

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 6 2016

## Симпозиум



## ПЕДИАТРИЯ

## Коллоквиум



## НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Антипиретики/анальгетики • Черепно-мозговая травма • Синдром гиперлипидемии • Метаболическая терапия • Ожирение, осложненное метаболическим синдромом • Токсокароз • Анизакидоз • Неонатальные и внутрибольничные инфекции • Педиатры в дни блокады Ленинграда
- Питание детей первых лет жизни

## Актуальная тема

- Нарушения сна и снижение когнитивных функций • Валериана, Melissa и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна • Предменструальный синдром и мастопатия • Кандидозный вульвовагинит • Хронические дерматозы • Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи • Когнитивные дисфункции у пациентов с сахарным диабетом • Хронический тонзиллит на фоне ларингофарингеального рефлюкса

## Клинические исследования

- Реабилитация подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции

ISSN 1560-5175



16006



Скачай мобильную версию

## Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

# Bebi®

## ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ



На правах рекламы



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

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

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

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

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

# ЗАБОТА О ЖИВОТИКАХ

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

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



# Лечащий Врач

№6 июнь 2016

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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Андрей Данилов

**КОРРЕКТОР**  
Наталья Данилова

**ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**  
Марина Чиркова

**КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА**  
Оксана Шуранова

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

**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:  
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300  
«Каталог российской прессы» — 99479

## 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 .



**ОТКРЫТЫЕ  
СИСТЕМЫ**  
Open Systems Publications

## ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

## ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

## КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



*Дорогие коллеги!*

*От всех сотрудников журнала «Лечащий Врач» сердечно  
поздравляем вас с профессиональным праздником —  
Днем медицинского работника!*

*Пусть ваш нелегкий труд будет по достоинству оценен  
обществом.*

*Желаем вам здоровья, душевного равновесия и достой-  
ных зарплат.*

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



# Лечащий Врач

Medical Journal

Июнь 2016, № 6

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Достижения, события, факты                                                                                                                              | 5  |
| Achievements, developments, facts                                                                                                                       | 5  |
| Антипиретики/анальгетики в современной педиатрии: аллопатия и гомеопатия/ В. М. Студеникин, Ю. С. Акоев                                                 | 7  |
| Antipyretics/analgesics in contemporary pediatrics: allopathy and homeopathy/ V. M. Studenikin, Yu. S. Akoev                                            | 7  |
| Современные подходы в комплексной нейрореабилитации последствий черепно-мозговой травмы/ С. А. Немкова                                                  | 12 |
| Modern approaches in complex neurorehabilitation of craniocerebral injury impact/ S. A. Nemkova                                                         | 12 |
| Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение/ В. В. Смирнов, А. А. Накула                                                   | 16 |
| Hyper-lipoidemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, clinics, treatment/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula                                    | 16 |
| Метаболитная терапия нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека/ А. А. Плоскирева                                                  | 21 |
| Metabolite therapy of disorders in microbiocenoses of different biotopes in human organism/ A. A. Ploskireva                                            | 21 |
| Качество жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом/ Т. А. Бокова                                                               | 26 |
| Quality of life in teenagers with obesity complicated with metabolic syndrome/ T. A. Bokova                                                             | 26 |
| Ларвальные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике/ А. С. Боткина, М. И. Дубровская                                                           | 29 |
| Larva migrans. Toxocariasis in pediatric practice/ A. S. Botkina, M. I. Dubrovskaya                                                                     | 29 |
| Анизакидоз. Клинический случай из практики/ Д. Ш. Мачарадзе, А. В. Максимова, Д. Ф. Байгильдина, Т. Н. Захарова, В. С. Малышев                          | 34 |
| Anisakiasis: a clinical case from the practice/ D. Sh. Macharadze, A. V. Maksimova, D. F. Baigildina, T. N. Zakharova, V. S. Malyshev                   | 34 |
| Роль стрептококка группы В в развитии неонатальных и внутрибольничных инфекций/ В. Н. Кузьмин, Э. И. Харченко, К. Н. Арсланян, О. В. Конышева           | 38 |
| Role of group B streptococcus in development of neonatal and intrahospital infections/ V. N. Kuzmin, E. I. Kharchenko, K. N. Arslanyan, O. V. Konysheva | 38 |
| Педиатры в дни блокады Ленинграда — ежедневный труд и великий подвиг/ И. Л. Никитина                                                                    | 41 |
| Pediatricians during the Leningrad blockade — daily labor and a great deed/ I. L. Nikitina                                                              | 41 |
| Под стекло                                                                                                                                              | 48 |
| Under the glass                                                                                                                                         | 48 |

**Коллоквиум****Colloquium****Актуальная тема****Topical theme****Особенности питания детей первых лет жизни. Проблемы и решения/**

Е. Л. Моисейкова ..... 49

**Feeding habits of children of the first years of life. Problems and solutions/**

E. L. Moiseikova ..... 49

**Нарушения сна и снижение когнитивных функций у лиц пожилого возраста: физиологическая норма или патология?/ А. Ю. Малеина, О. В. Колоколов, А. М. Колоколова ..... 53****Sleep disorders and reduction of cognitive functions in the elderly: physiologic norm or pathology?/ A. Yu. Maleina, O. V. Kolokolov, A. M. Kolokolova ..... 53****Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований/ С. А. Рачина, А. П. Рачин ..... 61****Valerian, lemon balm and peppermint in the treatment of anxiety disorders and sleep disorders: a review of clinical studies/ S. A. Rachina, A. P. Rachin ..... 61****Предменструальный синдром и мастопатия/ Ч. Н. Мустафин ..... 66****Premenstrual syndrome and mastopathy/ Ch. N. Mustafin ..... 66****Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива/**

Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков ..... 71

**Mechanisms of resistance formation for candidal vulvovaginitis therapy: Ways of coping and prevention of recurrence/ N. I. Tapilskaya, S. N. Gaydukov ..... 71****Эффективность лечения больных хроническими дерматозами в условиях дерматовенерологического стационара/ Е. В. Бильдюк, Л. А. Юсупова ..... 78****Effectiveness of treatment of patients with chronic dermatoses in the dermatovenereological clinic/ E. V. Bilyduk, L. A. Yusupova ..... 78****Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи/ А. В. Пушкина, Е. Б. Авалуева, И. А. Данилова, И. В. Лапинский, Е. И. Ткаченко, Е. В. Сказываева, О. И. Медведева ..... 81****Treatment of irritable bowel syndrome with prevalence of diarrhea by bismuth tripotassium dicitrate/ A. V. Pushkina, E. B. Avalueva, I. A. Danilova, I. V. Lapinskiy, E. I. Tkachenko, E. V. Skazyvaeva, O. I. Medvedeva ..... 81****Значимость различных методов диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа/ Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова, М. В. Матвеева, О. А. Олейник ..... 86****Significance of the different methods of diagnosis of cognitive dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus/ Yu. G. Samoilova, M. A. Rotkank, N. G. Zhukova, M. V. Matveeva, O. A. Oleinik ..... 86****Особенности диагностического обследования и лечения хронического тонзиллита у пациентов на фоне ларингофарингеального рефлюкса/ С. Я. Косяков, И. Д. Лоранская, И. Б. Анготоева, А. А. Мулдашева ..... 89****Features of diagnostic tests and treatment of chronic tonsillitis in patients against the background of laryngopharyngeal reflux/ S. Ya. Kosyakov, I. D. Loranskaya, I. B. Angotoeva, A. A. Muldasheva ..... 89****Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова ..... 92****Evaluation of effectiveness of medical rehabilitation of teenagers with tubulointerstitial renal affection undergoing relapse of urinary tract infection/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova ..... 92****Последипломное образование ..... 96****Postgraduate education ..... 96****Клинические исследования****Clinical trials****Alma mater**

## 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)

## Число больных рассеянным склерозом детей за два года выросло на четверть

Последние несколько десятилетий рассеянный склероз расширяет не только свою географию, продвигаясь от северных стран к экватору, но и возрастные границы. Жертвами болезни, ранее характерной для людей от 20 до 40, все чаще становятся дети и подростки. Согласно данным МЗ РФ, за два года — с 2012 по 2014 — распространенность болезни среди российских детей до 14 лет в среднем ежегодно прирастает на 24% (108 в 2012, 154 в 2013 и 161 в 2014), а количество выявленных новых случаев — на 34% (29 в 2012, 44 в 2013 и 51 в 2014). О том, какие это может иметь последствия для самих пациентов, здоровья нации, а также для системы здравоохранения России, говорили на XXI Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». Мероприятие прошло в преддверии Всемирного дня борьбы с рассеянным склерозом, которым признано 27 мая.

«Для лечения детей сегодня используют те же лекарственные препараты, что и для взрослых пациентов, — рассказал президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза А. Бойко. — Но предвзвешенно обязательно проводятся консилиумы, чтобы индивидуально подобрать необходимые препараты».

В один голос эксперты развеяли миф о том, что прививки могут стимулировать развитие рассеянного склероза у детей. Президент Европейского комитета по лечению и исследованиям рассеянного склероза К. Монталбан назвал среди факторов образа жизни, способных спровоцировать развитие рассеянного склероза, курение.

Неврологи осторожно относятся к диагнозу «рассеянный склероз» в детском возрасте, в чем есть доля специфики самой болезни, симптомы которой могут совпадать с симптомами многих других заболеваний. Тем не менее в отечественной и зарубежной научной литературе описано множество случаев рассеянного склероза у детей, кроме того, принято считать, что 2–10% всех случаев взрослого рассеянного склероза начались до 18 лет. Своевременная диагностика в молодом возрасте позволяет более эффективно противодействовать болезни, однако практика показывает, что из-за низкой осведомленности как врачей, так и родителей пациентов в половине случаев диагноза детям на ранних стадиях не ставятся и лечение, способное затормозить развитие болезни, не назначается.

Главная сложность — это высокая стоимость лекарств. Цена месячного курса терапии только глатирамера ацетата — одного из четырех препаратов, который может быть назначен больному рассеянным склерозом на протяжении всей жизни, — 33 тыс. руб., а на годовой курс нужно 402 тыс. руб. Сейчас лекарство закупается государством в рамках программы «7 нозологий».

До недавнего времени лекарства преимущественно были импортными и монополично поставлялись только одной-двумя западными компаниями, что обуславливало высокие цены. В последние годы в России активно ведутся работы по созданию отечественных препаратов против рассеянного склероза, которые более доступны по цене. С 2010 г. число пациентов с рассеянным склерозом, получающих препараты первой линии по программе «7 нозологий», увеличилось вдвое (с 15 до 30 тыс. чел. и это прежде всего благодаря выпуску воспроизведенных препаратов).

А. Бойко отметил, что российские биоаналоги бета-интерферона хорошо себя зарекомендовали и в повседневной практике, и в клинических исследованиях. По своей эффективности отечественные препараты сравнимы с оригинальными.

## Благотворительная акция в Дарвиновском музее объединила детей с ревматическими болезнями, врачей, звезд и общественность

В Москве, в Государственном Дарвиновском музее состоялась благотворительная акция «Здоровые дети на чистой планете» для детей, страдающих ревматическими болезнями, посвященная Международно-

му дню защиты детей. Организатором праздника выступили благотворительная организация «Возрождение» совместно с ревматологическим отделением ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ.

Приближающийся Международный день защиты детей — это не только повод для радости миллионов малышей со всего мира, но и напоминание взрослым об их ответственности за самых прекрасных жителей нашей планеты. В особенной заботе и внимании нуждаются дети с ревматическими болезнями. Ведь большую часть времени они вынуждены проводить в больничных палатах, на процедурах, под пристальным контролем врачей. Высокотехнологичные генно-инженерные препараты способны вернуть детям свободу движения, но таким детям нужна и постоянная психологическая помощь, возможность отвлечься от будничных проблем.

Цель акции «Здоровые дети на чистой планете» — доказать, что все дети, несмотря на свои особенности, заслуживают право быть здоровыми, дышать свежим воздухом, наслаждаться естественным пением птиц, чьи голоса все реже слышны в каменных джунглях. Прикоснуться к природе ребятам помогли народный артист РФ А. Лазарев (мл.), российские актрисы театра и кино И. Безрукова, Е. Боярская, Н. Медведева и многие другие.

## МАКМАХ запускает Конкурс клинических наблюдений

В рамках XVIII Международного конгресса по антимикробной терапии было объявлено о старте «Конкурса клинических наблюдений» под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Основными задачами конкурса являются информирование врачей о подходах к диагностике и лечению сложных случаев инфекционных заболеваний, обмен знаниями между практикующими врачами и экспертами в области антимикробной терапии, повышение интереса широкой аудитории врачей разных специальностей к формату клинического наблюдения.

