и секвенированию митохондриальной ДНК.

Лечение митохондриальной патологии

Терапия митохондриальных болезней, к сожалению, не разработана. С позиций доказательной медицины считается, что эффективное лечение для этой представительной группы болезней отсутствует. Тем не менее, в различных странах мира используются фармакологические средства и биологически активные вещества, нацеленные на нормализацию метаболизма и обеспечение адекватной энергетики митохондрий.

При синдроме MELAS лечение должно быть направлено на лечение судорог, эндокринных расстройств, устранение последствий инсульта.

Р. Kaufmann и соавт. (2006) указывают, что поскольку уровень лактата часто коррелирует с тяжестью неврологических проявлений, целесообразно применять дихлорацетат для снижения уровня лактата [11]. В нашей стране с аналогичной целью используется диметилкобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон) [12].

В исследованиях японских авторов Y. Koga и соавт. (2002, 2005, 2006, 2007) с хорошим эффектом использовалось внутривенное введение L-аргинина (предшественника NO) — для

стимуляции вазодилатации в остром периоде инсульта, а также пероральное его применение для снижения тяжести последующих эпизодов [13–16].

Среди средств, используемых в терапии митохондриальной патологии, фигурируют следующие: витамин B_1 (тиамин) — 400 мг/сут, витамин B_2 (рибофлавин) — 100 мг/сут, витамин C (аскорбиновая кислота) — до 1 г/сут, витамин E (токоферол) — 400 МЕ/сут, никотинамид (ниацин) — до 500 мг/сут, коэнзим Q_{10} — от 90 до 200 мг/сут, L-карнитин — от 10 мг до 1–2 г/сут, янтарная кислота — от 25 мг до 1,5 г/сут, Димефосфон 15% — 1,0 мл на 5 кг массы тела. Применяются также цитохром C (внутривенно), Реамберин (внутривенно) и Цитофлавин (внутривенно и перорально) [17, 18].

В качестве других средств фармакотерапии выступают кортикостероиды, минералокортикоиды (при развитии надпочечниковой недостаточности), антиконвульсанты — при судорогах/эпилепсии (исключая вальпроовую кислоту и ее производные, ограничивая применение барбитуратов). В наших наблюдениях наиболее эффективной противосудорожной терапией являлось использование препаратов леветирацетам (Кеппра), топирамат (Топамакс) или их сочетаний.

Нейродиетология при митохондриальной патологии

Основным принципом диеты при митохондриальной патологии является ограничение нутриентов, оказывающих негативное влияние на механизмы обмена — до формирования метаболического блока (рацион питания одновременно обогащается другими компонентами на обычном или повышенном уровне). Такая терапевтическая стратегия получила название «обхождения блока» (going around the block). Важным исключением в этом плане является группа митохондриальных нарушений, ассоциированных с метаболизмом пирувата (недостаточность пируватдегидрогеназного комплекса с сопутствующими нарушениями со стороны углеводов/гликогена/аминокислот). При этом рекомендуются кетогенная диета и другие виды высокожировых диет [19].

Широко применяются вещества, являющиеся пищевыми кофакторами (коэнзим Q_{10} , L-карнитин, ацетил-L-карнитин, витамин B_2 , аскорбиновая кислота, витамин E, витамин B_1 , никотинамид, витамин B_6 , витамин B_{12} , биотин, фолиевая кислота, витамин K, α -липоевая кислота, янтарная кислота, Se) [19]. Рекомендуется избегание индивидуальных алиментарных факторов, индуцирующих обострение митохондриальной болезни (голодание, потребление жиров, белков, сахарозы, крахмала, алкоголя, кофеина, мононатрия глутамата; количественные нарушения приема пищи и неадекватное потребление пищевой энергии). При необходимости осуществляется клиническое питание (энтеральное, парентеральное, гастростомия) [19].

Чрезвычайно важными являются своевременная диагностика митохондриальных болезней, поиск клинических и параклинических критериев этих заболеваний на этапе предварительном, догенетическом. Это необходимо для подбора адекватной метаболической терапии и предотвращения ухудшения состояния или инвалидизации больных с этими редкими заболеваниями.

C. S. Chi (2015) подчеркивает, что подтверждение или исключение митохондриальной патологии остается принципиальным в педиатрической практике, особенно когда клинические признаки болезни не являются специфичными, вследствие чего необходим катamnестический подход к оценке симптомов и биохимических показателей [20]. ■

Литература

1. Martikainen M. H., Chinnery P. F. Mitochondrial disease: mimics and chameleons // *Pract. Neurol.* 2015. Vol. 15 (6): 424–435.
2. Sarnat H. B., Menkes J. H. Mitochondrial encephalomyopathies. Ch. 2. In: *Child Neurology* (Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L., eds). 7 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 143–161.
3. Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // *J. Clin. Invest.* 1962. Vol. 41: 1776–1804.
4. Nass M. M., Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions // *J. Cell. Biol.* 1963. Vol. 19: 593–611.
5. Nass S., Nass M. M. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments // *J. Cell. Biol.* 1963. Vol. 19: 613–629.
6. Сухоруков В. С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с.
7. Chinnery P. F., DiMauro S., Shanske S., Schon E. A., Zeviani M., Mariotti C., Carrara F., Lombes A., Laforet P., Ogier H., Jaksch M., Lochmuller H., Horvath R., Deschauer M., Thorburn D. R., Bindoff L. A., Poulton J., Taylor R. W., Matthews J. N., Turnbull D. M. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder // *Lancet.* 2004. 364 (9434): 592–596.
8. DiMauro S. Mitochondrial diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. 1658 (1–2): 80–88.
9. Siciliano G., Volpi L., Piazza S., Ricci G., Mancuso M., Murri L. Functional diagnostics in mitochondrial diseases // *Biosci. Rep.* 2007. Vol. 27 (1–3): 53–67.
10. Miles M. V., Miles L., Tang P. H., Horn P. S., Steele P. E., DeGrauw A. J., Wong B. L., Bove K. E. Systematic evaluation of muscle coenzyme Q₁₀ content in children with mitochondrial respiratory chain enzyme deficiencies // *Mitochondrion.* 2008. Vol. 8 (2): 170–180.
11. Kaufmann P., Engelstad K., Wei Y., Jung S., Sano M. C., Shungu D. C., Millar W. S., Hong X., Gooch C. L., Mao X., Pascual J. M., Hirano M., Stacpoole P. W., DiMauro S., De Vivo D. C. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial // *Neurology.* 2006. Vol. 66 (3): 324–330.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVI. М.: Эхо, 2015. 540.
13. Koga Y., Ishibashi M., Ueki I., Yatsuga S., Fukiyama R., Akita Y., Matsuishi T. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS // *Neurology.* 2002. Vol. 58 (5): 827–828.
14. Koga Y., Akita Y., Nishioka J., Yatsuga S., Povalko N., Tanabe Y., Fujimoto S., Matsuishi T. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS // *Neurology.* 2005. Vol. 64 (4): 710–712.
15. Koga Y., Akita Y., Junko N., Yatsuga S., Povalko N., Fukiyama R., Ishii M., Matsuishi T. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation // *Neurology.* 2006. Vol. 66 (11): 1766–1769.
16. Koga Y., Akita Y., Nishioka J., Yatsuga S., Povalko N., Katayama K., Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy // *Mitochondrion.* 2007. Vol. 7 (1–2): 133–139.
17. Rai P. K., Russell O. M., Lightowlers R. N., Turnbull D. M. Potential compounds for the treatment of mitochondrial disease // *Br. Med. Bull.* 2015. Nov 20. pii: ldv046. [Epub ahead of print].
18. Finsterer J., Bindu P. S. Therapeutic strategies for mitochondrial disorders // *Pediatr. Neurol.* 2015. Vol. 52 (3): 302–313.
19. Студеникин В. М., Горюнова А. В., Грибакин С. Г., Журкова Н. В., Звонкова Н. Г., Ладодо К. С., Пак Л. А., Рославцева Е. А., Степакина Е. И., Студеникина Н. И., Турсунжуаева С. Ш., Шелковский В. И. Митохондриальные энцефалопатии. Глава 37. В кн.: Нейродиетология детского возраста (коллективная монография)/Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2012. С. 415–424.
20. Chi C. S. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases // *Pediatr. Neonatol.* 2015. Vol. 56 (1): 7–18.

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

Реклама

Нервная анорексия в практике педиатра

М. И. Дубровская*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Давиденко**, кандидат медицинских наук

Т. В. Зубова**

В. Б. Ляликова***, кандидат медицинских наук

А. С. Боткина*, кандидат медицинских наук

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

** ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

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

Резюме. В статье приведены современные представления о нервной анорексии. Обсуждены факторы риска развития нервной анорексии, типичные признаки, варианты синдрома нервной анорексии, этапы развития с характерными клиническими симптомами, в том числе поражения пищеварительной системы.

Ключевые слова: нервная анорексия, дисморфофобия, пубертатный период, желудочно-кишечный тракт, внутрисемейные отношения, дети.

Abstract. The article highlights modern concepts of anorexia nervosa. Risk factors for anorexia nervosa development were discussed, as well as the typical signs, variants of anorexia nervosa syndrome, stages of its development with typical clinical symptoms, including affections of digestive system.

Keywords: anorexia nervosa, dysmorphophobia, puberty, gastrointestinal tract, family relationships, children.

Состояние психического здоровья подрастающего поколения имеет исключительное значение для общества, поскольку подростковый возраст является кризисным периодом развития личности в отношении возникновения пограничной психической патологии, когда формируется целый ряд личностных свойств, оказывающих выраженное влияние на особенности адаптации личности в зрелом возрасте [1]. К пограничной психической патологии относятся неврозы, психопатии и психические нарушения при соматической патологии. Их объединяет промежуточное положение, которое они занимают, с одной стороны, между нормой и психической патологией или, с другой стороны, между психической и соматической патологией, границы между которыми часто трудно провести [2]. В настоящее время в России частота

встречаемости пограничных психических нарушений у лиц подросткового и юношеского возраста составляет 46,7%, среди которых более половины случаев представлены невротическими реакциями, преобладающими у девушек раннего и старшего юношеского возраста [1].

В МКБ-10 (1998) пограничные нервно-психические расстройства включены в рубрики F40-F48 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства»; F50-F59 «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами» — (F50 «Расстройство приема пищи», F50.0 «Нервная анорексия»); F60-F69 «Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте».

Нервная анорексия — сознательное ограничение в приеме пищи или полный отказ от еды с целью коррекции мнимой или резко переоцениваемой избыточной массы тела. На современном уровне развития медицины рассматривается как типичная психосоматическая патология — расстройство пищевого поведения, в основе кото-

рого лежит расстройство витальных инстинктов: пищевого инстинкта, инстинкта самосохранения с развитием кахексии вплоть до опасности летального исхода.

Точных статистических данных по распространенности нервной анорексии нет, считается, что ей страдают 1–5% девочек-подростков, соотношение мальчиков и девочек 1 к 10. Средний возраст дебюта расстройств пищевого поведения 11–13 лет, около 50% девушек в возрасте между 13-ю и 15-ю годами считают, что у них есть лишний вес, а 80% девочек 13 лет уже хотя бы раз сидели на диете или пытались сбросить вес другими способами. Среди больных нервной анорексией без своевременного лечения отмечается самый высокий показатель смертности 20%, при этом известно, что только 1 из 10 человек, имеющих то ли иное расстройство приема пищи, получает адекватное лечение [3].

Факторы риска развития нервной анорексии:

- Генетические факторы — имеющаяся предрасположенность к опреде-

¹ Контактная информация:
mariadubr@rambler.ru

ленному типу личности, к психическому (аффективному или тревожному) расстройству или к дисфункции нейромедиаторных систем.

- Биологические факторы — наличие избыточной массы тела и раннее наступление первой менструации, а также нарушение взаимодействия нейромедиаторов, регулирующих пищевое поведение (серотонин, дофамин, норадреналин).
- Семейные факторы — наличие среди родственников патологических влечений: булимии, анорексии, паранексии, патологии инстинкта самосохранения (суицидальные мысли и поступки, депрессия, акты самоистязания, членовредительства, бродяжничества), наркоманических синдромов, в том числе алкоголизма, клептомании, пиромании. Нарушения пищевого поведения могут проследиваться из поколения в поколение у родственников по линии матери [4].
- Личностные факторы — характерен перфекционистски-обсессивный (навязчивые мысли) тип личности в сочетании с низкой самооценкой, неустойчивостью образа своего тела, чувством собственной неполноценности, неуверенности и несоответствия требованиям семьи и социума. Успехи в учебе детей с анорексией достигаются главным образом за счет тщательности и организованности при выполнении домашних заданий, а также благодаря хорошей памяти [4].
- Культуральные факторы: проживание в индустриально развитой стране и акцент на стройности (худобе) как главном признаке женской красоты, а также наличие стрессовых факторов.
- Подростковый и юношеский возраст традиционно расценивается как фактор риска развития анорексии. В последние десятилетия наметилась динамика снижения возраста манифестации заболевания [5].

Согласно концепции поисковой активности, главным побудительным мотивом к отказу от пищи является активная борьба с препятствиями, с тем вызовом, который бросает девушкам их собственный аппетит и все, кто хочет заставить их нормально есть. Анорексия является процессом повседневного преодоления, активной борьбы с чувством голода и аппетитом, своеобразного поискового поведения и именно этим ценна больным. Этот

процесс находится в их руках и особенно значим, поскольку они не капитулируют и остаются активными, борьба способствует восстановлению сниженной самооценки. Поэтому страх вернуться к нормальному приему пищи — это не страх утраты контроля над весом, это страх утраты вызова, делающего жизнь полноценной. Каждый несъеденный кусок пищи это победа, и она тем ценнее, чем в более напряженной борьбе одержана [6].

В основе развития анорексии лежит дисморфофобия — болезненный синдром, состоящий в обостренном переживании человеком своего физического несовершенства, навязчивых идеях собственного уродства, основанных на реальных, а чаще мнимых телесных недостатках. Дисморфомания — патологическая убежденность в наличии мнимого физического недостатка, представляет собой дисморфофобию, развившуюся до уровня бреда. Идея физического недостатка чаще бывает сверхценной или бредовой, может развиваться медленно, постепенно или возникнуть внезапно, по типу «озарения». Степень переживания своего «уродства», «дефекта» не соответствует ни реально имеющимся особенностям внешности, ни интенсивности возможно нанесенной психической травмы (шутки сверстников, неосторожные замечания со стороны родителей).

Важно помнить и родителям, и педиатрам, что дисморфофобия является неотъемлемым признаком пубертатного периода и касается лица, видимых участков тела, фигуры и половых органов. Согласно опросам, до 80% подростков недовольны своей внешностью, причем это недовольство окрашивает в минорные тона все их мироощущение, нарушает полноценность жизни. В основе переживаний могут лежать действительные физические недостатки: крупный нос, полная фигура, а также несоответствие собственному выбранному «идеалу».

Этапы развития нервной анорексии [7]

I этап — первичный, инициальный, длится от 2 до 4 лет, может начаться, соответственно, уже в начальном школьном возрасте. Исходя из наших собственных наблюдений, родители пропускают этот этап, хотя дети в это время не скрывают своих изменившихся интересов и увлечений. Следует быть особенно внимательным к увлечению девочек героинями сериалов,

актрисами, исполнительницами музыки, имеющими миниатюрное телосложение или похудевшими с демонстрацией своих достижений на публике и в интернете. В этот период ребенок затаивается, но уже принимает решение, появляется сверхценная идея дисморфомании. Депрессивные расстройства в целом менее выражены и на более отдаленных этапах тесно связаны со степенью эффективности коррекции внешности, проводимой больными.

II аноректический этап начинается с активного стремления к коррекции внешности и условно заканчивается похуданием на 20–50% исходной массы, развитием вторичных сомато-эндокринных сдвигов, олигоаменореи (уменьшения менструации у девушек) или аменореи (полным ее прекращением). Способы похудения могут быть весьма разнообразными и тщательно скрываются в начале коррекции избыточной полноты. На начальном этапе большую физическую нагрузку, активные занятия спортом больные сочетают с ограничением количества пищи. Сокращая объем пищи, больные вначале исключают ряд продуктов, богатых углеводами или белками, а затем начинают соблюдать жесточайшую диету и едят преимущественно молочно-растительную пищу. При недовольстве такими частями тела, как живот, бедра, больные одновременно со строгой диетой до изнеможения занимаются специально разработанными физическими упражнениями — делают все стоя, много ходят, сокращают сон, стягивают талию поясками или шнурами с тем, чтобы пища «медленнее всасывалась». Упражнения типа «сгиб — разгиб» при нарастающем похудании порой настолько интенсивны, что приводят к травмированию кожи в области крестца, лопаток, по ходу позвоночника, на месте стягивания талии. Чувство голода может отсутствовать в первые дни ограничения в еде, но чаще достаточно выражено уже на ранних этапах, что существенно препятствует собственно отказу от еды и требует от больных поисков способов похудения: пассивных и активных. Существует множество сайтов, посвященных анорексии, на которых общаются подростки, обмениваются опытом, вся информация имеется в открытом доступе (рис. 1).

К пассивным способам похудения относятся интенсивное курение, употребление в больших коли-



чествах черного кофе вместо любой еды. Использование медикаментозных средств, снижающих аппетит (Флуоксетин), психостимуляторов (Сиднокарб), мочегонных, слабительных в очень больших дозах, реже применение клизм. Эти препараты можно купить в интернет-аптеках, подростки настолько тщательно прячут их в доме, что родители при сборе анамнеза отрицают вообще их наличие или саму возможность использования.

Поскольку на этом этапе происходит резкое сокращение объемов поступления пищи, то неминуемо появляются клинические симптомы поражения пищеварительной системы, такие как спастические абдоминалгии, запор, слабость сфинктера и выпадение прямой кишки вследствие постоянных очистительных клизм, а также симптомы нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта: тошнота, постпрандиальная диспепсия, изжога. При обследовании выявляются эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, камни желчного пузыря, холецистит, опущение внутренних органов (рис. 2, 3). Типичный для этого этапа нервной анорексии страх перед едой обусловлен не только боязнью поправиться, но и возможностью появления тягостных ощущений в эпигастральной области. При появлении симптомов со стороны пищеварительной системы, на которые начинают обращать внимание родители, в подавляющем большинстве случаев дети с анорексией направляются к гастроэнтерологу, что является недопустимой очевидной тактической ошибкой. Вторичные симптомы поражения органов и систем организма будут купированы только при лечении основного заболевания — нервной анорексии, чем занимаются профильные специалисты: психиатры и психологи.



Рис. 2. Камни в шейке желчного пузыря (снижение массы тела на 28% за 6 мес)

К активным способам похудения относятся vomитоманические нарушения — рвотное поведение. Рассматривается два варианта этой патологии: vomитофобия — навязчивый страх, боязнь рвоты, наблюдается у людей, действительно испытывавших позыв к рвоте или совершивших рвотный акт в публичном месте; vomитомания — непреодолимое желание вызывать рвоту. Как результат постоянного вызывания рвоты с целью освобождения от пищи развивается эрозивный эзофагит, разрушается эмаль зубов.

Выделяют три основных варианта синдрома нервной анорексии: нервная анорексия, синдром нервной анорексии с доминированием булимии; синдром нервной анорексии с доминированием булимии и vomитоманическими нарушениями [5].

При нервной анорексии с доминированием монотематической дисморфофобии (частота встречаемости около 72%) особенностями синдрома являются сверхценный характер идей полноты, выраженность депрессии, поведение больных направлено на снижение веса: отказ от еды, истощение себя физическими нагрузками, с развитием вторичных соматоэндокринных нарушений и потерей веса от 20% до 25%.

При синдроме нервной анорексии с доминированием булимии (частота встречаемости около 14%) наряду с дисморфофобическими идеями

сверхценного характера имеют место бредовый характер идеи полноты, длительные атипичные депрессии, появление неконтролируемого стремления к потреблению пищи. Основным проявлением булимических нарушений являются приступы переедания, которые провоцируются как внешними воздействиями, так и спонтанные, возникающие преимущественно в вечернее и ночное время на фоне пароксизмального усиления аппетита и ослабления чувства насыщения. В поведении больных отмечается противоречивость: при стремлении избавиться от приступов



Рис. 3. Трансверзоколонитоз (снижение массы тела на 30% за 8 мес)

переедания они одновременно желают сохранить имеющийся оптимально низкий для них вес.

При синдроме нервной анорексии с доминированием булимии и vomito-маническими расстройствами (частота встречаемости около 14%) в клинической картине преобладают бредовая дисморфобия, атипичные депрессии и булимия, которая, появляясь на аноректическом этапе, сменяется на этапе кахексии vomитоманией, что является ведущим симптомом при данном типе.

Подростки с анорексией представляют собой две различные нозологические группы: больные с патологически протекающим возрастным кризом в детском и подростковом возрасте (МКБ-10: F50.0-F50.2) и с вялотекущей шизофренией (МКБ-10: F21.3-F21.4).

Патологически протекающий пубертатный период — «бурный психический, сексуальный и соматический метаморфоз», который затрагивает и искажает все звенья развития, делая процесс созревания подростка критическим. Данным термином обозначают принципиально обратимые специфические подростковые психопатологи-

ческие нарушения, характеризующиеся общими закономерностями возникновения, клинического оформления и обратного развития [8].

Для клинической картины анорексии, развившейся в рамках патологически протекающего возрастного криза, характерны следующие симптомы:

- Тревожные и истерические личности с чертами перфекционизма в сочетании с выраженным инфантилизмом, склонностью к навязчивым действиям и движениям.
- Больные отличаются избыточным весом с детства, тенденцией к ускоренному половому созреванию.
- Сложные внутрисемейные отношения являются главным психотравмирующим фактором. В семьях детей с анорексией выявляются специфические черты поведения матерей: агрессивность, недовольство, раздражительность, повышенный контроль со стороны родителей над поведением и жизнью ребенка. Родители этих больных обладают высокой самооценкой в сочетании с высоким уровнем притязаний, при этом не обладают высоким уровнем эмпатии (сопереживание и сочув-

ствие). При этом часто отмечается факт симбиотической связи больных с матерью [4].

- Дисморфобические идеи инициального этапа развития анорексии носили отрывочный, нестойкий характер, совпадали с реальными изменениями формы тела в пре- и пубертатный период.
- Борьба с лишним весом заключалась в физических нагрузках, сокращении приема пищи, несмотря на постоянно сохраняющееся чувство голода.
- В дальнейшем деятельность больных определялась борьбой двух мотивов — чувством голода и стремлением похудеть.
- Кахектический этап у данной группы больных выражен не был, так как дефицит веса не превышал гипотрофии 3-й степени.
- Этап обратного развития симптоматики начинался только после начала специального и симптоматического лечения. По мере прибавки массы тела актуализировались дисморфобические идеи.
- Длительное катamnестическое наблюдение показало хорошую социальную адаптацию больных и отсут-

ОДИН НОМЕР бесплатно

ствие сколько-нибудь выраженных изменений личности.

Очень важно, что у всех больных анорексией, находящихся в состоянии патологически протекающего возрастного криза, выявлялся только синдром нервной анорексии с доминированием монотематической дисморфофобии (без булимии и vomitomании).

При вялотекущей шизофрении синдром нервной анорексии встречается у 56% больных, нервная анорексия с доминированием булимии и нервная анорексия с доминированием булимии и vomитоманическими нарушениями поровну в 22% случаев [5].

III кахектический этап — ведущее место в клинической картине занимает астенический синдром с преобладанием адинамии и повышенной истощаемости. В период выраженной кахексии больные полностью утрачивают критическое отношение к своему состоянию и по-прежнему продолжают упорно отказываться от еды, отмечается бредовое отношение к своей внешности. Летальность достигает 20%, в половине случаев причиной смерти является самоубийство.

IV этап редукции нервной анорексии — лечение детей, страдающих нервной анорексией, должно проводиться только в профильных учреждениях специалистами психиатрами, диетологами, нутрициологами.

Основными направлениями лечения нервной анорексии являются повышение социальной активности, уменьшение физической активности, использование графиков еды. Основная цель лечения — восстановление нормального веса тела и пищевых привычек, прибавка в весе на 0,4–1 кг в неделю. Одновременно проводится терапия соматических и психических расстройств, предотвращение рецидива. Наиболее успешным лечением анорексии является сочетание психотерапии, семейной терапии и терапевтического лечения. Предполагается, что сам страдающий анорексией должен принимать активное участие в лечении. Продолжительность курсов психотерапии от 1 года у пациентов, которые восстановили свой нормальный вес, 2 года и более у больных, чей вес по-прежнему находится ниже нормальной отметки.

Разъяснительная работа с родителями является неотъемлемой частью процесса выздоровления ребенка с анорексией, цель ее — формирование

у родителей адекватного отношения к больным и обеспечение их эффективного сотрудничества с врачом в восстановительной терапии. Установлено, что родители:

- недооценивают тяжесть состояния больных, считают, что усиление питания процесс произвольный, зависящий только от сознания ребенка;
- испытывают чувство бессилия, сталкиваясь с нарастающим сопротивлением больной, все большей избирательностью в отношении еды;
- чрезмерно фиксированы на внешности, излишней полноте дочери, проблемы обсуждаются в присутствии ребенка;
- озабочены трудовой реадaptацией, считают, что для закрепления результатов лечения необходимо предоставить период полного отдыха от учебы или работы;
- не осознают необходимости длительного, в течение 4–7 лет, систематического наблюдения у психиатра.

Известно, что сохраняется высокая вероятность рецидива анорексии даже после выздоровления, улучшение состояния ребенка (выздоровление) достигается в 50–70% случаев, а 25% больных полностью не восстанавливаются, поддерживают низкую массу тела, сохраняется патологическое стремление к совершенству внешнего вида, симптомы дисморфофобии [7].

В настоящее время врач любой специальности должен знать и обращать внимание на типичные признаки анорексии:

- Вес на 15% ниже положенных норм его возраста, индекс массы тела $\leq 17,5$. Полное отрицание проблемы, нежелание говорить на эту тему.
- Нарушения способов питания (еда стоя, дробление пищи на маленькие кусочки, отличная от общего меню, принесенная с собой).
- Постоянное ощущение собственной полноты, панический страх поправиться. Чрезмерные физические нагрузки и неутомимость, бессонница. Неутомимость уменьшается с развитием болезни. Больные скрывают не только свою болезнь, но и чувство усталости, озноба и слабости. При этом очевидны изменения в поведении: раздражимость и грусть, сменяющие эйфорию; пониженная активность, депрессивность, необоснованный гнев, чувство обиды.
- Увлечение темами, связанными с едой: внезапно появившийся инте-

рес к приготовлению пищи, коллекционирование рецептов, просмотр кулинарных книг, увлечение кулинарией и приготовление роскошных трапез для родственников и друзей без участия самого больного в еде; интерес к разным диетам; внезапное желание стать вегетарианцем.

- Изменения в социальной и семейной жизни: нежелание присутствовать на встречах и общих трапезах, прекращение общения с близкими, частые и долгие посещения ванной комнаты или чрезмерные занятия спортом вне дома.

Оказание специализированной медицинской помощи в Москве больным детям с анорексией предусматривает выездную консультацию психиатра в стационар, где находится ребенок (на что требуется согласие только подростка, если возраст ≥ 15 лет) с установкой диагноза и дальнейшим лечением в профильном учреждении. Консультативная помощь в Городском консультативно-психиатрическом диспансерном отделении (ГКПДО) ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» оказывается детям от 1 года до 18 лет. ■

Литература

1. Чубаровский В. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и профилактика пограничной психической патологии у лиц подросткового и юношеского возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 44 с.
2. Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. Клиническая психопатология: Руководство для врачей и клинических психологов. Москва-Воронеж: Московский психолого-социальный институт, 2002. 511 с.
3. Perez M. E., Coley B., Crandall W., Lorenzo C., Bravender T. Effect of Nutritional Rehabilitation on Gastric Motility and Somatization in Adolescents with Anorexia // J Pediatr. 2013; 163 (3): 867–872 e1.
4. Балакирева Е. Е., Зверева Н. В., Якупова Л. П. Психологическая квалификация когнитивных нарушений при нервной анорексии у детей и подростков // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014, № 1, с. 30–34.
5. Балакирева Е. Е. Нервная анорексия у детей и подростков. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2004. 18 с.
6. Ротенберг В. С. Образ «Я» и поведение. Издательские решения, 2015. 228 с.
7. Коркина М. В., Цивилько М. А., Марилов В. В. Нервная анорексия. М.: Медицина, 1986. 176 с.
8. Крыгина Л. А., Зинченко И. А. О роли асинхроний соматоэндокринного созревания в генезе патологического пубертатного криза // Архив психіатрії. 1997. № 3–4. С. 37–40.

Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

Резюме. Представлены основные клинико-морфологические признаки эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей и взрослых. Как показывает практика, имеет место гиподиагностика эозинофильного эзофагита и других эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, приведен клинический случай у ребенка.

Ключевые слова: эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный гастрит, клинико-патологические признаки, дети, взрослые.

Abstract. Main clinical and morphological signs of eosinophilic gastrointestinal diseases in children and adults were presented. As the practice shows, hypodiagnoses of eosinophilic esophagitis and other eosinophilic gastrointestinal diseases takes place. A clinical case in a child was given.

Keywords: eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic gastritis, clinical and pathological signs, children, adults.

В современной классификации пищевой аллергии отдельно выделена группа эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, в частности, эозинофильный гастроэнтероколит и эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) (табл. 1) [1, 2]. Патогенез таких типов пищевой аллергии связывают со смешанными — IgE- и не-IgE-опосредованными — механизмами развития и инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника [1–4].

Как известно, для пищевой аллергии характерно любое сочетание симптомов со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательных путей. Среди полиморфизма клинических проявлений пищевой аллергии примерно в 80% случаев встречается поражение кожи, тогда как эозинофильные гастроинтестинальные заболевания — намного реже [1–5]. Кроме того, дополнительно имеет место сама гиподиагностика ЭоЭ и аллергического (эозинофильного) гастроэнтерита. Причин тому несколько. Так, если в 90-е годы ЭоЭ рассматривали как редкое заболевание (1–2 публикации в базе PubMed), то сегодня данную нозологию широко признают во всем мире у детей и взрослых [1–3]. Неоценимую роль в этом вопросе сыграла разработка четких клинико-диагностических критериев и основных подходов к лечению ЭоЭ [6]. В 2011 г. международная группа экспертов предложила следующее кон-

Таблица 1

Аллергические заболевания гастроинтестинального тракта по типу патогенеза		
IgE-зависимые	Смешанные (IgE- и не-IgE-зависимые) — эозинофильные гастроинтестинальные заболевания	Клеточно-опосредованные
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	ЭоЭ	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами
Оральный аллергический синдром	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами
	Эозинофильный гастроэнтерит	Проктоколит, индуцированный пищевыми протеинами
	Эозинофильный гастроэнтероколит	

цептуальное определение заболевания: «Эозинофильный эзофагит — хроническое, иммуноопосредованное заболевание, гистологически характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода и клинически проявляющееся эзофагальной дисфункцией (дисфагией)» [6]. Тем самым становится ясно, что самая главная причина гиподиагностики эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний — отсутствие комплексного подхода, поскольку для подтверждения клинического диагноза требуется участие патоморфолога и исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и желудка после эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Еще одну диагностическую сложность для практикующих врачей представляет своевременная правильная дифференциальная диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии с другой патологией ЖКТ. На эту проблему указывает наличие неоднозначных симптомов

и отсутствие типичной клинической картины: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея, примесь крови с калом и т. п., как известно, характерны для очень широкого круга заболеваний [1–6].

Однако в последнее время появились сообщения, которые позволят врачам (прежде всего педиатрам, гастроэнтерологам и даже неврологам) на основании анамнеза и классических данных биоптата ткани с высокой степенью вероятности заподозрить у ребенка эозинофильные гастроинтестинальные заболевания. Так, исследователи предлагают врачам учитывать 4 клинических особенности, которые в совокупности указывают на высокую вероятность ЭоЭ без необходимости назначения биопсии в дальнейшем: это дети младшего возраста, чаще мужского пола (60%), страдающие дисфагией (98%), атопией (69%) и пищевой аллергией (43%) по сравнению с контролем [7]. Четыре эндоскопических критерия ЭоЭ — кольца (78%), борозды (86%) и бляшки (47%) при

Таблица 2

Клинические симптомы ЭоЭ в зависимости от возраста пациента

Симптомы	Дети	Подростки и взрослые
Отказ от пищи	+++	—
Рвота/регргитация	++	+
Рефрактерные к терапии срыгивание/рвота	+++	+
Трудности глотания/затруднение глотания пищи	+	++
Боль в эпигастральной области	++	+
Дисфагия	+	+++
Задержка в прибавке массы тела	+++	—

Таблица 3

Заключительные вопросы, содержащиеся в опроснике симптомов дисфагии (Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ))

1. Сегодня утром после пробуждения Вы принимали твердую пищу?
Да
Нет
2. После пробуждения с утра при приеме пищи Вы почувствовали замедление прохождения пищи или что она застряла в горле/груди?
Да
Нет (опрос завершить)
3. Вы что-то предпринимали в течение дня (последние 24 ч) для облегчения прохождения пищи?
Нет, у меня было улучшение
Да, мне приходилось принимать жидкость, чтобы получить облегчение
Да, я должен был кашлять, чтобы получить облегчение
Да, меня тошнило, чтобы получить облегчение
Да, мне пришлось обратиться к врачу
Примечание: *DSQ заполняется ежедневно после 5 часов вечера.

отсутствию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в совокупности помогут также врачу самостоятельно отличить ЭоЭ от гастроэзофагеально рефлюксной болезни (ГЭРБ). Некоторые пациенты с ЭоЭ имеют нормальную эндоскопическую картину (4%) [6, 7].

Другое недавнее заключение известного ученого J. Spergel et al. также способствует улучшению понимания данной нозологии [8]. Так, при наблюдении в динамике детей с пищевой аллергией на молоко, яйца, пшеницу и сою (n = 425) в общей сложности у 17 из них в дальнейшем развился ЭоЭ. Продукт считался причиной ЭоЭ, если при его исключении из рациона симптомы заболевания улучшались, а повторное введение приводило к их возобновлению. По-прежнему наиболее распространенными триггерами ЭоЭ в данной подгруппе детей были молоко, яйца, пшеница, соя. Кроме того, 94% из них страдали различными аллергическими заболеваниями. Спустя 2–4 года у некоторых пациентов, которые переросли пищевую аллергию, может развиться ЭоЭ как реакция на те же самые

аллергенные продукты, подчеркивают авторы.

Для аллергологов важно знать, что примерно у 10–15% больных, которые получают специфическую иммунотерапию внутрь (сублингвально, в таблетках) по поводу пищевой аллергии или поллиноза, также может развиться эзофагит [8]. При сезонной аллергии на пыльцу у 20% больных клинические симптомы ухудшения аллергического ринита сопровождались обострением ЭоЭ [9].

Оценка аллергической реакции замедленного типа требует тщательного дифференцированного подхода и правильного проведенного обследования пациента.

Эозинофильный эзофагит**Эпидемиология**

ЭоЭ диагностируют в любом возрасте. Его распространенность изучена почти во всем мире, включая единичные публикации из стран Африки [6, 7]. В западных странах она оценивается ~4,4–9,5 случаев на 100 000 человек [7]. В российской литературе таких данных очень мало [10, 11].

Заболевание чаще встречается среди жителей города, по сравнению с сельской местностью; с более высокой распространенностью в холодных и засушливых зонах, чем в тропическом климате [11]. Среди больных с установленным диагнозом ЭоЭ преобладают лица мужского пола (76% взрослых и 66% детей) [6, 7]. Описаны семейные кластеры ЭоЭ, хотя точное расположение локусов не известно. Недавно появилось сообщение о высокой распространенности ЭоЭ среди детей, страдающих нарушениями соединительной ткани.

Клиника

По сути, ЭоЭ предоставляет клиницистам новые объяснения таких непонятных ранее гастроинтестинальных симптомов, как дисфагия, изжога, боль в груди, рвота и боль в животе у детей и взрослых. Безусловно, существуют определенные различия в клинических проявлениях ЭоЭ в зависимости от возраста (табл. 2) [12, 13]. Так, типичные гастроинтестинальные симптомы верхнего отдела ЖКТ появляются в основном в детстве или же после 30–40 лет. Доказана тесная связь между ЭоЭ и атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит). Большинство пациентов с ЭоЭ имели в детстве пищевую аллергию и нередко — положительные результаты кожных или серологических проб на пищевые продукты, хотя такая взаимосвязь у взрослых проявляется слабее [12].

Для новорожденных и детей первых 3 лет жизни (чаще — мужского пола и страдающих различными атопическими заболеваниями) характерно разнообразие неспецифических жалоб: частый отказ от еды, срыгивание, рвота, боль в животе.

Дети более старшего возраста указывают на «чувство инородного тела в горле»; зуд, першение в горле; они держат пищу во рту 15 мин до глотания; жуют пищу медленно, им нужно много воды, чтобы проглотить пищу. Нередко такие дети отказываются от пищи (выплывают еду; самостоятельно ограничивают прием пищи или очень разборчивы в еде; у них могут возникнуть страх удушья, проблемы с засыпанием) [13]. У таких детей отмечают также симптомы ГЭРБ с различной частотой: изжога и рефлюкс (5–82%), рвота (5–68%), боль в животе (8–100%).

У подростков и взрослых ЭоЭ представлен типичными ГЭРБ-подобными симптомами (рвота, тошнота, боль в животе, изжога и срыгивания) [6, 12, 13]. Частота дисфагии при приеме пищи твердой консистенции (29–100%) и чувство сдавления пищей (25–100%), боль в груди,

Таблица 4

Наиболее распространенные причины дисфагии

Причины дисфагии	Эффективность дилатации
Изменения доброкачественной этиологии:	
Пептические стриктуры	Да
Кольца Шацкого	
Эзофагеальная сеть	
Эозинофильный эзофагит	
Каустическая травма	
Стриктура анастомоза	
Радиационные повреждения	
Лекарственно-индуцированные стриктуры	
Постэндоскопическое лечение стриктуры	
Врожденные аномалии пищевода (трахеопищеводный свищ)	
Крикофарингеальные изменения	
Аденокарцинома пищевода	
Плоскоклеточная карцинома пищевода	
Псевдоахалазия	
Внешнее сдавление	Нет
Заболевания с нарушением моторики:	
Ахалазия	Да
Диффузный спазм пищевода	Нет
Гипоподвижность (заболевания соединительной ткани)	

как правило, увеличиваются с возрастом [1–4]. Такие пациенты довольно часто отмечают изменения в своих привычках жевать (появляется потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка) [1–5]. Боль за грудиной может возникнуть спонтанно или после употребления алкоголя, кислотосодержащих продуктов, а также сухой, грубой пищи и быстрой еды. Наконец, некоторые больные ЭоЭ жалуются на атипичные симптомы ГЭРБ (приступы бронхиальной астмы, охриплость голоса, кашель, риносинусит, нарушения сна (10–25%) [6].

Эпизоды вклинивания пищи в пищевод (когда содержимое пищевого комка, несмотря на предпринимаемые больным дополнительные усилия, остается в пищеводе), стриктуры пищевода, «узкий пищевод» являются основными осложнениями ЭоЭ [6, 7, 13]. Также ЭоЭ может быть выявлен при спонтанной перфорации (трансмуральные/интрамуральные или глубокие рваные раны при проведении эндоскопии). Такие осложнения встречаются крайне редко.

Осмотр врача и стандартные лабораторные анализы, как правило, не выявляют каких-либо выраженных нарушений, за исключением легкой эозинофилии периферической крови и повышения уровня общего IgE (у 50% и 70% больных ЭоЭ соответственно) [6, 7].

Независимо от возраста, каждому пациенту с ГЭРБ-подобными симптомами, плохо поддающимися фармакотерапии или хирургическим методам лечения, следует исключить ЭоЭ [6]. Рефрактерная к традиционной терапии изжога у детей и взрослых — еще одна причина недиагностированного ЭоЭ.

Таким образом, у подростков и взрослых преобладающими симптомами ЭоЭ являются дисфагия и чувство затруднения глотания.

Дисфагия — довольно тревожный симптом, когда он сопровождается рефлюкс, и обязательно требует во всех случаях проведения ЭГДС. Пациенты описывают дисфагию как ощущение затруднения глотания твердой и/или жидкой пищи, «торчащей в груди» (табл. 3) [6, 7, 14].

Как известно, глотание происходит в три этапа: во рту, глотке и пищеводе. Ротоглоточная дисфагия наблюдается при нервно-мышечных расстройствах (инсульт, паркинсонизм), а также сухости слизистой оболочки, вызванной воздействием препаратов или лучевой терапией. Кроме ЭоЭ, пищеводная дисфагия обычно связана с анатомическими дефектами пищевода (в том

числе, ГЭРБ) и расстройствами моторики (например, кардии). При структурных нарушениях пищевода (воспалительные и онкологические заболевания) дисфагия появляется после потребления пищи только твердой консистенции, тогда как у пациентов с нарушением моторики она отмечается на жидкую и твердую пищу (табл. 4) [15]. Все же у больных с дисфагией наиболее распространенной причиной является ЭоЭ.

Типичные клинические симптомы ЭоЭ — дисфагия, изжога и боль в груди очень схожи со многими другими заболеваниями (прежде всего, ГЭРБ). По рекомендации экспертов для подтверждения диагноза ЭоЭ таким больным следует назначить повторную морфологическую оценку биоптатов пищевода после 2-недельного курса лечения ингибиторами протонной помпы [6].

Эндоскопия при ЭоЭ

Верхняя эндоскопия является первым диагностическим шагом при исследовании всех пациентов с дисфагией. Однако патогномоничных эндоскопических признаков и специфичных только для ЭоЭ изменений слизистой оболочки пищевода не существует. Да и в определение самого заболевания типичные или какие-либо особенности эндоскопической картины не включены. При подозрении на ЭоЭ эксперты советуют всегда проводить биопсию, даже если слизистая оболочка

нормальная или же у больного обнаруживают другие потенциальные причины дисфагии (стеноз и т. п.) [6, 7, 15].

Среди наиболее присущих ЭоЭ эндоскопических признаков выделяют фиксированные концентрические кольца (трахеовидный пищевод, или «трахеализация»), подвижные концентрические кольца (кошачий пищевод, «кошачья борозда», или «фелинизация»), ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая типа «папиросной бумаги») и ее отек [6, 7, 15, 16]. Формирование колец связывают с отеком, воспалением и возможным фиброзом тканей. Хроническое воспаление способствует формированию рубцов и стриктур, которые приводят к постоянному стенозу пищевода [17]. По сути, нарушение глотания и наличие стриктур являются основными осложнениями ЭоЭ. В 90-е годы причиной доброкачественных стриктур пищевода до 80% случаев были язвенная болезнь и ГЭРБ, однако в последнее десятилетие их количество резко снизилось в связи с широким использованием ингибиторов протонной помпы.

Стриктуры пищевода в зависимости от диаметра и анатомических аномалий классифицируют как простые или сложные. Стриктуры обнаруживают также при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулах пищевода или трахеопищеводной фистуле [15–17].

Таблица 5

Классификация ЭоЭ в зависимости от эндоскопической оценки пищевода

Главные признаки	Степень
Отек (бледность слизистой оболочки)	0: отсутствует
Кровоснабжение	1: потеря четкости или отсутствие сосудистого рисунка
Фиксированные кольца (концентрические кольца, гофрированный пищевод, гофрированные кольца, кольчатый пищевод, трахеализация)	0: нет 1: мягкие тонкие продольные кольца 2: умеренно выраженные кольца, позволяющие прохождение стандартного диагностического эндоскопа у взрослых (наружный диаметр 8–9,5 мм) 3: резко выраженные кольца, препятствующие прохождению диагностического эндоскопа
Экссудат (белые пятна, бляшки)	0: нет 1: легкие поражения с участием < 10% площади пищевода
Борозды (вертикальные, продольные)	1: есть вертикальные 2: выраженные тяжелые поражения с вовлечением > 10% площади пищевода
Стриктура	0: отсутствует 1: есть (указать предполагаемый продольный диаметр)
Малые признаки	Степень
Ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая типа «папиросной бумаги» при прохождении диагностического эндоскопа, но не после дилатации пищевода)	0: отсутствует 1: есть
Узкий калибр пищевода (сужение продольного диаметра на большей части пищевода)	0: отсутствует 1: есть

«Узкий пищевод» отличается от стриктур значительной протяженностью сужения просвета, затрагивающей большую часть пищевода [17]. Риск развития стриктур пищевода связан с гиподиагностикой заболевания: в частности, у молодых пациентов период от появления первых симптомов до установления диагноза ЭоЭ в среднем составляет 10 лет [17]. Кроме того, за последние 20 лет именно ЭоЭ стал одной из ведущих причин сужения калибра пищевода (другие причины — длительное интубирование назогастральным зондом, радиационный эзофагит, каустические травмы, эзофагит Барретта, буллезные кожные болезни, врожденный стеноз пищевода, интрамуральный псевдотуберкулез пищевода и т. п.).

Другие патоморфологические признаки ЭоЭ: эозинофильные микроабсцессы (скопление > 4 эозинофилов в пределах эпителиального пласта), инфильтрация эозинофилов в поверхностных слоях эпителия; реже встречаются гиперплазия базального слоя эпителия, межклеточный отек, увеличение числа и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки, ее фиброз/склероз, увеличение числа тучных клеток, накопление Т- и В-лимфоцитов [6, 15–17]. Фибринозный экссудат (зернистость

слизистой поверхности, беловатые папулы различных размеров) формируется из-за воспаления эзофагеального эпителия и представляет собой эозинофильные абсцессы, которых ошибочно принимают за кандидоз пищевода. Эрозивные и язвенные поражения слизистой оболочки пищевода, а также инфильтрация нейтрофилами не характерны для ЭоЭ, если только такой пациент не страдает одновременно другими заболеваниями (ГЭРБ, инфекционный эзофагит и т. п.). В то же время при тяжелой форме болезни могут появиться язвенные поражения и рвота во время самой эндоскопической процедуры.

Согласно новой классификации, эндоскопическая картина при ЭоЭ включает 4 основные (кольца, борозды, экссудат, отек), а также дополнительные параметры (сужение калибра пищевода, подвижные кольца, стриктура и ранимость его слизистой оболочки) (табл. 5) [16]. Тем самым в течении ЭоЭ выделяют два варианта: протекающие с воспалением и фиброзными изменениями. Так, белый экссудат, отек и линейные борозды, а также нормальный диаметр пищевода представляют эндоскопические элементы острого воспаления. Характерной отличительной эндоскопической особенностью фиброзного воспаления при ЭоЭ

являются кольца, стриктуры и слизистая типа «папиросной бумаги». У большинства пациентов с ЭоЭ обнаруживают сочетание воспалительных и фиброзных изменений [6, 16, 17].

При изучении предикторов развития ЭоЭ на основании вышеперечисленных эндоскопических данных было установлено, что воспалительный фенотип более характерен для пациентов молодого возраста, реже сопровождается дисфагией, чувством сдавления пищей и дилатацией пищевода ($p < 0,001$) [18]. Напротив, вероятность развития фибростенотического фенотипа ЭоЭ достоверно увеличивалась за каждые 10 лет более чем вдвое. Такая ассоциация по всей вероятности указывает на естественное течение ЭоЭ: прогрессирование болезни от воспалительного до фибростенотического процессов. В то же время у 90% детей, страдающих ЭоЭ, обнаружен субэпителиальный фиброз, а биопсией глубоких тканей — эозинофильная инфильтрация lamina propria [18].

Однако даже такие эндоскопические признаки ЭоЭ, как кольца пищевода, стриктуры, линейные борозды и белый экссудат, не являются специфическими, поскольку они присущи и другим заболеваниям пищевода и часто вводят в заблуждение эндоскописта [6, 15].

Данные анамнеза и указание на дисфагию являются четким показанием для отбора проб биопсии даже в случае нормальной эндоскопии пищевода [1–4].

Основной гистологический диагностический критерий ЭоЭ — интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [6, 7]. Как правило, эозинофилы практически отсутствуют в ткани верхнего отдела ЖКТ. Значительно выраженную интраэпителиальную инфильтрацию эозинофилами выявляют примерно у 1/3 больных при визуальном не измененной слизистой оболочке пищевода [6]. У 32% обследованных детей эндоскопически определяли нормальный пищевод, несмотря на выраженную тканевую инфильтрацию эозинофилами (среднее количество эозинофилов в проксимальной и дистальной части пищевода составляло $23,3 \pm 10,5$ и $38,7 \pm 13,3$ соответственно) [6].

В то же время такой классический гистологический признак ЭоЭ, как эозинофилия пищевода, также не является патогномоничным только для данной нозологии.

Эозинофилия пищеводной ткани

Согласно рекомендациям, количество эозинофилов > 15 в поле зрения рассматривается как минимальный порог для диагностики ЭоЭ у детей и взрослых [6, 7]. У небольшой группы больных может быть обнаружено < 15 эозинофилов в поле зрения, однако другие признаки (микроабсцессы, эозинофилы, расположенные в поверхностных слоях пищевода, внеклеточные эозинофильные гранулы, гиперплазия базальных клеток, расширенное межклеточное пространство, фиброз и т. п.) указывают на эозинофильное воспаление [13–19].

При обнаружении эозинофилии в ткани пищевода необходимо исключить другие возможные причины (табл. 6) [7].

Необходимое число биоптатов

Очаговый характер воспаления, присущий ЭоЭ, затрудняет гистологическую часть диагностики заболевания. Это требует от эндоскописта выполнения правильного отбора проб для биопсии, а от патологоанатома — тщательного поиска морфологических изменений в биоптатах. Причем биопсию следует проводить независимо от эндоскопической картины (она может соответствовать норме).

Консенсусом рекомендовано исследование от 2 до 4 биопсий из проксимального и дистального отделов пищевода соответственно [6]. В исследовании N.Gonsalves et al. получение трех биоптатов с разных мест пищевода позволило правильно диагностировать ЭоЭ почти в 97% случаев [19]. По другим данным 100% диагностическую чувствительность у взрослых позволяет достичь исследование не менее 5 биоптатов: из дистальной части (5 см выше желудочно-пищеводного перехода); середины пищевода (10 см выше желудочно-пищеводного перехода) и проксимальной части (5 см ниже верхнего сфинктера пищевода) [15].

Однако морфологическая оценка и пяти биопсий может быть недостаточной, поскольку они составляют менее 0,03% от всей площади поверхности пищевода [20]. Кроме того, плотность инфильтрации ткани пищевода эозинофилами неоднородна, так как ЭоЭ — очаговое заболевание [6–13]. При изучении корреляции уровня эозинофилов с эндоскопическими данными J.Salek et al. установили, что наибольшее количество эозинофилов содержалось в биопсии, полученной из мест экссудатов и борозд; кольца без борозд или бляшек не характеризовались достоверным увеличением плотности эозинофилов [20].

Причины эзофагеальной эозинофилии

Таблица 6

Локализованные болезни пищевода	Другие гастроинтестинальные или системные заболевания
Эозинофильный эзофагит	Эозинофильный гастроэнтерит
Эозинофилия, положительно отвечающая на терапию ингибиторами протонной помпы	Болезнь Крона
ГЭРБ	Гиперэозинофильный синдром
Инфекция (кандидоз, герпес)	Коллагенозы
	Лекарственная гиперчувствительность

Различия и сходства между ЭоЭ и ГЭРБ

Таблица 7

ЭоЭ	ГЭРБ
Клинические:	
Дисфагия	Изжога/рвота/боль в эпигастрии
Эпизоды вклинения пищи у детей старшего возраста и взрослых	Редко — трудности глотания
Атопия и сенсибилизация к пищевым аллергенам	Может ассоциироваться с атопией и сенсибилизацией к пищевым аллергенам
Соотношение мужчин и женщин	
3:1	1:1
pH-мониторинг:	
Чаще нормальный	Подтверждает ГЭРБ
Эндоскопически:	
Множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды	Эзофагит (дистальный)
Стриктуры и сужение пищевода	Гиперемия, эрозии, язвы слизистой оболочки, пищевод Барретта
Гистологически:	
Воспаление в проксимальном и дистальном отделах	Воспаление в дистальных отделах
Гиперплазия эпителия	Незначительная гиперплазия эпителия
≥ 15 эозинофилов в биоптатах	Как правило, число эозинофилов мало (иногда увеличено в случаях наличия у больного атопии)

Новое руководство США включает также новый фенотип ЭоЭ: это пациенты, которые «имеют пищеводную эозинофилию и позитивно реагируют на лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) снижением количества эозинофилов в ткани пищевода» [7]. Такие больные, как правило, имеют типичные симптомы ЭоЭ, а при исключении ГЭРБ — положительный клинико-морфологический ответ на 8-недельный курс лечения ИПП в высоких дозах (20–40 мг, аналогично схеме лечения эрозивного эзофагита). Причем такой подход помогает также правильно идентифицировать пациентов, которые одновременно страдают ЭоЭ и ГЭРБ (мониторинг pH не всегда позволяет точно различить их) и выявить другие причины эзофагеальной эозинофилии [6, 7]. Патогенез нового фенотипа ЭоЭ связывают с нарушением эпителиального барьера и дальнейшей активацией иммунных механизмов. Показано, что омепразол влияет на активацию эозинофилов (в частности, экспрессию

эотаксина-3) [7]. В то же время ИПП снижают уровень эозинофилов пищевода в отсутствие рефлюкса, а клинико-эндоскопические и гистологические данные у пациентов, чувствительных и не отвечающих на терапию ИПП, могут быть даже схожи [21].

Поскольку симптомы ЭоЭ и ГЭРБ во многом совпадают, дифференциальная диагностика этих заболеваний представляет определенные трудности. Для этого наряду с характерными клиническими симптомами врач учитывает патоморфологические особенности (при ГЭРБ имеет место инфильтрация дистального отдела слизистой оболочки пищевода нейтрофилами, баллонная дистрофия эпителиоцитов, образование эрозий и язв на поверхности эпителия; эозинофилы расположены в средних слоях эпителия и не проникают, как при ЭоЭ, на поверхность слизистой оболочки, число эозинофилов составляет обычно не > 10 в поле зрения и т. п.) (табл. 7) [6, 7].

По аналогии с ЭоЭ, при ГЭРБ иногда тоже обнаруживают выраженную инфильтрацию эозинофилами ткани пищевода. В случае неэффективности лечения ИПП, таким пациентам следует исключить ЭоЭ. Им проводят повторное гистологическое исследование ткани пищевода уже после лечения ИПП. Наиболее сильно развитие ГЭРБ ассоциируют с таким фактором риска, как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии рекомендует в случае обнаружения эозинофилии в пищеводе исключить также эозинофильный гастроэнтерит, болезнь Крона и ахалазию. Для этого целесообразно осуществлять забор биоптатов из антрального отдела желудка и 12-перстной кишки (особенно у детей).

Другие методы, применяемые в диагностике ЭоЭ, вкратце приведены ниже.

При исследовании барием у некоторых больных ЭоЭ выявляют неровности в пищеводе, а также сужение его калибра. Использование эндоскопической ультрасонографии позволяет оценить утолщение слизистой и мышечной оболочек при ЭоЭ, однако клиническая значимость данного параметра не ясна. Эндоскопическая ультрасонография может также помочь исключить другие причины стриктуры при наличии стеноза. Манометрия пищевода позволяет выявить аномальную перистальтику, однако такие нарушения моторики пищевода практически не позволяют отличить ЭоЭ и ГЭРБ у взрослых пациентов. Технология планиметрии (EndoFLIP™) использует катетер с несколькими электродами сопротивления, с помощью которых оценивают растяжимость пищевода. Такой инструмент позволяет также довольно точно выявить сужение пищевода и локализованные стриктуры.

Эндоскопия показана всем больным, страдающим дисфагией, чтобы выявить ее причину и исключить злокачественные и предраковые изменения ткани, а также потребность в терапии, включая дилатацию. Чаще всего получение биоптатов слизистой оболочки в сочетании с дилатацией не представляет каких-либо дополнительных рисков для перфорации ткани [7].

У детей важно также провести биопсию желудка и двенадцатиперстной кишки. У взрослых при наличии каких-либо эндоскопических изменений или симптомов со стороны брюшной полости, желудка и кишечника необходимо исследовать биоптаты тканей из этих участков.

Эозинофильный гастрит

Эозинофильный гастрит определяют таким гистологическим критерием, как повышение уровня эозинофилов в желудке. Недавно Н. Ко et al. описали клинические, эндоскопические и гистопатологические особенности у 30 детей (средний возраст 7,5 лет), выделив так называемый гистологический эозинофильный гастрит — состояние, при котором в ткани желудка обнаруживают ≥ 70 эозинофилов в поле зрения ($\times 400$) [22]. Симптомы и эндоскопические особенности сильно различались между больными, однако в анамнезе у всех превалировало наличие атопии и пищевой аллергии. В общей сложности 22% больных имели окончательный диагноз «энтеропатия, связанная с потерей протеинов», 43% — диагноз «эозинофильный эзофагит», 21% — эозинофильный энтерит. Ответ на элиминационную диетотерапию был высоким (клинически — в 82%, гистологические улучшения отмечались в 78% случаев), что подразумевает аллергическую этиологию заболевания. Это исследование подчеркивает важность проведения морфологической оценки биопсии для диагностики заболевания, поскольку в отличие от ЭоЭ, эозинофильная инфильтрация редко ограничивается одним органом (только желудком или только тонким кишечником) — чаще всего одновременно поражаются желудок и тонкий кишечник (эозинофильный гастроэнтерит). Клиническая картина зависит от того, какой слой пищеварительной трубки инфильтрирован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, доминируют такие симптомы, как боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, на первый план выходят симптомы непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота). В том случае, если эозинофилы сконцентрированы в подслизистом слое, заболевание проявляется асцитом, а в асцитической жидкости обнаруживают большое количество эозинофилов. Исследование биопсийной ткани информативно только при поражении слизистой оболочки. Макроскопически обнаруживают эритему, эрозии, нодулярность или полиповидные разрастания в антральном отделе желудка и/или тонком кишечнике. При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы, количество которых превышает 20 клеток в поле зрения ($\times 400$). Поскольку патологические изменения

носят фокальный характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела пищеварительной трубки, включая как измененные, так и внешне нормальные участки ткани.

Эозинофильный гастроэнтерит

Эозинофильный гастроэнтерит сопровождается нарушением всасывания и потерей белков, а также железодефицитной анемией из-за кишечных кровотечений. Проникновение эозинофилов в подслизистые и мышечные слои может вызвать такое осложнение, как эозинофильный асцит. В 25–50% случаев болезни встречается пищевая аллергия [23].

Эозинофильный гастроэнтерит — редкое воспалительное заболевание. Кроме анемии, клинические проявления включают диспепсию и диарею. В биоптате желудка обнаруживают инфильтрацию ткани эозинофилами.

Выявление пищевых аллергенов, элиминационная диета и терапия кортикостероидами (главным образом в виде дозированных ингаляторов, используемых при бронхиальной астме) считаются эффективным подходом в лечении эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний [6, 7].

В российской литературе данной нозологии посвящены единичные публикации [5]. Особенно острой эта проблема является для педиатрии. Приводим краткое описание клинического случая недиагностированного эозинофильного гастроинтестинального заболевания у ребенка в возрасте 1 г 2 мес (ребенок обследован в декабре 2015 в одной из детских клинических больниц г. Москвы).

Ребенок от четвертой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, ОРВИ — в 5 месяцев, гестоз в конце беременности. Роды вторые срочные, со стимуляцией. Вес при рождении — 3810 г, рост — 53 см, Апгар 8/9 баллов. С рождения до 6 месяцев ребенок находился на естественном вскармливании, затем — на искусственном. Прикорм с 6 месяцев. Раннее развитие без особенностей. Из перенесенных заболеваний: левосторонняя пиелозектазия, ОРВИ 3 раза, фимоз, пупочная грыжа, плоскостопная деформация стоп. Привит по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Родители считают себя здоровыми.

До 6 месяцев прибавка в весе до 1 кг. Ел охотно, часто обильно срыгивал, «рвота фонтаном». При УЗИ в 1 месяц — перегиб желчного пузыря, левосторонняя пиелозектазия (лоханка 3,5 мм). Получал Нутрилон Антирефлюкс (биологически

активная добавка) в каждое кормление, Лактазу Бэби (биологически активная добавка), Фосфалюгель, Креон — без эффекта. С рождения стул со склонностью к запорам, 1 раз в 2–3 дня чаще после микролакса, непереваренный со слизью, беспокойство во время кормления, кишечные колики. В копрограмме незначительная стеаторея 1-го типа. В 3 месяца получал Мотилиум, Донат магния — без эффекта. На фоне приема Креона уменьшение метеоризма, стул более переваренный. Прикорм с 6 месяцев — каша овсяная безмолочная, гречка, рис, овощи: брокколи, цветная капуста, кабачок; фрукты: яблоко, груша — без реакции. С 7 месяцев творог, мясо курицы. Коровье молоко — с 8 месяцев — метеоризм, кефир — меньше метеоризма. С введением прикорма частота рвоты уменьшилась. В настоящее время срыгивает редко, 1 раз в месяц, отрыжка. Стул 1 раз в день непереваренный, оформленный. При поступлении: состояние удовлетворительное. вес — 13 кг, рост 81 см. Объективно у ребенка отмечаются костные изменения: выражена деформация голеней, позднее прорезывание зубов (в 1 год — 2 зуба). По внутренним органам — без выраженных отклонений. При исследовании биохимического анализа крови от 05.10.2015 г. выявлена гипопропротеинемия до 57,5 г/л (56–80), гиперфосфатемия до 1,70 ммоль/л (норма 0,65–1,32). Иммуноглобулины в сыворотке крови: IgG 3,5 (3,5–10,0), IgE 27,6 (0–60,0), IgM 0,6 (0,7–1,6), IgA 0,4 (0,4–1,4). Аллерген-специфические IgE: сенситизация к яичному белку, желтку, бета-лактоальбумину, альфа-лактоальбумину, казеину, коровьему молоку, пшеничной муке, овсяной муке не выявлена. Анализ крови на эозинофильный катионный протеин — 30,6 нг/мл (норма 0–24).

ФЭГДС: фиброскоп введен свободно. Слизистая пищевода бледно-розовая, гладкая. Кардия смыкается. 2-линия в пределах нормы. В желудке небольшое количество жидкого содержимого, светлого. Складки расположены продольно, воздухом расправляются. Слизистая оболочка розовая, гладкая. Перистальтика наблюдается. Привратник округлой формы при раскрытии. Слизистая луковицы 12-перстной кишки розовая, рыхлая. Слизистая постбульбарных отделов 12-перстной кишки розовая, рыхлая, с лимфангиэктазиями. Складки обычные. БДС не изменен. Заключение: умеренно выраженный дуоденит.

Результаты морфологического исследования верхнего отдела желудочно-

кишечного тракта. Серийные срезы слизистой оболочки 12-перстной кишки без мышечной пластинки. Срезы тангенциальные, в срезе до трех ворсин. Ворсины с фестончатыми краями, бокаловидные клетки расположены неравномерно. Плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой не повышена, значительное количество эозинофилов. Очаговое расширение лимфатических сосудов в собственной пластинке слизистой. Клетки Панета присутствуют в достаточном количестве. Заключение: признаков воспалительных изменений, а также целиакии в представленных препаратах не обнаружено.

УЗИ органов брюшной полости. Печень: увеличена, правая доля 90,5 мм, левая 60 мм, контуры ровные четкие, структура однородна, края острые, эхогенность повышена. Сосуды полнокровные, желчные протоки не изменены. Желчный пузырь обычной формы, стенки в норме, в полости однородная желчь. Поджелудочная железа: не увеличена, размеры: головка 10,3 мм × тело 7 мм × хвост 10,4 мм, контуры четкие, эхогенность повышена, структура однородная. Вирсунгов проток 1,5 мм.

Ребенок выписан с заключительным диагнозом: витамин D₃-дефицитный рахит, остаточные явления. Пищевая сенситизация, интестинальная форма, не IgE-опосредованная. Дуоденит. Реактивный панкреатит, интерстициальная форма. Селективная недостаточность IgA и IgM. Синдром мышечной дистонии. ■

Литература

1. Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 906–920.
2. Sampson H., Aceves S., Bock A. et al. Food allergy: A practice parameter update-2014 // *Ibid.* 2014; 134: 1016–1025.
3. Turnbull J., Adams H., Gorard D. The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 3–25.
4. Bird J., Lack G., Perry T. Clinical Management of Food Allergy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 1–11.
5. Sopo M., Iacono D., Monica G., Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14: 240–245.
6. Liacouras C., Furuta G., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 3–20.
7. Dellon E., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE) // *Am J*

Gastroenterol. 2013; 108: 679–692.

8. Spergel J. Patients With Previous Food Allergies at Risk for Esophagitis // *Medscape.* 2014, Mar 11.
9. Ram G., Lee J., Ott M. et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 224–228.
10. Ивашкин В. Т., Баранская Е. К., Кайбышева В. О., Иванова Е. В., Федоров Е. Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения // *РЖГГК.* 2012. Т. 22. № 1. С. 71–81.
11. Садигов И. С., Мачарадзе Д. Ш., Хомерики С. Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015, 114, с. 52–59.
12. Miehke S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29: 739–748.
13. Straumann A., Aceves S., Blanchard C. et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences // *Allergy.* 2012; 67: 477–490.
14. Fashner J., Gifu A. Common gastrointestinal symptoms: dysphagia // *FP Essent.* 2013; 413: 11–15.
15. Dellon E. Diagnostics of eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, and histologic pitfalls // *Dig Dis.* 2014; 32: 48–53.
16. Hirano I., Moy N., Heckman M. G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic esophagitis: validation of a novel classification and grading system // *Gut.* 2013; 62: 489–495.
17. Dellon E., Kim H., Sperry S. et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease // *Gastrointest Endosc.* 2014; 79: 577–785.
18. Aceves S., Newbury R., Dohil R. et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 206–212.
19. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q. et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis // *Gastrointest Endosc.* 2006; 64: 313–319.
20. Salek J., Clayton F., Vinson L. et al. Endoscopic Appearance and Location Dictate Diagnostic Yield of Biopsies in Eosinophilic Oesophagitis // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 1288–1295.
21. Moawad F., Schoepfer A., Safroneeva E. et al. Eosinophilic Oesophagitis and Proton Pump Inhibitor-Responsive Oesophageal Eosinophilia Have Similar Clinical, Endoscopic and Histological Findings // *Ibid.* 2014; 39: 603–608.
22. Ko H., Morotti R., Yershov O. et al. Eosinophilic Gastritis in Children. Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy // *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1277–1285.
23. Ekunno N., Munsayac K., Pelletier A., Wilkins T. Eosinophilic Gastroenteritis Presenting with Severe Anemia and Near Syncope // *Am Board Fam Med.* 2012; 25: 913–918.

Общие представления о панкреатитах у детей

Р. А. Файзуллина*, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Бельмер**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

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

Резюме. Приведены классификация и диагностические критерии острого панкреатита у детей. Даны определение, классификация и клинические проявления хронического панкреатита, диагностические критерии хронического панкреатита у детей.

Ключевые слова: дети, острый панкреатит, хронический панкреатит, диагностика.

Abstract. Classification and diagnostic criteria for acute pancreatitis in children were given. Classification and clinical representations of chronic pancreatitis were determined, as well as diagnostic criteria for chronic pancreatitis in children.

Keywords: children, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, diagnostics.

Поиск классификации хронического панкреатита, полностью удовлетворяющей клинические потребности гастроэнтерологов, является одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии. В последние годы стало очевидным, что клинические классификации не могут основываться только на типе и степени патологических изменений. Они должны учитывать этиологию, особенности клинического течения заболевания (наличие боли, осложнений) и результаты функциональных, диагностических и визуализирующих тестов.

Во взрослой практике среди предложенных в последнее время классификаций известна этиологическая классификация TIGAR-O [1]. Однако она базируется лишь на основных факторах риска развития хронического панкреатита, практически не учитывая особенности его клинического течения. В 2007 г. A. Schneider с соавт. [2] предложили классификацию M-ANNHEIM, но, к сожалению, по мнению большинства экспертов, она слишком детальная и поэтому неудобная в клинической практике.

Вопросы классификации панкреатитов у детей являются предметом постоянных серьезных дискуссий на протяжении последних десятилетий, что объясняется отчасти недостаточно эффективными методами исследования данного органа у детей, особен-

Таблица 1
Классификация острого панкреатита (Ж. П. Гудзенко, 1978 г., в модификации 2013 г.)