Согласно правилам, участники должны представить на конкурс описание клинического наблюдения пациента с инфекционным заболеванием верхних или нижних дыхательных путей или урогенитального тракта в качестве основного (или осложнения основного), или фонового, или сопутствующего заболевания, включая мнение автора о тактике ведения пациента в представленном наблюдении, правильных и/или ошибочных лечебно-диагностических мероприятиях.

Работы будут оцениваться исходя из критериев оригинальности наблюдения, диагностической и терапевтической сложности клинического случая, обоснования выбора терапии, а также практической применимости опыта, полученного в данном наблюдении. При этом клинический исход наблюдения не будет служить критерием оценки работы.

## Будут разработаны истемные решения по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника

19 мая 2016 г., в Международный день борьбы с воспалительными заболеваниями кишечника, в Совете Федерации РФ состоялось заседание экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике на тему «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника». По результатам заседания были определены шаги по системному решению проблем оказания медицинской помощи данной группе больных.

Л. В. Козлова, заместитель Председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике, открывая заседание, отметила, что в последние годы в мире отмечена четкая тенденция к росту воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым в первую очередь относят язвенный колит и болезнь Крона: для язвенного колита она составляет 30–270 случаев, а для болезни Крона — 10–150 случаев на 100 000 на-

селения. Наибольшие показатели распространенности регистрируются в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле. На протяжении последних лет в Европе отмечена четкая тенденция к росту заболеваемости болезнью Крона. К сожалению, о распространенности ВЗК в России можно говорить по данным отдельных эпидемиологических исследований: 19,3–29,8 на 100 тысяч населения для язвенного колита (ЯК) и 3,0–4,5 на 100 тысяч населения для болезни Крона (БК). Ежегодный прирост заболеваемости ВЗК составляет 5–20 случаев на 100 тысяч населения. Актуальность проблемы подтверждается ростом не только распространенности и заболеваемости, прежде всего среди молодых лиц трудоспособного возраста (20–40 лет), но и поздней диагностикой, приводящей к рецидивирующему течению, увеличению числа тяжелых форм заболевания, их осложнений, а также необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом. Сказанное свидетельствует о необходимости обсуждения вопросов улучшения организации медицинского обслуживания пациентов с ВЗК, создания регистра, повышения качества оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения, внесения изменений в программы дополнительного профессионального образования подготовки врачей общей практики, участковых терапевтов, участковых педиатров с акцентом на раннюю диагностику, профилактику и реабилитацию, повышение эффективности терапии и ряд других вопросов, которые также требуют экспертного обсуждения с конкретными предложениями по их решению.

По результатам дискуссии заседания было решено создать рабочую группу по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с ВЗК. Руководитель рабочей группы В. Н. Кашников отметил, что только системные решения и создание мультидисциплинарных центров позволят уменьшить количество больных на тяжелых стадиях заболевания, что, в свою очередь, сократит количество операционных вмешательств в РФ. В ближайшее время рабочая группа начнет разработку комплексных документов.

## Аксиальный спондилоартрит: сложности диагностики, терапии и контроля заболевания

В Казани прошла Всероссийская конференция «Спондилоартриты XXI века», посвященная 75-летию И. Г. Салихова. Ведущие российские и зарубежные специалисты по диагностике и лечению спондилоартритов обсудили вопросы патогенеза, клинической и лабораторно-инструментальной диагностики, лечения спондилоартритов. В рамках конференции прошел симпозиум «Спондилоартриты для терапевтов: просто о сложном».

Традиционно аксиальный спондилоартрит — труднодиагностируемое заболевание. С момента дебюта заболевания до его диагностирования могут пройти годы, иногда — десятилетия. Как отметила в своем выступлении С. А. Лапшина, это обусловлено высокой распространенностью болей в спине в популяции, недостаточным знанием данной патологии врачами других специальностей (не ревматологов), длительное отсутствие достоверного сакроилиита, выявление которого является необходимым условием установления диагноза аксиального спондилоартрита, и сложности в интерпретации результатов МРТ.

Об алгоритме мониторинга безопасности длительной терапии анкилозирующего спондилита рассказали И. З. Гайдукова и А. П. Ребров. Многим пациентам с АС (не находящимся в состоянии клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии) показан длительный или постоянный прием НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов). Назначение такой терапии должно происходить после информирования пациента об ожидаемой пользе и преимуществах выбранного лечения, а также о связанных с ним рисках и последствиях отсутствия лечения. Таким образом, пациент становится активным участником лечения и несет персональную ответственность за своевременное выполнение рекомендаций врача. Поражения кожи при спондилоартритах могут указывать на сочетание с псориазом или с псориатическим артритом. М. М. Хобейш в своем

докладе привела алгоритм дифференциальной диагностики кожных проявлений спондилоартритов.

Помимо обучения пациентов, физиотерапии и реабилитации и других пунктов, в рекомендации ASAS/EULAR по ведению больных с анкилозирующим спондилитом входит также применение блокаторов ФНО. Лечение ФНО может замедлять рентгенологическое прогрессирование при анкилозирующем спондилите — это подтверждается обсервационными исследованиями: раннее начало лечения ингибиторами ФНО и длительное лечение ассоциировались с замедлением прогрессирования изменений позвоночника.

Учитывая длительный характер течения АС и необходимость пожизненной терапии, специалисты рекомендуют уделять повышенное внимание вопросам безопасности при выборе лекарственных препаратов. В своем докладе руководитель лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, д. м. н. Б. С. Белов (Москва) в пленарной части конференции уделил большое внимание контролю за риском инфекций у пациентов, которые получают биологическую терапию. Международное медицинское сообщество рекомендует вакцинацию, тщательное исходное обследование и регулярное динамическое наблюдение за пациентами в качестве наиболее эффективных путей снижения риска инфекций.

## «Пuls жизни» и ВЦИОМ выяснили, что у примерно трети россиян повышенные риски развития инсульта

В рамках всероссийской социальной программы по профилактике рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний «Пuls жизни», инициатором которой выступают ФГБУ ГНИЦ Профилактической медицины МЗ РФ, РОПНИЗ и компания Bayer, был проведен социологический опрос «Осведомленность населения России относительно рисков развития инсультов».

Исследование с участием 1600 респондентов из 130 населенных пунктов проводилось Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ).

Результаты социологического опроса показали, что образ жизни около трети россиян старше 18 лет может повысить риск развития инсульта. Так, данные исследования свидетельствуют, что 32% никогда или практически никогда не занимаются спортом. Более половины респондентов (57%) проходят менее 5 км в день. Около трети населения (29%) курит с частотой от нескольких сигарет в неделю до пачки и более в день. Многие участники опроса признаются, что не следят за качеством питания (42% не контролируют потребление белков, 38% — жиров, 41% — углеводов, 38% — соли и 33% — сахара). Тем не менее, несмотря на наличие существенных факторов риска, россияне в большей степени боятся онкологических заболеваний (об этом сказали две трети опрошенных — 67%), тогда как сердечно-сосудистые патологии заняли лишь вторую строчку.

В ходе исследования была выявлена и положительная динамика, связанная с реализацией антитабачной кампании. В частности, 18% опрошенных сообщили, что раньше курили, но бросили в течение нескольких последних лет. Также опрос показал высокую осведомленность россиян о симптоматике сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в том числе. Подавляющее большинство (69%) совершенно справедливо полагает, что основной фактор возникновения инсульта — повышенное артериальное давление. Больше половины (59%) отметили, что инсульт — это поражение участка мозга из-за нарушения кровоснабжения. Среди ключевых признаков инсульта респонденты выделили проблемы с речью (59%), потерю подвижности лица, руки или ноги (57%) и нарушение координации (49%). Около половины опрошенных (43%) считают, что неизбежным следствием инсульта является полная потеря трудоспособности. Только 30% опрошенных назвали такой важный фактор риска инсульта, как наличие нарушений ритма сердца (фибрилляция предсердий) — между тем это одна из основных причин инсульта.

# Антипиретики/анальгетики в современной педиатрии: аллопатия и гомеопатия

В. М. Студеникин\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ  
Ю. С. Акоев\*\*, доктор медицинских наук, профессор

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

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

**Резюме.** Представлены данные о подходах к гипертермии и болевым синдромам в современной педиатрии. Описаны возможности применения аллопатических и гомеопатических средств антипиретического/анальгетического действия. Приводятся данные международной литературы по вопросам их применения у детей различного возраста.

**Ключевые слова:** антипиретик, анальгетик, аллопатия, гомеопатия, ибупрофен, парацетамол, дети.

**Abstract.** The article focuses on approaches to hyperthermia and pain syndromes in contemporary pediatrics. The possibilities for use of allopathic and homeopathic medicines with antipyretic/analgesic effects are described. The international literature sources are cited concerning their use in infants and children of various age groups.

**Keywords:** antipyretic, analgesic, allopathy, homeopathy, ibuprofen, paracetamol, acetaminophen, infants, children.

**Г**ипертермия, лихорадка и субфебрилитет, различные термопатологические синдромы — все эти состояния рассматриваются в педиатрии в качестве одной из важнейших проблем [1, 2]. Гипертермическим синдромам в детском возрасте и их коррекции посвящено немало наших собственных публикаций за последнее десятилетие [3–11]. Повышение температуры тела у детей может являться следствием множества причин (как инфекционных, так и неинфекционных), среди которых фигурируют воздействие на организм вирусов, бактерий, вирусно-бактериальных и вирусно-вирусных ассоциаций и продуктов их распада, а также центральные, психогенные, рефлекторные, эндокринные, резорбтивные, ятрогенные факторы и т. д. [6].

Нередко гипертермические синдромы сопровождаются интоксикацией или бывают ассоциированы с появлением болевого синдрома (головные, лицевые, мышечные, абдоминальные, суставные боли, кишечные колики и т. д.). Известно, что уже в периоде новорожденности дети способны испыты-

вать боль, то есть любые неприятные сенсорные и/или эмоциональные ощущения, ассоциированные с реальным или потенциальным тканевым повреждением.

Для коррекции гипертермии и/или болевого синдрома у детей различного возраста принято использовать препараты на основе продуктов химического синтеза или натуральных веществ.

## **Аллопатические и гомеопатические антипиретики/анальгетики в педиатрии**

Поскольку отношение официальной медицины к гомеопатии продолжает оставаться неоднозначным, вполне естественно, что для коррекции гипертермических состояний в настоящее время применяются преимущественно фармакологические средства, относящиеся к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Сторонники гомеопатии и альтернативной медицины именуют их «аллопатическими» (термин «аллопатия» был предложен одним из основоположников гомеопатии — Christian Friedrich Samuel Hahnemann). О целесообразности применения НПВС в качестве антипиретиков свидетельствуют данные систематических обзоров, являющихся основой доказательной медици-

ны [12–14]. Большинство антипиретиков обладают также болеутоляющими свойствами, то есть являются анальгетиками.

В педиатрии использование таких НПВС, как метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота и нимесулид, существенно ограничено в связи с высоким риском возникновения побочных эффектов и нежелательных явлений [6, 14]. В этой связи для детского возраста наиболее актуальными (эффективными и безопасными) антипиретиками/анальгетиками признано являются ибупрофен и парацетамол [8, 9]. К сожалению, оба этих аллопатических препарата имеют возрастные ограничения к применению (ибупрофен — до 3-месячного возраста, парацетамол — до истечения периода новорожденности) [15].

Терапия, ориентированная на гомеопатические принципы гомеотоксикологии, широко известна во многих других странах мира. Одним из таких препаратов является Вибуркол (анальгетик и антипиретик) в форме суппозитория ректальных гомеопатических [15]. Практически каждому педиатру в нашей стране доводилось назначать этот препарат в тех или иных клинических ситуациях.

Необходимо отметить, что Вибуркол не имеет возрастных ограничений

<sup>1</sup> Контактная информация:  
studenikin@nczd.ru

к применению и может использоваться с первого дня жизни, что является очевидным преимуществом данного гомеопатического (антигомотоксического) препарата.

Вибуркол — это комплексный гомеопатический препарат, обладающий анальгезирующим, противовоспалительным, седативным, спазмолитическим и антиконвульсантным действиями.

Официальными показаниями к его применению служат комплексная терапия (как жаропонижающее и противовоспалительное средство) при лечении респираторных заболеваний у детей, а также снятие клинических проявлений при прорезывании молочных зубов [15]. В качестве более широких показаний к применению ректальных суппозитория Вибуркол могут рассматриваться лихорадочные состояния (в том числе связанные с прорезыванием зубов), комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и других неосложненных инфекций, симптоматическое лечение синдрома диспепсии у детей (особенно протекающего с метеоризмом), нервное перевозбуждение, судорожный синдром; воспалительные процессы ЛОР-органов, мочеполовой системы и др.