Признак	Прежний вариант классификации острого панкреатита	Предложения новой редакции классификации острого панкреатита (XX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2013)
По характеру морфологических изменений ПЖ	Интерстициальный Отечный Катаральный Геморрагический Некротический Гнойный	Интерстициальный Отечный Катаральный Геморрагический Некротический Гнойный
По течению	Острый Подострый Рецидивирующий	Острый Подострый
Посиндромная характеристика	Панкреатопеченочный Церебральный Кардиальный Другие синдромы	
По тяжести	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	Среднетяжелая Тяжелая
По периоду	Приступный Репаративный	Приступный Репаративный
Осложнения	Со стороны железы: киста, абсцесс, сахарный диабет Со стороны других органов: желудочно-кишечное кровотечение, энцефалопатия	Со стороны железы: киста, абсцесс, сахарный диабет Со стороны других органов: желудочно-кишечное кровотечение, энцефалопатия

но применяющимися в повседневной практике.

В частности, Б. Я. Резник и Н. И. Коваль (1973) за основу взяли анатомо-физиологические признаки [3]. Ж. П. Гудзенко (1978) выделяла острый и хронический панкреатит [4]. В последующие годы этот принцип деления панкреатитов по клиническому течению на острые и хронические так и остался. Кроме того, А. В. Мазурин (1984) отмечал, что целесообразно выделять функциональные нарушения поджелудочной желе-

зы (ПЖ), довольно часто регистрируемые у детей [5].

Острый панкреатит

Острый панкреатит (ОП) — системное заболевание, характеризующееся острым воспалением ПЖ. Острый панкреатит у детей встречается относительно редко. По данным литературы частота острого панкреатита в структуре заболеваний органов пищеварения у детей составляет 5–10%. Возможно развитие ОП у детей-токсикоманов, при отравлениях, септических состо-

¹ Контактная информация:
belmersv@mail.ru

яниях. Чаще всего острый панкреатит встречается у детей от 11 до 15 лет, но может наблюдаться и у детей раннего возраста и даже у грудных детей [6].

В широко используемой до недавнего времени классификации панкреатитов, предложенной Ж.П.Гудзенко в 1978 г. [4] на 25-м Всесоюзном съезде хирургов (табл. 1), подлежит обсуждению оценка степени тяжести ОП, в частности, «легкая форма острого панкреатита» и «рецидивирующее течение острого панкреатита». Данные формулировки не соответствуют современным представлениям о клинико-морфологических особенностях изменений в ПЖ. «Рецидивирующее течение острого панкреатита», видимо, необходимо рассматривать как обострение хронического панкреатита, а легкое течение ОП в практике не встречается. Вызывает вопрос о необходимости выделения «посиндромной характеристики». Модификация данной классификации была принята в 2013 г. на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ.

Диагностические критерии острого панкреатита

В клинической картине в зависимости от тяжести состояния отмечаются болевой синдром различной интенсивности — от умеренных болей в животе до резких, схваткообразных, заставляющих принимать больных вынужденное положение с длительностью от нескольких минут до нескольких суток и локализирующихся в эпигастрии, околопупочной области, иногда в левом подреберье. Нередко могут быть опоясывающие боли в животе с иррадиацией в спину, лопатку.

У большинства детей отмечается диспепсический синдром в виде рвоты различной продолжительности, не приносящей облегчения, тошноты. В тяжелых случаях выражена интоксикация, вплоть до сопорозного состояния.

Отмечается воспалительная реакция в виде повышения температуры, лейкоцитоза, изменения белковых фракций. Критерием нарушения проницаемости клеточных мембран и их деструкции служит синдром уклонения ферментов, проявляющийся повышением уровня амилазы крови и диастазы мочи. При ультразвуковом исследовании отмечается снижение эхоплотности ПЖ, ее увеличение; при деструктивных процессах — очаги деструкции. При тяжелых формах в процесс могут вовлекать-

ся другие органы по типу реактивных изменений.

Хронический панкреатит

Существует несколько определенных хронического панкреатита (ХП). Во-первых, ХП — хроническое воспаление ПЖ, сопровождающееся выраженными морфологическими и функциональными нарушениями этого органа, характеризуется периодически наступающими обострениями с ремиссиями различной длительности [5].

Хронический панкреатит — полиэтиологическое заболевание с фазово-прогрессирующим течением, очаговыми или диффузно-дегенеративными, деструктивными изменениями ацинарной ткани, экзокринной и эндокринной функции ПЖ [7].

В 2002 г. данное определение было дополнено и подразумевает «воспалительный процесс в поджелудочной железе с фазово-прогрессирующим течением, очаговыми или диффузными деструктивными и дегенеративными изменениями ацинарной ткани, протоковой системы, с развитием функциональной недостаточности различной степени выраженности с последующим снижением внешне- и внутрисекреторной функций» [8].

Хронический панкреатит — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующими структурными изменениями ПЖ с развитием ее экзо- и эндокринной недостаточности [9].

Хронический панкреатит — воспалительно-дегенеративное заболевание ПЖ, длящееся более 6 месяцев и характеризующееся развитием фиброза паренхимы и функциональной недостаточностью [10].

Морфологические изменения ткани ПЖ носят стойкий характер, сохраняются и прогрессируют даже после прекращения воздействия этиологических факторов и приводят к экзокринной и эндокринной недостаточности. Морфологическим субстратом хронического панкреатита являются отек, воспаление и очаговые некрозы ПЖ, нарушающие отток панкреатического сока, способствующие внутрипротоковой гипертензии, прогрессированию некроза ацинарной ткани с последующей атрофией ацинусов, интралобулярным и перилобулярным фиброзом органа. В начальной стадии патологический процесс может носить ограниченный характер и локализоваться в каком-либо

одном отделе ПЖ, по мере развития заболевания диффузно поражается вся железа [11].

Патогенетические факторы возникновения острого и хронического панкреатита у детей едины и обусловлены местными адаптационными способностями железы и организма в целом, а именно балансом регуляторных механизмов (интестинальных гормонов, кининов и их ингибиторов, антипротеазной активностью крови, про- и противовоспалительными интерлейкинами). Ключевой момент в патогенезе панкреатита играет ишемия железы [12].

Как было показано Г.В.Римарчук (1985), у детей существуют определенные особенности формирования панкреатической недостаточности: в первую очередь, страдает ацинарная ткань и изменяется белковый (ферментный) состав панкреатического сока, а затем в процесс вовлекаются протоковый эпителий с уменьшением бикарбонатной щелочности и объема выделяемого сока [13].

В 1978 г. Ж.П.Гудзенко [4] предложила классификацию хронического панкреатита у детей. Она построена по традиционному принципу классификации хронических заболеваний и основывается на форме поражения, фазе заболевания, тяжести состояния и основных осложнениях (табл. 2).

В данной классификации не учитываются этиологические и патогенетические факторы, особенности панкреатической секреции или характер функциональных нарушений ПЖ, характер морфологических изменений в органе.

Классификация хронического панкреатита, которая предложена Г.В.Римарчук в 1998 г., предусматривает выделение этиологии панкреатита, течения заболевания с оценкой функционального состояния ПЖ. Благодаря современным диагностическим возможностям, в представленной классификации внесены морфологические варианты поражения ПЖ (табл. 3).

В отличие от взрослых, у детей первичный хронический панкреатит встречается значительно реже, но именно эта форма протекает наиболее тяжело и имеет выраженную клиническую симптоматику.

Г.В.Римарчук и Л.А.Щеплягина в 2002 г. [8] отмечали, что у детей хронический панкреатит чаще вторичен и развивается на фоне заболеваний органов пищеварения, прежде всего,

Таблица 2

Классификация хронического панкреатита (Ж. П. Гудзенко, 1978 г.) [4]

По форме	Рецидивирующий (с редкими или частыми рецидивами) Болевой (с постоянным болевым синдромом) Латентный
Фаза	Начальная Развернутых клинических проявлений Заключительная
По тяжести	Легкая Среднетяжелая Тяжелая
Осложнения	Со стороны железы: киста, абсцесс, кальцификация Со стороны других органов: желудочно-кишечное кровотечение, синдром подпеченочной желтухи и другие

Таблица 3

Классификация хронического панкреатита (Г. В. Римарчук, 1998 г., с дополнениями 2013 г.)

Разделы	Классификация Г. В. Римарчук, 1998	Новая редакция классификации хронического панкреатита (XX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2013)
По происхождению (или этиология)	Первичный Вторичный	Первичный Вторичный (уточнение этиологии)
Клинический вариант (или течение заболевания)	Рецидивирующий Болевой Латентный	Рецидивирующий Латентный
По тяжести заболевания	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	Легкая Среднетяжелая Тяжелая
Период заболевания	Обострение Стихание обострения Ремиссия	Обострение Стихание обострения Ремиссия
По функциональному состоянию ПЖ: а) внешнесекреторная функция	Гипосекреторный Гиперсекреторный Обтурационный Нормальный тип панкреатической секреции	Панкреатическая недостаточность оценивается непрямыми методами (копрограмма) и при наличии такой возможности по уровню эластазы-1 в стуле*
б) внутрисекреторная функция	Гиперфункция Гипофункция инсулярного аппарата	Гиперфункция Гипофункция инсулярного аппарата
Морфологический вариант	Отечный Паренхиматозный Кистозный	Отечный Паренхиматозный Кистозный
Осложнения	Кисты, кальцификаты, сахарный диабет, плеврит, свищи, кровотечения, тромбозы селезеночной вены и прочие	Кисты, кальцификаты, сахарный диабет, плеврит, свищи, кровотечения, тромбозы селезеночной вены и прочие

Примечание: * Методология оценки описана в разделе, посвященном экзокринной панкреатической недостаточности.

двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желчевыводящих путей.

Если во взрослой практике ХП имеет алкогольный генез (в 70–80%) или следствие желчнокаменной болезни (в 20–30%), то причины ХП у детей достаточно разнообразны.

Алиментарный фактор у детей, как правило, не играет такой значительной роли, как у взрослых, тем не менее его следует иметь в виду при анализе причин развития панкреатита. Чаще ХП является исходом ОП, развивается после острых инфекционных болезней (эпидемического паротита, других острых вирусных инфекций) и, особенно, травм живота. Редко причинами его могут быть муковисцидоз, гиперлипидемия, дефицит α 1-антитрипсина, желчнокаменная

болезнь, аномалии сфинктера Одди и устья протока ПЖ, нарушение взаиморасположения общего желчного и панкреатического протоков. К числу факторов риска хронического панкреатита у детей относят лекарственные (тетрациклинами, стероидными гормонами и др.) поражения ПЖ, глистную инвазию.

Клинические проявления панкреатитов

Многообразие клинических проявлений панкреатитов у детей, нередко стертая клиническая картина затрудняют диагностику. Важное значение, помимо анализа жалоб, имеет тщательное физикальное обследование. Болевой синдром проявляется резко возникающими болями в верхней

половине живота, чаще слева выше пупка или без четкой локализации, нередко опоясывающего характера; пальпация живота затруднена, болезненна, отмечается активное напряжение мышц верхней половины живота; при поражении головки ПЖ болезненность в правом подреберье в зоне Шоффара, а также на границе верхней и средней трети линии, соединяющей пупок с серединой правой реберной дуги (точка Дежардена); при поражении хвостовой части — в левом подреберье на границе верхней и средней трети линии, соединяющей пупок с серединой левой реберной дуги (точка Мейо—Робсона); в отдельных случаях и по мере стихания остроты процесса возможна пальпация ПЖ в виде валика соот-

ответственно ее проекции на переднюю брюшную стенку.

При пальпации живота можно выявить многочисленные панкреатические симптомы, позволяющие заподозрить поражение ПЖ. Наиболее значимыми из них являются следующие:

- симптом Керте — локальное мышечное напряжение над пупком в области левой и правой прямых мышц соответственно проекции ПЖ на переднюю брюшную стенку;
- симптом Кача — резкая болезненность у наружного края левой прямой мышцы живота на уровне 4–7 см выше пупка;
- симптом Менделя — болезненность в верхнем квадранте живота, выявляемая при перкуссии кончиками пальцев (признак раздражения брюшины);
- симптом Куллена — желтовато-цианотичная окраска кожи в области пупка;
- симптом Хальстеда — цианоз отдельных участков передней брюшной стенки живота;
- симптом Грюнвальда — экхимозы и петехии вокруг пупка, на ягодицах.
- симптом Мейо–Робсона — болезненность (и припухлость) при пальпации в левом реберно-позвоночном углу;
- симптом Воскресенского — болезненность, выявляемая при нанесении ударов на уровне XII грудного и II поясничного позвонков (область прилегания ПЖ к позвоночному столбу);
- симптом Бергмана–Калька — гиперестезия кожи в области слева от пупка до левого реберно-позвоночного угла;
- френникус-симптом положительный слева;
- симптом Грота — сглаженность округлости живота в верхнем левом квадранте за счет атрофии подкожно-жировой клетчатки.

Диагностические критерии

В качестве диагностических критериев ХП целесообразно использовать критерии, предложенные Е. А. Корниенко и соавт., 2006 [14]. О них будет сказано в разделе, посвященном ХП.

В оценке состояния ПЖ важное значение имеет определение ферментного спектра в крови и моче. В норме панкреатические ферменты, наряду с поступлением их в ДПК, в небольшом количестве инкретируются в кровь и выводятся с мочой. Превышение кон-

Состояния, сопровождающиеся повышением уровня «панкреатических ферментов» в сыворотке крови	
Амилаза	Липаза
Панкреатит	
Применение опиатов	
Карцинома ПЖ	
Перфорация кишечника, кишечная непроходимость	
Инфаркт стенки кишечника	
Ретроградная панкреатография	
Инвагинация тонкой кишки	
Паротит	
Холецистит	
Цирроз печени	
Гепатит	
Эктопическая беременность	
Хроническая почечная недостаточность	
Разрыв аневризмы аорты	

центрации ферментов в крови и моче признается одним из важных симптомов панкреатита.

Обычно однократное определение активности ферментов не всегда характеризует остроту процесса, так как в период обострения активность ферментов может быть нормальной или повыситься в 1,5–2 раза. Частота обнаружения ферментемии зависит от периода заболевания, а поскольку не все больные поступают сразу в стационар на фоне выраженного обострения, то повышение активности ферментов обнаруживается не у всех. Нормальные показатели активности ферментов в крови и моче не исключают наличие ХП. Поэтому ценным является «провокационный» тест, при котором исследуют уровень сывороточных ферментов в базальных условиях и после стимуляции панкреатической секреции. Гиперферментемия («феномен уклонения» ферментов) после введения раздражителей свидетельствует о наличии патологического процесса в ацинарной ткани или препятствии оттока панкреатического сока [6, 8]. Тест на уклонение ферментов не рекомендуется проводить при исходной высокой ферментемии, чтобы не спровоцировать ухудшение состояния больного.

Наибольшее значение имеют следующие феномены:

- при остром панкреатите повышение уровня амилазы в крови и моче в 5–10 раз, причем особенно это касается изоферментов амилазы в крови;
- определение в крови изоферментов амилазы;

- уровни амилазы и липазы в крови при обострении хронического панкреатита могут быть нормальными или кратковременно повышенными в 1–2 раза от нескольких часов до нескольких дней;
- «гиперамилаземия» после провокации прозеринном, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении ПЖ;
- повышение эластазы-1 в плазме крови, ее повышение отражает тяжесть воспаления при панкреатите;
- повышение уровня трипсина в сыворотке крови, снижение его ингибитора и уменьшение отношения ингибитор трипсина/трипсин свидетельствуют об обострении панкреатита или о высоком риске обострения ХП, находящегося в клинической ремиссии;
- при прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень иммунореактивного трипсина, а соотношение трипсин/инсулин указывает на фазу болезни.

В то же время гиперферментемия может наблюдаться и при ряде состояний, напрямую не связанных с болезнями ПЖ (табл. 4).

Диагностике ХП в стадии ремиссии, в сомнительных случаях, а также для верификации хронического латентного панкреатита, о котором речь пойдет ниже, может оказаться полезным постпрандиальный УЗИ-тест. Суть его заключается в изменении размеров и акустической плотности ПЖ после пищевой нагрузки, содержащей 20 г

жира (100 г 20% сметаны или 20 г сливочного масла или 2 желтка, которые являются естественными стимуляторами панкреатической секреции). УЗИ проводят натощак и повторяют через 1,5–2 часа после пищевой нагрузки с измерением размеров головки, тела и хвоста железы, оценкой характера изменений паренхимы и висцерогастрального протока после стимуляции.

Увеличение размеров железы на 15–40% по сравнению с исследованием натощак позволяет констатировать адекватную сосудистую реакцию (нормальную «рабочую» гиперемия) на нагрузку. Отсутствие увеличения и особенно уменьшение размеров после нагрузки свидетельствует о хроническом панкреатите. Сомнительная реакция (постпрандиальное увеличение на 5–10%) типична для детей с реактивными изменениями железы. Необходимо отметить, что при обострении (отеке, остром воспалении, рвоте) и выраженном болевом синдроме, постпрандиального увеличения не происходит. Данный метод информативен только в период стихания обострения и ремиссии. Изучение этих показателей в динамике позволит оценить эффективность терапии [12, 15].

В представленной выше классификации особое внимание привлекает понятие хронического латентного панкреатита, т. е. хронического панкреатита, при котором не было зафиксировано обострений, однако есть ультрасонографические признаки заболевания. Определение четких диагностических критериев данной формы имеет ключевое значение, т. к., с одной стороны, позволяет выявить хронический панкреатит при отсутствии очевидных симптомов, а с другой стороны, оценить реальную эпидемиологию заболевания. Ведь именно за счет «хронического панкреатита», диагностированного исключительно по результатам проведенного ультразвукового исследования, значительно возрастает частота панкреатита среди детского населения в эпидемиологических сводках. Это обстоятельство послужило поводом и для полного отрицания некоторыми специалистами понятия «латентный панкреатит». Тем не менее, современные методы обследования позволяют говорить о его реальности. Хронический латентный панкреатит обладает морфологическими чертами, характерными для хронического панкреатита, но разрушение ткани ПЖ происходит

постепенно и не приводит к клинически явным обострениям.

Для рецидивирующего течения хронического панкреатита характерно чередование обострений и периодов ремиссии.

Для латентного течения характерно отсутствие документированных обострений, но выявляются иные признаки хронического панкреатита (изменения при проведении визуализирующих методов исследования, экзокринная панкреатическая недостаточность).

Таким образом, становится понятным, что для классификации поражений ПЖ у детей (острого, хронического панкреатита, функциональных нарушений ПЖ) необходим учет этиологического фактора с указанием клинических критериев (период заболевания, течение и тяжесть заболевания), наличие отчетливо выраженных осложнений заболевания в совокупности с теми патологическими (морфологическими и функциональными) изменениями, выявляемыми визуализирующими методами или с помощью функциональных панкреатических тестов. Эндоскопические методы широкого распространения в диагностике панкреатитов у детей не нашли. Тем не менее, с их помощью можно обнаружить отек и увеличение размеров Фатерова сосочка, «сухую» ДПК, перипапиллярные эрозии афтозного типа или симптом «манной крупы» как признак лимфостаза. Расширяющиеся возможности визуализации (УЗИ, постпрандиальное УЗИ, КТ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) позволяют выявлять изменения в ПЖ на ранних стадиях, оценивать динамику патологического процесса в течение заболевания. ■

Литература

1. Etamad B., Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments // *Gastroenterology*. 2001; 3: 682–707.
2. Schneider A., Lohr J., Singer M. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // *J Gastroenterol*. 2007; 42: 101–119.
3. Резник Б. Я., Коваль Н. И. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей В кн.: Хирургия поджелудочной железы у детей. Под ред. Г. А. Баирова. Л.: Медицина, 1978. 616 с.
4. Гудзенко Ж. П. Панкреатит у детей.

М.: Медицина. 1980. 240 с.

5. Болезни органов пищеварения у детей: Руководство для врачей / Под ред. А. В. Мазурина. М.: Медицина, 1984. 655 с.
6. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Малова Н. Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения (руководство для врачей). М., 2004. 80 с.
7. Римарчук Г. В. Современные аспекты диагностики хронического панкреатита у детей // *Российский педиатрический журнал*. 1998. № 1. С. 43–49.
8. Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А. Заболевания поджелудочной железы. Детская гастроэнтерология (избранные главы) // Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. М., 2002. 390–423.
9. Корниенко Е. А., Ягупова А. А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей // *Русский медицинский журнал*. 2010. Т. 18, № 19. С. 179–181.
10. Римарчук Г. В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей // *Гастроэнтеролог*. 2008; 2: 34–42.
11. Белоусов Ю. В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопа- тия? // *Здоров, я України*. 2004. № 96.
12. Полякова С. И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 22 с.
13. Римарчук Г. В. Хронический панкреатит у детей. Дисс. ... док. мед. наук. Н. Новгород, 1985.
14. Корниенко Е. А., Заичкина А. А., Фадиной С. А. Трудности диагностики хронического панкреатита у детей // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14, № 6. С. 483–487.
15. Рылова Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей // *Практическая медицина*. 2010. 03, 10.
16. Бюгер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. Новосибирск. 1982. 240 с.
17. Каменева О. П. Клиническая и функциональная оценка состояния поджелудочной железы у детей при заболеваниях пищеварительного тракта // Автореф. канд. дисс. М., 1986. 24 с.
18. Файзуллина Р. А. Состояние поджелудочной железы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Автореф. канд. дисс. М., 1991. 22 с.
19. Гасилина Т. В., Бельмер С. В. Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность // *Лечащий Врач*. 2010. № 6. С. 6–10.
20. Полежаев Л. А., Пыков М. И., Османов И. М. Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. № 3. С. 74–80.

Таблица

Классификация хронического панкреатита (Г. В. Римарчук, 1998 г., с дополнениями 2013 г.)*

Разделы	Классификация Г. В. Римарчук, 1998	Новая редакция классификации хронического панкреатита (XX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2013)
По происхождению (или этиология)	Первичный Вторичный	Первичный Вторичный (уточнение этиологии)
Клинический вариант (или течение заболевания)	Рецидивирующий Болевой Латентный	Рецидивирующий Латентный
По тяжести заболевания	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	Легкая Среднетяжелая Тяжелая
Период заболевания	Обострение Стихание обострения Ремиссия	Обострение Стихание обострения Ремиссия
По функциональному состоянию ПЖ: а) внешнесекреторная функция	Гипосекреторный Гиперсекреторный Обтурационный Нормальный тип панкреатической секреции	Панкреатическая недостаточность оценивается непрямыми методами (копрограмма) и при наличии такой возможности по уровню эластазы-1 в стуле*
б) внутрисекреторная функция	Гиперфункция Гипофункция инсулярного аппарата	Гиперфункция Гипофункция инсулярного аппарата
Морфологический вариант	Отечный Паренхиматозный Кистозный	Отечный Паренхиматозный Кистозный
Осложнения	Кисты, кальцификаты, сахарный диабет, плеврит, свищи, кровотечения, тромбофлебит селезеночной вены и прочие	Кисты, кальцификаты, сахарный диабет, плеврит, свищи, кровотечения, тромбофлебит селезеночной вены и прочие

*Примечание. * Методология оценки описана в разделе, посвященном экзокринной панкреатической недостаточности.*

Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер. Общие представления о панкреатитах у детей // Лечащий Врач. 2016. № 1.

Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

А. Ю. Цуканов, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук

О. В. Дрокина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье представлены современные взгляды на тактику ведения пациентов с патологией почек на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ): рассмотрены трудности диагностики и пути оптимизации лечебных мероприятий, включая нефропротекцию и хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, патология почек, внутривисцеральная гемодинамика, нефропротекция.

Abstract. The article represents the modern views on conducting patients with kidney diseases against the background of connective tissue dysplasia. Difficulties in the diagnostics, optimization of therapeutic measures, including nephroprotection and surgical intervention were considered.

Keywords: connective tissue dysplasia, kidney diseases, renal hemodynamics, nephroprotection.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств.

Упоминания о возникновении почечной патологии при заболеваниях, связанных с ДСТ, относятся к началу XX века (А.А. Богомолец, 1928). Поскольку дифференцировка многих структур организма происходит в одни и те же сроки фетального развития, частота сочетания диспластических изменений в позвоночнике, клапанах сердца, сосудах, коже и почках очень высока. По данным Т.Н. Инзель и соавт., частота поражения верхних мочевых путей при

наследственных нарушениях соединительной ткани сопоставима с распространенностью аномалий сердца [1].

Принято считать, что к висцеральным проявлениям ДСТ со стороны верхних мочевых путей относятся нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, атония чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) — уменьшение объема почки с увеличением объема почечного синуса и почечной лоханки [2–6].

Между тем нередко ДСТ проявляется на фоне пороков и аномалий развития внутренних органов и в частности почек. По данным ряда авторов, у пациентов с ДСТ были выявлены аномалии структуры почек (поликистоз, простые (солитарные) кисты); аномалии количества (аплазия, неполное удвоение почек), величины (гипоплазия почек), положения (дистопия) и взаимоотношения почек (подковообразная почка); аномалии чашечно-лоханочной системы (полное и неполное удвоение ЧЛС); гидронефроз и их сочетания [5–12]. Аномалии развития — чрезвычайно важный диагностический признак, требующий специальной диагностики и нередко последу-

ющего хирургического вмешательства, способствующий, помимо прочего, развитию рецидивирующей уроинфекции (J. Spranger, K. Benirschke, J. G. Hall et al., 1982; K. A. Leppig, M. M. Werler et al., 1987). Между тем попытки расценить порочное развитие органов или аномалии развития как признаки ДСТ дезориентируют исследователей и практических врачей.

Фенотипические проявления ДСТ условно можно разделить на группы в зависимости от органов и систем, вовлеченных в диспластический процесс (табл.).

Важно помнить, что любой из перечисленных признаков может быть как изолированным дефектом развития соединительной ткани, который диагностирован на сегодняшний день (*locus minoris resistencia*), так и выступать проявлением системной патологии, учитывая прогрессирующее течение диспластических процессов до 35-летнего возраста [3, 4, 14]. Системная патология может влиять на функцию органа, вызывая или усиливая патологический процесс в нем. Так, преобладание гипокинетического типа кровообращения, наличие вегетативной

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

Таблица

Основные группы фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани [4]

1. Костно-суставные изменения Долихостеномелия: отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему < 0,86, размах рук/рост $\geq$ 1,05, отношение длина стопы/рост > 15%, отношение длина кисти/рост > 11% Арахнодактилия (паучьи пальцы) Симптомы запястья и большого пальца Килевидная деформация грудной клетки Воронкообразная деформация грудной клетки Сколиотическая деформация позвоночника Кифоз Кифосколиоз Прямая спина Протрузия вертлужной впадины любой степени Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее «Арковидное» небо Деформации черепа (долихоцефалия, экзофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) Нарушение роста и скученность зубов Ломкость костей Гипермобильность суставов Медиальное смещение медиальной лодыжки Плоскостопие Спондилолистез Спондилез Подвывихи и вывихи, повторяющиеся в одном или более суставах	1. Изменения кожи и мышц Растяжимая кожа (более 3 см). Тонкая, легкоранимая кожа. Вялая кожа Атрофические стрии Заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги» Келоидные рубцы Маллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен Мышечная гипотония и/или гипотрофия Грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи
2. Признаки ДСТ органа зрения Миопия ($\geq$ 3 диоптрий) Плоская роговица Увеличение длины оси глазного яблока по УЗИ Подвывих (вывих) хрусталика Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз Голубые склеры	2. Признаки ДСТ сердечно-сосудистой системы Пролапсы клапанов Миксоматозная дегенерация клапанных структур Дилатация фиброзных колец Расширение корня аорты Расширение ствола легочной артерии в возрасте до 40 лет при отсутствии периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины Аневризма межпредсердной перегородки Пролабирование межжелудочковой перегородки Расширение или расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте Варикоцеле Легкое образование гематом
3. Признаки ДСТ бронхолегочной системы Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов) Апикальные буллы Спонтанный пневмоторакс	3. Признаки ДСТ мочевыделительной системы Нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, атония чашечно-лоханочной системы
4. Признаки ДСТ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Диафрагмальная грыжа Несостоятельность жомов ЖКТ (кардии желудка, баугиниевой заслонки), моторно-тонические нарушения (рефлюксы) Нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз) Изменения размеров и длины полых органов (мегаколон, долихоsigmoid и др.) Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника Структурные изменения абдоминальной сосудистой системы	4. Признаки ДСТ системы крови Тромбоцитопатии, коагулопатии Гемоглобинопатии 5. Признаки ДСТ нервной системы Синдром вегетативной дисфункции

дисфункции по симпатикотоническому типу, увеличение жесткости сосудистой стенки при ДСТ могут приводить к нарушению внутрипочечной гемодинамики [6, 13]. Сочетание нефроптоза и/или аномалий развития почек с хроническим пиелонефритом сопровождается при ДСТ формированием венозной гипертензии, повышением линейных скоростных параметров кровотока в основной почечной и интрааренальных артериях [6]. Усугубляет эти изменения прогрессирование эндотелиальной дисфункции при ДСТ [14]. В целом длительная гиперперфузия и гиперфилтратия рассматриваются в настоящее время в качестве основного неиммунного механизма прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [6, 15–17].

В связи с этим наличие у пациентов клинических проявлений ДСТ может

рассматриваться как дополнительное показание к углубленному обследованию для выявления не только типичной для ДСТ патологии верхних мочевых путей и аномалий развития почек, но и взаимоотношающей патологии. С этой целью, помимо традиционных общих анализов крови и мочи, необходимо проведение микробиологического исследования мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (чувствительность 83–94%; специфичность 79–99%) [15, 17–20]. Биохимический анализ крови рекомендован пациентам с ДСТ для исключения ассоциированной патологии и оценки функции почек. Так, необходимо определение уровня электролитов, мочевины, мочевой кислоты, креатинина (с обязательным расчетом скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ) по методу СКД-ЕРІ как наиболее пригодному в амбулаторной клинической практике в настоящее время) [17]. Учитывая наличие у пациентов с ДСТ нарушений внутрипочечной гемодинамики (гиперфилтратия на начальных этапах заболевания), показано определение функционального резерва почек по методу J. Bosch с соавт. (1983) с острой (однократной) нагрузкой белком как более раннего маркера снижения функции почек [6]. Кроме того, обязательна оценка альбуминурии, которая может быть единственным показателем, позволяющим подтвердить наличие субклинического течения инфекции ЧЛС, особенно у пациентов с ДСТ [17]. Кроме того, у этого контингента пациентов целесообразно активнее использо-

вать пробы Реберга и Зимницкого для более раннего выявления нарушенной функции почек [5, 15, 17].

Из инструментальных методов исследования для выявления патологии верхних мочевых путей при ДСТ наибольшую диагностическую ценность имеет УЗИ почек с применением доплерографии, позволяющей на ранних этапах выявлять нарушения внутривисцеральной гемодинамики. Для выявления субклинической обструкции верхних мочевыводящих путей (функциональной или органической) целесообразно проводить УЗ-пробу с мочегонными препаратами (фуросемидом) при асимметрии в размерах ЧЛС. Для диагностики рефлюксов, атонии ЧЛС показано определение суточного ритма спонтанного мочеиспускания, ретроградная цистоманометрия, цистография, экскреторная урография, микционная цистография. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография (предпочтительна при беременности и непереносимости контрастного вещества) будут полезны для выяснения структурных нарушений почек и их сосудов. Пациент должен быть консультирован урологом, а при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — нефрологом [15, 17, 21].

У пациентов мужского пола в период полового созревания особое внимание необходимо уделять раннему дебюту и быстрому развитию варикоцеле, особенно правостороннего. Варикоцеле может быть следствием аномалии развития вен почек, когда тестикулярные вены выступают в роли компенсаторного пути оттока крови. Оперативное вмешательство без выяснения этих обстоятельств будет напрасным и вредным, в том числе для гемодинамики почек [22–24].

Кроме того, с целью выявления ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендованы электрокардиография (ЭКГ), ЭХО-кардиография, по показаниям — исследование вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления, мониторирование ЭКГ по Холтеру [4, 14].

Нефропротективные мероприятия следует начинать с нормализации режима дня: очень важно, чтобы ночной сон составлял не менее 8 ч. Лечебное питание при развитии острого и обострении хронического пиелонефрита (диеты № 5 и № 7 по Певзнеру соответственно) направлено не только

на устранение воспалительного процесса в ЧЛС почек, но и на предотвращение потери микроэлементов из крови [25, 26].

Усиленное питание рекомендуется при патологическом дефиците массы тела, характерной для ДСТ, или после быстрого похудения больного с целью увеличения массы околопочечной жировой клетчатки и профилактики возникновения/прогрессирования нефроптоза [4, 27, 28]. При сохранении энергонутритивного дисбаланса, дефицита массы тела обосновано применение препаратов для дополнительного энтерального питания [28, 29].

Кроме того, всем пациентам с патологией почек на фоне ДСТ рекомендуется: употребление продуктов, обогащенных витаминами С, Е, В₆, D, Р и микроэлементами (магний, медь, марганец, цинк, кальций, селен); при симпатикотонии дополнительно показаны продукты, содержащие калий, витамины А и Е, полиненасыщенные жирные кислоты (сухофрукты, печеный картофель, морковь, бананы, кабачки, зелень, растительное масло и др.) [2–5, 27, 28].

Всем пациентам с патологией почек на фоне ДСТ рекомендована базовая терапия ДСТ, направленная на укрепление компонентов соединительной ткани (либо повышение синтеза коллагена, либо предупреждение деградации белков). Медикаментозная базовая терапия носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям: стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты); коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (препараты, регулирующие обмен веществ в хрящевой ткани); стабилизация минерального обмена (витамин D₂ и его активные формы, препараты кальция); коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин); улучшение биоэнергетического состояния организма (мельдоний, лецитин и др.); поддержание функции вен и лимфатических сосудов — венотонические и лимфодренажные препараты (диосмин, трава манжетки, кровохлебки, корень шиповника) [27].

Этиотропная терапия острого неосложненного пиелонефрита на фоне ДСТ проводится в амбулаторно-поликлинических условиях согласно общепринятым стандартам лечения инфекций мочевыводя-

щих путей (ИМП) [19, 20]. Эмпирическая антибактериальная терапия назначается сразу после установления диагноза (если планируется посев мочи, то терапия назначается после посева) в течение 7–14 дней. Лечение обострения хронического пиелонефрита, а также острого пиелонефрита у беременных с ДСТ должно проводиться в стационаре, адекватно степени тяжести заболевания, под наблюдением уролога, нефролога, в соответствии с современными принципами лечения ИМП [19, 20, 28].

Перспективным направлением нефропротекции, в рамках коррекции гемодинамических нарушений при патологии почек на фоне ДСТ, представляется использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла в режимах титрации, начиная с минимальных доз (1,25–5 мг/сут, под контролем АД), с целью улучшения эндотелиальной функции, сосудорасширяющего эффекта, а следовательно — снижения внутривисцеральной гипертензии [4, 6].

Лечение нефроптоза может быть консервативным и хирургическим. Неосложненный нефроптоз I–II степеней лечат консервативно — ношение специального бандажа, избегание натуживаний. Лечебная гимнастика направлена на укрепление мышц передней и задней брюшной стенок, что обеспечивает нормализацию внутрибрюшного давления и ограничение смещаемости почек [21, 28, 30]. Нефроптоз III и IV степеней, а также при развитии осложнений (микрогематурия, рецидивирующая инфекция, нефролитиаз, артериальная гипертензия) подлежит оперативному лечению (через малый доступ, лапароскопический доступ), заключающемуся в фиксации почки с сохранением физиологической подвижности [21].

Современные лечебные возможности при пузырно-мочеточниковом рефлюксе включают в себя терапевтические воздействия (физиолечение, нейромодуляция) и хирургическое вмешательство (введение объемобразующих веществ, пластические операции на мочеточнике), направленное на устранение причины рефлюкса и ликвидацию его последствий [21].

Показанием к эндоскопическому способу коррекции рефлюксов верхних мочевых путей является неэффективность консервативной терапии в сроки от 6 до 12 мес [21]. В целом решение о тактике ведения пациента с рефлюксами и атонией ЧЛС принимается

коллегиально, с привлечением детского уролога (учитывая частое возникновение данной патологии в раннем детском возрасте), уролога, нефролога. После хирургической коррекции (даже в случае ее успеха) пациент должен быть на диспансерном наблюдении и проходить периодическое профилактическое лечение.

Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с обязательным исследованием функционального состояния почек (определение СКФ и уровня альбуминурии/протеинурии): при СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1–3) — наблюдение терапевта 1 раз в год, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4–5) — наблюдение нефролога как минимум 2 раза в год [17].

Санаторно-курортное лечение больных с патологией почек на фоне ДСТ рекомендовано в Трускавце, Железноводске, Кисловодске, Саирме, Карловых Варах (т. е. преимущественно на «питьевых» курортах) [4, 27].

Таким образом, при наличии у пациентов внешних фенотипических признаков ДСТ необходимо максимально раннее выявление диспластическозависимых изменений почек, аномалий и пороков развития ЧЛС, патологических изменений со стороны внутривисцеральной гемодинамики для своевременной ликвидации условий формирования и течения хронических заболеваний верхних мочевых путей. Это позволит увеличить продолжительность активной трудовой деятельности больных, предотвратить инвалидизацию и смертность пациентов. ■

Литература

1. Инзель Т. Н., Гаглоева Л. М., Ковальский С. В. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Урология. 2000. № 3. С. 8–9.
2. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей. СПб: Элби, 2009. 704 с.
3. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий Врач. 2008. № 2. С. 15–18.
4. Нечаева Г. И. и соавт. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Метод. рекомендации для врачей / Под ред. академика РАМН, д.м.н. А. И. Мартынова. М.: ООО «РГ ПРЕ100», 2011. 52 с.: ил.
5. Верещагина Г. Н., Махмудян Д. А. Почки при системной дисплазии соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 87–89.
6. Вьюшкова Н. В. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 6 (111). С. 27–30.
7. Тодоров С. С. Кистозная дисплазия почек у детей раннего возраста // Клиническая практика. 2011. № 1. С. 8–10.
8. Куликов Ю. А. Кисты внутренних органов как проблема дисплазии соединительной ткани // Прикладные информационные аспекты медицины. 2008. № 2 (11). С. 15–18.
9. Меновицкова Л. Б. и др. Современные методы диагностики состояния паренхимы почек у детей с гидронефрозом // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2008. № 33. С. 25–31.
10. Гаврилова В. А. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей с заболеваниями органов мочевой системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 50 с.
11. Мамбетова А. М., Жетишев Р. А., Шабалова Н. Н. Выявленность недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией // Вопросы практической педиатрии. 2011. № 3 (6). С. 64–68.
12. Москвитин В. И., Базилович Н. В., Лебедин Ю. С. О ранней диагностике системных поражений соединительной ткани на поликлиническом этапе // Воен.-мед. журн. 1995. № 6. С. 39–41.
13. Лялюкова Е. А., Орлова Н. И., Аксенов С. И. Структурно-функциональные особенности сосудов брюшной полости у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Вестник рентгенологии и радиологии. 2012. № 4. С. 21–25.
14. Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 14 (3). С. 30–35.
15. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. 720 с.
16. Тареева И. Е., Кутырина И. М., Николаев А. Ю. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности // Терапевт. арх. 2000. № 6. С. 9–14.
17. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 4–26.
18. Клинические рекомендации для врачей общей практики. Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://familymedicine.ru/clinical-recommendations/clinrec-projects/> (дата обращения: 09.12.2015).
19. Перепанова Т. С. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М.: ООО «Прима-принт». 2015. 72 с.
20. Grabe M., Bjerklund-Johansen T., Botto H. et al. EAU. Guidelines on urological infections/European Association of Urology Guidelines. Arnhem, The Netherlands. European Association of Urology. 2013. 106 p.
21. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Григорьева Н. А. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа. 2014. 142 с.
22. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю., Притыкина Т. В. Биохимические и иммунологические особенности соединительной ткани при варикозной болезни вен нижней половины туловища // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2006. № 4. С. 88–94.
23. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю., Щеглов А. Ю., Мозговой С. И. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2006. № 3. С. 50–61.
24. Федоров А. В., Цуканов А. Ю. Диагностика и малоинвазивная хирургия варикоцеле // Эндоскопическая хирургия. 2006. Т. 12. № 6. С. 42–48.
25. Левзнер М. И. Основы лечебного питания. Гос. издательство медицинской литературы, 1958. 584 с.
26. Смирнов А. В., Кучер А. Г., Каюков И. Г., Есаян А. М. Руководство по лечебному питанию для больных хронической болезнью почек. СПб-Тверь: Триада, 2009. 240 с.
27. Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Мартынов А. И., Логинова Е. Н. и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29–36.
28. Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Надей Е. В., Лялюкова Е. А. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2015. № 9. С. 7–10.
29. Лялюкова Е. А. и др. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии // Лечащий Врач. 2015. № 3. С. 67–70.
30. Онучин Н. А. Восстановительные упражнения при заболеваниях почек. АСТ, 2008. 128 с.

Оценка функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Е. Н. Логинова*, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева*,¹ доктор медицинских наук, профессор
М. И. Шупина*, кандидат медицинских наук
О. В. Дрокина*, кандидат медицинских наук
Н. В. Вьюшкова**, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** ГБУ Курганская ОКБ, Курган

Резюме. Обследовано 118 пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии с проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и без системных признаков ДСТ. У пациентов с ДСТ отмечены более выраженные нарушения почечной гемодинамики и снижение функции почек, приводящие к раннему формированию хронической болезни почек.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, аномалии развития почек, почечная гемодинамика, функциональный резерв почек.

Abstract. The study involved 118 patients with remission of chronic pyelonephritis, with clinical manifestations of connective tissue dysplasia (CTD) and with no systemic signs of CTD. Hemodynamic instability and decreased kidney function in patients with CTD were more pronounced than in patients without CTD which leads to the early stages of the chronic kidney disease.

Keywords: connective tissue dysplasia, renal abnormalities, renal hemodynamics, renal functional reserve.

В настоящее время среди механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек, в том числе на фоне ДСТ, широко обсуждаются гемодинамические механизмы снижения почечной функции [1–5]. С одной стороны, несмотря на значимо уменьшенную массу функционирующей почечной паренхимы, почки определенное время сохраняют свои важнейшие функции и поддерживают гомеостаз за счет адаптационных изменений в системе почечной гемодинамики, проявляющихся гиперперфузией почек: резким увеличением почечного кровотока и возрастанием СКФ в сохранившихся нефронах [2, 6]. С другой стороны, резкое увеличение СКФ, так называемая гиперфльтрация, рассматривается в качестве основного повреждающего механизма теории «гиперфузионного поражения

почек» [1–5]. При этом факт увеличения СКФ в ответ на стимул (нагрузочные тесты) свидетельствует о наличии резерва фильтрационной функции почек, отражая компенсаторные механизмы внутривисцеральной гемодинамики [1–4, 6–8]. В связи с этим было запланировано и проведено проспективное исследование с элементами вложенного исследования типа «случай-контроль» для оценки функционального состояния и гемодинамики почек у пациентов с ДСТ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 118 пациентов с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии, в возрасте 18–35 лет (средний возраст $26 \pm 4,95$), из них 25 мужчин и 93 женщины. Отбор больных осуществлялся согласно критериям включения и исключения, разработанным для данного исследования. Критерии включения: возраст больных от 18 до 35 лет включительно, диагноз хронического пиелонефрита

в анамнезе (минимум через месяц после купирования обострения), информированное согласие больного. Критерии исключения: хирургические урологические вмешательства в анамнезе, пиелонефрит трансплантированной почки, пиелонефрит единственной почки и пиелонефрит беременных, наличие в анамнезе указаний на сопутствующие заболевания либо вредные привычки, способные повлиять на естественное течение хронического пиелонефрита. Все включенные в исследование больные были разделены на группы в зависимости от наличия и степени выраженности фенотипических признаков ДСТ, оценка качественных и количественных характеристик признаков которой осуществлялась в соответствии с разработанным ранее прогностическим алгоритмом (В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, 1994). В первую группу наблюдения вошли 22 пациента с выраженными клиническими проявлениями недифференцированного варианта ДСТ (сумма признаков больше +23; средний воз-

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

Таблица 1

Динамика показателей СКФ у пациентов обследуемых групп на этапах исследования, n (%)

СКФ, мл/мин/1,73м ²	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения		Группа сравнения	
	1 мес (n = 22)	6 мес (n = 17)	1 мес (n = 68)	6 мес (n = 52)	1 мес (n = 28)	6 мес (n = 22)
СКФ > 90	20 (90,9)	13 (76,5)	65 (95,6)	46 (88,5)	27 (96,4)	20 (90,9)
СКФ 60–89	2 (9,1)	4 (23,5)	3 (4,4)	6 (11,5)	1 (3,4)	2 (9,1)
СКФ 30–59	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
СКФ 15–29	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
СКФ < 15	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Таблица 2

Динамика показателей ПФР у пациентов обследуемых групп на первом и втором этапах исследования, n %

Показатель	1-я группа наблюдения		2-я группа наблюдения		Группа сравнения	
	1 мес (n = 22)	6 мес (n = 17)	1 мес (n = 68)	6 мес (n = 52)	1 мес (n = 28)	6 мес (n = 22)
ПФР сохранен	17 (77,3)	6 (35,3)*	50 (73,5)	27 (51,9)*	22 (78,6)	15 (68,2)
ПФР снижен	3 (13,6)	8 (47,1)* ^x	15 (22,1)	17 (36,7)	4 (14,3)	4 (18,2)
ПФР отсутствует	2 (9,1)	3 (17,6)	3 (4,4)	8 (15,4)*	2 (7,14)	3 (13,6)

Примечание: * Статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем через 1 мес после выписки; ^x — статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения.

раст $26,75 \pm 5,41$ года). Вторую группу наблюдения составили 68 пациентов с маловыраженными проявлениями недифференцированного варианта ДСТ (сумма признаков от +17 до +23; средний возраст $27,41 \pm 4,63$ года). В третью группу наблюдения (группу сравнения) вошли 28 пациентов без системных признаков ДСТ (средний возраст $25,43 \pm 5,57$ года). Для более точной оценки внутривисцеральной гемодинамики и почечного функционального резерва (ПФР) в исследование было введено две контрольные группы. Первую контрольную группу (контроль 1) составили 30 добровольцев без какой-либо клинически явной острой патологии либо обострения хронического процесса, при обследовании которых были выявлены фенотипические признаки недифференцированной ДСТ. Во вторую контрольную группу (контроль 2) были включены 20 практически здоровых добровольцев без признаков ДСТ. Исследование проводилось в два этапа наблюдения за пациентами: первый этап — через 1 мес; второй этап — через 6 мес после купирования обострения хронического пиелонефрита.

Общеклиническое обследование, а также оценка функции почек проводились согласно современным рекомендациям [9, 10]. Оценка почечного

функционального резерва проводилась по методу J. Bosch с соавт. (1983) с острой (однократной) нагрузкой белком из расчета 1 г белка на 1 кг массы тела пациента [8]. Определяли скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ, 2011) до белковой нагрузки и через 2 и 4 часа после нагрузки. Расчет ПФР проводился по формуле: $\text{ПФР} = ((\text{СКФ}_6 - \text{СКФ}_0) / \text{СКФ}_0) \times 100\%$, где СКФ₀ — базальная скорость клубочковой фильтрации, СКФ₆ — стимулированная скорость клубочковой фильтрации. ПФР считали сохраненным при приросте СКФ более 10%, сниженным при приросте СКФ от 5% до 10%, отсутствующим при приросте СКФ менее 5%.

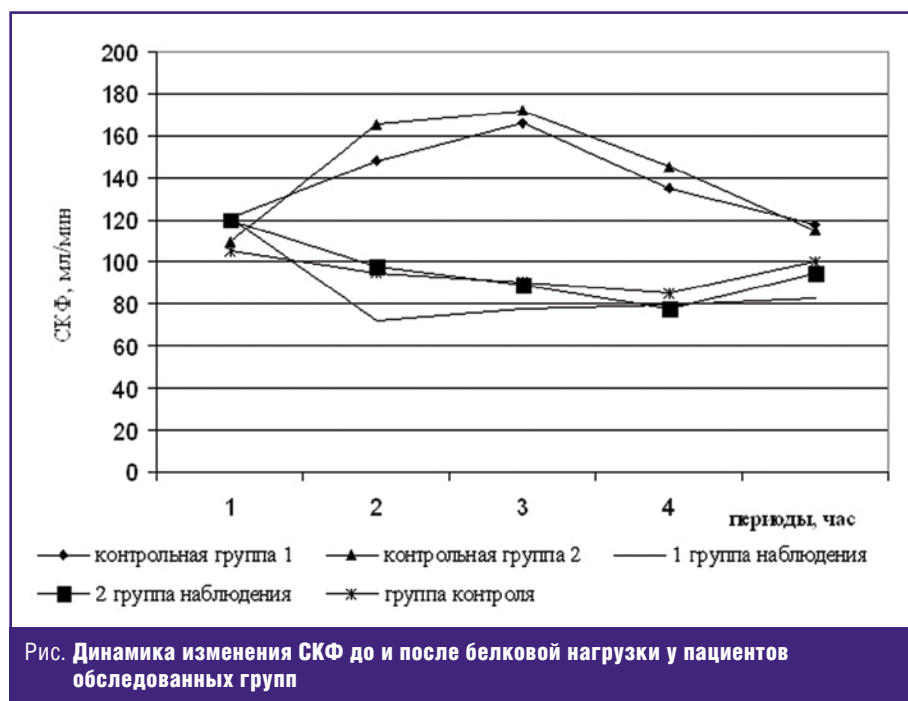
Ультразвуковое исследование почек проводилось на аппаратах «Toshiba SSA-350» и «Siemens sonoline G-50» мультисекторными датчиками в режиме 2D-реального времени. Почечная гемодинамика изучалась с помощью ультразвукового исследования магистральных и сегментарных почечных артерий, магистральных почечных вен с применением цветного доплеровского картирования. В артериях определяли максимальную систолическую скорость кровотока ($V_{\max}$), минимальную диастолическую скорость кровотока ($V_{\min}$). Рассчитывали пульсационный индекс (PI) по формуле $\text{PI} = (V_{\max} -$

$V_{\min}) / \text{TAMx}$, индекс резистентности (RI) по формуле $\text{RI} = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$; TAMx — средняя скорость кровотока. В почечных венах определяли $V_{\max}$ и $V_{\min}$. За нормативы принимались возрастные нормы кровотока, разработанные В. Г. Лелюком и В. В. Митьковым, а также собственные значения, полученные в ходе исследования в контрольных группах [11].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона. В случае распределения, отличного от нормального, использовали методы непараметрической статистики с расчетом показателей рангового коэффициента Спирмена, хи-квадрат Вилкоксона, результаты представлены как $Me (LQ-HQ)$, где Me — медиана, LQ — нижний (25-й) квантиль, HQ — верхний (75-й) квантиль. Статистически значимым считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Общепринятым показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. На первом



этапе исследования во всех группах пациентов в большинстве случаев были зарегистрированы нормальные значения СКФ (> 90 мл/мин/1,73 м²): 90,9%, 95,6% и 96,4% в 1-й группе наблюдения, 2-й группе наблюдения и группе сравнения соответ-

ственно ($p > 0,05$). Однако в каждой группе констатировалось наличие пациентов со снижением СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² (табл. 1).

Через 6 месяцев наблюдения абсолютное количество пациентов с зарегистрированным снижением СКФ

имело тенденцию к увеличению. Так, в 1-й группе наблюдения СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² на первом этапе исследования наблюдалось у двух пациентов, через 6 месяцев — у четырех пациентов. Аналогичная динамика наблюдалась и в других группах. Однако полученные различия не имели статистической значимости. Увеличилось количество пациентов со снижением СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² с 9,1% до 23,5% в 1-й группе наблюдения, с 4,4% до 11,5% во 2-й группе наблюдения и с 3,4 до 9,1% в группе сравнения ($p > 0,05$). Полученные результаты были ожидаемы, так как определение СКФ не является высокочувствительным методом для оценки степени потери функционирующей паренхимы почек в период полной функциональной компенсации, когда сохранены параметры гомеостаза, особенно в молодом возрасте. В связи с этим проведена оценка ПФР, результаты которой приведены на рис. (первый этап наблюдения).

У пациентов контрольной группы 2 (практически здоровые лица без ДСТ) через 1 час после белковой стимуляции получен прирост СКФ на $65,2 \pm 12,8\%$, через 2 часа на $72,3 \pm 6,3\%$ от первоначального значения.

Таблица 3

Допплерографические параметры почечного кровотока на первом этапе исследования, $n = 118$, Ме (LQ-HQ)

Показатели		1-я группа наблюдения (n = 22)	2-я группа наблюдения (n = 68)	Группа сравнения (n = 28)	Контроль 1 (n = 15)	Контроль 2 (n = 10)
Основная почечная артерия	V_{max} , м/с	1,23* (1,08–1,38)	1,11* (1,04–1,16)	1,01* (0,96–1,06)	0,97 (0,94–1,0)	0,98 (0,87–1,02)
	V_{min} , м/с	0,51* (0,49–0,53)	0,47* (0,46–0,51)	0,39 (0,35–0,41)	0,35 (0,30–0,40)	0,35 (0,32–0,37)
	PI	1,59* (1,44–1,66)	1,52* (1,46–1,62)	1,3* (1,11–1,41)	1,08 (1,06–1,12)	1,09 (1,04–1,13)
	RI	0,79* (0,77–0,82)	0,80* (0,77–0,83)	0,71* (0,67–0,73)	0,63 (0,60–0,66)	0,60 (0,57–0,63)
Сегментарные артерии	V_{max} , м/с	0,93* (0,89–0,97)	0,80* (0,76–0,83)	0,67* (0,65–0,68)	0,54 (0,50–0,57)	0,55 (0,53–0,56)
	V_{min} , м/с	0,31* (0,24–0,32)	0,28* (0,26–0,30)	0,26 (0,24–0,28)	0,21 (0,20–0,23)	0,23 (0,22–0,24)
	PI	1,31* (1,26–1,39)	1,29* (1,21–1,33)	1,21* (0,18–1,25)	1,01 (0,97–1,05)	0,99 (0,96–1,02)
	RI	0,73* (0,68–0,76)	0,71* (0,65–0,75)	0,66* (0,64–0,67)	0,58 (0,56–0,60)	0,59 (0,57–0,61)
Почечная вена	V_{max} , м/с	0,35* (0,30–0,36)	0,34* (0,31–0,36)	0,30* (0,22–0,38)	0,24 (0,21–0,27)	0,23 (0,19–0,27)
	V_{min} , м/с	0,32* (0,28–0,33)	0,31* (0,27–0,34)	0,27* (0,21–0,33)	0,20 (0,17–0,23)	0,19 (0,15–0,23)

Примечание: * Статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения; x — статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем соответствующей группы контроля.

Таблица 4

Допплерографические параметры кровотока в магистральных сосудах на втором этапе исследования, Ме (LQ-HQ)

Показатели		1-я группа наблюдения (n = 17)	2-я группа наблюдения (n = 52)	Группа сравнения (n = 22)	Контроль 1 (n = 15)	Контроль 2 (n = 10)
Основная почечная артерия	V _{max} , м/с	1,13 ^x (1,08–1,38)	1,11 (1,04–1,16)	1,00* (0,94–1,04)	0,97 (0,94–1,0)	0,98 (0,87–1,02)
	V _{min} , м/с	0,42 (0,39–0,46)	0,40 (0,36–0,43)	0,37 (0,35–0,39)	0,35 (0,30–0,40)	0,35 (0,32–0,37)
	PI	1,38 ^x (1,34–1,44)	1,42 (1,38–1,46)	1,10* (1,05–1,17)	1,08 (1,06–1,12)	1,09 (1,04–1,13)
	RI	0,77 ^x (0,75–0,80)	0,78 ^x (0,76–0,81)	0,61* (0,57–0,65)	0,63 (0,60–0,66)	0,60 (0,57–0,63)
Сегментарные артерии	V _{max} , м/с	0,93 ^x (0,89–0,97)	0,80 ^x (0,76–0,83)	0,56* (0,53–0,61)	0,54 (0,50–0,57)	0,55 (0,53–0,56)
	V _{min} , м/с	0,26 (0,24–0,28)	0,28 (0,26–0,30)	0,24 (0,22–0,26)	0,21 (0,20–0,23)	0,23 (0,22–0,24)
	PI	1,19 (1,16–1,23)	1,20 ^x (1,18–1,23)	1,05* (0,98–1,11)	1,01 (0,97–1,05)	0,99 (0,96–1,02)
	RI	0,70 ^x (0,68–0,72)	0,69 (0,65–0,72)	0,60* (0,57–0,64)	0,58 (0,56–0,60)	0,59 (0,57–0,61)
Почечная вена	V _{max} , м/с	0,28 (0,27–0,30)	0,29 (0,26–0,30)	0,24* (0,20–0,30)	0,24 (0,21–0,27)	0,23 (0,19–0,27)
	V _{min} , м/с	0,24 (0,20–0,26)	0,23 (0,21–0,25)	0,20* (0,18–0,23)	0,20 (0,17–0,23)	0,19 (0,15–0,23)

Примечание: * Статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем через 1 мес после выписки; x — статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения.

чального значения. К 4-му часу после нагрузки СКФ снизилась до первоначального значения. У пациентов контрольной группы 1 (практически здоровые лица с ДСТ) наибольшее повышение СКФ наблюдалось ко второму часу после белковой нагрузки, что может говорить о замедленном реагировании почки в ответ на стимуляцию.

У пациентов групп наблюдения СКФ не только не повышалась, а наоборот, становилась ниже базальной через 1 и 2 часа исследования. Прироста СКФ не отмечалось даже через 2 часа, так как это соответствует максимальной фильтрационной нагрузке, когда все нефроны работают в предельно высоком режиме. Постепенное снижение СКФ было отмечено лишь к третьему часу и неполное его восстановление до первоначальных значений — к четвертому часу после белковой нагрузки, что свидетельствует о снижении ПФР. При этом у пациентов с выраженными признаками ДСТ (1-я группа) наблюдалось более значительное снижение СКФ, чем у пациентов с маловыраженными признаками ДСТ и группы сравнения, без возврата к базальным значениям даже спустя четыре часа.

На втором этапе исследования статистически значимо уменьшилось количество пациентов с сохранным почечным резервом в группах наблюдения с ДСТ по сравнению с предыдущими показателями ($p < 0,05$) (табл. 2).

Среди пациентов без ДСТ ПФР был снижен в 18,2% случаев или отсутствовал в 13,6%, у пациентов с маловыраженными признаками ДСТ — в 32,7% был снижен, в 15,4% отсутствовал, у больных с выраженными признаками ДСТ в 47,1% случаев был снижен и отсутствовал в 17,6% случаев. В группе с выраженными признаками ДСТ увеличилось число больных со сниженным ПФР (47,1%) по сравнению с группой сравнения (18,2%) и с показателями первого этапа наблюдения (13,6%) ($p < 0,05$). Количество больных в группе с маловыраженными признаками ДСТ, где ПФР отсутствует (15,4%), через 6 месяцев достоверно превысило количество пациентов в этой группе на первом этапе наблюдения (4,4%).

Таким образом, нарушения внутрипочечной гемодинамики в виде отсутствия или снижения ПФР достоверно чаще были зарегистрированы у пациентов с ДСТ. Следует

отметить, что снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не было выявлено ни у одного пациента. В то же время снижение ПФР (прирост СКФ менее 10%) регистрировался почти у половины пациентов с ДСТ. Большинство авторов придерживается мнения, что ПФР по сравнению с СКФ отличается большей чувствительностью, и в этом случае хроническая болезнь почек могла бы быть диагностирована у большего количества пациентов в каждой группе: 64,7%, 48,1% и 31,8% в 1-й группе наблюдения, 2-й группе наблюдения и группе сравнения соответственно [1, 2, 4–7].

При проведении ультразвукового доплерографического исследования почечной гемодинамики при ДСТ на первом этапе исследования у пациентов всех групп выявлены особенности, представленные в табл. 3.

В процесс вовлекаются сосуды среднего и крупного калибра, о чем свидетельствует увеличение скоростных показателей и изменение индексов, характеризующих сопротивление на уровне стволочных и сегментарных артерий почек. Несмотря на то, что клинически активности процесса нет, в ранних сроках после купирования

признаков обострения заболевания достоверно повышались максимальная скорость кровотока $V_{\max}$ ($p < 0,05$), PI , RI в группе сравнения ($p < 0,05$); $V_{\min}$ повышалась незначительно.

У пациентов с ДСТ изменения почечного кровотока носили более выраженный характер. Отмечалось повышение скоростных показателей $V_{\max}$ в основной почечной и сегментарных артериях. Причем чем более выражены признаки дисплазии (1-я группа наблюдения), тем выше значения $V_{\max}$. Отличительной особенностью доплерограмм являлось существенное повышение $V_{\min}$ относительно группы сравнения. Отмечается значимое повышение индексов сосудистого сопротивления (PI , RI) относительно группы сравнения. В почечной вене регистрировалось ускорение кровотока не только в фазу диастолы, но и в фазу систолы как у пациентов с ДСТ, так и в группе сравнения. При патологических состояниях повышение скорости кровотока в венах почечного синуса является доплерографическим маркером почечной венозной гипертензии, обусловленной, очевидно, артериовенозным шунтированием крови, проявлением системной гипертензии, увеличением объемного кровотока.

Характер васкуляризации почек в режиме цветного доплеровского картирования и доплерографические показатели кровотока в почечных и внутрипочечных артериях на втором этапе наблюдения представлены в табл. 4.

Наблюдение почечного кровотока на втором этапе исследования в группе сравнения показало, что при длительном отсутствии активности процесса (вне обострения) происходит достоверное снижение $V_{\max}$, индексов сосудистого сопротивления ($p < 0,05$). Показатели почечной гемодинамики существенно не отличались от значений в контрольной группе 2 (здоровые). При сравнении показателей почечной гемодинамики через 1 и 6 мес в неактивную фазу заболевания у пациентов без ДСТ отмечались различия по всем параметрам почечного кровотока, кроме $V_{\min}$. Показатели $V_{\max}$, RI , PI были значительно выше у пациентов в ранние сроки после обострения пиелонефрита ($p < 0,05$).

При исследовании почечного кровотока у пациентов с ДСТ также выявлены изменения. В процесс вовлекаются сосуды не только среднего, но и крупного калибра, о чем свидетельствует уменьшение скоростных показателей

($V_{\max}$) и изменение индексов, характеризующих сопротивление на уровне как стволых, так и сегментарных артерий почек (RI и PI) ($p < 0,05$). RI снижается незначительно, сохраняясь на высоких цифрах, как и в ранние сроки после обострения процесса. Регистрируется умеренное, но достоверное повышение сосудистой резистентности по сравнению с группой контроля 1 (с ДСТ). При сравнении показателей почечной гемодинамики на первом и втором этапах наблюдения у пациентов с ДСТ отмечались незначительные различия по всем параметрам почечного кровотока: показатели максимальной скорости кровотока ($V_{\max}$) снизились, но не достигли цифр контроля 1, конечная диастолическая скорость снизилась, RI и PI сохранились на высоких цифрах и на втором этапе наблюдения относительно группы контроля 1 ($p < 0,05$). В почечной вене регистрировалось снижение скорости кровотока, хотя и не достигало исходных показателей, что является доплерографическим подтверждением почечной венозной гипертензии [9, 12].

Таким образом, в результате проведенного исследования у пациентов с ДСТ выявлены существенные нарушения почечного кровотока в сосудах крупного и среднего калибра, которые, возможно, отражают продолжающееся латентное воспаление в отсутствие клинической активности хронического пиелонефрита, способствуя формированию и прогрессированию изменений в интерстиции почки.

Выводы

1. У пациентов с ДСТ, даже после купирования обострения хронического пиелонефрита, отмечается повышение скоростных показателей в основной почечной и интрааренальных артериях с формированием венозной гипертензии, снижение СКФ и ПФР, что приводит к формированию хронической болезни почек в более ранние сроки и требует активной тактики наблюдения и лечения [9–10, 13, 14].
2. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с ДСТ с обязательным исследованием функционального состояния почек: скорости клубочковой фильтрации и/или почечного функционального резерва, а также доплерографического исследования почечной гемодинамики.

Обсуждаемые в представленной статье вопросы требуют дальнейшего

изучения и уточнения, в том числе у пациентов с ДСТ без сопутствующего хронического пиелонефрита. ■

Литература

1. Кутырина И. М., Рогов В. А., Шестаков М. В. Гиперфилтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Терапевт. арх. 1992. № 6. С. 10–15.
2. Бреннер Б. М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. 1999. № 4. С. 23–27.
3. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г. Проблема гиперфилтрации в клинической практике // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С. 29–40.
4. Хакимова Д. М., Максудова А. Н., Салихов И. Г. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 82–85.
5. Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Надей Е. В., Лялюкова Е. А. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2015. № 9. С. 7–10.
6. Baldwin D. S. Chronic glomerulonephritis. Nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage // Kidney Int. 1982. Vol. 21. P. 109–120.
7. Денисенко И. Л., Акимов Л. Н., Абисова Т. О. Определение почечного функционального резерва // Клин. лаб. диагн. 2000. № 1. С. 17–18.
8. Bosch J. P. et al. Renal functional reserve in humans // Am. J. Med. 1983. Vol. 75. № 1. P. 943–949.
9. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. 720 с.
10. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. 2012. № 4. С. 4–26.
11. Ультразвуковая диагностика (практическое руководство). Доплерография / Под ред. В. В. Миткова. М.: Видар, 1999. 1000 с.
12. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Григорьева Н. А. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. Иллюстрированное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа. 2014. 142 с.
13. Кадурин Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей // СПб: Элби, 2009. 704 с.
14. Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Мартынов А. И., Логинова Е. Н. и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29–36.

Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Ванюшина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 118 детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП), 40 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) без признаков нефросклероза. Параметры внутрипочечной гемодинамики могут быть использованы для ранней диагностики рефлюкс-нефропатии у пациентов с ПМР и для диагностики прогрессирования ТИПП.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, тубулоинтерстициальное поражение почек, внутрипочечная гемодинамика.

Abstract. We examined 118 children with reflux nephropathy in different stages of renal scarring and 40 patients with vesico ureteric reflux without interstitial fibrosis. Parameters of intrarenal haemodynamics can be used for early diagnostics of reflux nephropathy in patients with vesico ureteric reflux and also for diagnostics of stages of renal scarring.

Keywords: reflux nephropathy, vesico ureteric reflux, tubulointerstitial affection of kidneys, intrarenal haemodynamics.

Тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) у детей занимает ведущее место среди хронических заболеваний почек, приводящих к снижению качества жизни и социальной активности пациентов, ранней инвалидизации с формированием хронической болезни почек (ХБП), терминальной почечной недостаточности (тХПН) уже в детском возрасте [1].

Тубулоинтерстициальное поражение почек — 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 [2].

В настоящее время в литературе широко обсуждается патогенетическое

значение нарушений интраренальной гемодинамики в инициации почечного повреждения и прогрессировании ТИПП у детей [3].

Ряд авторов считают, что приоритет в диагностике нефросклероза принадлежит ультразвуковым методам визуализации [4, 5].

Допплерография сосудов почек позволяет оценить внутриорганный гемодинамику. Данный метод в силу своей высокой разрешающей способности и визуализации мельчайших сосудов вплоть до системы микроциркуляторного русла получил название «ультразвуковой ангиографии» [6].

При исследовании почечных сосудов в режиме центрального доплеровского картирования (ЦДК) окрашивается все сосудистое дерево почки: сегментарные, междольевые, дуговые артерии. Исследование позволяет визуализировать эти виды сосудов с оценкой их архитектоники, провести морфометрию, диагностировать локальные и диффузные нарушения внутрипочечной гемодинамики. ЦДК позволяет оценить три параметра кровотока одновременно: направление, скорость и характер (однородность и турбулентность). При этом исключается возможность «наслаивания» близлежащих

сосудов, имеющих различные типы кровотока, друг на друга [7].