Вибуркол не имеет прямого жаропонижающего эффекта и не вызывает резкого снижения температуры тела. При высокой температуре разрешается комбинировать Вибуркол в суппозиториях с другими антипиретическими средствами. В составе 1 ректального суппозитория Вибуркол представлены следующие компоненты: ромашка аптечная (*Chamomilla* или *Matricaria recutita*) в разведении D1 — 1,1 мг, красавка обыкновенная (*Atropa Belladonna*) в разведении D2 — 1,1 мг, паслен сладко-горький (*Solanum dulcamara*) в разведении D4 — 1,1 мг, подорожник большой (*Plantago major*) в разведении D3 — 1,1 мг, прострел луговой (*Pulsatilla pratensis*) в разведении D2 — 2,2 мг, карбонат кальция (*Calcium carbonicum*) в разведении D8 — 4,4 мг [15].

Как лаконично указывается в «Регистре лекарственных средств России» (2016), фармакологическое действие препарата Вибуркол — гомеопатическое, а фармакодинамика и действие препарата обусловлены компонентами, входящими в его состав [15].

По мнению С. В. Поповича (2015), благодаря комплексному действию

препарата показания к применению Вибуркола включают воспалительные процессы различной локализации (в том числе боль при отитах, прорезывании зубов), инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, детские инфекционные заболевания — ветряная оспа, корь, краснуха и др.), инфекционно-воспалительные процессы во внутренних органах, спастические состояния (кишечные колики и др.), нервное возбуждение, беспокойство, а также состояние судорожной готовности [16].

Первое упоминание о препарате Вибуркол и его применении в педиатрии, представленное в медицинской периодике, относится к публикации U. Heunep (1969) [17]. Впоследствии об использовании этого гомеопатического средства регулярно сообщалось в зарубежных и отечественных публикациях, в частности, R. Gottwald и M. Weiser (1999), B. Müller-Krampe и соавт. (2002), M. Derasse и соавт. (2005), R. Schiller (2005), C. López Sanguos и соавт. (2014), Л. Б. Ярошук (2004), О. В. Ковтун (2010), Л. И. Ильенко и соавт. (2010) и др. [16, 18–25].

Несмотря на то обстоятельство, что доказательная медицина небеспристрастно относится к подавляющему большинству методов альтернативной терапии (включая гомеопатию), эффективность применения ректальных суппозитория Вибуркол подтверждается соответствующими исследованиями. О возможности объективной оценки антигомотоксической терапии в соответствии с принципами доказательной медицины ранее сообщалось в работе А. С. Шпигеля (2002) [26].

B. Müller-Krampe и соавт. (2002) представили данные многоцентрового проспективного контролируемого когортного исследования, в ходе которого было установлено, что препарат Вибуркол сопоставим по своей эффективности с парацетамолом (при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей), но при этом обладает более высоким профилем безопасности и крайне редко вызывает аллергические реакции [19, 27]. Исследование немецких авторов обладает высшим уровнем доказательности, что определяется дизайном и численностью наблюдений (всего 767 пациентов, из которых 361 принимал Вибуркол, а 406 — парацетамол) [19, 27].

С этими данными согласуются результаты нерандомизированного наблюдательного исследования, выполненного M. Derasse и соавт. (2005, 2009) [20, 28]. Авторы сопоставляли эффективность Вибуркола с таковой ацетоминифена (парацетамола) при лечении инфекционной лихорадки (ассоциированной с ринитом, отитом, бронхитом, тонзиллитом) у 208 детей в возрасте < 12 лет (из них 107 пациентов получали Вибуркол). Исследование выполнялось на базе 38 медицинских центров Бельгии. При этом оценивались такие симптомы, как лихорадка, краampi, нарушения самочувствия и сна, плач, затруднения при приеме пищи и питья (по шкале от 0 до 3 баллов); тяжесть инфекции оценивалась по шкале от 0 до 4 баллов. Учитывались данные термометрии, субъективная оценка самочувствия, время первичного улучшения по имеющейся симптоматике, а также проводилась общая оценка эффективности лечения, переносимости даваемого препарата и комплаентности. В обеих группах (получавших Вибуркол или парацетамол) за период наблюдения отмечено улучшение: снижение температуры в среднем на  $1,7 \pm 0,7$  °C (Вибуркол) и на  $1,9 \pm 0,9$  °C (парацетамол); выраженности лихорадки (0–3 балла) — снижение с уровня  $1,7 \pm 0,6$  до  $0,1 \pm 0,2$  (Вибуркол) и с  $1,9 \pm 0,7$  до  $0,2 \pm 0,5$  (парацетамол). Тяжесть инфекции (0–4 балла) снизилась с  $2,0 \pm 0,5$  до  $0,0 \pm 0,2$  балла (Вибуркол) и с  $2,2 \pm 0,7$  до  $0,2 \pm 0,6$  балла (парацетамол). Статистически достоверных различий по времени улучшения симптомов не было выявлено. Таким образом, Вибуркол не уступал парацетамолу по всем анализируемым показателям. Переносимость препарата в баллах оказалась наиболее высокой среди пациентов, получавших Вибуркол. Так, врачи и родители наблюдаемых пациентов в 93% случаев оценивали препарат Вибуркол на «отлично», в то время как аналогичная оценка парацетамолу была выставлена лишь в 80% случаев. В результате полученные данные позволили M. Derasse и соавт. (2005, 2009) заключить, что препарат Вибуркол является эффективной альтернативой парацетамолу и при этом значительно лучше переносится [20, 28].

#### Перспективы применения

В работе R. Gottwald и M. Weiser (1999), позднее опубликованной в русскоязычном варианте в журнале «Биологическая

терапия» (2000), представлены сведения о том, что Вибуркол обладает седативным действием (уменьшает беспокойство, улучшает сон) и дезинтоксикационным эффектом (нормализует самочувствие при фебрильных состояниях), сохраняя эффективное функционирование иммунной системы (отсутствие резкого снижения температуры тела способствует выработке эндогенного интерферона и активации процессов фагоцитоза в организме пациента) [18, 29].

У.Веммер (2001) рекомендует Вибуркол для использования в детском возрасте при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей, а Л.В.Клименко (2009) — с целью коррекции иммуноэнергетического дефицита у детей, часто и длительно болеющих ОРВИ [30, 31]. С.А.Крамарев и соавт. (2006) рассматривают применение Вибуркола в качестве одного из альтернативных методов лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей; эта концепция даже нашла отражение в методических рекомендациях Министерства здравоохранения Украины [32].

Таким образом, прослеживается явная тенденция к рассмотрению

препарата Вибуркол не только как антипиретика/анальгетика, но и как средства, потенциально обладающего иммуномодулирующими свойствами. Итальянские исследователи G. M. Beghi и A. M. Morselli-Labate (2016) пришли к заключению, что гомеопатические препараты способны оказывать положительный эффект в профилактике инфекций респираторного тракта [33].

С.В.Попович (2015) подчеркивает опасность применения парацетамола, сопряженную с риском его передозировки, тяжелых побочных эффектов, одновременно называя Вибуркол «препаратом, поддерживающим потенциал излечения организма», а его применение считает биорегуляционным подходом к заболеваниям в детском возрасте [16].

Исходя из представленных выше данных литературы и базирясь на собственном опыте, следует признать, что потенциальная роль препарата Вибуркол особенно значима в качестве симптоматической терапии при гипертермии и/или лихорадке умеренной выраженности, сопутствующих

банальным острым респираторным инфекциям, а также при прорезывании зубов у детей первых лет жизни. Известно, что повышение температуры тела при прорезывании зубов продолжает оставаться одной из наиболее частых причин обращения к педиатрам родителей детей первых 12 месяцев жизни [6].

Л.И.Ильенко и соавт. (2010), основываясь на результатах исследования ректальных суппозиторий Вибуркол при назначении детям с болезненным прорезыванием зубов, приходят к заключению, что использование средств природного происхождения в описываемой ситуации не только способствует более быстрому исчезновению патологических симптомов, но и улучшает качество жизни пациентов, являясь безопасным и эффективным видом терапии [25].

Несмотря на кажущиеся противоречия, аллопатия и гомеопатия не являются взаимоисключающими направлениями медицины. Кроме того, многим врачам импонирует гомеопатическая концепция подхода к болезни как к индивидуальной реакции пациента на повреждающий

# ОДИН НОМЕР бесплатно

фактор, зависящей от наследственно-конституциональных особенностей организма.

Т. Р. Dooley в своей знаменитой книге «Гомеопатия: медицина за плоской Землей» (2002) указывает: «Многие врачи ошибочно отвергают гомеопатию, хотя ничего о ней не знают. Все возрастающая популярность гомеопатии предполагает, что все медицинские работники, как согласные, так и не согласные с гомеопатией, должны, по крайней мере, ознакомиться с ее основными принципами и теми, кто ответственно ее практикует» [34]. По-видимому, следует согласиться с мнением этого известного представителя альтернативной медицины из США, тем более что в настоящее время гомеопатия в нашей стране является методом лечения, не только разрешенным, но и рекомендованным к медицинскому применению в соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения РФ [35]. ■

#### Литература

1. Студеникин В. М., Степанов А. А., Шелковский В. И., Маслова О. И. Клинические аспекты терморегуляции у детей // Вопр. совр. педиатрии. 2003. Т. 2 (4): 54–60.
2. Скобенко Е. В., Студеникин В. М., Высоцкая Л. М. Термопатологические синдромы у детей: генез нарушений терморегуляции и их классификация // Соціальна педіатрія і реабілітологія. 2007. В. I (IV). К.: Інтермед. С. 305–309.
3. Маслова О. И., Студеникин В. М., Кузнецова Л. М. Фебрильные судороги // Клинические рекомендации. Педиатрия / Под ред. А. А. Баранова. Изд-е 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 181–187.
4. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Фебрильные судороги // Практика педиатра. 2007. № 1: 8–10.
5. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5 (2): 66–74.
6. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А., Акоев Ю. С. Современные представления о температуре тела и термометрии в педиатрии и детской неврологии (ч. 1–3) // Справ. педиатра. 2010. № 7–9, 19–35, 40–57, 52–66.
7. Студеникин В. М., Шелковский В. И., Балканская С. В. Фебрильные судороги // Медицина неотложных состояний. 2010. № 6 (31): 122–123.
8. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // Вопр. практ. педиатрии. 2010. Т. 5 (5): 140–144.
9. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2011. № 11: 82–84.
10. Шелковский В. И., Студеникин В. М., Пак Л. А., Турсунхужаева С. Ш. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике // Здоров'я України. 2012. № 13–14 (290–291): 22–23.
11. Студеникин В. М., Акоев Ю. С. Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС // Лечащий Врач. 2015. № 11: 55–58.
12. Wong T., Stang A. S., Ganshorn H., Hartling L., Maconochie I. K., Thomsen A. M., Johnson D. W. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. (10): CD009572.
13. Meremikwu M., Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. (2): CD003676.
14. Southey E. R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25 (9): 2207–2222.
15. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». 24-й вып. / Гл. ред. Шелковский Г. Л. М.: ВЕДАНТА. 2016. 1176 с.
16. Попович С. В. Вибуркол: биорегуляторный подход при заболеваниях в детском возрасте // Здоровье детей. 2015. № 2 (61): 59–63.
17. Heynen U. Viburcol in der Kinderheilkunde // Z. Allgemeinmed. 1969. Vol. 45 (20): 974–975.
18. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic treatment of agitation, with and without fever, in children: results of a postmarketing clinical study // Biol. Med. 1999. Vol. 28 (6): 308–312.
19. Müller-Krampe B., Gottwald R., Weiser M. Symptomatic treatment of acute feverish infections with a modern homeopathic medication // Biol. Med. 2002. Vol. 31 (2): 79–85.
20. Derasse M., Klein P., Weiser M. The effects of a complex homeopathic medicine compared with acetaminophen in the symptomatic treatment of acute febrile infections in children: an observational study // Explore (NY). 2005. Vol. 1 (1): 33–39.
21. Schiller R. Ask the experts. Viburcol for upper respiratory infection in children // Explore (NY). 2005. Vol. 1 (2): 154.
22. López Sangües C., García Morán M., Vázquez López P. Productos homeopáticos: la importancia de una correcta información // An. Pediatr. 2014. Vol. 80 (5): 333.
23. Ярошук Л. Б. Возможности антигомотоксической терапии в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа // Сімейна медицина. 2004. № 4: 28–32.
24. Ковтун О. В. Аптечка новорожденного и грудного ребенка // Биологическая терапия. 2010. № 2: 27.
25. Ильенко Л. И., Холодова И. Н., Сырьева Т. Н., Ильина, Холодов Д. И. Новые возможности улучшения качества жизни детей при болезненном прорезывании зубов // Педиатрия. 2010. Т. 189 (4): 106–110.
26. Шпигель А. С. Оценка эффективности антигомотоксической фармакотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины // Биологическая медицина. 2002. № 2: 56–64.
27. Мюллер-Крампе Б., Готтвальд Р., Вайзер М. Сравнение эффективности и переносимости препаратов Viburcol и Парацетамол при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей // Биологическая терапия. 2002. № 4: 3–9.
28. Дерассе М., Кляйн П., Вайзер М. Сравнительное исследование действия комплексного гомеопатического препарата и ацетаминофена при симптоматическом лечении острых лихорадочных инфекций у детей // Биологическая терапия. 2009. № 2: 26–30.
29. Готтвальд Р., Вайзер М. Антигомотоксическая терапия состояний беспокойства с повышением температуры или без у детей препаратом Viburcol // Биологическая терапия. 2000. № 4: 12–16.
30. Веммер У. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей в детском возрасте // Биологическая терапия. 2001. № 1: 37–40.
31. Клименко Л. В. Использование антигомотоксических препаратов с целью коррекции иммуноэнергетического дефицита в лечении детей, часто и длительно болеющих ОРВИ // Биологическая терапия. 2009. № 1: 46–48.
32. Крамарев С. А., Палатная Л. А., Шамугия Б. К. Альтернативные методы лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей // Методические рекомендации МЗ Украины. К.: 2006.
33. Beghi G. M., Morselli-Labate A. M. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study // Multidiscip. Respir. Med. 2016. 11: 12. DOI: 10.1186/s40248-016-0049-0.
34. Dooley T. R. Homeopathy: Beyond Flat Earth Medicine (An essential guide for the homeopathic patient). 2nd ed. San Diego: Timing Publications. 2002. 112 p.
35. Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении // Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 335 от 29 ноября 1995 г.

# Вибуркол®

- Эффективное средство для симптоматического лечения детских острых инфекций, сопровождаемых психомоторным возбуждением
- Безопасная и щадящая альтернатива лечению обычными препаратами
- Быстро купирует интенсивность симптомов возбуждения у младенцев и детей
- Вибуркол безопасен и хорошо переносится
- Вибуркол не имеет известных побочных эффектов



# Современные подходы в комплексной нейрореабилитации последствий черепно-мозговой травмы

С. А. Немкова, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** Статья посвящена актуальным вопросам комплексного лечения последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Подробно освещены современные методы комплексной реабилитации больных с последствиями ЧМТ (медикаментозная коррекция, массаж, кинезио- и физиотерапия).

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, посткоммоционный синдром, дети, реабилитация.

**Abstract.** The article is dedicated to topical issues of complex therapy of craniocerebral injury (CCI) impact. There is a detailed description of modern methods of complex rehabilitation of patients with CCI impact (drug correction, massage, kinesiо-and-physiotherapy).

**Keywords:** craniocerebral injury, post-commotion syndrome, children, rehabilitation.

Одним из ведущих неврологических заболеваний в настоящее время является черепно-мозговая травма (ЧМТ), поскольку количество больных с ЧМТ ежегодно увеличивается на 2%, из них 1,5 млн погибает и 2,5 млн становится инвалидами [1–3]. Распространенность ЧМТ в Европе составляет 150–300 (в среднем 235) на 100 тысяч населения, в США — 200–610 на 100 тысяч, в России — 630 на 100 тысяч, при этом рост заболеваемости за последние 7 лет составил 17%, а смертность за последние 10 лет снизилась на 46% [1, 2]. Абсолютный максимум случаев ЧМТ приходится на подростковый и молодой возраст, при этом обстоятельства, приводящие к возникновению ЧМТ, часто бывают связаны с употреблением алкоголя и дорожно-транспортными происшествиями [1–3]. Рост последствий ЧМТ, отмечаемый в мире за последнее десятилетие, во многом связывается с совершенствованием технологий интенсивной терапии, уменьшением продолжительности госпитализации в остром периоде ЧМТ и сроков реабилитации в стационаре, а также недостаточной эффективностью наиболее широко применяемых традиционных лечебно-реабилитационных мероприятий в промежуточном и отдаленном периодах ЧМТ, что приводит к сохранению у 60–90% пациентов патологически остаточных явлений [1, 3].

Классификация последствий ЧМТ находится в стадии разработки и не представлена в МКБ-10 и зарубежных руководствах по ЧМТ. Согласно МКБ-10, последствия ЧМТ классифицируются в рубрике T90: «Последствия травм головы». В нашей стране предложен расширенный и усовершенствованный вариант классификации последствий ЧМТ [1]. Анализ распространенности клинических проявлений последствий ЧМТ, в соответствии с рабочей классификацией клинко-функциональных синдромов [4], сви-

детельствует, что астенический синдром отмечается у 64% пациентов, вегетативно-дистонический — у 58%, ликвородинамический — у 39%, церебрально-очаговый — у 36%, психопатологический — у 27%, синдром посттравматической эпилепсии — у 12% [4].

Особенности клинического течения и исходов ЧМТ в детском возрасте обусловлены тем, что механическая энергия воздействует на мозг, развитие и рост которого не закончены. Существует точка зрения, согласно которой ЧМТ у детей клинически протекает легче, чем у взрослых, за счет малой кальцинации и эластичности костей черепа, открытых швов между ними, наличия родничков, незаконченной дифференциации структуры нервных центров и систем кровообращения мозга [3, 5, 6]. Зарубежными исследователями при анализе историй болезни детей и взрослых с тяжелой ЧМТ отмечено, что смертность у детей после тяжелой ЧМТ составила 24%, у взрослых 45%. После травмы хороший исход отмечен у 55% детей и только у 21% взрослых пострадавших [7, 8]. Отечественные исследователи также указывают на то, что у детей чаще, чем у взрослых, возможен благоприятный исход, даже после тяжелых клинических вариантов ЧМТ, благодаря высокой пластичности развивающегося мозга [1, 6]. Вместе с тем известно, что перенесенная в детском возрасте легкая ЧМТ далеко не всегда проходит бесследно, причем ее последствия могут проявляться спустя годы после травмы [3, 5].

Факторами, влияющими на выраженность последствий ЧМТ у детей, являются: 1) тяжесть травмы; 2) возраст, в котором произошла травма; 3) время, прошедшее с момента травмы; 4) локализация травматического поражения [2, 5, 6]. Большинство исследователей указывает, что при легкой ЧМТ отмечается более адекватное реагирование церебральных систем, чем при тяжелой [2, 6]. Последствия легкой ЧМТ определяются нарушениями функционального состояния активирующей системы

ретикулярной формации передних отделов ствола мозга и функционально связанных с ними ядер подкорковых ганглиев [1, 2, 6]. Более чем у половины пациентов отмечается посткоммоционный синдром, который характеризуется снижением работоспособности, памяти, внимания, способности быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, головными болями, головокружениями, нарушениями сна, что приводит к снижению трудоспособности у взрослых и трудностям школьного обучения у детей [6, 16]. Согласно проведенным нами исследованиям, церебральные расстройства после ЧМТ наблюдаются у 64% детей, сопровождаясь негрубо выраженным снижением когнитивных функций (до 20%) и остаточными неврологическими нарушениями (мышечного тонуса, координации, черепно-мозговой иннервации) в 33–64% случаев [3].

ЧМТ средней и тяжелой степеней приводят к более серьезным последствиям, которые могут проявиться не сразу, а оказаться отсроченными. Если ЧМТ влияет на нормальный ход процессов развития мозга, то в результате она отражается на формировании личности ребенка, его когнитивном и эмоциональном развитии, школьном обучении, формировании социальных навыков. После ЧМТ средней тяжести регресс патологической неврологической симптоматики составляет 60% наблюдений, стабилизация — 30%, ухудшение — 10%, а после тяжелой травмы стабилизация не превышает 48% [1]. Показано, что при тяжелой ЧМТ у 100% детей формируется как минимум умеренная инвалидизация, тогда как при ЧМТ средней тяжести умеренная инвалидизация наступает у 65% обследованных [7]. Результаты исследований характеристик качества жизни свидетельствуют, что у подростков в отдаленном периоде ЧМТ как тяжелой, так и средней тяжести выявляется недостаточность общего психосоциального функционирования, связанного с проблемами поведения, познавательной деятельности, общего состояния здоровья и внутрисемейными взаимоотношениями, а также показателей навыков общения, повседневного самообслуживания и общих адаптивных способностей [8].

Показано, что после среднетяжелой и тяжелой ЧМТ церебральный синдром встречается у 94% больных, трудности школьного обучения — у 93%, нарушения сна — у 84%, снижение концентрации внимания — у 96%, ухудшение памяти — у 78%, моторная неловкость — у 63%, речевые нарушения — у 40%, хронические посттравматические головные боли — у 95%. Расстройства координации движений выявлены у 100% пациентов, при этом координация снижена у подростков с ЧМТ средней тяжести — в 2,6 раза, а при тяжелой — в 4 раза, по сравнению с здоровыми [6, 9]. Согласно результатам наших исследований, патологическая неврологическая симптоматика после среднетяжелой и тяжелой ЧМТ у детей отмечалась в 92–100% случаев, осложняясь проявлениями психоорганического синдрома со снижением интеллектуально-мнестических функций — у 90% пациентов, расстройствами речи — у 78–94%, что приводит к нарушению социальной адаптации, в том числе способности к обучению у 36–62%, самообслуживанию — у 62–83% больных [3].

Активно обсуждается вопрос о том, что у детей не только степень тяжести ЧМТ, но и возраст, в котором она была перенесена, оказывает влияние на клинические проявления заболевания, поскольку известно, что функции, развивающиеся после ЧМТ, могут пострадать в большей

степени, чем те, которые уже сформировались до травмы [3, 6]. Многими исследователями отмечается, что ЧМТ, перенесенная в детском возрасте, отрицательно сказывается на дальнейшем развитии дифференциации функций центральной нервной системы (ЦНС), при этом последствия ЧМТ усугубляются с возрастом ребенка [3, 6]. Показано, что, по сравнению со взрослыми пациентами, подростки не имеют преимуществ в восстановлении неврологических функций после тяжелых ЧМТ, хотя в ряде случаев у подростков, как и у детей, после перенесенной ЧМТ, в том числе тяжелой, возможно довольно быстрое восстановление двигательных и чувствительных функций [3].

Когнитивные последствия ЧМТ выделяют в последние годы в отдельную группу. Согласно МКБ-10 когнитивные нарушения после ЧМТ классифицируются в рамках постконтузионного синдрома (F07.2). Клинически выделяют три уровня посттравматических когнитивных расстройств: 1) травматическая церебрастения (функционально-динамические нарушения); 2) травматическая энцефалопатия (нарушения памяти, интеллекта, аффективные расстройства); 3) травматическая деменция [1, 3].

Выраженность когнитивных нарушений в отдаленном периоде ЧМТ во многом определяется исходной степенью ее тяжести [3]. Ряд нарушений высших психических функций обуславливается специфической локализацией поражений, в частности преимущественным поражением при ушибах мозга лобных и височных долей, а также аксиальных и подкорковых образований [1, 3]. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ЧМТ, часто затрагивают такие сферы психической деятельности, как память, внимание, скорость переработки поступающей информации, а также обеспечиваемые префронтальными отделами больших полушарий мозга управляющие функции (УФ) — планирование, организация, принятие решений. Замедленная скорость интеллектуальных процессов и трудности в организации и управлении сложной информацией — два постоянных проявления последствий ЧМТ [9]. Из-за них пациенту очень трудно справляться с заданиями в динамичной и сложной обстановке, поэтому возвращение к обучению, работе и общественной жизни после ЧМТ сопряжено с высокой утомляемостью, перевозбуждением и эмоциональными переживаниями. Особенно важное значение приобретает часто встречающийся после среднетяжелой и тяжелой ЧМТ психоорганический синдром, проявляющийся в интеллектуально-мнестическом снижении, нарушении критики, эмоциональной сферы [1, 3]. Некоторые исследователи отмечают тотальный когнитивный дефицит после тяжелой ЧМТ [1, 3], при этом отмечается важность сохранения лобных долей для восстановления интеллектуальных функций [9].