Обеднение внутрипочечного кровотока свидетельствует о значительной ишемии коркового слоя, отражая такие сосудистые изменения, как нефросклероз, гиалиноз мелких артерий с сужением их просвета [8]. При ТИПП именно процессы фиброзирование тубулоинтерстициальной ткани почек приводят к деформации сосудистого рисунка за счет экстравазального воздействия: уменьшение числа мелких ветвей сегментарных артерий вплоть до картины «обгорелого дерева», уменьшение диаметра почечной артерии, сегментарных артерий, выраженная деформация, извитость сегментарных артерий и хорошая визуализация ренальной ангиоархитектоники вплоть до мелких ветвей викарно увеличенной контралатеральной почки. С.С. Пауновой установлено, что изменения параметров внутрипочечной гемодинамики нередко предшествуют лучевым, радионуклидным и ультразвуковым данным диагностики ТИПП при ПМР [9].

В режиме доплерографии наиболее важными характеристиками внутрипочечной гемодинамики являются линейные показатели скорости кровотока (систолическая и диастолическая

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 118		Больные ПМР, n = 40		Контрольная группа, n = 30	
	n	%	n	%	n	%
Возраст						
1–3 лет	19	16,1	5	12,5	4	13,4
4–7 лет	18	15,3	6	15	5	16,6
8–12 лет	36	30,5	16	40	9	30
13–17 лет	45	38,1	13	32,5	12	40
Пол						
Мальчики	57	48,3	22	55	15	50
Девочки	61	51,7	18	46,7	15	50
Давность болезни						
До 1 года	30	25,4	12	30		
1–3 года	26	22,1	14	35		
4–6 лет	32	27,1	9	22,5		
Более 6 лет	30	25,4	5	12,5		
Соотношение						
Мальчики/девочки	1:1,1		1:0,9		1:1,1	
Средний возраст, лет	10,4 ± 0,67		9,7 ± 3,6		9,5 ± 2,14	

скорости кровотока), позволяющие косвенно судить о состоянии и величине периферического сосудистого сопротивления.

Установлено, что повышение показателей индексов R_i и P_i характерно для вазоспастических реакций при воспалительных и склеротических процессах в периваскулярных тканях почки. Механизм, лежащий в основе повышения R_i при поражении сосудов почек, до конца не ясен. Установлена связь между повышенным внутривисцеральным сосудистым сопротивлением и снижением функции почек. Снижение величины указанных выше показателей наблюдается в случаях развития артериовенозного шунтирования при истощении миогенного механизма регуляции внутривисцеральной гемодинамики. Подключение данного механизма сопровождается снижением гидростатического давления в клубочках и в сосудах, ишемией клубочка и усугублением его склерозирования [10]. К. Galesic установил, что увеличение почечного сосудистого сопротивления по индексу R_i у пациентов с эссенциальной гипертензией отражает развитие нефросклероза, вызванного гипертензией [11]. Ю. Б. Перевезенцева показала, что при уровне R_i 0,71 можно предположить с высокой вероятностью наличие ТИПП [12]. Е. Б. Ольховой установлено, что уменьшение V_{max} на почечной артерии менее 0,4 м/с является признаком снижения функции почки [13].

Таким образом, эхографические методы диагностики позволяют оценить не только анатомические, но и функциональные характеристики почек, в том числе и у больных без явных клиниче-

ских проявлений ХБП, что позволяет использовать данный метод как для ранней диагностики, так и для диагностики прогрессирования ТИПП.

Материалы и методы исследования

Целью данного исследования было установить изменения параметров внутривисцеральной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и рефлюкс-нефропатией (РН) на разных стадиях ТИПП.

Проведено обследование 188 детей, в том числе 118 детей с РН на разных стадиях ТИПП; 40 пациентов с ПМР без признаков ТИПП, 30 детей контрольной группы (табл. 1).

Критерии включения пациентов в клиническое обследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом обследовании;
- возраст пациентов от 1 года до 17 лет включительно;
- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: ПМР (комитет по интернациональному изучению ПМР, 1981), РН (J. M. Smellie, 1985).

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом обследовании;
- двусторонняя РН;
- двусторонний ПМР;
- ХБП III–V (C3–C5).

В результате проведенного обследования выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с ПМР без признаков ТИПП (n = 40);
- 2) дети с РН А (n = 30);
- 3) дети с РН В (n = 30);
- 4) дети с РН С (n = 30);
- 5) дети с РН D (n = 28).

Контрольную группу составили условно здоровые дети (n = 30).

При постановке диагноза РН использована классификация, предложенная J. M. Smellie, основанная на степени нефросклероза, верифицированного по результатам нефросцинтиграфии (НСГ):

- А — наличие не более двух очагов нефросклероза;
- В — выявление более двух очагов нефросклероза с сохранением участков неизменной паренхимы;
- С — генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;
- D — конечная стадия сморщивания почки, с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы [14].

Диагноз ПМР верифицировался на основании критериев, разработанных Комитетом по интернациональному изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса в 1981 г. по степени заброса рентгеноконтрастного вещества и дилатации чашечно-лоханочной системы почек.

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГАУЗ ГКБ № 6 города Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать стадии РН, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургская ОКБ.

Динамическая и статическая НСГ с фармпрепаратом, меченным ^{99m}Tc -пентатех, проводилась на скintiляционной γ -камере «МВ-9200» с оценкой обработки данных по программе «Сцинтипро», регистрирующей ангиографические, ренографические и скintiграфические показатели почек. По скintiграммам определяли форму, размер, положение почек, состояние их паренхимы, очаги патологического распределения радиофармпрепарата (РФП); по уровню накопления и характеру распределения активности в почечной паренхиме оценивали состояние гемодинамики почек и отдельных участков ее сосудистого русла:

- ВМН — время максимального накопления в секундах, характеризующее своевременность поступления препарата в сосудистое русло почек;
- максимальная активность (МА) — показатель, определяющий амплитуду ангиографической кривой и характе-

ризирующий достаточность поступления РФП в сосудистое русло почек, исчисляется собственным счетом компьютера (соб/с);

- ССП — средняя скорость прохождения РФП через сосудистое русло почек (соб/с);
- отношение средних скоростей обеих почек (вклад в суммарную скорость, ВСС) в %;
- отношение максимумов обеих почек (вклад в общее накопление, ВОН) в %.

Пациентам проводились ультразвуковое исследование почек с определением внутривисцеральной гемодинамики в режиме доплерографии почечных сосудов, который состоит в возможности визуализации всех движущихся жидкостей организма в режиме реального времени и проведении анализа их движения. В основе — сочетание изображения органа, включая сосуды в В-режиме с одновременным исследованием кровотока в сосуде, основанном на использовании эффекта Доплера. Данная методика позволяет визуализировать деформации сосудов (изгибы, извитости, петли), которые могут иметь приобретенный характер в случае экстравазального воздействия, например, в результате рубцевания почечной паренхимы при вторичном сморщивании почки. В таком случае сосудистые деформации имеют множественный характер. В деформированных сосудах кровотоки приобретают турбулентный характер и, в зависимости от формы и выраженности деформации, в таких артериях происходят различные изменения кровотока.

При дуплексном доплеровском сканировании проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Обследование начиналось с переднего доступа для визуализации проксимального отдела брюшной аорты в продольном сечении и отходящих от аорты чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, которая является хорошим ориентиром при поиске почечных артерий. После получения изображений правой и левой почечных артерий в их устьях в режиме ЦДК определяли основные характеристики сосудов, кровотока. Из заднелатерального доступа получали изображение почки в ее воротах, в режиме ЦДК исследовали ход сосудистого пучка, направление кровотока и его параметры. После получения информации о кровотоке в основном стволе почечной артерии проводили оценку кровотока по внутривисцеральным артериям, исполь-

зуя задний и боковой доступы. В режиме ЦДК определяли расположение сегментарных (область центрального эхо-комплекса почки), междолевых (проходя в мозговом веществе вдоль пирамид) и дуговых (оглащают основания пирамид на границе коркового и мозгового вещества) артерий, направление кровотока; запись проводили при задержке дыхания пациента, чтобы предотвратить возникновение шумовых сигналов, связанных с движением органа.

Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам:

- Vs — пиковая систолическая скорость кровотока (максимальный частотный сдвиг в систолу) — максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек;
- Vd — конечная диастолическая скорость кровотока (минимальный частотный сдвиг в диастолу) — минимальная величина скорости в фазе диастолы, см/сек, которые зависят в основном от ударного объема крови, т.е. от сердечного выброса, в меньшей степени на них оказывает влияние свойства сосудистой стенки и реологические характеристики крови, мм/сек;
- индекс Stuart (систолидиастолическое соотношение, отражающее периферическое сопротивление);
- Ri — индекс резистентности;
- Pi — пульсационный индекс.

Ri и Pi позволяют косвенно судить о величине периферического сопротивления. Тестирование проводилось в режиме реального времени (real-time imaging), при этом оценивалось функциональное состояние нефрона путем искусственно созданных условий усиленной перфузии почек, а также оценки характера нарушений уродинамики верхних мочевых путей. Показатели сосудистых индексов рассчитывались автоматически по программе УЗ-аппарата при ручной обводке доплеровской кривой кровотока.

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по прогам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака. Верификация ХБП проводилась на основании критериев NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [1].

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахожде-

нием уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты

Нами проведено изучение параметров внутривисцеральной гемодинамики по данным ультразвукового исследования почек в режиме центрального доплеровского картирования у пациентов с ПМР и на разных стадиях РН.

Нарушения показателей УЗИ в режиме ЦДК достоверно чаще встречались у больных с РН по сравнению с ПМР: асимметрия гемодинамических показателей, диффузное обеднение васкуляризации почек, турбулентность кровотока, локация редких, истонченных и деформированных сосудов (табл. 2).

Так, нарушения достоверно чаще встречались у больных с РН А по сравнению с ПМР по показателям: асимметрии гемодинамики (36,6% и 22,5% соответственно, $p < 0,001$), диффузного обеднения интрависцерального сосудистого рисунка за счет уменьшения или отсутствия мелких ветвей сегментарных артерий (36,6% и 22,5%, $p < 0,001$), турбулентности кровотока (36,6% и 7,5%, $p < 0,001$), локаций редких, истонченных и деформированных сосудов (13,3% и 2,5%, $p < 0,001$).

Установлено, что у пациентов с выраженным нефросклерозом (РН С и D степени) по сравнению с РН А и В степени внутривисцеральная гемодинамика характеризовалась достоверно более частыми нарушениями показателей ЦДК: турбулентности кровотока, асимметрии гемодинамических показателей, локаций редких, истонченных и деформированных сосудов, диффузного обеднения васкуляризации.

У большинства больных с РН (78,8%, $n = 71$) по ЦДК кровотоков был резко обеднен, не прослеживался до капсулы почки, что свидетельствует о значительной ишемии коркового слоя, отражая тяжелые сосудистые изменения в виде склероза, гиалиноза мелких артерий с сужением их просвета.

Таким образом, установлено, что по мере прогрессирования ТИПП происходит значительное нарушение параметров внутривисцеральной гемодинамики по данным ЦДК, свидетельствующих о тяжелых ишемических сосудистых изменениях в почках.

При сравнении показателей импульсной доплерографии больных с ПМР без признаков нефросклероза, детей с РН на разных стадиях ТИПП установлены существенные различия ско-

Таблица 2

Характеристика показателей внутрипочечной гемодинамики по результатам УЗИ в режиме ЦДК у детей с ПМР и РН

	Степень тяжести РН								ПМР, 40	
	Степень А, n = 30		Степень В, n = 30		Степень С, n = 30		Степень D, n = 28			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асимметрия гемодинамических показателей	11	36,6*	19	63,3*	27	90*	28	100*	9	22,5*
Диффузное обеднение васкуляризации почек	11	36,6*	19	63,3*	27	90*	28	100*	9	22,5*
Турбулентность кровотока	11	36,6*	19	63,3*	28	93,3*	28	100*	3	7,5*
Локация редких, истонченных и деформированных сосудов	4	13,3*	16	53,3*	29	96,6*	6	21,4*	1	2,5*
Без изменений	1	3,3	0	0	0	0	0	0	31	77,5

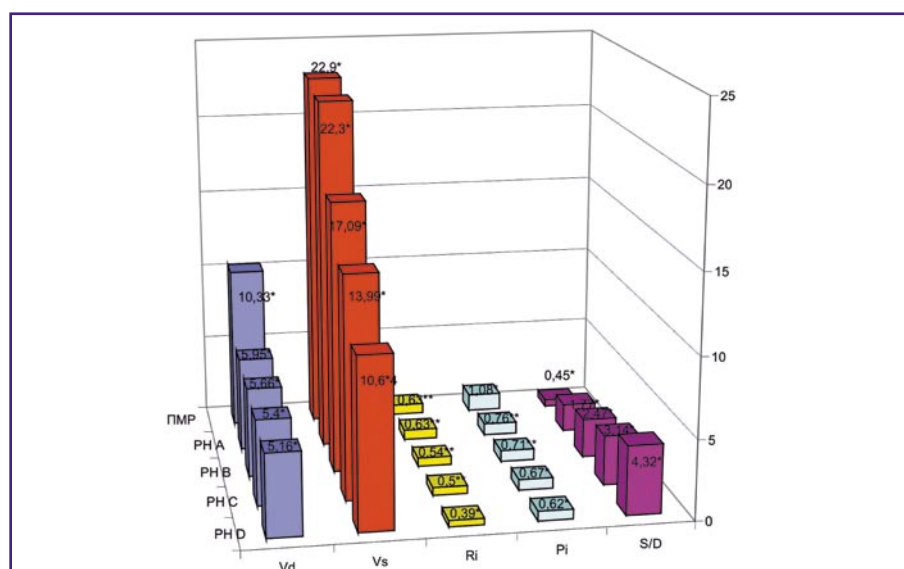
Примечание: * $p < 0,05$.Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.

Рис. 1. Характеристика параметров внутрипочечной гемодинамики пациентов с РН и ПМР по данным доплерографии сосудов почек

ростных показателей у пациентов всех сравниваемых групп.

Установлены существенные различия ($p < 0,001$) показателей систолической скорости кровотока (Vs) у пациентов с ПМР и начальной стадии ТИПП (РН А). По мере прогрессирования ТИПП отмечается снижение показателей Vs у пациентов с РН. Чем более выраженные склеротические изменения в почках, тем меньше показатели Vs, что говорит о развитии ишемических изменений в почках с развитием нарушения ренальной гемодинамики.

Нами установлены значимые изменения показателей внутрипочечной гемодинамики по данным определения Vd у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с РН на разных стадиях ТИПП. Установлено, что по мере формирования ТИПП происходит нарушение внутрипочечной гемодинамики, характеризующееся значительным снижением показателей Vd у пациентов в начальной стадии нефросклероза (РН А) по сравне-

нию с пациентами с ПМР без признаков ТИПП ($5,95 \pm 0,12$ и $10,33 \pm 0,33$ соответственно). По мере прогрессирования ТИПП отмечается дальнейшее снижение показателей Vd у пациентов с РН (рис. 1).

При оценке показателей Ri нами не установлено статистически значимых различий ($p > 0,001$) данного показателя у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов в начальной стадии его формирования (РН А) ($0,63 \pm 0,01$ и $0,63 \pm 0,03$ соответственно).

Данный факт расценен нами как формирование и развитие у пациентов с начальными склеротическими изменениями (РН А) артериовенозного шунтирования на юкстамедулярном уровне для снижения периферического сосудистого сопротивления, а следовательно, внутрипочечной гипертензии при нефросклерозе, приводящих к его повышению, что согласуется с данными С.С. Пауновой [15], Е.Б. Ольховой [4]. Таким образом, артериовенозный шунт

является компенсаторной мерой при повышенном периферическом сосудистом сопротивлении в почках в условиях склерозирования органа.

По мере прогрессирования ТИПП нами отмечается снижение показателя Ri у больных с РН (табл. 2). Тем не менее, нами не установлены статистически значимые различия ($p > 0,001$) показателей индекса резистентности (Ri) между пациентами с РН В и РН С ($0,54 \pm 0,04$ и $0,5 \pm 0,01$ соответственно).

Отсутствие значимых статистических различий показателя Ri у пациентов с ПМР и РН А, РН В и РН С доказывает его низкую информативность и невозможность использования данного показателя как для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП у пациентов с РН.

Нами установлены изменения ($p < 0,001$) показателей Pi у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с начальной стадией РН. По мере формирования ТИПП происходит снижение Pi, который составляет у пациентов с ПМР $1,08 \pm 0,05$, а у пациентов с РН А $0,76 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

По мере прогрессирования ТИПП установлено дальнейшее снижение Pi у пациентов с РН. Тем не менее, нами не получено статистически значимых различий показателей Pi ($p > 0,001$) у пациентов на начальных стадиях прогрессирования ТИПП. Так, показатель Pi у пациентов с РН А составил $0,76 \pm 0,03$, а у больных с РН В $0,71 \pm 0,02$ ($p > 0,001$).

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,001$) Pi у пациентов на ранних стадиях формирования РН не позволяет его использовать в качестве критерия диагностики прогрессирования ТИПП. Тем не менее, учитывая существенные статистические различия ($p < 0,001$) показателя Pi у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с начальной ста-

дией РН, возможно использовать данный показатель для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР.

Нами установлены статистически значимые различия S/D как у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза, так и у пациентов на разных стадиях РН. По мере прогрессирования ТИПП отмечается увеличение S/D, что позволяет использовать данный показатель как для ранней диагностики склеротических изменений у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП у больных РН.

Таким образом, нами установлены существенные изменения параметров внутривисочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек по таким показателям, как Vs, Vd, S/D. По мере формирования нефросклероза у пациентов с ПМР отмечается снижение внутривисочечного кровотока, доказываемое снижением Vs, Vd, увеличение S/D.

По мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН нами установлены дальнейшие нарушения ренальной гемодинамики, характеризующиеся снижением внутривисочечного кровотока, подтверждаемого снижением показателей Vs, Vd, увеличением S/D (рис. 2).

Нами не установлено статистически значимых различий ($p > 0,001$) показателей Ri у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов в начальной стадии его формирования (РН А), а также между пациентами с РН В и РН С, то есть по мере прогрессирования ТИПП. Отсутствие статистических различий показателя Ri у пациентов указанных выше групп сравнения доказывает его низкую информативность как для ранней диагностики склеротических изменений у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования нефросклероза у пациентов с РН.

Нами не установлено статистически значимых различий показателей Pi ($p > 0,001$) у пациентов на начальных стадиях нефросклероза у пациентов с РН А и РН В, что не позволяет использовать его в качестве критерия диагностики прогрессирования ТИПП. Тем не менее, учитывая существенные статистические различия ($p < 0,001$) показателя Pi у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и пациентов с начальной стадией РН, возможно использовать данный показатель для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР.

Постадийное снижение параметров внутривисочечной гемодинамики подтверждено сравнительными данными

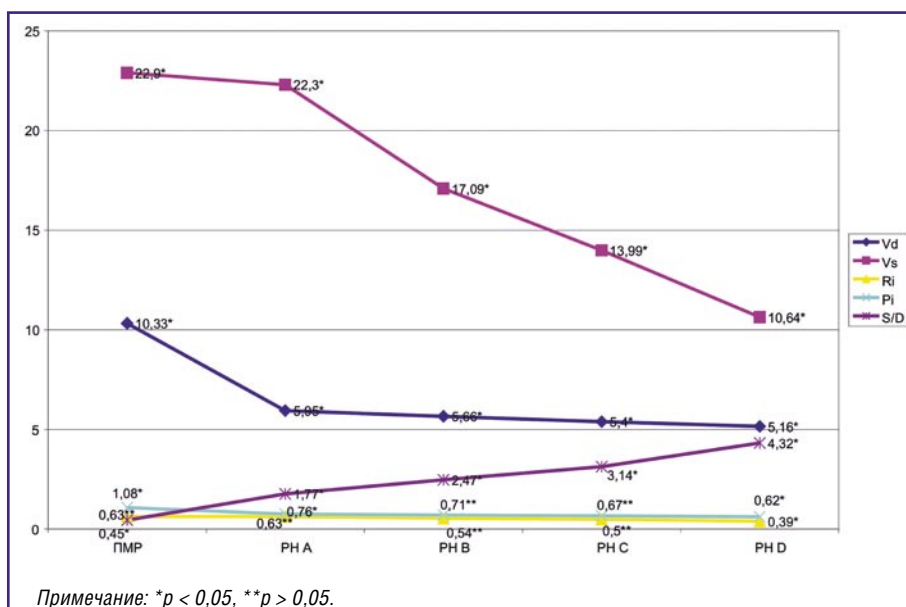


Рис. 2. Характеристика параметров внутривисочечной гемодинамики пациентов с ПМР и РН на разных стадиях ТИПП по данным доплерографии сосудов почек

Таблица 3
Характеристика параметров внутривисочечной гемодинамики по результатам доплерографии сосудов почек у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией

Показатели	ПМР n = 40 M ± m	Степень тяжести РН			
		Степень А, n = 30 M ± m	Степень В, n = 30 M ± m	Степень С, n = 30 M ± m	Степень Д, n = 28 M ± m
Vs, мм/сек	22,9 ± 0,4*	22,3 ± 0,41*	17,09 ± 0,57*	13,99 ± 0,41*	10,64 ± 0,07*
Vd, мм/сек	10,33 ± 0,3*	5,95 ± 0,12*	5,66 ± 0,05*	5,4 ± 0,07*	5,16 ± 0,09*
S/D	0,45 ± 0,28*	1,77 ± 0,33*	2,47 ± 0,07*	3,14 ± 0,18*	4,32 ± 0,14*
Ri	0,63 ± 0,01**	0,63 ± 0,03**	0,54 ± 0,04**	0,5 ± 0,01**	0,39 ± 0,05*
Pi	1,08 ± 0,24*	0,76 ± 0,19*	0,71 ± 0,14**	0,67 ± 0,09**	0,62 ± 0,11*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.

ми нефросцинтиграфии, проведенной у детей с РН на разных стадиях ТИПП.

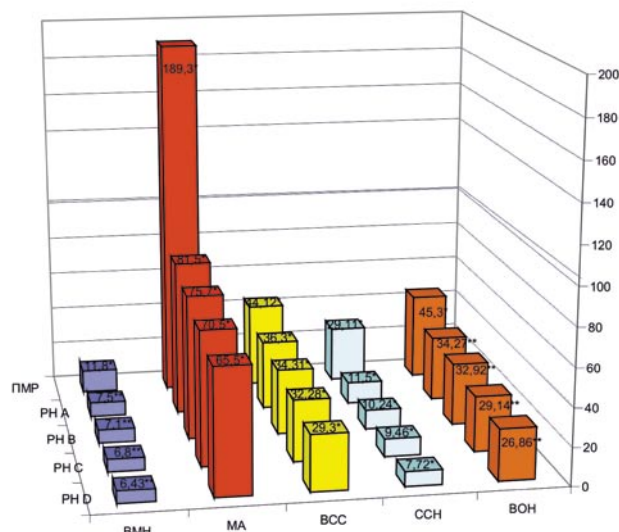
Установлено, что по мере инициации интерстициального повреждения и прогрессирования ТИПП происходит постадийное снижение показателей максимальной активности (МА), средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек (ССП), вклада суммарных скоростей (ВСС) ($p < 0,05$).

Нами установлены различия ($p < 0,001$) показателей МА у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и по мере прогрессирования ТИПП у больных с РН (табл. 3). Установлено, что по мере как формирования, так и прогрессирования ТИПП отмечается снижение МА. При этом наиболее существенные статистические различия установлены между группами пациентов с ПМР без признаков нефросклероза ($189,3 \pm 6,07$ соб/с) и пациентами с начальной стадией склерозирования почки (РН А — $81,5 \pm 0,53$ соб/с).

Сходная тенденция установлена нами при анализе показателей средней скоро-

сти прохождения РФП через сосудистое русло почек (ССП). Наиболее существенные статистические различия ($p < 0,001$) установлены между группами пациентов с ПМР без признаков нефросклероза ($29,11 \pm 0,93$ соб/с) и пациентами с начальной стадией склерозирования почки (РН А — $11,5 \pm 0,47$ соб/с) (рис. 3). Таким образом, при формировании очагов склероза в почках на ранней стадии РН происходит резкое снижение показателя ССП, что говорит о значимом нарушении ренальной гемодинамики на данной стадии. По мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН происходит дальнейшее снижение показателя ССП, то есть дальнейшее прогрессирование нарушений внутривисочечной гемодинамики.

Нами установлены изменения вклада суммарных скоростей (ВСС) у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и детей с РН на разных стадиях прогрессирования нефросклероза. По мере формирования, а затем прогрессирования



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.

Рис. 3. Параметры нефросцинтиграфии пациентов с РН и ПМР

Результаты НСГ пациентов с ПМР и РН

Таблица 4

Показатели	ПМР n = 40 M ± m	Степень тяжести РН			
		Степень А, n = 30 M ± m	Степень В, n = 30 M ± m	Степень С, n = 30 M ± m	Степень D, n = 28 M ± m
МА, соб/с	189,3 ± 6,07*	81,5 ± 0,53*	75,7 ± 0,94*	70,5 ± 0,96*	65,5 ± 1,83*
ССП, соб/с	29,11 ± 0,93*	11,5 ± 0,47*	10,24 ± 0,17*	9,46 ± 0,25*	7,72 ± 0,58*
ВМН, с	11,8 ± 0,36*	7,5 ± 0,22**	7,1 ± 0,07**	6,8 ± 0,14**	6,43 ± 0,24**
ВСС, %	44,12 ± 0,83*	36,3 ± 0,25*	34,34 ± 0,43*	32,28 ± 0,48*	29,3 ± 0,59*
ВОН, %	45,3 ± 1,02*	34,27 ± 0,29**	32,92 ± 0,36**	29,14 ± 0,62**	26,86 ± 0,74**

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$.

ния ТИПП установлено снижение показателя ВСС, что доказывает тяжелые сосудистые интратенальные гемодинамические изменения в почках при склерозировании органа.

Нами установлены нарушения параметров внутрипочечной гемодинамики и тубулярной функции почек по данным НСГ (табл. 4). По мере формирования ТИПП у пациентов с ПМР, а затем прогрессирования ТИПП у больных РН происходит поэтапное снижение параметров внутрипочечной гемодинамики по показателям МА, ССП, ВСС.

Обсуждение

В результате проведенного исследования нами установлено стадийное снижение параметров внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек и НСГ. По мере инициации интерстициального повреждения и прогрессирования ТИПП у пациентов с РН отмечается стадийное снижение Vs, Vd, отражающее глубо-

кие ишемические изменения в почках, в то время как увеличивается S/D.

Определение P_i является информативным только для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, но не для диагностики прогрессирования ТИПП у пациентов с РН.

Определение R_i не является информативным как для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП у пациентов с РН.

Таким образом, определение индексов в доплерографии сосудов почек является менее информативным как для диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, так и для диагностики его прогрессирования у больных с РН по сравнению со скоростными характеристиками (Vd, Vs).

Параметры НСГ (МА, ССП, ВСС) могут быть использованы как для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП у пациентов с РН. ■

Литература

1. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111. P. 1416–1421.
2. Вьякова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // *Педиатрия*. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
3. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза // *Нефрология и диализ*. 2005. № 2. С. 130–135.
4. Ольхова Е. Б., Крылова Е. М., Ефремова И. И. Возможности ультразвуковой оценки состояния почек при рефлюкс-нефропатии у детей // *Эхография*. 2001. Т. 2, № 1. С. 61–67.
5. Пыков М. И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии/Под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватоллина. М.: Видар, 1998. С. 410–429.
6. Ольхова Е. Б., Копылова Е. М., Пачес О. А., Никитина С. Ю. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // *Эхография*. 2001. Т. 2, № 2. С. 201–211.
7. Пыков М. И., Коровина Н. А., Скоков Ю. М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей // *Ультразвуковая диагностика*. 1999. № 2. С. 63–69.
8. Ольхова Е. Б. Эхографические аспекты нефросклероза детей // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000. № 2. С. 136–142.
9. Паунова С. С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2004. 25 с.
10. Iurbe B. R., Johnson R. J., Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure // *Kidney International*. 2005. Vol. 68. Supp. 99. P. 82–86.
11. Galesic K., Brkljacic B., Sabljic-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation // *Angiology*. 2000. Vol. 51 № 8. P. 667–675.
12. Перевезенцева Ю. Б., Смирнова Н. Н., Румянцев И. В., Беляев А. П. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки // *Нефрология*. 2003. Т. 7. № 1. С. 51–57.
13. Ольхова Е. Б., Крылова Е. М., Ефремова И. И. Ультразвуковая оценка хронического пиелонефрита у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // *Нефрология и диализ*. 2001. № 2. С. 299.
14. Smellie J. M. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults // *J. Pediatr. Nephrol.* 1998. Vol. 12. P. 727–736.
15. Паунова С. С. Рефлюкс-нефропатии. В кн.: *Детская нефрология. Руководство для врачей*/Под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд. М.: МИА. 2011. С. 502–511.

Клинические особенности различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте

О. А. Денисова¹

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

А. П. Денисов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Оценены особенности клинической картины в зависимости от формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (эрозивная, неэрозивная) у лиц пожилого возраста в открытом когортном проспективном контролируемом исследовании.
Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивная рефлюксная болезнь, пожилые пациенты, особенности, диагностика.

Abstract. The features of clinical picture depending on the form of gastroesophageal reflux disease (erosive, non-erosive) in the elderly were evaluated in an open prospective cohort-controlled study.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, erosive reflux disease, elderly patients, features, diagnostics.

Актуальность медико-демографических проблем здоровья пожилых людей в России с каждым годом возрастает [1, 2]. Лица пожилого и старческого возраста нуждаются в особых медицинских подходах [3, 4]. Болезни пищеварительного тракта часто встречаются у пожилых, а их клинические проявления, осложнения и лечение могут отличаться от таковых у больных молодого и среднего возраста. Одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения во всех возрастных группах является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Цель исследования: оценить особенности клинической картины в зависимости от формы ГЭРБ (эрозивная, неэрозивная) у лиц пожилого возраста в открытом когортном проспективном контролируемом исследовании.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели обследовано 110 пациентов с ГЭРБ, отвечающих следующим критериям включения: возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие, для женщин детородного возраста адекватная контрацепция. Критериями исключения были: терминальная фаза любого заболевания,

обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественное новообразование любой локализации, осложненное течение рефлюксной болезни (пищевод Барретта, стеноз пищевода), а также повышенная чувствительность или невосприимчивость к терапии омепразолом в анамнезе, низкая комплаентность, беременность.

Все пациенты разделялись на две возрастные группы, равные по количеству: основная группа — лица в возрасте 60–86 лет (из них 56,4% мужчин, 43,6% женщин), группа сравнения — 25–59 лет (85,5% и 14,5% соответственно). Средний возраст пожилых пациентов составил $70,12 \pm 2,9$ года, пациентов до 60 лет $44,88 \pm 2,2$ года соответственно. После деления на возрастные группы пациенты разделялись на две подгруппы. С неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) — по 34 человека в каждой подгруппе (НЭРБ 1-я группа — пожилые пациенты, НЭРБ 2-я группа — пациенты молодого и зрелого возраста) и эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) — 21 человек соответственно (ЭРБ 1-я группа — пожилые, ЭРБ 2-я группа — пациенты молодого и зрелого возраста).

Диагноз ГЭРБ ставился на основании клинической картины, данных эндоскопического исследования и суточной рН-метрии в соответствии со «Стандартом специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», утвержденным приказом МЗиСР РФ

№ 722 н от 09.11.2012 г. и стандартами «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» (5-е Московское соглашение) [5].

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием статистических функций, опций «Анализ данных» и пакета прикладных программ SPSS 12.0. Для сравнительной характеристики полученных результатов и выявления основных закономерностей течения ГЭРБ использовались критерий t Стьюдента, критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

У пожилых пациентов заболеваемость ГЭРБ наиболее часто регистрировалась в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет, с последующим уменьшением распространенности заболевания с возрастом (табл. 1).

Полученные результаты совпадают с данными английской базы данных врачей общей практики [6], а также результатами крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Норвегии и включавшего более 65 000 обследованных [7].

Во всех возрастных подгруппах в нашем исследовании преобладали пациенты мужского пола с максимальным соотношением к женскому полу в группе пациентов до 60 лет со зна-

¹ Контактная информация:
olgad571@mail.ru

Таблица 1

Распределение пациентов с различными формами ГЭРБ по возрастным группам

Возрастная группа, лет	НЭРБ 1-я группа		ЗРБ 1-я группа		НЭРБ 2-я группа		ЗРБ 2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20–29	–	–	–	–	6,0	11,8	–	–
30–39	–	–	–	–	13,0	23,5	18,0	33,3
40–49	–	–	–	–	21,0	38,2	21,0	38,0
50–59	–	–	–	–	15,0	26,5	16,0	28,7
60–69	29,0	52,9	37,0	66,6	–	–	–	–
70–79	16,0	29,5	13,0	23,8	–	–	–	–
80–89	10,0	17,6	5,0	9,6	–	–	–	–

Таблица 2

Характеристика групп исследуемых больных (в %)

Показатель	НЭРБ 1-я группа	НЭРБ 2-я группа	Р1	ЗРБ 1-я группа	ЗРБ 2-я группа	Р2
Курение	11,80	52,90	0,00	71,40	76,20	0,73
Избыточная масса тела и ожирение	35,30	61,80	0,09	76,20	81,00	0,75
Мужской пол	55,90	88,20	0,00	57,10	81,00	0,01

Таблица 3

Основные жалобы пациентов с ГЭРБ в исследуемых подгруппах (в баллах)

Жалобы	НЭРБ 1-я группа	НЭРБ 2-я группа	Р1	ЗРБ 1-я группа	ЗРБ 2-я группа	Р2
Отрыжка	2,1 ± 0,16	2,4 ± 0,11	> 0,05	1,0 ± 0,21	1,3 ± 0,24	> 0,05
Регургитация	1,0 ± 0,19	1,9 ± 0,18	< 0,05	2,3 ± 0,25	2,7 ± 0,16	> 0,05
Изжога	1,1 ± 0,17	1,4 ± 0,20	> 0,05	2,1 ± 0,25	2,9 ± 0,11	< 0,05
Кашель	0,8 ± 0,18	0,4 ± 0,12	> 0,05	2,4 ± 0,19	0,6 ± 0,09	< 0,00
Ретростеральная боль	1,1 ± 0,19	0,3 ± 0,10	< 0,05	1,9 ± 0,28	0,7 ± 0,09	< 0,00
Дисфагия	0,9 ± 0,06	–	> 0,05	1,6 ± 0,25	0,4 ± 0,13	< 0,05
Тошнота	1,2 ± 0,18	0,7 ± 0,15	> 0,05	0,9 ± 0,16	0,6 ± 0,09	> 0,05
Эпигастральная боль	1,2 ± 0,20	1,4 ± 0,20	> 0,05	1,4 ± 0,275	1,9 ± 0,28	> 0,05

Примечание. 0 баллов — отсутствие симптомов; 1 балл — слабо выраженный симптом; 2 балла — умеренный.