Посттравматическая эпилепсия относится к серьезным неврологическим последствиям ЧМТ и часто усугубляет проявления когнитивных нарушений. Показано, что развитие симптоматической посттравматической эпилепсии наблюдалось у 5,7% пациентов в возрасте от 4 до 14 лет и происходило в течение первого года после перенесенной закрытой ЧМТ средней или тяжелой степеней [1, 6]. Среди обследованных подростков с последствиями ЧМТ у 37% была выявлена латентная эпилептиформная активность на электроэнцефалографии (ЭЭГ) [6]. В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о патогенном воздействии на ЦНС длительно персистирующей эпилеп-

тиформной активности даже в отсутствие приступов эпилепсии [1, 6].

Эмоциональные и поведенческие нарушения у пациентов в отдаленном периоде ЧМТ характеризуются преобладанием в картине посттравматической церебрастении выраженной истощаемости и раздражительности, иногда достигающей аффективной взрывчатости; часто отмечаются двигательная расторможенность, импульсивность, на этом фоне нередко возникают истерические, неврастенические, ипохондрические или депрессивные симптомы, которые приводят к трудностям в социальных контактах и взаимоотношениях [1]. У ребенка или подростка остаточные явления после травматических поражений головного мозга служат предрасполагающим фактором при попадании в сложные жизненные обстоятельства к возникновению психогенных или невротических расстройств, являются благоприятной основой для патологического формирования личности.

Комплексное восстановительное лечение последствий черепно-мозговой травмы включает медицинскую реабилитацию (лечебную физкультуру, массаж, механотерапию, медикаментозное лечение, физиотерапию), психолого-педагогическую и логопедическую коррекцию, социально-средовую адаптацию [1, 3]. Лечение двигательных, когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений у детей с последствиями ЧМТ должно активно проводиться как в первый год после травмы, когда эффективность реабилитации наиболее высока, так и в дальнейшем, с учетом развития и высокой пластичности ЦНС ребенка, при этом ведущее место занимает медикаментозная терапия с применением ноотропных средств [1, 3, 10, 11].

Более 20 лет в лечении последствий ЧМТ у взрослых и детей успешно применяется комплексный нейропептидный препарат Кортексин (МНН — полипептиды коры головного мозга скота) [5, 6, 10–13]. Кортексин принадлежит к фармакологической группе 9.6 «Ноотропы» (9.6.1. Ноотропы в комбинациях). По АТХ-системе (анатомо-терапевтически-химической) классификации препарат относится к рубрике N06 BX («Другие психостимуляторы и ноотропные препараты»). Кортексин — инновационный препарат, его субстанция и лекарственные формы защищены патентами РФ и других стран [5]. Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, ряд витаминов и минеральных веществ, что объясняет его высокую нейрохимическую активность в регуляции процессов нейроклеточной динамики и апоптоза, обеспечивающих механизмы нейропротекции. Кортексин выпускается в виде лиофилизата во флаконах по 10 мг и 5 мг (Кортексин для детей). Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0–2,0 мл 0,5%-го раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия. Препарат назначают внутримышечно, детям с массой тела до 20 кг — в дозе 0,5 мг/кг, а с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг. Продолжительность курса составляет 10–20 дней. Кортексин включен в клинические рекомендации лечения детей с заболеваниями нервной системы [16]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности Кортексина в комплексной реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ, что обусловлено его непосредственным влиянием на метаболизм нервных клеток, нормализацией мозгового и системного кровообращения, снижением проявлений судорожного синдрома [5, 6, 10, 11, 14, 15].

При обследовании 66 детей с последствиями закрытой ЧМТ в возрасте от 1 года до 15 лет, с оценкой функции внимания (корректирующая проба Бурдона), динамики ЭЭГ, содержания мозговой фракции КФК-BB-изофермента (коррелирующей с нарушением метаболизма нервных клеток), было показано, что при использовании Кортексина отмечалось улучшение показателей внимания на 39%, что в 1,5 раза превышало результаты традиционного лечения, а также снижение КФК-BB в крови у 62% больных, положительная динамика на ЭЭГ у 76% пациентов, у 70,2% достигнут хороший результат коррекции вегетативных нарушений, что в 2 раза превышало результаты контрольной группы [10]. В другой работе, при обследовании 30 пациентов в возрасте 10–18 лет, выраженная положительная динамика неврологического статуса, с улучшением ЭЭГ-паттерна при использовании в лечении Кортексина отмечалась у 65% пациентов, умеренная динамика — у 35% больных [10].

Полученные при обследовании 187 пациентов с последствиями ЧМТ результаты свидетельствовали, что при применении Кортексина положительная динамика восстановления когнитивных функций (памяти, внимания, зрительно-моторной координации) была достигнута у 61% пациентов, позитивная динамика на ЭЭГ — у 49%, улучшение мозгового кровотока по данным реоэнцефалографии — у 40% [12]. Также продемонстрирован положительный опыт использования Кортексина в лечении хронической посттравматической головной боли у детей [13].

Таким образом, благодаря комплексному воздействию на основные звенья патогенеза последствий ЧМТ Кортексин демонстрирует высокую эффективность как в остром, так и в отдаленном периоде ЧМТ у детей, подростков и взрослых.

Важным современным направлением реабилитации последствий ЧМТ является механотерапия, основанная на использовании различных тренажеров и специализированных устройств. В восстановительной терапии пациентов с последствиями ЧМТ активно применяется метод динамической проприоцептивной коррекции с использованием лечебно-нагрузочных костюмов («Адели», «Гравистат», «Регент» и др.), основанный на усилении и нормализации афферентного проприоцептивного потока, что способствует улучшению поддержания вертикальной позы и двигательных функций, уменьшению контрактур и деформаций суставов нижних конечностей, перестройке взаимодействия сенсорных систем, с повышением роли зрительного анализатора, улучшению когнитивных (в том числе, речевых) функций [3].

Locomat (система швейцарской фирмы Hocoma) легко интегрируется в клинический процесс и успешно используется для реабилитации пациентов с нарушениями походки начиная с 3-летнего возраста и позволяет осуществлять локомоторную терапию с помощью роботизированных ортезов на беговой дорожке, делая доступным проведение интенсивных локомоторных тренировок у больных с последствиями ЧМТ, инсульта, детского церебрального паралича и другими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися параличами нижних конечностей. Перспективным в реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ также представляется применение роботизированного комплекса механотерапии «MotionMaker» (Swortec S.A., Швейцария), который является первым устройством для восстановительного лечения пациентов с выраженными двигательными расстройствами, совмещающим роботизированную двигательную активность с функциональной

электростимуляцией и технологией электростимуляции замкнутого цикла, когда парализованные мышцы вовлекаются в процесс движения даже в случае отсутствия контроля произвольных движений.

В реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ широко используются различные методы физиотерапии: электрофорез (с Эуфиллином, Дибазолом и др.), электромиостимуляция, парафин-озокеритовые и грязевые аппликации, переменное магнитное поле, при этом одной из современных перспективных методик является транскраниальная магнитная стимуляция.

Таким образом, дифференцированный подход с учетом возрастных аспектов, клинических особенностей, степени тяжести заболевания способствует повышению эффективности комплексной реабилитации и социальной адаптации у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. ■

#### Литература

1. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М., 1998.
2. Валиуллина С. А., Рошаль Л. М., Альбицкий Е. В. и др. Черепно-мозговая травма у детей: эпидемиологические и социальные особенности / Под ред. В. Ю. Альбицкого. М., 2012.
3. Немкова С. А. Реабилитация с использованием космических технологий детей с последствиями черепно-мозговой травмы. М.: Медпрактика-М, 2003. 220 с.
4. Одинак М. М., Емельянов А. Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм // Военно-медицинский журнал. 1998; 1: 46–51.
5. Немкова С. А., Заваденко Н. Н., Суворинова Н. Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015, 2: 37–44.
6. Немкова С. А., Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е. Когнитивные нарушения у детей с последствиями черепно-мозговой травмы // Вопросы практической педиатрии. 2015, 10; 3: 48–57.
7. Thornhill S., Teasdale G. M., Murray G. D., McEwen J., Roy C. W., Penny K. I. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study // BMJ. 2000; 320: 1631–1635.
8. Stancin T., Drotar D., Taylor H. G., Yeates K. O., Wade S. L., Minich N. M. Health-related quality of life of children and adolescents after traumatic brain injury // Pediatrics. 2002; 109: 2–10.
9. Howell D., Osternig L., Van Donkelaar P., Mayer U., Chou L. Effects of Concussion on Attention and Executive Function in Adolescents // Med. Sci. Sports. Exer. 2013; 45 (6): 1023–1029.
10. Платонова Т. Н. Терапевтическая коррекция отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 1998. 24 с.
11. Верижникова Е. В., Шоломов И. И. Медикаментозная оптимизация коррекции черепно-мозговой травмы у детей и подростков. В кн.: Реабилитационные технологии 21 века. Саратов, 2006. С. 26–27.
12. Емельянов А. Ю., Емелин А. Ю., Бицадзе А. Н. Кортексин в лечении последствий травм головного мозга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2004; 2; 12: 74–76.
13. Базарная Н. А. Хроническая посттравматическая головная боль у детей. Автореф. дисс. ... к.м.н. 2004. 26 с.
14. Головкин В. И., Бицадзе А. Н. Восстановление внимания при последствиях черепно-мозговой травмы с помощью пептидного биорегулятора кортексина // Вестник гипнологии и психотерапии. 1991; 1: 49–50.
15. Емельянов А. Ю. Кортексин как основа церебропротективной терапии последствий травм головного мозга // Медицинский вестник. 2007; 2–7.
16. Детская неврология. Клинические рекомендации. Под ред. Гузевой В. И. М., 2014.

## ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Если ребенок  
не развивается –

Кортексин  
придет  
на помощь!



Регистрационный номер: N 003190/09

Телефон горячей линии 8-800-333-43-76  
(звонок по России бесплатный)

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

# Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение

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

А. А. Накула

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

**Резюме.** В статье освещены современные данные о физиологии липидного обмена. Представлены результаты генетических исследований, взгляды на этиологию, патогенез осложнений нарушения липидного обмена у детей и подростков.

**Ключевые слова:** гиперлипотеинемия, гормоны, дети, осложнения, сахарный диабет.

**Abstract.** The article highlights the current data on the physiology of lipid metabolism. The results of genetic research, views on the etiology, pathogenesis of complications of lipid disorders in children and adolescents were presented.

**Keywords:** hyperlipoproteinemia, hormones, children, complications, diabetes.

**Л**ипиды это органические субстанции, которые вместе с белками и углеводами составляют основную массу органических веществ организма. Они накапливаются в жировой ткани в виде триглицеридов (ТГ), являясь основным энергетическим веществом. Липиды входят в состав мембран клеток, участвуют в синтезе стероидных гормонов.

## Физиология липидного обмена

Липиды без связи с белком нерастворимы или плохо растворимы в воде, но в составе липопротеидных комплексов, состоящих из липидов и белков, легко переходят в раствор. В этом состоянии они обеспечивают транспорт липидов в плазме для доставки последних к тканям организма.

Компонентами липидов являются жирные кислоты (насыщенные, мононенасыщенные, полиненасыщенные), триглицериды, свободный холестерин (ХС), эфиры холестерина (ЭХ), фосфолипиды (ФЛ, сложные липиды).

ТГ — химические соединения глицерина с тремя молекулами жирных кислот. В обыденной жизни их называют жирами. При гидролизе ТГ в адипоцитах в присутствии липопротеиновой липазы (ЛПЛ) из них освобождаются жирные кислоты, которые используются организмом на энергетические цели.

Холестерин (холе — желчь, стерин — жирный) вырабатывается в печени и используется для строительства мембран клеток, синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. В кишечнике желчные кислоты необходимы для эмульгирования и всасывания экзогенного жира.

Основной формой холестерина, циркулирующего в плазме, являются его эфиры (холестерин, связанный с жирной кислотой). Они находятся в виде хорошо растворимых комплексов с белками-транспортными. Для их образования необходим фермент лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ).

ФЛ — это липиды, в состав которых входят глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота, азотсодержащие соединения. Они являются составной частью клеточных мембран.

В крови ТГ, ХС, ФЛ трансформируются в форме липопротеидов (ЛП), а свободные, не входящие в состав жира, неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) в виде комплексов с альбумином [1].

В процессе ультрацентрифугирования изолируются отдельные фракции ЛП: хиломикроны (ХМ) — самые легкие частицы,

липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды переходной плотности (ЛППП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Белки, которые входят в состав ЛП, обозначаются как апо-липопротеины (апо). Они необходимы для транспорта различных липидов (главным образом триглицеридов и эфиров холестерина) от мест синтеза к клеткам периферических тканей, а также для обратного переноса холестерина в печень. Апо-белки регулируют активность ферментов — ЛХАТ, ЛПЛ, печеночной триглицеридлипазы (ТГЛ).