Таблица 4

Сопутствующие жалобы пациентов ГЭРБ в исследуемых подгруппах (в %)

Жалобы	НЭРБ 1-я группа	НЭРБ 2-я группа	Р1	ЗРБ 1-я группа	ЗРБ 2-я группа	Р2
Вздутие живота	58,80	58,80	1,0	52,40	57,10	0,76
Нарушение стула	66,20	12,10	0,00	37,10	7,00	0,01
Боль в области сердца	85,30	47,10	0,00	81,00	38,10	0,06
Головная боль	76,50	47,10	0,01	61,90	33,10	0,07
Нарушение сна	67,60	23,50	0,00	66,70	28,60	0,02

чимыми статистическими различиями только в подгруппе пациентов с НЭРБ.

Как видно из табл. 2, большинство пациентов с эрозивным эзофагитом составляли курящие (71,4% в подгруппе старше 60 лет и 76,2% в подгруппе до 60 лет), страдающие избыточной массой тела и ожирением (76,2% и 81,0% соответственно). В то время как при НЭРБ доля пациентов с избыточной массой тела, курящих была значительно меньше.

Далее был проведен анализ частоты и степени выраженности основных клинических симптомов у пациентов с ЭРБ, НЭРБ в возрастном аспекте (табл. 3).

Большинство пожилых пациентов с ЭРБ предъявляли жалобы на кашель (90,5%

в подгруппе пожилых, 4,8% в подгруппе молодого и зрелого возраста), регургитацию (85,7% и 95,2% соответственно), изжогу (81,0% и 100,0%). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем кашля и следующими симптомами: изжогой ($r_{xy} = 0,270$, $p < 0,05$), отрыжкой ($r_{xy} = 0,453$, $p < 0,001$), дисфагией ($r_{xy} = 0,265$, $p < 0,005$).

Тогда как у пациентов с НЭРБ преобладали жалобы на отрыжку (97,1% в подгруппе пожилых, 85,3% в подгруппе молодого и зрелого возраста), регургитацию (76,5% и 44,1% соответственно), изжогу (53,0% и 59,0%). При этом отмечалась более выраженная отрыж-

ка (до 60 лет — $2,1 \pm 0,16$, старше 60 лет — $2,4 \pm 0,11$), которая при эрозивном эзофагите встречалась достоверно реже.

Таким образом, из полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии взаимосвязи между выраженностью жалоб и формой ГЭРБ. Тем не менее более характерными клиническими симптомами ЭРБ у пожилых являются кашель ($p < 0,001$), а также ретростеральная боль ($p < 0,001$) и дисфагия ($p < 0,05$) умеренной степени выраженности, что можно расценить как специфическое проявление течения ЭРБ у пожилых. Напротив, у пациентов до 60 лет с ЭРБ преобладала изжога максимальной степени выраженности ($p < 0,05$).

Кроме вышеперечисленного, пациентов с ГЭРБ беспокоили многочисленные жалобы со стороны других органов и систем. Так, у четверых пожилых пациентов с НЭРБ с болями в области сердца болевой синдром первоначально был расценен как проявление ишемической болезни сердца. Однако неоднозначность характера этих болей, отсутствие характерной иррадиации, четкой связи с физической нагрузкой, изменчивость в течение дня, после еды, а также ночью, вариабельность продолжительности от нескольких минут до нескольких часов не укладывались в стандартную картину данного заболевания. Болевой синдром сочетался с выраженной эмоциональной лабильностью (неоднократная смена настроения, плаксивость, немотивированные страхи), головокружением, головной болью. Эти пациенты до выявления эрозивного эзофагита длительно амбулаторно обследовались у кардиолога (Эхо-КГ, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ — отрицательные результаты) и получали лечение стенокардии стандартными антиангинальными препаратами без значительного клинического эффекта.

Диагноз ГЭРБ в этом случае был окончательно верифицирован благодаря проведению рентгенологического исследования пищевода с контрастированием, фиброгастроудоденоскопии и пищеводной рН-метрии. По данным суточной рН-метрии была выявлена статистически значимая взаимосвязь степени выраженности болевого синдрома и длительности наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy} = 0,620$, $p < 0,001$), что было расценено как проявление гипомоторной дискинезии пищевода с кардиалгией. В последующем после назначения антисекреторных препаратов пациенты отметили значительное улучшение самочувствия, с постепенным уменьшением выраженности болевого синдрома.

При анализе сопутствующих жалоб из статистически значимых проявлений у пожилых следует отметить нарушение стула в виде запоров (в 66,2% случаев при НЭРБ, в 37,1% при ЭРБ), в сочетании с повышенным газообразованием (в 58,8% и 52,4% соответственно), вследствие снижения моторики кишечника на фоне ослабления моторной функции пищевода и желудка, а также билиарной патологии (табл. 4).

Большинство пациентов пожилого возраста беспокоило нарушение сна (в 67,6% случаев при НЭРБ, в 66,7% при ЭРБ) по причине либо основного заболевания (ГЭРБ), либо сопутствующей энцефалопатии (23,5% и 19,0% соответственно). Частые жалобы на головную боль были ассоциированы, как правило, с эпизодами повышения артериального давления (у 76,4% пациентов с НЭРБ, у 61,9% с ЭРБ) или синдромом вертебральных артерий на фоне шейного остеохондроза (87,2% и 91,4% соответственно).

Согласно исследованиям российских и зарубежных ученых большое количество жалоб со стороны других органов и систем у пожилых пациентов с ГЭРБ в большинстве случаев связано как с высокой частотой полиморбидности, так и с сопутствующей психической дезадаптацией, обусловленной хроническим рецидивирующим течением заболевания. Так, согласно результатам трехлетнего исследования в Дании (56 поликлиник, 212900 пациентов) у 74-летних пациентов уровень полиморбидности составлял 59,2% [8]. Причем у молодых рефлюксная болезнь сочеталась преимущественно с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, а у лиц пожилого и старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) [9], которые отягощали течение ГЭРБ.

Таким образом, исходя из вышесказанного, различные формы ГЭРБ имеют свои клинические особенности в пожилом возрасте, которые необходимо учитывать при диагностике и выборе тактики лечения. Наиболее характерными клиническими симптомами ЭРБ у пожилых являются ретростеральная боль, дисфагия и кашель. Из неспецифических жалоб у больных ГЭРБ старше 60 лет в исследуемых подгруппах (НЭРБ, ЭРБ) преобладали жалобы на нарушение стула, боль в области сердца, головную боль, нарушение сна. ■

Литература

1. Ливзан М.А., Кононов А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты антисекреторной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 4. С. 55–61.
2. Пустозеров В.Г. Проблемы профилактики преждевременного старения // Практическая гериатрия. 2010. С. 49–52.
3. Ляпин В.А. Социально значимая патология населения крупного промышленного центра // Социальная гигиена, экономика и управление здравоохранением им. Н.А. Семашко: бюллетень. М., 2003. Вып. 10. С. 145–148.
4. Ляпин В.А. Здоровье населения промышленного центра Западной Сибири // Сибирь-Восток. 2003. Т. 67, № 7. С. 17–19.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Вестник практического врача. Спецвыпуск. 2013. № 3. С. 6–9.
6. Ruiz Gomez A. et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 751–760.
7. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. 2004. Vol. 126, № 3. P. 660–664.
8. Van Oostrom S.H., Pikavet H.C., van Gelder et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population — data from general practices // BMC Public Health. 2012. Vol. 12. P. 715–717.
9. Зверева С.И. Клинические варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 34–38.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1980 руб.

Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы

Детская дерматология

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

Влияние симптоматических препаратов медленного действия на качество жизни больных гонартрозом

О. В. Симонова¹, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. Леушина

ГБОУ ВПО КГМА МЗ РФ, Киров

Резюме. Изучено влияние терапии диацереином, хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом на качество жизни больных гонартрозом в 18-месячном контролируемом рандомизированном исследовании.

Ключевые слова: гонартроз, диацереин, хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, ацеклофенак, качество жизни.

Abstract. The influence of therapy by diacerhein, chondroitin sulfate and a glucosamine sulfate on life quality of patients with knee osteoarthritis in 18-month randomized controlled trial was studied.

Keywords: knee osteoarthritis, diacerhein, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, aceclofenac, life quality.

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, являющееся одной из основных причин временной нетрудоспособности, ранней инвалидизации больных с патологией опорно-двигательного аппарата, ведущее к ухудшению качества жизни (КЖ) и требующее значительных финансовых затрат [1–3]. При ОА имеется множество клинических проявлений, которые мало или совсем не влияют на оценку по функциональным индексам (отрицательные эмоции, депрессия, вопросы бытового и социального функционирования), но они имеют существенное значение в оценке состояния больных и эффективности лечения [4]. В последние годы изучение КЖ все чаще становится предметом клинических испытаний, так как с помощью разработанных опросников позволяет адекватно оценить состояние здоровья пациентов и эффективность лечения [5]. Оценка КЖ также позволяет обеспечить более глубокое наблюдение за больным в динамике лечения, оценить необходимость коррекции терапевтической программы, определить прогноз заболевания [4]. Целью настоящего исследования было оценить влияние терапии диацереином, хондроитин

сульфатом (ХС) и глюкозамин сульфатом (ГС) на КЖ больных гонартрозом в 18-месячном рандомизированном, контролируемом исследовании.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с основными принципами Good Clinical Practice (GCP) и Хельсинской декларации у 160 больных с достоверным диагнозом «гонартроз», удовлетворяющих критериям Американской ревматологической ассоциации (American Rheumatology Association, ARA). Все пациенты методом адаптивной рандомизации были разделены на 4 группы: 40 больных (I группа) получали диацереин 100 мг/сутки (2 курса по 4 месяца), 40 больных (II группа) — ГС 1500 мг/сутки (2 курса по 3 месяца), 40 больных (III группа) — ХС 1000 мг/сутки (2 курса по 6 месяцев), 40 (IV группа) — ацеклофенак (Ац) 100–200 мг/сутки. Группы были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям ($p > 0,05$). Во всех группах преобладали женщины, с длительностью заболевания более 5 лет, медленно прогрессирующим течением, с явлениями реактивного синовита (табл. 1). Все пациенты имели II (50%) или III (50%) рентгенологическую стадию гонартроза и нарушение функции суставов. Критериями включения являлись подписанное информированное согласие,

подтвержденный диагноз гонартроза, интенсивность боли в анализируемом суставе > 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), необходимость приема нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек. Критериями исключения являлись пациенты с декомпенсацией сопутствующих заболеваний, сахарным диабетом 1-го типа, обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В исследование не включали пациентов, получавших предшествующую терапию симптоматическими препаратами медленного действия или глюкокортикоидами внутрисуставно в течение предыдущих 6 месяцев. КЖ изучали по шкале SF-36 до лечения и каждые 6 месяцев терапии. Для оценки влияния заболевания на КЖ больных проводили сравнительную оценку показателей КЖ больных ОА и показателей популяционных норм, которые были получены Межнациональным центром исследования качества жизни в Санкт-Петербурге с вычислением 8 основных показателей: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, Ж — жизнеспособность, ПЗ — психическое здоровье, СФ — социальное функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье. Статистическая обработка материала проводилась

¹ Контактная информация:
simonova043@mail.ru

Таблица 1

Клиническая характеристика больных гонартрозом до лечения

Характеристика	Диацереин, n = 40	Глюкозамин сульфат, n = 40	Хондроитин сульфат, n = 40	Ацеклофенак, n = 40
Женщины, n (%)	38 (95%)	36 (90%)	40 (100%)	40 (100%)
Мужчины, n (%)	2 (5%)	4 (10%)	0	0
Возраст, лет	57,15 ± 5,42	60,8 ± 6,8	60,1 ± 5,2	58,2 ± 6,6
Индекс массы тела, кг/м ²	37,1 ± 5,4	35,8 ± 5,4	34,7 ± 4,3	36,7 ± 6,3
Длительность заболевания, лет (%)				
< 5 лет	14 (35%)	15 (37%)	13 (32,5%)	20 (50%)
6–10 лет	16 (40%)	15 (37,5%)	18 (45%)	16 (40%)
> 10 лет	10 (25%)	10 (25%)	9 (22,5%)	4 (10%)
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence				
II стадия, n (%)	20 (50%)	20 (50%)	20 (50%)	20 (50%)
III стадия, n (%)	20 (50%)	20 (50%)	20 (50%)	20 (50%)
Течение:				
Быстро прогрессирующее	13 (32,5%)	15 (37,5%)	12 (30%)	10 (25%)
Медленно прогрессирующее	27 (67,5%)	25 (62,5%)	28 (70%)	30 (75%)
Синовит, n (%)	31 (77,5%)	30 (75%)	14 (35%)	28 (70%)
Двусторонний гонартроз	14 (35%)	13 (33%)	14 (35%)	13 (33%)
ФНС I	6 (15%)	9 (22,5%)	6 (15%)	8 (20%)
II	32 (80%)	29 (72,5%)	33 (82,5%)	30 (75%)
III	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	2 (5%)

Примечание: статистическая значимость различий во всех случаях $p > 0,05$.

с использованием специализированного статистического пакета SPSS 17.0. В группах вычисляли среднее арифметическое (М), среднеквадратическое отклонение (σ), среднюю ошибку среднего арифметического (m), доверительный интервал. При сравнении показателей в группах пользовались t-критерием Стьюдента. Вычисляли коэффициент корреляции Пирсона между параметрами КЖ и рентгенологической стадией и стажем болезни. Изучение динамики исследуемых показателей в процессе лечения проводили с помощью парного критерия Стьюдента. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Все показатели КЖ были достоверно значимо хуже у больных гонартрозом в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). В наибольшей степени изменялись показатели физического здоровья: ФФ, РФФ, Б. Все параметры были значительно ниже у больных с III стадией гонартроза ($p < 0,05$). Показатель Б был снижен на 51,4% в группах со II стадией и на 53,3% в группах с III стадией гонартроза. Показатель ФФ был ниже на 54,1% и на 61,6% соответственно. Самым значительным было снижение РФФ: на 69,1% у больных со II стади-

ей и на 74,9% у больных с III стадией. Среди показателей КЖ, характеризующих психологическое здоровье (Ж, СФ, РЭФ, ПЗ), в большей степени было снижено РЭФ — на 52,6% у пациентов со II стадией и у 61,2% у пациентов с III стадией. На более высоком уровне сохранялось СФ, тем не менее, его уровень был на 29% хуже, чем в популяции. Была выявлена отрицательная корреляция между ФФ и рентгенологической стадией ($r = -0,31$; $p < 0,01$), стажем заболевания ($r = -0,193$; $p < 0,05$); между РФФ и рентгенологической стадией ($r = -0,17$; $p < 0,05$), а также между Б и рентгенологической стадией ($r = -0,202$; $p < 0,05$). Отрицательная корреляция наблюдалась между Ж и стажем болезни ($r = -0,205$; $p < 0,05$); между ПЗ и стажем заболевания ($r = -0,196$; $p < 0,05$). Терапия симптоматическими препаратами медленного действия улучшала некоторые параметры КЖ больных (табл. 2). На фоне терапии диацереином отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика по шкале ФФ при II стадии гонартроза и улучшение РЭФ и РФФ ($p < 0,05$) как при II, так и при III стадиях гонартроза. Терапия ХС улучшала РФФ при III стадии и РЭФ как при II, так и при III стадиях гонартроза. На фоне терапии ГС было выявлено

статистически значимое улучшение по всем шкалам SF-36 при II рентгенологической стадии. При III стадии гонартроза терапия ГС также была более эффективной по оценке показателей КЖ, так как по сравнению с ХС и диацереином статистически значимо улучшала показатели всех шкал SF-36, кроме ОЗ, ПЗ и СФ. Достоверного изменения показателей КЖ на фоне лечения Ац не наблюдалось.

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, в которых было выявлено снижение показателей КЖ у больных ОА по всем шкалам SF-36 в сравнении с популяционными и достоверное их ухудшение по мере нарастания стадии ОА [6, 7]. Исследования, посвященные оценке влияния терапии на КЖ больных ОА единичные, в основном касаются ХС [8], ГС [9] и их комбинации [10] и демонстрируют их преимущество по улучшению шкал опросника SF-36 перед нестероидными противовоспалительными препаратами или плацебо. В проведенном нами исследовании также выявлено более выраженное влияние симптоматических препаратов медленного действия, по сравнению с Ац, на параметры КЖ. Кроме того, сравнительная оценка вли-

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни у больных гонартрозом на фоне терапии

Шкалы SF-36	II стадия гонартроза		III стадия гонартроза	
	До лечения	18 месяцев	До лечения	18 месяцев
Физическое функционирование				
Диацереин	33,5 ± 19	41,2 ± 22,9*	30,1 ± 21,1	41,6 ± 23,3
Глюкозамин сульфат	41,7 ± 19	70,6 ± 24,5***	33,1 ± 23,5	69,6 ± 24,6***
Хондроитин сульфат	37,8 ± 22,6	47,5 ± 25,9	25,4 ± 14,3	32,2 ± 11,4
Ацеклофенак	36,5 ± 18,7	42,8 ± 11,1	33,2 ± 20,4	33,3 ± 13,3
Ролевое физическое функционирование				
Диацереин	18,1 ± 24	32,9 ± 19*	15,6 ± 28,1	36,02 ± 17,3**
Глюкозамин сульфат	31,4 ± 23,1	60,1 ± 25,4**	27,4 ± 17,4	58,5 ± 26,8***
Хондроитин сульфат	27,7 ± 25,1	38,1 ± 24,7	22,7 ± 20,7	42,5 ± 28,9*
Ацеклофенак	20 ± 21,1	32,1 ± 27,8	18 ± 25,8	20,2 ± 17,7
Боль				
Диацереин	31,6 ± 17,9	34,3 ± 19,1	25,7 ± 21,7	32,4 ± 27,6
Глюкозамин сульфат	34,6 ± 14,6	59,8 ± 20,7***	29,6 ± 15,3	59,8 ± 20,7**
Хондроитин сульфат	33,1 ± 14,8	38 ± 11,9	29,6 ± 15,3	32,3 ± 7
Ацеклофенак	32,2 ± 13,8	41,8 ± 15,9	30,6 ± 20,4	32,5 ± 15,6
Общее здоровье				
Диацереин	43,4 ± 18,9	45,8 ± 24,2	39,9 ± 19,1	41,8 ± 25
Глюкозамин сульфат	43,6 ± 13,8	56 ± 12,5*	40,1 ± 13,9	50,4 ± 21,3
Хондроитин сульфат	40, ± 19,5	40,2 ± 21,7	37 ± 20,3	40 ± 17,8
Ацеклофенак	44,9 ± 19,4	40,7 ± 20,4	40,5 ± 19,4	43,5 ± 18,4
Жизнеспособность				
Диацереин	41,5 ± 21	45,9 ± 24,9	34,5 ± 16,5	44,1 ± 26,5
Глюкозамин сульфат	43,8 ± 16,9	61,8 ± 6,5***	39,4 ± 11,9	60,6 ± 19,2***
Хондроитин сульфат	47,6 ± 23,7	44,6 ± 21,1	43,6 ± 25	52,5 ± 16,3
Ацеклофенак	39,4 ± 23,3	37,8 ± 17,9	34,2 ± 20,3	45 ± 17,9
Социальное функционирование				
Диацереин	50,9 ± 25,8	55,4 ± 32	50,7 ± 21,2	58,5 ± 33,8
Глюкозамин сульфат	54,7 ± 23,7	70,5 ± 23,1*	50,6 ± 22,6	60,5 ± 23,1
Хондроитин сульфат	60,2 ± 21,3	61,8 ± 18,7	51,1 ± 19	56,2 ± 13,5
Ацеклофенак	46,7 ± 26,5	55,3 ± 18,8	55,6 ± 24,8	56,9 ± 19,3
Ролевое эмоциональное функционирование				
Диацереин	28,7 ± 34,6	52,6 ± 29,4*	24,4 ± 31,8	45,2 ± 24,3*
Глюкозамин сульфат	36,2 ± 23	64,5 ± 19,1***	29,8 ± 24,9	62,5 ± 20,6***
Хондроитин сульфат	31,6 ± 31	53,2 ± 31,9*	27,2 ± 24	56,6 ± 16**
Ацеклофенак	31,5 ± 37	47,4 ± 37,7	25,8 ± 32,5	33,2 ± 29
Психологическое здоровье				
Диацереин	45 ± 21,1	54 ± 26,2	40,6 ± 15,3	52,5 ± 27
Глюкозамин сульфат	54,9 ± 17,2	71,1 ± 16,6**	41,4 ± 18,1	55,1 ± 26,6
Хондроитин сульфат	49,9 ± 20	54,5 ± 22,1	44,3 ± 23,6	52,4 ± 19,7
Ацеклофенак	42,6 ± 23,5	43,4 ± 14,1	38,9 ± 21,4	40,3 ± 20,2

Примечание: статистическая значимость различий по отношению к показателям до лечения в группе: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

яния симптоматических препаратов медленного действия на показатели КЖ в нашем исследовании выявила преимущество ГС, по сравнению с ХС и диацереином, у больных гонартрозом как II, так и III стадии.

Заключение

Таким образом, терапия ГС превосходит терапию диацереином и ХС по влиянию на показатели КЖ больных гонартрозом. ■

Литература

- Алексеева Л. И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 9. С. 100–104.
- Бадюкин В. В. Основные симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // РМЖ. 2011. № 12. С. 725–729.
- Ивкин Д. Ю., Ивкина А. С. Симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // Лечащий Врач. С. 100–104.
- Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Шевченко Ю. Л. Олма Медиа Групп, 2007. 320 с.
- Шатрова Н. В. Качество жизни пожилых пациентов с остеоартрозом в сочетании с остеопеническим синдромом // Современная ревматология. 2010. № 4. С. 24–31.
- Алексеева Е. Ю., Говорин А. В., Цвингер С. М. Качество жизни больных остеоартрозом // Бюллетень Сибирского отделения АМН. 2009. № 6. С. 15–18.
- Цапина Т. Н. Качество жизни больных остеоартрозом // Научно-практическая ревматология. 2004. С. 20–22.
- Майко О. Ю. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в оценке эффективности лечения остеоартроза разными методами // Аспирантский вестник Поволжья. 2008. № 3. С. 112–120.
- Herrero-Beaumont G., Branco J. Glucosamine sulfate improves quality of life of knee osteoarthritis patients in the glucosamine unum in die efficacy (GUIDE) trial // Osteoarthritis and Cartilage. 2006. Vol. 14, suppl. 2. P. 180.
- Светлова М. С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий // Consilium medicum. 2010. Т. 12, № 2. С. 136–140.

Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в крови у больных с острыми заболеваниями респираторного тракта

К. Р. Дудина¹, доктор медицинских наук

М. М. Кутателадзе

О. О. Знойко, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Шутько, кандидат медицинских наук

А. Н. Козина

В. В. Огарев

М. Г. Кулагина, кандидат медицинских наук

Н. Д. Юшук, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

Резюме. Изучена динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных вирусными, вирусно-бактериальными и бактериальными заболеваниями и оценена значимость сочетанного их определения в крови для дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: неоптерин, С-реактивный белок, прокальцитонин, грипп, ОРВИ, ангина.

Abstract. The dynamics of neopterin, procalcitonin and S-reactive protein levels in the blood serum of patients with viral, bacterial-viral and bacterial diseases was studied, and the significance of their combined determination in the blood for differential diagnostics was estimated.

Keywords: neopterin, S-reactive protein, procalcitonin, influenza, ARVI, angina.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место в структуре инфекционной заболеваемости во всем мире. Следствием генетической изменчивости вирусов является схожесть клинических проявлений гриппа с клинической симптоматикой других ОРВИ, что не позволяет его диагностировать без проведения лабораторной диагностики клинически. Нередко у части пациентов с инфекционной патологией процесс может протекать без клинически выраженных проявлений. Кроме того, в остром периоде вирусных инфекций, протекающих с поражением респираторного тракта, не всегда имеются четкие клиничко-лабораторные данные, свидетельствующие о присоединении бактериальной инфекции. Поэтому в ряде случаев мы видим либо позд-

нее, либо неоправданное назначение антибактериальной терапии при ОРВИ и гриппе. Неоправданное назначение антибактериальных препаратов в недалеком будущем может привести к развитию резистентности ко всему спектру ныне разработанных препаратов данной группы.

В настоящее время особую роль в диагностическом алгоритме при подозрении на ОРВИ и грипп уделяется выделению маркеров-индикаторов присоединения бактериальной инфекции, что осложняет течение основного заболевания и может приводить к развитию неблагоприятного исхода (в большинстве случаев при гриппе). Наиболее часто в клинической практике используется три биомаркера — С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и неоптерин, которые имеют различную диагностическую роль и прогностическую значимость при мониторинге прогрессирования заболевания и оценке эффективности лечебных мероприятий

при инфекционной и неинфекционной патологии.

С-реактивный белок — гликопротеин, относится к белкам острой фазы воспаления, вырабатывается в ткани печени. Под действием противовоспалительных цитокинов его уровни начинают увеличиваться уже через 6 часов от начала воспалительного процесса, а в течение 24–48 часов концентрация СРБ в крови значимо возрастает, что зависит от этиологии процесса. СРБ повышается при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Наиболее высокие уровни СРБ (более 100 мг/л) наблюдаются при бактериальной инфекции. При вирусной инфекции уровень СРБ, как правило, не превышает 20 мг/л. Период полураспада СРБ в крови составляет около 19 часов, поэтому его концентрация быстро снижается при отсутствии стимула его синтеза. На уровень СРБ не влияет прием пищи, отсутствуют его суточные колебания. Концентрации этого биомар-

¹ Контактная информация:
dudinakr@mail.ru

кера снижаются только при развитии печеночной недостаточности, а также при приеме очень ограниченного числа лекарственных препаратов [1, 2].

Прокальцитонин, предшественник гормона кальцитонина, стабильный белок, образующийся в нейроэндокринных клетках человека (С-клетки щитовидной железы, легкие и печень). У здоровых людей концентрация в крови ПКТ очень низкая. В норме уровень прокальцитонина не должен превышать 0,05 нг/мл. Концентрация ПКТ также начинает возрастать под действием противовоспалительных цитокинов в течение 6–12 часов при стимуляции его синтеза, однако в отличие от СРБ он имеет более длительный период полувыведения (от 25 до 30 ч). Уровни ПКТ используются для разграничения бактериальной инфекции от других воспалительных процессов и рассматривают их как инструмент для эмпирического назначения антибактериальной терапии. При острых вирусных инфекциях уровень ПКТ редко достигает 1 нг/мл, при тяжелых бактериальных инфекциях его концентрации варьируют от 20 до 200 нг/мл [3–5].

Неоптерин является стабильным метаболитом нуклеиновых оснований, предшественником биооптерина. Моноциты/макрофаги продуцируют неоптерин при стимуляции ИФН- γ , высвобождаемого активированными Т-клетками. Уровни циркулирующего неоптерина обычно высоки при доминировании клеточно-опосредованного иммунитета, и, наоборот, его концентрации низкие при доминировании гуморальных иммунных реакций. Длительное хранение при различных температурах (от +24 до –70 °C), а также повторное замораживание и размораживание образцов крови не оказывают существенного влияния на концентрацию неоптерина в крови. Кроме того, не выявлено существенных различий между уровнем неоптерина в сыворотке и плазме, что расширяет лабораторные возможности для его определения [6, 7].

Все вышеперечисленное говорит о том, что эти три биомаркера являются привлекательными для клинициста в его повседневной работе. До настоящего времени не существует четких данных относительно уровней СРБ, ПКТ и неоптерина в крови, на которые следует ориентироваться при разграничении вирусных и бактериальных инфекций. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение динамики уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных вирусными, вирусно-

бактериальными и бактериальными заболеваниями и оценка значимости сочетанного их определения в крови для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 пациентов основной группы (ОРВИ различной этиологии) и 30 больных группы сравнения (с лакунарной ангиной) после подписания ими информированного согласия на обследование. В группе сравнения в 87% (26/30) случаев лакунарная ангина была осложнена паратонзиллитом или паратонзиллярным абсцессом. Группа контроля состояла из 10 человек пола (60%, 6/10); средний возраст — 31 ± 10 лет (от 21 до 56 лет) был сопоставим с пациентами основной группы. Работа проводилась в течение 2014–2015 гг. на базе ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ.

Критериями включения больных в основную группу были: возраст ≥ 18 лет, не более 5 суток от момента появления первых проявлений болезни, повышение температуры тела $\geq 37,5$ °C, наличие одного или нескольких симптомов катарального и интоксикационного синдромов, отсутствие приема антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе по данным анамнеза. Пациенты были разделены на подгруппы: пациенты с неосложненным и осложненным течением гриппа ($n = 24$); пациенты с неосложненным и осложненным течением ОРВИ (аденовирусная инфекция, риновирусная инфекция, коронавирусная (NL63) инфекция, ОРВИ неуточненная, $n = 36$). В подгруппах больных с осложненным течением регистрировались заболевания бактериальной природы (пневмония, синусит, лакунарная ангина).

Хроническая сопутствующая патология была выявлена только у 3% (2/60) больных ОРВИ (1 пациентка с осложненным течением ОРВИ — миома матки, 2-й пациент с неосложненным течением ОРВИ — хронический бронхит, артериальная гипертензия).

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы и получали терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным ОРВИ/гриппом, ангиной. Иммунокорректирующую терапию пациенты не получали. Дополнительно при поступлении и через 4–5 дней (при стихании клинических проявлений и нормализации температуры тела) больным проводили взятие крови, а также — у паци-

ентов основной группы однократно был взят мазок из носоглотки. Образцы крови пациентов для определения неоптерина, собранные при динамическом обследовании, центрифугировали, а затем сыворотки крови делили на аликвоты, которые помещались в морозильную камеру для хранения при $t = -70$ °C.

Для определения неоптерина была использована тест-система «Neopterin ELISA» — иммуноферментный набор для *in vitro* количественного определения неоптерина в человеческой плазме, сыворотке крови и моче (IBL International GmbH, Германия). В инструкции к тест-системе установлены нормы неоптерина в сыворотке крови в зависимости от возраста: 19–75 лет $< 8,7$ нмоль/л; > 75 лет $< 19,0$ нмоль/л.

Для определения прокальцитонина была использована тест-система «RayBio Human Procalcitonin ELISA kit» — иммуноферментный набор для количественного определения человеческого прокальцитонина в образцах сыворотки, плазмы, супернатантах клеточных структур и моче (RayBiotech, Inc, США). Нормы прокальцитонина в крови — < 30 пг/мл ($< 0,003$ нг/мл). Для определения С-реактивного белка использована тест-система «CRP U-hs FS» (DiaSys Diagnostic GmbH, Германия). Нормы С-реактивного белка в сыворотке крови у взрослых < 5 мг/л.

Исследование мазка из носоглотки проводилось методом полимеразной цепной реакции с помощью тест-системы «ПневмоСкринВирусы» производства ЗАО НПФ «ДНК-технология» с целью определения генетического материала вирусов гриппа (А, В, А (H1N1)pdm09, А (H3N2)), парагриппа 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типов (PiV1, PiV2, PiV3, PiV4), коронавирусов (HCoV OC43, HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1), РС-вируса (RSV), аденовирусов групп В, С, Е (Adenovirus), метапневмовируса (MPV), риновирусов (HRV), бокавируса (HBoV). Тем не менее, в 35% (21/60) случаев этиологию установить не удалось.

При анализе результатов исследования рассчитывали: процентное содержание ряда полученных данных (%), среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Определение групповых различий в средних значениях в двух выборках проводилось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение между собой различных распределений проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Статистическую обработку про-

Таблица 1

Клинически значимые показатели больных гриппом, ОРВИ и лакунарной ангиной

Показатель	ОРВИ неосложненное (n = 23)	ОРВИ осложненное (n = 13)	Грипп неосложненный (n = 16)	Грипп осложненный (n = 8)	Лакунарная ангина (n = 30)
Женщины/мужчины	2 (9%)/21 (91%)	2 (15%)/11 (85%)	2 (13%)/14 (87%)	3 (33%)/6 (67%)	12 (40%)/18 (60%)
Возраст	26 ± 3	29 ± 6	30 ± 4	37 ± 6,2	24 ± 1,8
День болезни	3 ± 0,3	3 ± 0,5	3 ± 0,3	3 ± 0,6	3 ± 0,3
Температура тела на момент поступления	38,5 ± 0,2 (от 36,6 до 40)	38 ± 0,3 (от 36,9 до 39)	38,2 ± 0,2 (от 36,7 до 39)	38,4 ± 0,2 (от 37,7 до 39)	38,4 ± 0,2 (от 37,2 до 40)
Лейкоциты крови	7,7 ± 0,7 (от 2,5 до 13,6)	16,6 ± 3 (от 7,2 до 33,4)	6,5 ± 0,4 (от 3,9 до 10,9)	10,8 ± 1,5 (от 7,3 до 19,8)	17,8 ± 1 (от 11,6 до 31,1)
Нейтрофилы	67 ± 2,7 (от 46 до 88)	74 ± 3,6 (от 55 до 89)	67 ± 3,4 (от 32 до 87)	76 ± 5,1 (от 56 до 91)	79 ± 1,2 (от 66 до 90)
Тромбоциты крови	185 ± 11,5 (от 161 до 290)	226 ± 24,4 (от 153 до 404)	255 ± 14,4 (от 142 до 267)	224 ± 17,4 (от 148 до 301)	215 ± 9,1 (от 168 до 343)
СОЭ	13 ± 2,2 (от 2 до 50)	12 ± 2,2 (от 3 до 23)	17 ± 3,2 (от 3 до 40)	19 ± 6,1 (от 3 до 55)	20 ± 2,9 (от 6 до 50)

Таблица 2

Средние уровни неоптерина и СРБ в крови при динамическом обследовании в различных группах больных ОРВИ, гриппом и лакунарной ангиной

Показатель	Дни болезни	ОРВИ неосложненное (n = 23)	ОРВИ осложненное (n = 13)	Грипп неосложненный (n = 16)	Грипп осложненный (n = 9)	Лакунарная ангина (n = 30)
Неоптерин в крови (норма < 8,7 нмоль/л)	1–5 день	20,4 ± 2,8* (от 3,35 до 47,75)	15,4 ± 3,2* (от 4,73 до 33,33)	28,7 ± 5,1* (от 3,98 до 77,97)	33,5 ± 11,4* (от 4,87 до 95,12)	13,1 ± 2,6* (от 3,7 до 62,09)
	9–10 день	6,8 ± 1,1** (от 0,79 до 24,98)	4,8 ± 1,1** (от 0 до 11,94)	9,1 ± 1,5** (от 2,76 до 25,36)	6,7 ± 1,2** (от 9,81 до 10,71)	5,3 ± 0,5** (от 2,74 до 11,75)
P		*–** p < 0,01		*–** p < 0,01		*–** p < 0,01
СРБ (норма < 5 мг/л)	1–5 день	25,5 ± 6,8* (от 0,76 до 131,99)	123,2 ± 45,7 (от 1,05 до 374)	24,8 ± 5,8 (от 0,51 до 73,11)	81 ± 26,2 (от 6,74 до 218,7)	112,8 ± 16,4* (от 2,54 до 286,71)
	9–10 день	6,8 ± 1,1** (от 1,9 до 19,2)	14 ± 3,3 (от 1,38 до 27,8)	6,5 ± 1,4 (от 1 до 17,72)	12,4 ± 3,9 (от 0,3 до 30,85)	24,4 ± 7,6** (от 2,39 до 156,16)
P		*, ** p < 0,01		*, ** p < 0,01		*, ** p < 0,01

водили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты исследования и обсуждение

Клинически значимые показатели больных гриппом, ОРВИ различной этиологии и лакунарной ангиной представлены в табл. 1.

Как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали лица мужского пола. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, статистически не различался в представленных подгруппах (осложненное и не осложненное течение). Подавляющее большинство пациентов (67% (40/60)) — основная группа, 73% (22/30) — группа сравнения) были в возрасте до 30 лет.

В среднем пациенты поступали на третий день болезни, и температура тела колебалась в диапазоне от 38,0 до 38,5 °С. Лихорадка (≥ 38 °С) была зарегистрирована у большинства пациентов: 74% (17/23) — неосложненная ОРВИ, 62% (8/13) — осложненная ОРВИ, 75% (12/16) — неосложненный грипп, 87,5% (7/8) — осложненный грипп, 83% (25/30) — лакунарная ангина.

В общем анализе крови выявлены изменения средних значений лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ, в целом характерные для инфекционного процесса вирусной и бактериальной этиологии. Средние уровни тромбоцитов в крови во всех группах находились в пределах нормальных значений. Средние значения содержания лейкоцитов были достоверно выше в группе больных с осложненным течением ОРВИ и лакунарной ангиной по сравнению с группой пациентов с ОРВИ без осложнений, а также — с неосложненным и осложненным гриппом (p < 0,01). Статистически значимых различий в средних значениях содержания лейкоцитов при сравнении подгрупп больных с неосложненным и осложненным течением гриппа не выявлено (p > 0,05). При динамическом исследовании в стадии стихания клинических проявлений во всех подгруппах больных средние уровни лейкоцитов не превышали нормальных значений.

Анализ концентрации ПКТ в крови регистрировал у большинства пациентов исследуемых групп уровни данного маркера менее < 30 пг/мл (< 0,03 нг/мл). У остальных

пациентов всех исследуемых подгрупп зафиксировано умеренное повышение данного биомаркера в крови: у пациентов с лакунарной ангиной — 17% (5/30; от 113,7 до 560,4 пг/мл); ОРВИ и гриппом — 17% (4/23; от 54 до 1645,9 пг/мл) и 6% (1/16; 73,2 пг/мл) при неосложненном — 38% (5/13; от 113,7 до 599,6 пг/мл) и 12,5% (1/8; 520,5 пг/мл) при осложненном течении соответственно.

Средние уровни неоптерина и СРБ в крови при динамическом обследовании в различных группах больных ОРВИ, гриппом и лакунарной ангиной представлены в табл. 2. В остром периоде во всех исследуемых группах концентрации СРБ и неоптерина в крови значимо выше по сравнению с их уровнями в стадии стихания клинических проявлений. В остром периоде самые низкие средние концентрации неоптерина в крови регистрируются в группе больных лакунарной ангиной, однако они достоверно ниже только по сравнению с концентрацией у больных с неосложненным и осложненным течением гриппа (p < 0,01); при сравнении с концентрациями средних значений у больных неосложненным и осложненным

Таблица 3

Результаты обследования больных с несоответствием клинической симптоматики и данных лабораторного обследования

№	Дни болезни при поступлении	t тела при поступлении	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы	СОЭ	СРБ в крови — острый период, мг/л	ПКТ в крови — острый период, пг/мл	Неоптерин в крови — острый период, нмоль/л
Неосложненное течение ОРВИ								
1	3	37,3	13,1	70	17	3,09	<30	6,44
2	1	40	11,7	72	7	13,73	<30	17,93
3	2	39	13,6	86	2	27,07	<30	15,47
4	1	38,6	13,1	88	21	10,49	<30	8,94
5	2	38,6	10,2	88	14	33,86	<30	15,07
6	5	36,8	4,4	46	4	60,66	<30	43,79
7	3	38	9,4	72	22	67,1	<30	10,46
8	1	39,1	4,6	75	50	82,41	<30	11,99
9	5	39,0	9,2	58	18	131,99	<30	32,93
10	2	38,7	5,8	50	10	14	1645,9	24,4
Осложненное течение ОРВИ								
1	3	37,3	7,2	55	3	1,05	599,6	6,61
Неосложненное течение гриппа								
1	1	39,0	10,9	87	20	73,11	73,2	19,6
2	2	38,7	7,5	59	8	0,51	36,3	3,98
Осложненное течение гриппа								
1	2	38,6	10,7	60	21	6,74	<30	4,87
Лакунарная ангина								
1	4	37,7	14,8	66	6	2,54	560,4	36,73

ным течением ОРВИ значимых различий не выявлено. Нормальные концентрации неоптерина в крови достоверно чаще регистрировались у больных лакунарной ангиной по сравнению с больными ОРВИ и гриппом (47%, 14/30 против 16%, 8/46 ($p = 0,0059$) и 8%, 2/24 ($p = 0,0291$) соответственно).

Повышение концентрации С-реактивного белка выявлено у большинства больных с осложненным и неосложненным течением ОРВИ (92% (11/12) и 78% (18/23), $p = 0,4217$), с неосложненным течением гриппа (75%, 4/16), лакунарной ангиной (97%, 29/30), в 100% случаев — при осложненном течении гриппа. В остром периоде у больных лакунарной ангиной и осложненным течением гриппа и ОРВИ уровни СРБ в крови статистически значимо выше по сравнению с уровнями СРБ у больных с неосложненным течением гриппа и ОРВИ ($p < 0,01$). Уровни более 30 мг/л, которые могут свидетельствовать о развитии бактериальной инфекции, у больных с лакунарной ангиной выявлялись в 87% (25/30), а у пациентов с ОРВИ и гриппом с присоединением бактериальной инфекции достоверно чаще по сравнению с больными с неосложненным течением острых вирусных инфекций, поражающих респираторный тракт (80% (11/13) и 22% (5/23) соответственно, $p = 0,0003$; 75% (6/8) и 31% (5/16) соответственно, $p = 0,0426$).

У лиц контрольной группы концентрации трех биомаркеров в крови не превышали нормальных значений (в 100% случаев ПКТ < 30 пг/мл; средняя концентрация неоптерина — $3,9 \pm 0,4$ нмоль/л (от 1,5 до 5,6 нмоль/л), СРБ — $1,77 \pm 0,4$ мг/л (от 0,2 до 3,9 мг/л)). Средняя концентрация неоптерина и СРБ в крови в группе контроля была статистически значимо ниже по сравнению с таковой у больных ОРВИ различной этиологии, а также у больных лакунарной ангиной ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 25% (15/60) пациентов зарегистрированы некоторые несоответствия клинико-лабораторной картины заболевания и его этиологии (табл. 3).

Так, лейкоцитоз выявлен и у пациентов с неосложненным течением гриппа и ОРВИ, поступивших в первые три дня от начала заболевания. Возраст данных пациентов был от 18 до 19 лет. В группе больных с неосложненным течением гриппа только у одного (6%) больного, поступившего в первый день болезни, зарегистрирован лейкоцитоз, который сопровождался сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением СОЭ, СРБ, прокальцитонина, неоптерина. В группе больных с неосложненным течением ОРВИ лейкоцитоз выявлен у 5 (22%) больных ОРВИ ($n = 4$ — ОРВИ неуточненная, $n = 1$ — риновирусная инфекция), который только в 60% (3/5) случа-

ев сочетался со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и повышением СОЭ. Уровни ПКТ в данной подгруппе не превышали пределы нормальных значений (< 30 пг/мл). У мужчины с риновирусной инфекцией, поступившего на 3-й день болезни, на фоне субфебрильной температуры, небольшого лейкоцитоза и повышения СОЭ отсутствовали сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ, неоптерина. У мужчины с неуточненной ОРВИ на фоне пиретической лихорадки и небольшого лейкоцитоза отсутствовали сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, однако уровни СРБ и неоптерина были увеличенными. У остальных трех пациентов с неуточненной ОРВИ лейкоцитоз и нейтрофилез (у двух пациентов — повышение СОЭ) регистрировались на фоне фебрильной лихорадки, повышения СРБ и неоптерина в крови.

Повышенные концентрации СРБ более 30 мг/л были выявлены в том числе и у больных с неосложненным течением ОРВИ. У одного пациента они регистрировались на фоне лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и повышением СОЭ. Обращает на себя внимание у мужчины 43 лет с неосложненным течением неуточненной ОРВИ, поступившего на 5-й день болезни с фебрильной лихорадкой, существенное повышение СРБ (до 131,99 мг/л, через 5 дней — 19,22 нмоль/л) и неоптерина в отсут-

ствие лейкоцитоза, повышения ПКТ в крови.

У пациента со значимым повышением ПКТ до 1645,9 пг/мл выявлено незначительное повышение СРБ и неоптерина на фоне отсутствия изменений в общем анализе крови. У одной пациентки, 21 года, с ОРВИ, осложненной лакунарной ангиной, на фоне субфебрильной температуры на момент поступления регистрировалось только повышение уровня ПКТ на фоне отсутствия лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышения СОЭ, СРБ и неоптерина.

В группе больных лакунарной ангиной у одного пациента, поступившего на 4-й день болезни, зарегистрирован низкий уровень СРБ в крови на фоне повышения содержания лейкоцитов (без сдвига лейкоцитарной формулы влево и нормальной СОЭ), ПКТ и неоптерина в крови.

В группах пациентов с заболеваниями вирусной этиологии выявлены 13% (5/39, $n = 4$ — ОРВИ, $n = 1$ — грипп) пациентов, у которых все три биомаркера не превышали нормальных значений. Кроме того, в 10% (4/39) случаев заболевание сопровождалось только повышением неоптерина в крови.

Значимой корреляции не обнаружено между концентрациями неоптерина, СРБ и прокальцитонина в группах пациентов с вирусной, вирусно-бактериальной и бактериальной этиологией заболевания.

Проведенный анализ показал, что исследуемые маркеры-индикаторы вирусной и бактериальной инфекций могут повышаться у части больных в остром периоде заболеваний, протекающих с поражением респираторного тракта, одновременно. Самые высокие уровни СРБ и самые низкие уровни неоптерина выявлены у больных ангиной, что говорит в пользу вспомогательного диагностического значения СРБ при бактериальной инфекции и неоптерина при вирусной природе заболевания.

Анализ концентраций СРБ показал, что у подавляющего большинства пациентов с заболеваниями вирусно-бактериальной и бактериальной этиологии регистрируется повышение СРБ в крови в остром периоде болезни, однако не у всех больных ($p > 0,05$). В то же время и при заболеваниях вирусной этиологии у большинства (при неосложненном течении ОРВИ и гриппа) регистрируются повышенные уровни СРБ в крови.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов, свидетельствующими о том, что СРБ многократно увеличивается при воспа-

лениях различной природы и локализации [8].

Значимое повышение уровней СРБ и неоптерина говорит об их диагностической значимости при инфекционной патологии как вирусной, так и бактериальной этиологии.

Однако, учитывая значительное повышение уровней СРБ в группе больных ОРВИ без присоединения вторичной бактериальной инфекции, данный маркер не может являться однозначным критериальным показателем, разграничивающим заболевания вирусной и вирусно-бактериальной этиологии.

Как правило, концентрация ПКТ в крови повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса. Локальные воспалительные очаги не сопровождаются значительным его выбросом в кровь (диапазон от 0,5 до 2 нг/мл). В нашем исследовании концентрация ПКТ или не увеличивались вообще, или не превышали 2 нг/мл, т.е. до того уровня, когда с высокой вероятностью можно думать об инфекционном процессе с системными проявлениями.

В то же время у части пациентов мы получили противоречивые данные относительно профиля изучаемых биомаркеров. Так, не у всех пациентов с осложненной ОРВИ регистрируется повышение СРБ более 30 мг/л, и, наоборот, при неосложненной ОРВИ концентрации могут быть достаточно высокими, что затрудняет использование данного биомаркера для дифференциального диагноза. У одного больного ОРВИ мы видим значимое повышение ПКТ в отсутствие данных за присоединение вторичной бактериальной инфекции. У пациентов с неосложненной ОРВИ, поступивших в первые дни болезни, зафиксировано повышение уровня СРБ не более 30 мг/л, неоптерина, ПКТ был в следовых количествах на фоне лейкоцитоза. Выявлено повышение лейкоцитов в крови у лиц 18–19 лет при неосложненном течении ОРВИ и гриппа, т.е. без присоединения вторичной бактериальной инфекции. Наличие лейкоцитоза, повышения уровня ПКТ, неоптерина, значимого повышения СРБ (> 30 мг/л) у больного гриппом, выявленное в первый день болезни, отсутствие клинических проявлений присоединения вторичной бактериальной инфекции говорят о том, что данные биомаркеры, возможно, имеют ограниченное диагностическое значение при проведении дифференциального диагноза для разграничения вирусной и бактериальной инфекции.

Вероятно, полученные данные обусловлены тем фактом, что ответ организма на внедрение патогена различной

природы зависит от многих факторов, включая вирулентность микроорганизма, особенности иммунного ответа макроорганизма, уровень виремии/бактериемии, сопутствующую патологию, генетически детерминированные особенности ответа на инфекционные патогены различной этиологии.

Закключение

В нашем исследовании у большинства пациентов с вирусными, вирусно-бактериальными и бактериальными заболеваниями динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в сыворотке крови соответствовала клинко-лабораторному профилю заболевания по данным стандартного обследования больных с этой патологией. Однако существенные колебания значений исследуемых биомаркеров у четверти больных ограничивают изолированное использование каждого биомаркера в дифференциальной диагностике и свидетельствуют о необходимости только их комплексного применения. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

Литература

1. Shaw A. C. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with bacterial or viral infection // J Clin Pathol. 1991; 44: 596–599. [http://dx.doi.org/10.1136/jcp.44.7.596].
2. Pepys M. B., Hirschfield G. M. C-reactive protein: a critical update // J Clin Invest. 2003; 111 (12): 1805–1812. [http://dx.doi.org/10.1172/JCI200318921].
3. Chan Y. L., Tseng C. P., Tsay P. K. et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study // Critical Care. 2004; 8 (1): 12–20.
4. Nijsten M. W., Oling P., The T. H. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro // Crit Care Med. 2000; 28: 458–461.
5. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection // Pediatr Infect Dis J. 2000; 19 (8): 679–687.
6. Aziz N., Nishanian P., Mitsuyasu R. et al. Variables that affect assays for plasma cytokines and soluble activation markers // Clin Diagn Lab Immunol. 1999; 6 (1): 89–95.
7. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans // Inflamm Res. 2003; 52 (8): 313–321.
8. Lobo S. M., Lobo F. R., Bota D. P. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients // Chest. 2003; 123 (6): 2043–2049.

Особенности функциональных сексуальных расстройств в общесоматической практике

Н. Д. Кибрик¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. П. Прокопенко, кандидат медицинских наук

ФГБУ ФМИЦПН им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются возможность и особенности сексологического консультирования на общем соматическом приеме. Определены группы расстройств, которые может консультировать врач, не имеющий сексологической подготовки.

Ключевые слова: сексуальные расстройства, сексуальная дисгармония, супружеская дисгармония, сексологическое обследование.

Abstract. The article highlights the possibility and characteristics of sexological consultation at general somatic surgery. It defines the groups of disorders which can be considered by the practitioner who has no specific sexological training.

Keywords: sexual disorders, sexual disharmony, matrimonial disharmony, sexological examination.

Сексуальные расстройства, вероятно, наиболее социализированы, поскольку сексуальность — понятие, присущее исключительно человеку. Смещение биологических и социальных аспектов сексуального поведения человека нередко приводит к заблуждениям в оценке и подходе к решению проблем интимных отношений.

По замечанию К. Обуховского [1], «... сексуальные особенности индивидов, как, например, половая сила, импотенция, считаются окружающими общественными достоинствами или недостатками, как, скажем, храбрость или трусость, правдивость или лживость, а не просто определенными физическими чертами, подобными остроте зрения или болезням типа туберкулеза или астмы. Этим объясняется стремление человека к приобретению сексуальных достоинств». Поэтому психогенные, функциональные расстройства встречаются довольно часто на приеме врачей всех специальностей.

В практике сексолога пациенты с функциональными расстройствами составляют до 40–45%, а элементы психогенных расстройств выявляются практически у всех пациентов.

Сексологические жалобы пациенты предъявляют врачам самых разных специальностей, которые, в связи с отсутствием профильной подготовки по сексологии, не прослеживают механизмы

формирования сексуального расстройства, что приводит к неэффективным рекомендациям — от совета завести любовника (что выходит за рамки компетенции врача) до хирургического или местного лечения вагинизма — ярко выраженного и исключительно функционального расстройства. В последнем случае состояние женщины не только не компенсируется, но и может значительно ухудшиться [2].

Несмотря на кажущееся однообразие жалоб на ускоренное семяизвержение, ослабление эрекции, гипо- и аноргазмия, подлинные причины обращения и патогенетические механизмы сексуальных расстройств могут значимо различаться, что требует тщательного обследования и индивидуального подхода к лечению.

Согласно МКБ-10, сексуальные расстройства подразделяются на три категории: F-52 — «не обусловленные органическим расстройством или заболеванием», то есть психогенные, функциональные; «обусловленные органическими расстройствами или заболеванием» шифруются соответственно этому основному заболеванию; и смешанного характера.

На соматическом приеме врачи имеют дело в основном с сексуальными расстройствами, входящими в картину соматического заболевания, — сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, урологические и гинекологические и т. д. В то же время необходимо постоянно помнить о том, что сексуальные жалобы включают в себя и определенные психологические нарушения,

начиная с невротических, которые связаны с невозможностью вести привычную интимную жизнь и которые далеко не всегда восстанавливаются, несмотря на нормализацию основного заболевания.

Кроме того, многие пациенты склонны искать и находить материальное обоснование сексуального расстройства именно в наличии соматического заболевания, особенно эндокринного, урологического, гинекологического и др.

Для терапии подобных расстройств совершенно недостаточно и даже не обосновано изолированно проводить терапию того заболевания, которое выявляется у пациента(-ки), поскольку оно может существовать в рамках коморбидности [3].

Наконец, сексуальные жалобы могут иметь и психотический характер, хотя далеко не всегда характеризуются вычурностью и нелепостью, что принято считать практически неизбежной особенностью психического расстройства.

Таким образом, врачу общей практики при выявлении сексуальных жалоб у пациента необходимо либо направлять пациента к сексологу, либо проводить дифференциальную диагностику расстройства, выделяя психогенные, нозогенные, смешанные формы и прогнозируя возможность эффективной медицинской помощи. При этом необходимо понимать, что соматическая терапия психически больного человека может привести к ухудшению его психического состояния, проведение только медикаментозного лечения соматиче-

¹ Контактная информация:
dok-kibrik@mail.ru

ски зависимого сексуального заболевания без сопутствующей психотерапии мало отражается на состоянии интимной сферы, и лишь в случаях психогенных сексуальных дисфункций имеются определенные шансы на успех.

Сексуальные расстройства не являются прямым следствием какой-то отдельной нозологии, не сводятся к простой сумме первичных несексологических синдромов, а имеют качественное своеобразие, присущее только данным заболеваниям [4].

Таким образом, психогенные сексуальные дисфункции — это проявление нарушений в сексуальной структуре личности, при которых изначально страдает психологическое управление сексуальной функцией, на фоне сохраненных анатомических и физиологических проявлений половой системы.

Диагностика функциональных сексуальных дисфункций основана на исключении соматических и психических заболеваний — от сахарного диабета до шизофрении — как именно причины заболевания. С другой стороны, наличие эндокринных, урологических, гинекологических и других заболеваний может оказаться поводом для манифестации сексуального расстройства, хотя практически ни одно из них не может быть единственной причиной, а обязательно влечет за собой и психологические или психические нарушения [5].

Патогенез функциональных сексуальных дисфункций может быть двояким: развитие по невротическим механизмам (неосознанная тревога, ожидание сексуальной неудачи, попытки контроля и самоконтроля за сексуальными проявлениями, представления по формированию некоего стандарта близости и т. д.); вследствие нарушений онтогенеза психосексуального развития (несовпадение реальных отношений с фантазиями или несовпадение тактильных ощущений в связи с дезадаптивной мастурбацией), когда происходящее в интимной жизни или исключительно в сексе не возбуждает человека.

Механизмы развития симптоматических сексуальных расстройств могут включать в себя различные синдромы: астенический, алгический, депрессивный, дезактуализации сексуальной функции, детренированности, стрессовый, вторичные невротические (фобические) синдромы, а также биологические механизмы.

Функциональные сексуальные расстройства преобладают среди мужчин детородного возраста (18–50 лет),

а с возрастом растет процент нозогенных расстройств сосудистого, эндокринного, обменного генеза. Поскольку сексуальные проблемы волнуют в основном людей именно детородного возраста, функциональные сексуальные расстройства преобладают в практике сексолога, а также и среди жалоб, предъявляемых врачам других специальностей.

Полноценное обследование сексологического пациента включает в себя [6]:

- 1) соматическое и психиатрическое обследование; выявление профессиональных вредностей и др., поскольку сексуальное расстройство может зависеть от состояния различных органов и систем;
- 2) выявление индивидуальной личностной реакции на свое состояние; выяснение истоков этой реакции и поддерживающих ее механизмов;
- 3) выяснение содержания партнерских отношений.

Если для полноценной диагностики, например, острого аппендицита требуется не более 5–8 диагностических критериев, то полноценный и всесторонний сексологический диагноз может потребовать наличия ста и более диагностических признаков. Это обусловлено тем, что сексуальной системы, наподобие сердечно-сосудистой, мочеполовой и др., как таковой не существует и интимное общение, включающее в себя и половой акт, осуществляется при объединении различных органов и систем: нервной, половой или мочеполовой, эндокринной, мышечной, дыхательной и т. д. под влиянием высшей нервной деятельности, психики, социального обучения.

Кроме того, необходимо иметь в виду парность сексуальной функции и для эффективной помощи пациентам корректировать партнерские отношения и личные взгляды пациента на иерархию семейных или партнерских ценностей. К сожалению, врачи общей практики часто ограничиваются лишь назначением препаратов, в связи с чем эффективность рекомендаций резко снижается, даже если терапия была патогенетической.

Наконец, практически в каждом случае имеет место нарушение социального компонента интимного общения — вплоть до полного прекращения интимных отношений.

Все эти особенности затрудняют оценку состояния и терапию заболевания.

Выявление нозологической или психогенной природы заболевания быва-

ет затруднено. Например, ослабление адекватных эрекций чаще бывает вызвано невротическими механизмами, что не исключает также наличие сосудистых или эндокринных расстройств.

То же касается и гипоталамической: в рамках эндокринного расстройства, астенодепрессивного синдрома, сексуальной дисгармонии в паре. Однако наличие регулярной мастурбации у мужчины с диагностированным сниженным уровнем тестостерона и отсутствием половой жизни в супружестве является признаком сохранности его влечения и указывает на функциональный характер его состояния.

В то же время более 95% сексуальных расстройств протекают с вовлечением в процесс психической составляющей в виде астении, депрессивных расстройств и др.

В практическом плане необходимо иметь в виду следующие особенности:

1. Ни одно соматическое заболевание не дает полную картину сексуального расстройства, в ней всегда присутствуют вторичные психологические или психические изменения, связанные со структурой личности пациента.
2. Даже в случаях тяжелого соматического заболевания (например, поражение сосудов при сахарном диабете) улучшение сексуальных отношений и самооценки пациента возможно в рамках психотерапии, супружеской секс-терапии, изменения мировоззрения партнеров [7].

В каждом отдельном случае необходимо воздействие на саму ситуацию в паре, особенно в случаях семейно-сексуальной дисгармонии, когда развитие расстройства зависит от межличностных отношений супругов.

3. Необходимо выяснить подлинные ожидания пациента, которые могут не декларироваться, но подразумеваться при предъявлении жалоб. И достижение которых зачастую возможно не только тем путем, который он, возможно, имеет в виду. Возможность альтернативного решения проблемы, как правило, снижает тревожность больного за счет появления свободы выбора.

Например, желание женатого мужчины иметь длительную полноценную эрекцию может быть лишь выражением желания завести любовницу, на что он не решается из-за неуверенности в себе. Обсуждение данной ситуации может привести к решению проблемы без проведения медикаментозной терапии.

4. Назначение пациенту сексуальных стимуляторов или гормонотерапии должно проводиться по строгим показаниям, обоснованным параклиническими данными. Снижение силы влечения чаще связано с невротическими, а не гормональными факторами. Кроме того, назначение тестостерона на фоне его нормального уровня может приводить к фармакологической кастрации за счет подавления выработки собственных гормонов [8]. С другой стороны, назначение биостимуляторов (биологически активных добавок) при жалобах на ускоренное семяизвержение и слабую эрекцию парадоксально: эякуляция еще больше ускоряется, а эрекция не стабилизируется, поскольку ни при функциональном расстройстве, ни при соматогенном (например, атеросклерозе сосудов пениса) стимуляторы неэффективны.

Ярко выраженным примером функционального сексуального расстройства является синдром тревожного ожидания сексуальной неудачи (СТОСН).

В основе его лежит личностная реакция человека на ситуацию полового акта. Возникновение тревоги, опасений своей сексуальной несостоятельности приводит к снижению возбуждения, у мужчин исчезает эрекция, сношение, как таковое, становится невозможным; у женщин это проявляется аноргазмией. При этом перед близостью или в процессе ласк могут развиваться вегетативные проявления в виде головокружения, тошноты, гипергидроза, позывов на мочеиспускание.

При каждой последующей попытке близости человек вспоминает о прошлой неудаче — и ситуация повторяется, усиливая патологические проявления (страх, тревога). При этом речь не идет о коитофобии, поскольку вне ситуации, угрожающей осуществлением полового акта, мыслей о неудачах нет.

СТОСН, как правило, развивается при наличии склонности к тревожности, снижению настроению, самокопанию, то есть у личности, имеющей определенную склонность к замене физиологических механизмов близости психологическими [9].

Большинство мужчин, страдающих СТОСН, очень быстро изменяют цель близости: вместо наслаждения процессом на первый план выступает достижение так называемого «конечного результата» — например, полноценной эрекции, удовлетворения женщины или

построение сценария строго определенной последовательности близости. В результате биологические механизмы эрекции и эякуляции подавляются, а чисто интеллектуальные усилия в принципе не могут обеспечить выполнение физиологического процесса коитуса.

У одиноких мужчин такое состояние может проявляться в лихорадочной погоне за количеством партнерш: а вдруг с кем-то «волшебным повезет»; либо в прекращении попыток интимного контакта. У мужчин, имеющих постоянную партнершу, урежается половая жизнь (чаще всего с сохранением достаточной частоты мастурбаторных актов), большинство попыток сношения заканчиваются неудачами. У тех и у других появляется оценка своей эрекции в процессе близости, сосредоточенность на физиологических механизмах с постепенным подавлением их жестким контролем. Нарушаются внутрипартнерские отношения, снижается самооценка, сопровождающаяся аффективными расстройствами.

При этом наличие или отсутствие соматических заболеваний никак не влияет на течение СТОСН, хотя и может привлекаться для псевдообъяснения причин и механизмов происходящего, причем из любой области здоровья и медицины: вегето-сосудистая дистония, простатит, возраст, отсутствие благоприятной партнерши и др.

Однако для самого мужчины ситуация очень проста: он ощущает некий дискомфорт при интимном общении с данной женщиной, и потому все физиологические сексуальные проявления находятся под пристальным интеллектуальным контролем, носящим критический характер, затрудняющим естественные проявления сексуальной активности.

Постоянный самоконтроль, нарастающая конфликтность приводят к ухудшению внутрипартнерских отношений, развитию семейно-сексуальной дисгармонии [10].

Тревожность, формирующая развитие СТОСН, в большом проценте случаев может постепенно перерасти в фобический синдром, с нарастающими идеаторными нарушениями. Негативные мысли о предстоящем сношении постепенно занимают все внимание мужчины, нарушая его партнерскую, трудовую и социальную адаптацию.

При этом мужчина понимает, что его состояние — следствие его собственной тревожности, но не может справиться

с ней. Более того, нарастающая интеллектуализация биологических процессов возбуждения и эрекции еще больше ухудшает эти процессы. В попытке найти реальную цель для лечения он переносит фокус своего внимания на любые соматические расстройства, личность партнерши, ситуацию близости и др. Невозможность справиться с собой приводит к развитию вторичной невротизации или даже фобии.

Большинство мужчин, страдающих СТОСН, занимаются самолечением, которое, естественно, не дает результата. Это также повышает тревожность за счет контроля результата приема препарата.

Изменение отношений в постоянной паре создает непривычную мужчине модель поведения, что также сказывается на его сексуальности как таковой и на его влечении и возбуждении в каждом конкретном случае близости.

Аналогично развивается женский вариант синдрома тревожного ожидания сексуальной неудачи: отсутствие оргазма постепенно приводит к выхолащиванию внутреннего смысла интимной близости и подавлению физиологического процесса нарастания возбуждения с последующим переходом в оргазм [11]. В результате даже при изменении ситуации как таковой (приобретении положительного личного опыта, смене партнера, пробуждении новых чувств к партнеру и т. д.) по механизмам СТОСН аноргазмия не купируется.

Суть подготовительного периода полового акта выхолащивается, сам процесс близости становится безэмоциональным, расценивается лишь как досадная обязанность. В результате отсутствует естественное нарастание возбуждения, и потому «цель» сношения — оргазм — не достигается. Постепенно к тревожному переживанию присоединяется стремление избежать как сексуальных отношений, так и возбуждения при близости, что отражается на микросоциальных отношениях. Фобические, идеаторные элементы встречаются реже.

Подход к терапии функциональных сексуальных расстройств имеет определенные особенности, она должна быть комплексной, включать в себя психотерапию, супружескую сексуальную терапию, психофармакотерапию.

Психотерапия направлена на изменение отношения к сексу, к партнерским отношениям, к своему состоянию, к прогнозу лечения и интимной жизни как таковой. Таким образом, создается эмоциональный импульс к изме-

нению ситуации, что необходимо для преодоления инертности пациента, как правило, ожидающего решения проблемы волшебным образом при помощи «чудо-таблетки».

Психотерапия не должна сводиться к утверждениям типа: «Вы не думайте об этом — и все пройдет», что лишь усиливает контроль за сексуальной функцией. Пациент сам понимает, что его тревожность опирается только на саму тревожность, и чем больше он «не думает», тем больше сосредотачивается на том, что у него не получается.

Поэтому его внимание следует отвлекать и рассеивать. Например, при ухудшении эрекции во время надевания презерватива, рекомендуется либо не использовать его, либо надевать заранее, затем продолжая ласки.

Мнимый запрет сношения на определенное время, замена фрикций петтингом — ласками вплоть до оргазма — снимают невротическую «обязанность» иметь некую «полноценную» эрекцию, что также приводит к улучшению состояния пациента и ситуации в паре как таковой. При этом за счет того, что ласки относятся к эротической части половой жизни, происходит восстановление или первичное образование партнерских отношений, романтизации секса, пробуждение воспоминаний времени, когда сношения были удачными.

Поскольку сексуальная функция — парная, к лечебному процессу необходимо привлекать и партнершу пациента для создания комфортной ситуации близости.

Это достигается во время супружеской секс-терапии [12]. Желаемое пациенту перераспределение ролей при близости приводит к нормализации его состояния и сексуальности. Переход на петтинг-вые практики возвращает потребность в партнерских отношениях, альтруистический подход к сексу придает романтический оттенок биологическому процессу. Однако для успешности лечебного процесса необходимо активное и добровольное сотрудничество со стороны партнера (партнерши), умение договариваться и контроль происходящего со стороны врача.

Супружеская секс-терапия может оказаться сложным процессом, особенно в парах, в которых отношения напряженные, интимная жизнь является причиной постоянных конфликтов, где хотя бы один из партнеров твердо уверен (уверена) в материальной природе

расстройства. В таких случаях необходимы усилия психотерапевта [13].

Психофармакотерапия при функциональных сексуальных расстройствах зависит от психического состояния пациента и требует квалифицированного назначения и контроля за лечебным процессом.

Необходимо подчеркнуть, что назначение любых препаратов сексологическим пациентам требует правильного психотерапевтического потенцирования. Надежды на мгновенное, волшебное излечение не должны поддерживаться врачом, который определенно указывает пациенту на психогенный характер расстройства, в связи с чем основное значение в изменении его (ее) состояния принадлежит поведению. При этом подчеркивается, что препараты — лишь вспомогательная часть терапии.

Учитывая первичное значение или вторичное развитие невротических и депрессивных, а также фобических реакций, на первом месте среди препаратов, используемых при функциональных сексуальных расстройствах, стоят транквилизаторы. Наиболее часто применяют Афобазол, дневной транквилизатор. Курс не менее 4–6 недель, по 1 таблетке 5 мг 3 раза в день. Психотерапевтическое потенцирование при назначении акцентируется на отсутствии выраженных изменений в настроении и поведении, а также появлении внутренней свободы и снижении уровня тревожности. Действие препарата реализуется преимущественно в виде анксиолитического и легко стимулирующего эффектов. Максимальный эффект достигается к концу 4-й недели лечения.