Выделяют шесть основных классов апо-липопротеинов, обозначаемые буквами (А, В, С, Е, Д, Н). Синтез их происходит преимущественно в печени, кишечнике.

Главными липидами хиломикронов являются ТГ, а их структурным апо-белком В48. ЛПОНП на 55% состоят из ТГ, на 20% из холестерина, транспортным белком является апо-В100.

ЛППП образуется из ЛПОНП, содержит 35% холестерина и 25% ТГ и переносится апо-В100. Фракция ЛППП является промежуточным продуктом, предшественником ЛПНП, который образуется в процессе превращения ЛПОНП при участии печеночной липазы. Характеризуется коротким временем жизни в плазме и быстро метаболизируется в ЛПНП.

ЛПНП — конечный продукт гидролиза ЛПОНП. Они являются основными переносчиками холестерина к тканям. Период полураспада составляет 3–4 дня. Примерно 70% общего холестерина связано с ЛПНП. Катаболизм ЛПНП происходит преимущественно в периферических тканях. У человека ежедневно рецепторопосредованным путем удаляется из плазмы 70–80% ЛПНП. Остальная часть захватывается фагоцитирующими клетками ретикулоэндотелиальной системы. Считают, что это основной атерогенный липопротеид. Апо-В100 составляет более 95% общего белка ЛПНП.

ЛПВП образуются главным образом в печени, но также в кишечнике из экзогенных липидов. Это гетерогенная группа молекул, имеющая различные метаболические роли. ЛПВП абсорбируют свободный холестерин ФЛ, который образуется в плазме под действием ЛХАТ. Высокие уровни ЛПВП оказывают защитное действие от атеросклероза. ЛПВП на 50% состоят из белка апо-А1, апо-Е, апо-С, 25% ФЛ, 20% ХС и 5% ТГ.

Образование комплекса липидов с белком осуществляется через множество рецепторов. Изменения генов, кодирующих рецепторы апо-белков, могут нарушать функцию липопротеидов [2].

С пищей поступают разнообразные жирные кислоты в составе ХМ, которые перерабатываются при участии печеночной липазы. Основными липидами, находящимися в плазме крови, являются

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

НЭЖК, ФЛ, ТГ, ХС и ЭХ. У здорового человека ХМ после употребления жиров исчезают из крови через 12 ч после еды.

Важным источником образования жирных кислот являются углеводы. Значительная часть заменимых жирных кислот синтезируется в печени, меньше в адипоцитах из ацетил-коэнзима А, образующегося при превращении глюкозы.

Инсулин является мощным ингибитором активности гормонально-чувствительной ЛПЛ и, следовательно, липолиза в печени и жировой ткани. В адипоцитах высокие уровни глюкозы и инсулина способствуют отложению СЖК в виде ТГ. Инсулин и глюкоза также стимулируют биосинтез СЖК в печени при избыточном ее употреблении. СЖК превращаются в ТГ с последующим образованием ЛПОНП. СЖК захватываются различными клетками и используются в качестве энергетического материала, а при избытке депонируются в виде триглицеридов в ткани.

Расход энергии (липолиз) происходит под контролем адреналина, норадреналина, глюкагона, адренокортикотропного гормона (АКТГ). Образующиеся СЖК захватывают работающие органы.

По содержанию холестерина и ТГ в плазме крови можно судить о природе липопротеидных частиц. Изолированное повышение уровня ТГ указывает на увеличение концентрации ХМ или ЛПОНП. С другой стороны, изолированное повышение уровня холестерина почти всегда свидетельствует об увеличении концентрации ЛПНП. Часто одновременно повышаются уровни ТГ и холестерина. Это может отражать резкое увеличение концентрации ХМ и ЛПОНП [1, 2].

## Гиперлипидемия

Содержание липидов в плазме различается у детей вследствие генетических и диетических факторов. Гиперлипидемия (дислипидемия) — это синдромокомплекс, сопровождающийся избыточным уровнем липидов и/или ЛП в плазме крови.

Гиперлипидемия (ГЛП) встречается у 2–10% детей и 40–60% взрослых [2]. ГЛП является важным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний. В крови могут накапливаться ЛП одного или нескольких классов вследствие увеличения образования или секреции либо повышения введения экзогенных компонентов липидов, снижения выведения их из организма. В некоторых случаях имеют место все эти процессы.

Нарушение метаболизма жиров может быть связано с изменением белков, участвующих в жировом обмене (ЛП, апопротеины), рецепторного аппарата ЛП. Механизм этих нарушений может быть обусловлен дефицитом или блоком апобелков и рецепторов ЛП, которые являются важнейшими кофакторами активности ЛПЛ и эндцитоза макрофагами. Синтез рецепторов ЛПНП угнетается глюкокортикоидами.

ГЛП подразделяют на первичные (1/3) и вторичные (2/3). По механизму развития ГЛП группируют на алиментарные, ретенционные, транспортные. В большинстве случаев они сочетаются.

По классификации ВОЗ разнообразны сочетания ЛП, уровень которых повышен при патологии, подразделяют на шесть типов или категорий. Большинство из них может быть обусловлено разными генетическими болезнями. Типы гиперлипидемий следует рассматривать как свидетельство нарушения обмена ЛП, а не как название конкретной болезни.

## Первичные ГЛП

Первичная ГЛП 1-го типа (семейная недостаточность липопротеинлипазы) встречается в 1% случаев с аутосомно-рецессивным наследованием, возникающим из-за мутации в гене ЛПЛ. Дефект связан с врожденным или приобретенным дефицитом ЛПЛ. В результате этого нарушения блокируется метаболизм ХМ, что приводит к их чрезвычайному накоплению в плазме. При недо-

статочной активности ЛПЛ крови нарушается переход жирных кислот из хиломикронов плазмы крови в жировые депо (не расщепляются ТГ). Блокируется выведение ЛП, богатых ТГ. Развивается тяжелая триглицеридемия.

Патология проявляется обычно уже в раннем детском возрасте рецидивами приступов болей в животе. Они обуславливаются панкреатитом, который развивается в связи с образованием токсических продуктов при частичном гидролизе ТГ и ФЛ хиломикронов. Избыток ХМ может вызывать микротромбозы в различных органах.

В клинике у больных обнаруживаются желтые папулы с эритематозным ободком на разных участках кожи и ксантомы в результате отложения больших количеств хиломикроновых триглицеридов в гистиоцитах. ТГ откладываются также в фагоцитах ретикулогистиоцитарной системы, вызывая гепатомегалию, спленомегалию и инфильтрацию костного мозга пенными клетками. При обследовании офтальмоскопом можно обнаружить белесую сетчатку и белые сосуды в ней, позволяющие диагностировать липемию сетчатки. Несмотря на резкое повышение содержания ТГ в плазме, развитие атеросклероза не ускоряется.

Диагноз семейной недостаточности липопротеинлипазы следует предполагать при обнаружении молочно-желтой, сливкообразной плазмы крови при стоянии. Диагноз подтверждают отсутствием повышения активности липопротеинлипазы в плазме после введения гепарина, резкого повышения уровня ХМ и ТГ.

Симптоматика становится менее выраженной, если больного переводят на обезжиренную диету. Поскольку ТГ со средней длиной цепи не включаются в ХМ, именно эти жиры и следует использовать в диете для обеспечения ее нормальной калорийности. Больной обязательно должен получать и жирорастворимые витамины.

ГЛП 2-го типа (семейная гиперхолестеринемия) наиболее часто встречающаяся форма. Это аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией в гене апо-В100, белка, связывающего ЛПНП с рецептором ЛПНП.

Из-за сниженной активности рецепторов ЛПНП катаболизм этих ЛП блокируется, и их количество в плазме увеличивается пропорционально снижению функции рецепторов. Печень неспособна достаточно эффективно захватывать ЛПНП, которые должны превращаться в ЛПНП. Это приводит к нарушению захвата, нарушению выведения ЛПНП и накоплению общего холестерина в плазме крови. В результате их концентрация увеличивается в 2–6 раз.

Эту форму ГЛП подразделяют на подтипы 2а и 2б. Для первой характерны наряду с повышением ЛПНП и ХС нормальные показатели ЛПОНП и ТГ. При подтипе 2б, описанном в 1973 г., типична комбинированная липидемия: повышение ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, холестерина.

Гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия 2а типа следует предполагать при обнаружении изолированного повышения уровня холестерина в плазме у детей на фоне неизменной концентрации триглицеридов. Изолированное повышение уровня холестерина обычно обуславливается увеличением концентрации только ЛПНП. При семейной гиперхолестеринемии лишь у половины родственников первой степени родства обнаруживают повышенный уровень холестерина в плазме. В диагностике помогают наличие кожных ксантом. При сборе анамнеза у родственников можно выявить ранние проявления ишемической болезни сердца.

ГЛП 2б типа у детей встречается значительно чаще. Обнаруживают высокое содержание ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП. Избыток ЛПНП инфильтрирует сосудистую стенку, ведет к нерегулируемому накоплению холестерина в клетках, их пенистой трансформации, способствует развитию и раннему прогрессированию атеросклероза и ишемической болезни сердца.

У родственников нередко выявляют гиперинсулинизм, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, урикемию, раннее

развитие атеросклероза. При семейной гиперхолестеринемии частота ожирения и сахарного диабета не увеличивается. У больных масса тела, как правило, даже меньше нормы.

Эта форма ГЛП встречается уже у новорожденных. С гомозиготным носительством такие больные умирают в детстве от инфаркта миокарда. В случаях выявления очень высоких показателей холестерина в плазме крови следует обследовать родителей для исключения семейной гиперхолестеринемии.

Поскольку атеросклероз при этом заболевании обуславливается продолжительным повышением уровня ЛПНП в плазме, больных следует перевести на диету с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров и высоким уровнем полиненасыщенных жиров. Следует исключить сливочное масло, сыр, шоколад, жирные сорта мяса и добавлять полиненасыщенные масла (кукурузное, оливковое, рыбий жир и др.). В этом случае уровень холестерина в плазме у гетерозигот снижается на 10–15% [1].

Семейная ГЛП 3-го типа редко встречающаяся форма. При этом врожденном заболевании в плазме повышены уровни как холестерина, так и ТГ. Это обусловлено накоплением в плазме остатков, образующихся в результате частичного разрушения ЛПОНП. Мутация, определяющая заболевание, поражает ген, кодирующий структуру апопротеина Е — белка, который в норме содержится в ЛППП и остатках хиломикронов. Он с очень большим сродством связывает как рецептор остатков хиломикронов, так и рецептор ЛППП. В плазме крови повышаются ЛПОНП, ЛППП, ТГ. Нарушается превращение ЛПОНП в ЛПНП, снижается уровень ЛПВП. Эти ЛП в большом количестве накапливаются в плазме и тканях, вызывая ксантоматоз и атеросклероз.

ГЛП проявляется после 20 лет. В клинике типично ускоренное склерозирование сосудов сердца, сонных артерий, сосудов нижних конечностей, а следовательно, ранние инфаркты миокарда, инсульты, перемежающаяся хромота и гангрена ног.

Заболевание может сопровождаться ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гепатозом. Патогномичным считаются бугорчатые ксантомы, которые локализуются в области локтевых и коленных суставов. Плазма при стоянии становится мутная.

Первичная ГЛП 4-го типа, или семейная триглицеридемия, характеризуется высокой концентрацией ТГ при нормальном или слегка повышенном уровне ХС натощак. Это часто встречающаяся (17–37%) аутосомно-доминантная аномалия. Проявляется в различных периодах детства, но чаще в старшем.

Патогенез первичной триглицеридемии не совсем ясен. Считают, что имеет место избыточная продукция ТГ в присутствии нормального содержания апо-В липопротеинов, вызывающая образование богатых ТГ ЛПОНП в печени. Нет достаточно данных о атерогенности этих липопротеинов [2].

Семейную триглицеридемию можно подозревать при наличии у больного высокого содержания ТГ, ЛПОНП и нормального количества ХС. Заболевание следует подтвердить исследованием липидного спектра у ближайших родственников. При стоянии взятой крови в течение 8 часов в плазме можно обнаружить хлопья. У некоторых пациентов ЛПВП повышены, с чем, возможно, связана низкая атерогенность данной формы ГЛП. Для семейной гипертриглицеридемии ксантомы нехарактерны.

Этот вариант вторичной ГЛП встречается при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2-го типа и других эндокринопатиях.

ГЛП 5-го типа, или семейная комбинированная ГЛП, наследуется как аутосомный доминантный признак. Эта форма, сочетающая повышение ТГ и ХМ, имеет признаки 1-го и 4-го типа ГЛП. У близких родственников может быть лишь легкая форма заболевания с умеренной гипертриглицеридемией без гиперхиломикронемии, гиперхолестеринемии, т.е. может характери-

зоваться гиперлипидемией разных типов. При стоянии плазма образует мутный слой. Мутантный ген неизвестен.

Повышение уровня холестерина и/или триглицеридов в плазме обнаруживается в пубертатном возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни больного. Повышение уровня липидов и ЛП постоянно: в разные периоды обследования высокие показатели могут снижаться, другие, наоборот, существенно увеличиваться.

В семейном анамнезе часто есть указания на раннее заболевание коронарных артерий. ГЛП смешанного типа обнаруживают примерно у 10% всех больных с инфарктом миокарда. Частота ожирения, гиперурикемии и нарушения толерантности к глюкозе повышена [1].

Слабая или умеренная гипертриглицеридемия может резко усиливаться при действии разнообразных провоцирующих факторов (декомпенсированный сахарный диабет, гипотиреоз, прием препаратов, содержащих эстрогены). Уровень триглицеридов в плазме может повышаться. В периоды обострений у больных развивается смешанная гиперлипидемия, т.е. увеличивается концентрация как ЛПОНП, так и ХМ. После устранения провоцирующих факторов хиломикроноподобные частицы из плазмы исчезают и концентрация триглицеридов возвращается к исходному уровню.

## Вторичные ГЛП

Различают базальные и индуцированные ГЛП. Базальные ГЛП обнаруживаются при исследовании крови натощак и являются более тяжелыми и свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма жиров. Индуцированные (постпрандиальные) ГЛП выявляются после приема углеводов, жиров, гормональных препаратов, выраженной физической нагрузки. К ним относятся алиментарные ГЛ, которые развиваются после избыточного употребления в пищу жиров.

Вторичные ГЛП чаще проявляются повышенным содержанием в плазме крови нескольких классов ЛП. Изменение спектра липидов может быть сходным с первичными типами ГЛП. Клинические изменения определяются основным заболеванием. Часто (прежде всего в начале развития патологического процесса) количественные и качественные сдвиги в составе ЛП в плазме крови носят адаптивный характер [3].

## Сахарный диабет 1-го типа

Инсулинозависимый сахарный диабет (СД) существенно влияет на метаболизм липидов. Гипертриглицеридемия встречается у большинства больных. Она связана с ролью инсулина в образовании и выведении богатых липидами ЛП из плазмы [1, 3].

При дефиците инсулина увеличивается синтез ТГ, содержание апо-В липопротеинов. Из-за нарушения активности ЛПЛ снижается выведение богатых ТГ частиц. Дефицит инсулина увеличивает липолиз в жировой ткани, следствием чего является высокий приток к печени СЖК. В ней усиливается синтез и секреция ТГ в кровь в составе ЛПОНП как вторичная реакция на повышенную мобилизацию свободных жирных кислот из жировой ткани.

Повышается содержание холестерина в составе ЛПНП, но в меньшей степени. При декомпенсированном СД концентрация в плазме СЖК повышена и коррелирует с уровнем глюкозы в крови.

По мере увеличения продолжительности гипoinsулинемии снижается и скорость удаления ЛПОНП и ХМ из крови вследствие снижения активности липопротеинлипазы, т.к. инсулин необходим для синтеза ЛПЛ в адипоцитах. Развивается диабетическая липимия. Этому способствует глюкагон, который резко возрастает при декомпенсации, усиливая выход СЖК в кровь.

Часть СЖК метаболизируется до ацетила-КоА, который затем превращается в ацетоуксусную и В-оксимасляную кислоты. Данные нарушения липидного обмена напоминают фенотип, характерный для первичной ГЛП 4-го или 5-го типа.

Выраженная липидемия приводит к жировому гепатозу печени и поджелудочной железы, кремовому виду сосудов сетчатки, болям в животе.

Согласно данным В.М.Делягина с соавт. у детей с СД 1-го типа дислипидемические нарушения проявлялись изменениями рисунка паренхимы печени, уплотнением стенок сосудов, изменением соотношения медиа/интима, снижением эластичности сосудов [4].

Кровь имеет молочный цвет, при стоянии появляется сливкообразный слой. Это связано с приобретенным дефицитом ЛПЛ. Но, учитывая распространенность СД, возможно сочетание первичных наследственных нарушений липидного обмена и ГЛП, связанной с абсолютной инсулиновой недостаточностью. Заместительная гормональная терапия быстро уменьшает выраженность липопротеинемии.

Итак, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина ЛПОНП, неферментативное гликозилирование апопротеидов являются факторами риска развития атеросклероза у больных с СД 1-го и СД 2-го типа. Компенсация диабета снижает тяжесть ГЛП и, следовательно, тормозит развитие атеросклероза.

## Ожирение

Среди всех форм ожирения в детском возрасте встречается простая форма (85–90%). Конституциональный фактор является ведущим в генезе данной формы заболевания. Генетическая предрасположенность к ожирению может быть связана с центральной дисрегуляцией энергетического баланса, с увеличением количества адипоцитов и повышенной метаболической активностью последних.

В жировой ткани постоянно происходит синтез и гидролиз липидов, синтез жирных кислот, в том числе из углеводов, их этерификация в нейтральные жиры (ТГ), депонирование и расщепление их с образованием ЖК, использование их для энергетических целей.

Активность ЛПЛ в жировой ткани регулируется инсулином, т.е. инсулин стимулирует захват и накопление циркулирующих СЖК в адипоцитах.

Другой механизм отложения липидов в жировой ткани связан с превращением глюкозы и других углеводов в жиры, который контролирует инсулин. В физиологических условиях одна треть пищевой глюкозы используется на синтез эндогенного жира, у больных с ожирением до двух третей.

В крови больных с ожирением выявляются повышение уровня ХС, ТГ, ЛПНП и снижение ЛПВП. У таких больных понижена толерантность к экзогенным липидам — в ответ на жировую нагрузку у них возникает выраженная пролонгированная гиперлипидемическая реакция. ХМ у данных больных расщепляются медленно, липолитическая активность появляется с запозданием [3].

Важное значение в патогенезе ожирения имеет гиперинсулинемия. Усиленная секреция инсулина вызывает повышенный аппетит. Печень начинает больше синтезировать ТГ.

## Метаболический синдром

Ожирение с избыточной массой висцерального жира, сопровождающееся инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), нарушением углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензией, систематизируют под термином «метаболический синдром (МС)» [5].

Абдоминальное ожирение способствует увеличению выброса СЖК из адипоцитов в плазму крови и захвату их печенью. Увеличивается в ней синтез ТГ и апо-В липопротеинов, доминируют маленькие частицы ЛПНП. Снижается выработка ЛПВП, нарушается выведение избытка холестерина из организма, повышается содержание глюкозы в крови, увеличивается склонность к тромбообразованию и воспалению. Создаются условия для формирования

атеросклеротического процесса. К этому предрасполагает гликирование апобелков, что ухудшает связывание их с липидами. В крови дольше циркулируют гликированные ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. Увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенетическая причина МС до настоящего времени не известна, но отмечена тесная взаимосвязь между увеличением массы тела и ИР и ГИ. Абдоминальное ожирение способствует повышенной ИР, вызывая усиленный приток СЖК из адипоцитов к печени. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой к антилипидическому действию инсулина, секретируют СЖК, которые препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к ГИ [6].

Факторами риска метаболического синдрома у ребенка является наличие у родственников абдоминального ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, инсульта и других сосудистых нарушений [2].

Для диагностики МС необходимо оценивать антропометрические измерения, артериальное давление, определение уровня глюкозы, инсулина, С-пептида натощак, липидный спектр. Простой индикатор — ИР-отношение концентрации ТГ натощак к уровню ХС ЛПВП. Если этот индекс 3,5 и более, то это свидетельствует о ИР.

## Гипотиреоз

Дислипидемия, сопутствующая гипотиреозу, сопровождается увеличением атерогенных ЛП и снижением содержания антиатерогенных ЛП.

Тиреоидные гормоны влияют на все этапы липидного обмена. Они способствуют захвату и синтезу липидов в печени, окислению ТГ из жировой ткани, транспорту СЖК, абсорбции и выведению ХС в составе желчных кислот, увеличению активности печеночной липазы.

По-видимому, свои эффекты тиреоидные гормоны проявляют путем стимуляции генов, ответственных за синтез и липолиз липидов и ЛП. При дефиците тиреоидных гормонов уменьшается количество апо-В и апо-Е белков, рецепторов ЛПНП в печени, нарушается экскреция ХС, повышается в крови уровень ЛПОНП и ЛПНП. Снижение активности печеночной липазы нарушает превращение ЛПОНП в ЛПВП, а из последних образование ЛПВП. Снижение активности холестерин-транспортного белка ведет к нарушению обратного транспорта ХС в печень.

Высокий уровень ХС ЛПНП при сниженной концентрации ЛПВП ассоциирован с высоким риском атеросклероза [7].

При обнаружении гипотиреоза назначают левотироксин. Это лечение сопровождается нормализацией уровня липидов у больного в течение месяца.

При субклиническом гипотиреозе также показано наличие атерогенной дислипидемии, которая требует корректирующей терапии. О заместительной терапии тиреоидными гормонами при субклиническом гипотиреозе мнения разделились [7, 8]. Некоторые авторы считают, что назначение L-тироксина чаще нормализует липидный спектр у таких пациентов. Другие считают, что назначение гиполлипидемических средств достаточно для коррекции дислипидемии.

## Соматотропная недостаточность

Гормон роста (ГР) играет активную роль в регуляции основного обмена. Он является анаболическим гормоном, обладает липолитической активностью. В жировой ткани ГР увеличивает количество преадипоцитов, подавляет активность ЛПЛ, фермента, гидролизующего ТГ ЛП до НЭЖК, которые повторно этерифицируются в печени и откладываются в адипоцитах [9].

У большинства больных с соматотропной недостаточностью (СТН) обнаруживается избыток жировой ткани, снижение мышечной массы и силы, остеопороз, ранний атеросклероз. Дефицит ГР у взрослых увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт и др.). Одним из факторов, провоцирующих изменения в сосудах при СТН, является нарушение липидного обмена. Обнаруживается повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, апопротеина В. В других исследованиях выявили повышение содержания ТГ, снижение ЛПВП [10]. Более значительные изменения липидного обмена отмечены у больных с множественным дефицитом гормонов гипофиза.

Длительная заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста приводила к снижению уровней общего холестерина и ЛПНП, однако не влияла на содержание ЛПВП и ТГ [11].

### Синдром Кушинга

Глюкокортикоиды (ГК) играют важную роль в энергетическом гомеостазе и сложное, но до конца неясное влияние на метаболизм липидов. ГК модулируют экспрессию около 10% генов человека. Они регулируют дифференцировку, функцию и распределение жировой ткани.

Под действием ГК возрастают СЖК в крови, т. к. эти гормоны ускоряют липолиз, нарушают образование глицерина, снижают утилизацию глюкозы. Влияние ГК на жировой обмен зависит от локализации подкожножировой клетчатки. При избытке ГК на конечностях жировой слой снижен, а на лице и туловище избыточно развит.

При избытке глюкокортикоидов в крови происходит увеличение общего холестерина и ТГ, при этом уровень ЛПВП может быть разным. Ключевую роль в данной дислипидемии играет инсулин-резистентность. *In vitro* кортизол увеличивает уровень липопротеинлипазы в жировой ткани, особенно в висцеральном жире, где активируется липолиз и в кровоток высвобождаются СЖК.

Нарушение толерантности к глюкозе или стероидный СД, ИР, гиперкоагуляция определяют повышенный риск кардиоваскулярной патологии у этой группы пациентов. Однако степень дислипидемии в клинике весьма вариабельна у пациентов с экзогенным и эндогенным избытком ГК [1, 2].

Исследование 15004 пациентов показало, что использование ГК не было напрямую связано с неблагоприятным липидным профилем. При синдроме Кушинга происходит увеличение ЛПОНП, но не ЛПВП, с последующим повышением триглицеридов и общего холестерина. Распространенность стеатоза печени среди больных, получающих ГК, и больных с синдромом Кушинга не одинакова. У последних она прежде всего зависит от объема брюшного и висцерального жира [12].

Эти изменения нормализуются или значительно улучшаются после коррекции гиперкортицизма.