Антидепрессанты при психогенных сексуальных расстройствах, в частности, при СТОСН, используются реже, поскольку часто приводят к снижению влечения, нарушениям эрекции, отсутствию оргазма у пациентов обоих полов. Тем не менее, назначение Паксила, Флуоксетина, Прозака и др. встречаются в назначениях урологов, эндокринологов, терапевтов, гинекологов и представителей других врачебных специальностей. Такая практика затрудняет назначение эффективных курсов лечения и регулярного контроля состояния пациента. Несколько чаще используют Триттико, который менее выраженно снижает сексуальную активность, а также ингибирует симпатический выброс, предотвращая развитие вегетативных симптомов, входящих в клиническую картину СТОСН.

Назначение препаратов типа Виагры, «волшебной палочки» для пациентов, должно быть строго аргументировано и психотерапевтически потенцировано. Виагра решает только сиюминутные затруднения, но для решения проблемы как таковой необходима определенная патогенетическая терапия.

Таким образом, сексуальные расстройства очень часто имеют характер психогенных, функциональных, а потому диагностика и подход к лечению их должен быть строго индивидуальным, включать психотерапию и ограниченный прием препаратов.

Эти условия далеко не всегда могут обеспечить врачи общей практики, поэтому перенаправление пациентов с сексологическими жалобами к профильному специалисту-сексологу в большинстве случаев наиболее эффективно. ■

Литература

1. Обуховский К. Психология влечений человека. М., Прогресс. 1971. 247 с.
2. Айрияни И. Р., Кибрик Н. Д. Особенности лечения вагинизма. В кн.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?». СПб, 14–17 мая 2014. С. 830.
3. Агарков С. Т. Супружеская дезадаптация. М.: УРСС, 2004, 256 с.
4. Келли Г. Ф. Основы современной сексологии. СПб: Издательство «Питер», 2000. 896 с.
5. Purpura V., Purpura G. Anatomy of sex: Revision of the new anatomical terms used for the clitoris and the female orgasm by sexologists // Clin. Anat. 2015, 28: 293–304.
6. Общая сексопатология. Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 2002. Изд-е 2-е, перераб. 512 с.
7. Simonelli C., Fabrizio A., Rossi R., Silvaggi C., Tripodi F. Clinical sexology: An integrated approach between the psychosomatic and the somatopsychic. Sexologies // 2010. Vol. 19, n. 1, p. 3–7.
8. Argyropoulos, S. V., Sandford, J. J., Nutt D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety // Pharmacology and Therapeutics. 2000, 88, 213–227.
9. Комер П. Психопатология поведения. Нарушения и патологии психики. 4-е международное издание. Прайм-Еврознак, 2005
10. Краховил С. Психотерапия семейно-сексуальных дисгармоний. М.: Медицина, 1991. 336 с.
11. Whipple B. Female Ejaculation, G Spot, A Spot, and Should We Be Looking for Spots? // Current Sexual Health Reports. 2015, V. 7, I. 2, p. 59–62.
12. Кибрик Н. Д., Прокопенко Ю. П. Супружеская секс-терапия. АБВ, 2015. 238 с.
13. Каплан Х. С. Сексуальная терапия. Иллюстрированное руководство. М.: Класс, 1994.

**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 2016 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)
ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ						
1	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	11.01–06.02	12	1
2	Детская кардиология	Педиатры, кардиологи	ПП	11.01–30.04	2	4
3	Ревматология	Педиатры, ревматологи	ПП	11.01–30.04	2	4
4	Ревматология детского возраста	Детские кардиологи, ревматологи	ОУ-серт	08.02–05.03	6	1
5	Детская кардиология	Детские кардиологи, кардиологи	ОУ-серт	07.03–02.04	15	1
6	Аритмология детского возраста	Детские кардиологи, кардиологи	ТУ	11.04–23.04	6	0,5
ПЕДИАТРИЯ						
7	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	21.01–21.04 (прерывистый)	35	1
8	Педиатрия	Педиатры	ОУ-серт	16.05–11.06	25	1
9	Актуальные вопросы педиатрии	Педиатры	ОУ-серт	19.05–16.06	45	1
НЕФРОЛОГИЯ						
10	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	11.01–06.02	12	1
11	Нефрология	Педиатры	ПП	11.01–30.04	3	4
12	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	15.02–12.03	12	1
13	Нефрология детского возраста	Нефрологи	ОУ-серт	16.05–11.06	12	1

Примечание. * ПП — профессиональной переподготовки (свыше 500 часов); ОУ — общего усовершенствования (свыше 100 часов); ТУ — тематического усовершенствования (72–100 часов).

А

Аллергология

Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога/ Д. Ш. Мачарадзе. № 7. С. 66.
Аллергия на мясо. Клинические случаи/ Х. А. Адаева-Янаева, З. А. Муслимова, Д. Ш. Мачарадзе. № 4. С. 10.
Консенсус (ПРИМА). Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике/ В. А. Ревякина. № 4. С. 24.
Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика (часть 1)/ Е. В. Файзуллина, Ю. В. Давыдов. № 11. С. 16.
Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика (часть 2)/ Е. В. Файзуллина, Ю. В. Давыдов. № 12. С. 86.

Б

Бронхопульмонология

Диагностика и лечение кашля у детей/ Н. Г. Колосова, С. И. Шаталина. № 10. С. 23.
Кашель у детей с острой респираторной инфекцией: когда назначать муколитики?/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, О. В. Гайнц, Л. М. Панасенко. № 9. С. 42.
Клинико-фармакологические особенности азитромицина как основа эффективности коротких курсов антибактериальной терапии/ М. В. Пчелинцев. № 10. С. 6.
Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова, О. С. Наумова. № 4. С. 20.
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. № 6. С. 12.
Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии (часть 3)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова, О. С. Наумова. № 8. С. 57.
Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности/ А. С. Скотников, О. М. Дохова, Е. С. Шульгина. № 10. С. 16.
Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов/ Г. А. Новик, Е. Г. Халева. № 12. С. 47.
ХОБЛ у коморбидных больных: практический опыт противовоспалительной терапии рофлумиластом/ А. С. Скотников, О. М. Дохова, Е. С. Шульгина. № 11. С. 78.

Г

Гастроэнтерология/ Гепатология

Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения/ Е. Ю. Плотникова. № 2. С. 58.

Анализ влияния антисекреторной терапии на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов. № 2. С. 70.
Варианты возникновения желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве и пути их решения/ В. Н. Кузьмин. № 8. С. 42.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы. Клинические наблюдения/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова. № 8. С. 18.
Заболевания билиарного тракта, ассоциированные с высокой литогенностью желчи/ Е. Ю. Плотникова, В. Н. Золотухина, Т. Ю. Грачева, А. Д. Багмет, А. П. Рубан. № 8. С. 47.
Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии/ Э. П. Яковенко, И. З. Гюева, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. Н. Иванов, Т. В. Волошейникова, Ю. В. Григорьева. № 9. С. 100.
Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки/ М. Д. Ардатская, Т. Б. Топчий, Ю. Н. Лощинина, М. А. Калашникова. № 12. С. 79.
Лечение больных острым панкреатитом на фоне алкогольной гепатопатии и нарушении портального кровообращения/ О. Х. Халидов, Р. У. Гаджимурадов, В. С. Аюпов. № 9. С. 64.
Место альгинатов в лечении кислотозависимой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ О. Н. Минущин. № 11. С. 73.
Новые возможности адывантной антихеликобактерной терапии/ Е. Ю. Плотникова, В. Н. Золотухина, О. А. Краснов. № 3. С. 76.
Новый подход к повышению эффективности ингибиторов протонной помпы у больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ Д. С. Бордин. № 2. С. 47.
Осложненная форма болезни Крона у подростка (описание клинического случая)/ Т. К. Тюрина, Е. В. Лукина, Т. А. Бокова. № 4. С. 68.
Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ М. А. Ливзан, О. А. Денисова. № 8. С. 36.
Подготовка пациентов к колоноскопии с применением сокращенной дозы полиэтиленгликоля в комбинации со стимулирующим слабительным/ Е. В. Иванова, Н. Ю. Аникина, Е. В. Тихомирова, С. П. Олимпиева, Е. Д. Федоров. № 9. С. 68.
Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования/ В. И. Симаненков, Н. В. Захарова, А. Б. Жебрун, А. В. Сварваль, И. В. Савилова, Р. С. Ферман. № 4. С. 91.
Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога/ О. Н. Минущин. № 2. С. 40.
Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении/ В. И. Немцов. № 6. С. 60.
Современные представления о запоре/ Е. Ю. Плотникова. № 8. С. 7.
Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы)/ Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина. № 8. С. 31.

Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии/ И. В. Сарвилина. № 2. С. 64.
Торасемид с замедленным высвобождением у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени/ А. А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Л. М. Голостенова, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев. № 12. С. 58.
Уменьшение количества *Helicobacter pylori* с помощью *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648/ А. Бусяхн, Д. Джордан, Х. Мелинг, К. Хольц, С. Ария, К. Ланг. № 2. С. 52.
Энтеропанкреатический синдром/ С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина. № 8. С. 26.
Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования/ Д. С. Бордин, О. Б. Янова, И. Н. Войнован, С. Г. Хомерики, В. А. Ким, Е. В. Быстровская, Э. Р. Валитова. № 8. С. 22.
Эффективность пробиотиков и пробиотических продуктов в профилактике острых респираторных инфекций у детей и взрослых/ С. В. Николаева, Д. В. Усенко. № 2. С. 36.

Гинекология

Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах/ С. Б. Керчелаева, О. В. Кузнецова, А. В. Тягунова, Л. В. Попова, М. В. Бурденко, Г. Ю. Аристов. № 7. С. 56.
Варианты течения гриппа во время беременности. Современные подходы к диагностике, лечению и акушерская тактика/ В. Н. Кузьмин, М. А. Машина. № 1. С. 87.
Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к ЭКО/ Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов. № 1. С. 83.
Диагностика, современные принципы лечения эктопии шейки матки на фоне вируса папилломы человека у пациенток Республики Мордовия/ Н. А. Андреева, А. С. Нечайкин, О. В. Коблова. № 3. С. 46.
Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриозными кистами яичников и бесплодием/ Т. В. Клинышкова, О. Н. Перфильева, Н. Б. Фролова. № 8. С. 71.
Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская. № 12. С. 12.
Заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога/ Ч. К. Мустафин. № 3. С. 40.
Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек/ Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова. № 3. С. 50.
Закономерности системных метаболических расстройств при дородовом излитии околоплодных вод, их значение как объективных критериев возможности пролонгации беременности при указанной патологии/ Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова. № 1. С. 75.

Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЗ/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская, Т. В. Стрижова, О. Б. Трубникова, Л. В. Татаринова, Ю. Б. Дьякова. № 3. С. 58.

Мастодиния и предменструальный синдром: есть ли взаимосвязь?/ А. З. Хашукова, Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, М. З. Дугиева, М. Р. Нариманова, Т. Н. Сухова, В. А. Рощина. № 12. С. 15.

Особенности динамических изменений гормонального баланса у первородящих различных возрастных групп в процессе развития гестации/ Н. А. Григорьева, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, Т. Н. Глухова. № 8. С. 68.

Проблемы пренатальной диагностики генетической патологии плода на уровне женской консультации/ Л. В. Акуленко, И. Б. Манухин, Т. К. Мачарашвили, Э. О. Ибрагимова. № 5. С. 72.

Ретроспективный анализ показателей репродуктивного здоровья у женщин с оперированными яичниками в анамнезе/ И. Т. Говоруха, Д. В. Демина. № 12. С. 24.

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: возможности и особенности терапии у беременных/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, О. В. Данилова. № 5. С. 36.

Роль магния в жизни женщины/ А. З. Хашукова, С. А. Хлынова, З. З. Хашукова, Л. А. Карелина. № 3. С. 54.

Современные методы лечения хронического эндометрита (обзор литературы)/ Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян. № 12. С. 8.

Д

Дерматовенерология

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витамины Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса/ А. А. Халдин, И. В. Полеско, В. В. Малиновская. № 11. С. 12.

Метод наружной терапии больных зооантропонозной трихофитией/ З. Р. Хисматуллина, Р. У. Даниленко, Ю. А. Медведев. № 5. С. 77.

Оптимизация системной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа-2 в комбинации с антиоксидантами при упорно-рецидивирующем простом герпесе орофациальной локализации/ И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Г. А. Чудилова, Л. В. Ломтатидзе. № 5. С. 51.

Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции/ М. В. Нагибина, Н. Н. Мартынова, О. А. Преснякова, Е. Т. Вдовина, Б. М. Груздев. № 2. С. 83.

Особенности клинической картины течения демодекоза/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Гревцева. № 11. С. 24.

Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, А. Г. Мисбахова. № 6. С. 73.

Протеин С и хроническая венозная недостаточность при роже нижних конечностей/ Е. Г. Фокина. № 11. С. 7.

Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. И. Бабенкова, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута. № 9. С. 92.

Современный взгляд на проблему красного плоского лишая/ Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова. № 7. С. 61.

Современные клинико-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии/ Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест, М. М. Кохан, Л. И. Юровских. № 5. С. 39.

Уртикарный васкулит: современный подход к диагностике и лечению/ П. В. Колхир, О. Ю. Олисова. № 11. С. 20.

Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы — путь к персонализированной терапии/ П. В. Колхир. № 5. С. 45.

И

Из практики

За будущее без кариеса. № 6. С. 46

Традиционные и перспективные подходы к профилактике кариеса/ Г. И. Хомутова. № 9. С. 84

Иммунология

Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности/ А. Л. Заплатников, А. А. Гирина, Н. С. Глухарева, Е. И. Бурцева, Н. А. Коровина, В. И. Свиницкая. № 4. С. 51.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Бартонеллез у детей (часть 1)/ Ф. С. Харламова, Н. А. Гусева, Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, В. П. Бойцов. № 11. С. 36.

Бартонеллез у детей (часть 2)/ Ф. С. Харламова, Н. А. Гусева, Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, В. П. Бойцов. № 12. С. 54.

Ближневосточный респираторный синдром/ Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. И. Хохлова, И. В. Куимова. № 11. С. 40.

Боль в глотке — причины и возможности терапии/ Г. Н. Никифорова, В. М. Свистушкин, М. Г. Дедова, Д. М. Пшонкина. № 8. С. 64.

Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015–2016 гг./ Г. Н. Кареткина. № 11. С. 46.

Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста/ Л. М. Цыбалова, Е. А. Смородинцева, Л. С. Карпова, К. А. Столяров, Т. И. Сысоева, О. И. Киселев. № 4. С. 56.

Инфекция мочевых путей и роль фитопрепаратов в ее комплексной терапии/ А. В. Малоч, Н. Н. Филатова. № 3. С. 82.

Комплексное исследование спинномозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах/ М. В. Нагибина, Ю. Я. Венгеров, Д. В. Чернышев, Т. М. Коваленко, Т. Н. Молотилова, Е. П. Михалинова, С. Е. Раздобарина, Т. С. Свистунова, Е. В. Беликова, Л. Б. Байкова, Т. Ю. Смирнова, А. П. Сафонова. № 11. С. 29.

Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования/ И. Г. Ситников, Г. А. Егянян, Л. Г. Гроппа, В. Х. Фазылов, Б. М. Корсантия, Л. Н. Можина. № 9. С. 95.

Обеспечение безопасности иммунизации — один из основных критериев качества вакцинопрофилактики/ Н. И. Брико. № 7. С. 74.

Особенности применения антибактериальных препаратов в акушерской практике. Проблема антибиотикорезистентности/ Л. В. Адамян, В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко, О. Н. Логинова. № 11. С. 51.

Препараты амоксицилина: как сделать правильный выбор?/ С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов, А. В. Камаев, А. А. Лелишенцев. № 4. С. 87.

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». Новосибирск, 11 декабря 2014 г. / Р. С. Козлов, Л. В. Гудкова, Л. Н. Игишева, И. И. Климова, Л. М. Куделя, Р. Н. Лучинина, Ф. К. Манеров, Ю. С. Пинегина, Т. А. Протасова, Н. И. Романенко, А. В. Теплов, О. В. Тобышкина, Г. М. Филиппова, Н. И. Хохлова, Г. М. Чернявская. № 3. С. 91.

Сепсис в практике инфекциониста/ Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, А. П. Угринова, А. П. Сафонова, С. В. Матосова, Т. С. Свистунова, О. Ю. Шипулина, Т. М. Коваленко, Т. Н. Молотилова, Д. В. Чернышов. № 12. С. 92.

Эпидемиологические особенности инфекций, передаваемых половым путем, среди беспризорных и безнадзорных несовершеннолетних лиц/ А. А. Кубанов, М. Р. Рахматулина, Е. А. Соболева. № 4. С. 76.

К

Кардиология/Ангиология

Алгоритм диагностики и терапии хронических форм нарушений венозного кровообращения/ М. В. Путилина. № 6. С. 66.

Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии/ А. А. Семенкин, Г. И. Нечаева, М. И. Шупина, Н. И. Фисун. № 7. С. 12.

Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани/ А. И. Мартынов, В. А. Гудилин, О. В. Дрокина, И. Ю. Калинина, Г. И. Нечаева, Ю. С. Цикунова. № 2. С. 18.

Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. № 5. С. 66.

Кардиопротекция в работе врача общей практики: важно или некогда?/ А. М. Шилов, А. С. Скотников, А. А. Газданова. № 8. С. 76.

Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств/ И. Ю. Юдина, Т. Е. Морозова. № 2. С. 8.

Клинико-фармакологические ниши применения антиагрегантов/ А. М. Шилов, А. С. Скотников, Е. С. Шульгина. № 7. С. 15.

Молекулярно-генетические аспекты диагностики гипертрофических кардиомиопатий у детей/ Е. Ю. Емельянич, С. Ю. Никулина, Е. Ю. Красикова. № 11. С. 65.

Нарушение ритма и проводимости при дисплазии соединительной ткани сердца у работников железнодорожного транспорта/ И. В. Андрющенко, Е. В. Малинина. № 7. С. 26.

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии/ Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, М. А. Ливзан, Ю. С. Цикунова, В. А. Гудилин, М. Ю. Рожкова. № 3. С. 67.

Опыт лечения артериальной гипертензии

I степени низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II/ А. Г. Бурмагина, А. Ю. Николаев, А. В. Малкоч. № 10. С. 92.

Первичная профилактика ишемического инсульта:

антитромботическая терапия/ Е. А. Широков. № 2. С. 14.

Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц

молодого возраста/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева,

А. Н. Повстаная, А. А. Семенкин. № 2. С. 22.

Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца/ Т. Е. Морозова,

О. С. Дурнецова, О. А. Вартакова, С. С. Андреев. № 7. С. 7.

Риск и польза при использовании ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике: куда качнутся весы?/ А. В. Мелехов. № 9. С. 74.

Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун. № 3. С. 72.

Торасемид — новая возможность в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун, Е. Н. Логинова. № 4. С. 84.

Трансплантация сердца: взгляд

терапевта/ Ю. А. Ливановский, О. В. Рыбина. № 2. С. 30.

Клиническая фармакология

Анализ эффективности комплексной терапии

у пациентов с сенсоневральной тугоухостью различного

генеза/ Н. Н. Петрова, В. В. Павлов, В. С. Паньшина,

Ю. А. Маслова, В. Н. Короткова. № 11. С. 92.

Оценка антиокислительной активности различных

соединений/ Н. А. Аксенова, А. А. Акованцева,

А. Б. Соловьева, П. С. Тимашев. № 9. С. 105.

ООО «Ферон» — производитель препаратов тм Виферон® подтвердил соответствие производимой продукции международным стандартам. № 5. С. 56.

Препараты висмута — фармакологические основы клинического эффекта/ С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин. № 10. С. 67.

Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике: перспективы и значение для

региональной медицины. Материалы Совета экспертов

Сибирского Федерального округа/ К. В. Протасов,

Е. Н. Бочанова, А. А. Борт, Н. В. Верлан, Н. Г. Гоголашвили,

С. А. Зенин, Д. Ю. Карпов, О. Ю. Кореннова, С. Г. Ку克林,

Г. В. Матюшин, О. Н. Миллер. № 12. С. 68.

ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь:

механизм действия и профиль безопасности/ Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, С. В. Чаусова. № 1. С. 79.

Л

ЛОР-заболевания

Диагностическая тактика ведения хронического синусита,

сопряженного с хламидийной инфекцией/ Е. В. Белова,

Т. А. Капустина, А. Н. Маркина. № 10. С. 12.

Рациональная реабилитация детей с аллергическим

ринитом при рекуррентных инфекциях респираторного

тракта/ С. И. Барденикова, О. В. Зайцева, С. Ю. Снитко,

О. Б. Довгун, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов. № 4. С. 15.

Н

Нутрициология

Влияние молочной смеси с пребиотиками на основе новозеландского козьего молока на формирование

здорового пищеварения у детей первого года жизни/ К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева, И. Н. Скидан,

Ю. В. Чеганова. № 9. С. 37.

Влияние нутритивной поддержки на метаболический статус

больных ожирением/ С. А. Дербенева, А. Р. Богданов. № 2. С. 90.

Коррекция проявлений синдрома хронической усталости:

роль витаминно-минерального комплекса на основе

витаминов группы В/ В. М. Студеникин. № 4. С. 80.

Нутритивная поддержка онкологических пациентов/

Е. Ю. Плотнокова, Т. Ю. Грачева, О. А. Краснов. № 11. С. 76.

Оценка клинической эффективности современных высокоадаптированных смесей в питании детей, лишенных

грудного молока/ О. Н. Назаренко, Л. Н. Мачулина,

Т. И. Ковалкина, Н. А. Алимиева, В. В. Дайнович,

О. С. Шелестовская. № 2. С. 86.

П

Педиатрия

Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей/

Л. И. Васечкина, Е. К. Азарова, А. В. Акинфиев. № 1. С. 35.

Взгляд педиатра на лечение железодефицитной анемии

у девочек-подростков/ Л. И. Васечкина, Т. К. Тюрина,

Ю. И. Коршикова, Л. П. Пелепец. № 7. С. 52.

Влияние асфиксии на фибринолиз недоношенного

новорожденного/ А. В. Катюхина. № 1. С. 17.

Герпесвирусные инфекции у детей: современные

возможности терапии/ Т. А. Бокова. № 6. С. 37.

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. № 6. С. 17.

Ингаляционные методы терапии в профилактике

простудных заболеваний у часто болеющих детей/

Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, И. В. Ключникова. № 9. С. 108.

Кефалогематома как результат осложнения

родов?/ С. Б. Керчелаева, А. В. Тягунова, О. В. Кузнецова.

№ 10. С. 88.

Клещевой энцефалит в клинической практике врача/

В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина. № 1. С. 20.

Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры/ С. В. Бельмер. № 2. С. 78.

Место ультразвуковой диагностики при псориатическом

артрите у детей/ С. Н. Чебышева, Н. А. Геппе,

А. В. Мелешкина, Е. С. Жолобова, Т. Я. Шевченко,

А. А. Леонтьева. № 8. С. 5.

Мочекаменная болезнь у детей — причины, диагностика,

лечение/ Т. В. Отпущенникова, Л. А. Дерюгина. № 4. С. 63.

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей и его

коррекция/ П. Л. Щербаков. № 9. С. 26.

Острые респираторные вирусные инфекции у детей:

современные возможности терапии/ Т. А. Бокова. № 5. С. 62.

ОРВИ и грипп у детей. Основные трудности диагностики и возможности рациональной терапии/ В. К. Таточенко. № 9. С. 32.

Особенности гематологических показателей

при острых респираторных инфекциях у детей разного

возраста/ М. Л. Абрамович, А. А. Плоскирева. № 11. С. 59.

Препараты интерферона в терапии острых респираторных

вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей

первых месяцев жизни/ А. В. Горелов, И. Л. Алимова,

Т. И. Антонова, Л. В. Феклисова, Е. Е. Целипанова,

Е. В. Михайлова, Н. М. Шедова, А. В. Романовская.

№ 1. С. 7.

Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного

и профилактического действия с позиций доказательной

медицины/ Е. А. Корниенко, Л. Н. Мазанкова, А. В. Горелов,

Е. В. Ших, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева. № 9. С. 52.

Профилактика и комплексное лечение атопического

дерматита у детей/ Д. В. Заславский, А. А. Абдусаламов,

А. А. Сыдииков. № 6. С. 48.

Психомоциональное состояние подростков с патологией

репродуктивной системы/ Н. В. Болотова, О. Л. Коновалова.

№ 1. С. 14.

Рациональная фармакотерапия ОРВИ у детей. Способ

снижения высокой лекарственной нагрузки/ В. А. Булгакова.

№ 10. С. 53.

Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим

синдромом в возрастном аспекте/ Н. В. Болотова,

Н. В. Посохова, Е. Г. Дронова. № 1. С. 32.

Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков:

причины, диагностика, лечение/ В. В. Смирнов,

А. И. Морозкина, М. Д. Утев. № 1. С. 29.

Соматоформные расстройства желудочно-кишечного

тракта у детей/ М. И. Дубровская, О. А. Варакина. № 2. С. 73.

Тактика терапии при острых кишечных инфекциях

у детей/ А. А. Плоскирева, Е. А. Горелова. № 6. С. 24.

Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми

белками, в практике детского аллерголога/ Г. А. Новик,

Е. Г. Халева. № 9. С. 19.

Эпилепсия в детском возрасте (часть 4)/ В. М. Студеникин.

№ 1. С. 24.

Эпилепсия в детском возрасте (часть 5)/ В. М. Студеникин.

№ 5. С. 57.

Эпилепсия в детском возрасте (часть 6)/ В. М. Студеникин.

№ 6. С. 40.

Эффективность и безопасность применения макролидов

в терапии внебольничных пневмоний у детей/ О. И. Пикуза,

А. М. Закирова, Ж. Р. Ибрагимова, А. В. Пикуза,

Л. Ф. Рашитов. № 9. С. 47.

Психоневрология

Анализ нарушений сексуальной функции у лиц,

страдающих хроническими кожными заболеваниями

(псориазом и нейродермитом)/ Н. Д. Кибрик, Н. В. Добаева.

№ 10. С. 49.

Атипичная лицевая боль: в фокусе болевая дисфункция

височно-нижнечелюстного сустава/ М. Н. Шаров,

О. Н. Фищенко, В. А. Куприянова, Д. И. Нахрапов,

Е. А. Шестель. № 5. С. 21.

Вегетативная дисфункция у пациентов с рефлекторным болевым мышечно-тоническим синдромом на поясничном уровне/ Т.Л. Визило, А.Д. Визило, А.Г. Чеченин, Е.А. Полукарова. № 10. С. 44.

Ведение пациентов с головной болью напряжения в повседневной практике/ Г.Р. Табеева. № 3. С. 86.

Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС/ В.М. Студеникин, Ю.С. Акоев. № 11. С. 55.

Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины (часть 1)/ И.В. Грошев. № 10. С. 40.

Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины (часть 2)/ И.В. Грошев. № 12. С. 74.

Значение медикаментозной составляющей в комплексной терапии вторичной ишемии при травме мозга/ В.Г. Амчеславский, В.О. Генералов, Е.В. Амчеславская. № 11. С. 87.

Клинико-психопатологические особенности и терапия диспареунии у женщин/ И.Р. Айриянц, М.И. Ягубов. № 10. С. 30.

Купирование симптомов невралгии в общей медицинской практике неспиритическими препаратами/ Р.А. Кардашян, О.Р. Добрушина, В.Э. Медведев. № 12. С. 63.

Лечение мигренозного приступа: по рецепту или без/ О.В. Косивцова. № 6. С. 55.

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении миофасциального болевого синдрома лица/ И.Н. Брега, А.В. Адоньева. № 10. С. 35.

Новые возможности в лечении головной боли в общей медицинской практике/ В.Г. Москвичев, Ю.Г. Петрова, Р.М. Мамина. № 9. С. 86.

Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия/ Е.А. Широков. № 5. С. 25.

Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств/ В.Э. Медведев. № 9. С. 78.

Современная 3«Пэ»-модель инсомнии: место нелекарственных и лекарственных методов лечения/ М.Г. Полуэктов, Т.М. Остроумова. № 5. С. 9.

Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи (анализ двух клинических случаев)/ И.А. Авдюнина, Е.В. Селиверстова, В.В. Селиванов, А.А. Теленков. № 1. С. 70.

Хронотерапия аффективных расстройств/ Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан, Е.Д. Счастный. № 5. С. 29.

Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции/ А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина, Е.В. Старых, О.П. Миронова, К.Р. Бадалян. № 5. С. 15.

Р

Ревматология

Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине/ А.И. Мартынов, А.В. Наумов, А.Л. Вёрткин, Л.И. Алексеева, П.С. Дыдыкина. № 4. С. 39.

Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике/ Н.В. Чичасова. № 7. С. 29.

Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза/ Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, Ю.Р. Ахвердян, Б.В. Заводовский, А.Б. Зборовский. № 4. С. 32.

Красная волчанка/ Л.А. Юсупова, Г.И. Мавлютова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гараева. № 7. С. 34.

Оптимизация лечения остеоартроза/ М.С. Светлова. № 10. С. 74.

Оценка данных компьютерной томографии легких у больных ревматоидным артритом с и без интерстициального поражения легких и изучение взаимосвязи выявленных изменений с прогрессированием деструкции суставов/ Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева. № 3. С. 63.

Проблемы лечения боли при остеоартрозе: место нимесулида/ Н.В. Чичасова. № 7. С. 43.

Псориазический артрит. Современные аспекты диагностики и лечения/ З.Ш. Гараева, Л.А. Юсупова, Г.И. Мавлютова, Е.И. Юнусова. № 4. С. 36.

Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике/ Л.И. Алексеева. № 1. С. 64.

Сочетание псориазического артрита и болезни Бехтерева: клинический случай и дифференциальная диагностика/ И.Б. Трофимова, Е.Е. Константиновская, З.Г. Фаттахетдинова. № 4. С. 46.

Эффективность комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у больных псориазическим артритом/ О.Г. Филимонова, О.В. Симонова. № 7. С. 39.

Ювенильный ревматоидный артрит у детей: синдром Стилла — особенности клинического течения, современные подходы к терапии/ Ю.В. Котова, Т.А. Бокова. № 7. С. 50.

У

Уронефрология

Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре «мать и дитя»/ Т.В. Отпущенникова, И.В. Горемыкин, Л.А. Дерюгина. № 1. С. 56.

Отдаленные осложнения ортотопической илеоцистопластики (клинический случай)/ А.Н. Муравьев, А.А. Лебедев, А.Ф. Семченко, Н.В. Орлова. № 1. С. 53.

Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения/ Е.Н. Логинова, Г.И. Нечаева, Е.В. Надей, Е.А. Лялюкова. № 9. С. 7.

Пренатальное консультирование детским урологом и тактика принятия решений при диагностике синдрома «мегагастис» в первом триместре гестации/ Л.А. Дерюгина, И.В. Горемыкин, Н.П. Ивченкова, Д.В. Рожкова, Т.В. Отпущенникова. № 1. С. 48.

Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией/ И.В. Зорин, А.А. Вялова. № 1. С. 59.

Профилактика рецидивов ренальной инфекции у детей с рефлюкс-нефропатией/ И.В. Зорин, А.А. Вялова. № 6. С. 8.

Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом/ И.В. Зорин, А.А. Вялова. № 1. С. 42.

Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании рефлюкс-нефропатии у детей/ И.В. Зорин, А.А. Вялова. № 9. С. 11.

Изменения мочевыводящей системы у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа/ Н.В. Болотова, А.В. Шутрова, Н.Ю. Райгородская, О.В. Компаниец, Н.В. Николаева. № 9. С. 15.

Э

Эндокринология

Варианты индуцированных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом на помповой инсулинотерапии/ А.В. Попович, А.В. Витебская, Е.А. Пронина. № 3. С. 10.

Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение/ В.В. Смирнов. № 12. С. 34.

Диабетическая стопа: современные принципы комплексного лечения/ О.В. Галимов, В.О. Ханов, Р.Р. Сайфуллин, Т.Р. Ибрагимов, Г.Р. Валиева, В.П. Окроян. № 10. С. 83.

Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией/ Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина. № 3. С. 34.

«Квартет здоровья» — новая концепция современной профилактической медицины/ Л.О. Ворслов, И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Д.А. Гусакова, Ю.А. Тишова. № 12. С. 28.

Клиническая и гормональная характеристика полового развития мальчиков с односторонним паховым и абдоминальным крипторхизмом/ Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Е.Г. Дронова, В.А. Лизункова. № 12. С. 44.

Метаболизм костной ткани и остеопороз/ М.И. Шупина, Г.И. Нечаева, Д.В. Шупин, Е.В. Надей, А.А. Семенкин. № 10. С. 78.

Ожирение в детском и пубертатном периоде: этиопатогенез, осложнения, лечение/ В.В. Смирнов, А.А. Накула. № 10. С. 61.

Органические причины нарушения полового созревания у подростков (часть 1)/ В.В. Смирнов, А.А. Накула. № 3. С. 22.

Органические причины нарушения полового созревания у подростков (часть 2)/ В.В. Смирнов, А.А. Накула. № 4. С. 72.

Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения/ М.Ф. Калашикова, И.Б. Бондарева, Н.В. Лиходей. № 3. С. 27.

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. № 6. С. 77.

Сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков: этиопатогенез, клиника, лечение/ В.В. Смирнов, А.А. Накула. № 6. С. 31.

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: баланс пользы и вреда/ И.В. Друк, Г.И. Нечаева, О.Ю. Кореннова, Е.А. Ряполова. № 3. С. 15.

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов — новые перспективы/ И.В. Друк, Г.И. Нечаева. № 12. С. 39.



- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте
журнала www.lvrach.ru/subscribe/

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/



Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 1 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	Форма № ПД-4 ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 1 (наименование платежа) _____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2016 г.



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶

Только Прадакса® 150 мг снижает
риск ишемического инсульта лучше,
чем варфарин¹

Высокий уровень безопасности
Прадакса® подтвержден в реальной
клинической практике (более 200 000
пациентов)²⁻⁶

«Я хочу быть активной
и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekowitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstracksonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&key=dddc9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f645&key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существующий риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артерио-венозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутри-позвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе

нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоназола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия.

Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой²⁻⁶