### Почечные заболевания

ГЛП при почечных заболеваниях встречается часто. Изменения спектра липидов возникают уже на ранних этапах гломеруло-нефритов и усугубляются при хроническом течении. В остром периоде заболевания характерно увеличение ТГ, представленных ХМ и ЛПОНП, т. е. развивается дислипидемия, сходная с первичной ГЛП 4-го типа. В ЛПОНП также повышается содержание ХС с относительным снижением ТГ. Противоположные соотношения характерны в ЛПНП.

При хронической болезни почек дислипидемия проявляется увеличением ТГ. Это обусловлено ростом содержания и снижением клиренса ЛПОНП и аккумуляцией ЛПНП [13]. В эксперименте показано, что при почечной недостаточности нарушается образование рецепторов к ЛПОНП в жировой ткани, что повышает их концентрацию, а следовательно, поддерживает гипертри-

глицеридемию. Этому способствует снижение активности ЛПЛ в жировой ткани. Дефицит печеночной липазы нарушает гидролиз ТГ ЛППП с образованием ЛПНП и фосфолипидов ЛПВП.

При почечной недостаточности повышается содержание наиболее атерогенного ЛППП, что ускоряет атеросклеротический процесс.

С нефритическим синдромом часто выявляется смешанная форма ГЛ с повышением как ХС, так ТГ, которая схожа со 2-м типом ГЛП. Увеличивается концентрация ЛПНП при нормальном или пониженном количестве ЛПВП. ГЛП имеет связь с гипотальбуемией. Ремиссия заболевания сопровождается нормализацией липидемии.

### Лечение

Этиологическое лечение при первичных ГЛП еще не разработано. Некоторые формы вторичных ГЛП хорошо корригируются заместительной терапией (СД 1-го типа, гипотиреоз, соматотропная недостаточность).

Патогенетическое лечение ГЛ прежде всего направлено на снижение уровня холестерина в плазме. Диета с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров и высоким уровнем полиненасыщенных жиров. Исключают сливочное масло, сыр, шоколад, свинину. В рационе используют кукурузное, подсолнечное масло.

При выявлении метаболического синдрома рекомендуется ограничить или исключить легкоусвояемые углеводы. Уменьшается количество жиров до 70% в основном за счет животных, которые на 50% заменяются растительными.

Двигательная активность наряду с диетой при ГЛП является важнейшим фактором лечения. Физические нагрузки повышают обмен веществ и ускоряют мобилизацию жира из депо.

Применение гиполипидемических препаратов в детском возрасте из-за множества побочных эффектов ограничено [14]. ■

### Литература

1. Кроненберг Г. М. и соавт. Ожирение и нарушение липидного обмена / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. Ф. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 264 с.
2. Эндокринология и метаболизм. Т. 2. Пер. с англ. / Под. ред. Ф. Фелинга, Дж. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена. М.: Мед., 1985. 416 с.
3. Туркина Т. И., Шербакова В. Ю. Особенности дислипидемии у детей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011, № 7 (1), 65–69.
4. Делягин В. М., Мельникова М. Б., Серик Г. И. Синдром дислипидемий у детей с хроническими заболеваниями // Практическая медицина. 2014, № 9 (85), с. 7–10.
5. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей. Учебное пособие. М., 2013. 21 с.
6. Гурина А. Е., Микаелян Н. П., Кулаева и др. Взаимосвязь между активностью инсулиновых рецепторов и АТФ крови на фоне дислипидемии у детей при сахарном диабете // Фундаментальные исследования. 2013, № 12–1, с. 30–34.
7. Biondi B., Klein I. Cardiovascular abnormalities in subclinical and overt hypothyroidism/The Thyroid and cardiovascular risk. Stuttgart; New York, 2005. 30–35.
8. Будиевский А. В., Кравченко А. Я., Фесюкова А. А., Дробышева Е. С. Дислипидемия при субклинической гипотиреозной щитовидной железы и эффективность ее коррекции заместительной терапии L-тироксинотом // Молодой ученый. 2014, 17, с. 138–141.
9. Дедов И. И., Тюльпачов А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт, 1998. 312 с.
10. Волеводз Н. Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкоростости. Дисс. д.м.н. 2005.
11. Волеводз Н. Н., Ширяева Т. Ю., Нагаева Е. В., Петеркова В. А. Состояние липидного профиля у больных с соматотропной недостаточностью и эффективностью коррекции дислипидемии на фоне лечения отечественным рекомбинантным гормоном роста «Растан». [http://umedpr.ru/articles/sostoyanie\\_lipidnogo\\_profilja](http://umedpr.ru/articles/sostoyanie_lipidnogo_profilja).
12. Arnaldi G., Scandali V. M., Tremontino L., Cardinaletti M., Appolloni G., Boscaro M. Pathophysiology of Dyslipidemia in Cushing's Syndrome // Neuroendocrinology. 2010; 92 (suppl 1): 86–90.
13. Руденко Т. Е., Кутырина И. М., Швецов М. Ю. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2012, № 2, с. 14–21.
14. Васюкова О. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М.: Институт детской эндокринологии ЭНЦ, 2013. 18 с.

# Метаболитная терапия нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека

А. А. Плоскирева, кандидат медицинских наук

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Резюме.** Проблемы нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека, а также вопросы эффективных и безопасных подходов к их коррекции привлекают внимание большого числа специалистов. Одним из важных звеньев современных терапевтических подходов является метаболитная терапия. В статье представлены механизмы действия отдельных продуктов метаболизма микрофлоры кишечника, входящих в состав метабитотиков.

**Ключевые слова:** микрофлора, нарушение микробиоценоза, метаболитная терапия, метабитотики.

**Abstract.** The issues of disorders in microbiocenoses of different biotopes in human organism, as well as the issues of effective and safe approaches to their correction, draw attention of many specialists. One of important chains of modern therapeutic approaches is metabolite therapy. The article describes mechanisms of effect of separate gut organism metabolic products, which are the components of metabiotics.

**Keywords:** microflora, microbiocenosis disorder, metabolite therapy, metabiotics.

**М**икроорганизмы представляют собой один из самых значимых компонентов биосферы, присутствуя во всех природных экосистемах. Человек не является исключением — микробиота является живым барьером между тканями макроорганизма и внешним миром, заселяя все граничащие с окружающей средой поверхности и полости организма человека. В этой связи изучение свойств и эффектов, оказываемых на организм здорового или больного человека, как самих микроорганизмов, так и продуктов их жизнедеятельности является очень актуальным, что позволит расширить их использование в терапевтических и профилактических целях.

Количество микроорганизмов в различных биотопах организма человека варьирует в широких пределах: в ротовой полости в 1 грамме слюны содержится  $10^6$ – $10^9$  КОЕ различных микроорганизмов, в желудке — менее  $10^3$  КОЕ, наибольшее число представителей микрофлоры как количественно ( $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ), так и качественно

представлено в толстом кишечнике. При этом для каждого биотопа характерен не только свой количественный, но и качественный состав микроорганизмов. Некоторые из колонизирующих пищеварительный тракт человека бактерий уникальны по своим свойствам и не встречаются больше нигде, что свидетельствует о совместной эволюции данных микроорганизмов и человеческой популяции [1].

Проблема взаимовлияния микро- и макроорганизмов была поднята в конце XIX — начале XX века И. И. Мечниковым, который писал: «Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека» [2]. Эти слова дали целое направление для научной мысли, показав, что результаты взаимного влияния микромира и организма человека могут быть самими неожиданными. Так, показано влияние микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на риск развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, в частности сахарного диабета и жировой неалкогольной болезни печени [3], нарушения

в микробиоценозе могут играть роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [4], для некоторых штаммов — *Lactobacillus plantarum* TWK10 показана способность улучшать физическую работоспособность [5].

Многолетнее изучение взаимодействия микроорганизмов и организма человека показало, что нормальная микробиота обеспечивает колонизационную резистентность, запуская процессы конкурентного исключения и подавления роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, участвует в обмене веществ, обладает антимулгенным и антиканцерогенным действиями и т. д. [6, 7].

Наиболее значимым эффектом микробиоты является обеспечение колонизационной резистентности в отношении патогенных микроорганизмов, который включает в себя формирование агрессивной среды за счет снижения pH в просвете кишки путем выработки короткоцепочечных жирных кислот, продукцию антибиотикоподобных веществ, конкуренцию за субстраты, питающие патогенные бактерии, недоступность для адгезии специфических мест связывания [8].

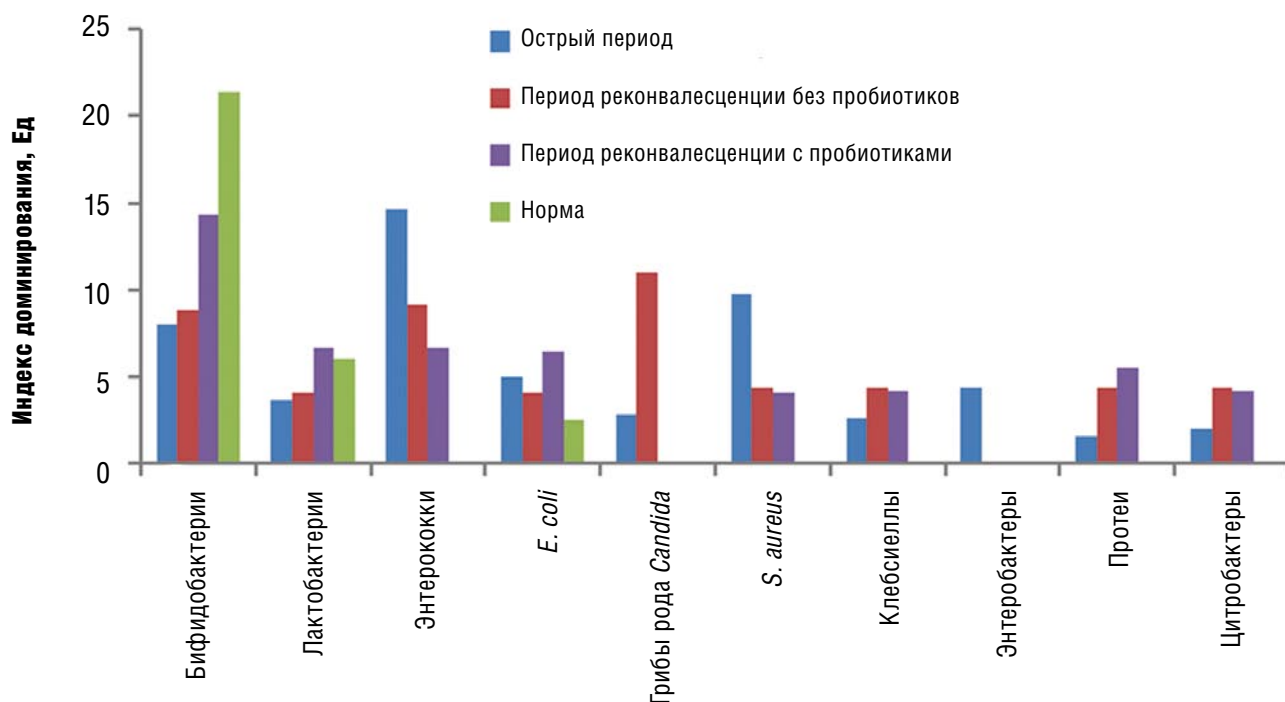


Рис. Индекс доминирования видов по Арнольди в остром периоде кишечной инфекции и в периоде реконвалесценции у пациентов с разными подходами к пробиотической терапии

Однако одним из важных свойств микрофлоры, нередко недооцениваемым практическими врачами, является влияние на муциновый слой — тонкую коллоидную пленку толщиной 1–1,5 мм. В норме компоненты микрофлоры не проникают в ткани организма человека, так как на границах сред присутствует прослойка в виде муцинового слоя, характеризующегося определенной вязкостью и текучестью. Изменение физических характеристик данного барьера, например, снижение вязкости за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками суперструктуры данного геля, может приводить к транслокации микроорганизмов, в том числе относящихся к условно-патогенным, из просвета кишечника в ткани, что клинически проявляется развитием воспалительного процесса. Данные процессы могут развиваться остро — типичным примером в данном случае являются острые кишечные инфекции, при которых патогенные микроорганизмы, имея соответствующие факторы патогенности в виде ферментов, разрушающих слизь (нейраминидаза, гиалуронидаза, муциназа), снижают вязкость муцинового слоя и проникают в слизистые оболочки с развитием воспаления. Длительное, носящее хрониче-

ский характер изменение физических свойств муцинового слоя (например, при действии поверхностно-активных веществ) приводит к росту числа больных с воспалительными заболеваниями кишечника [9]. Микроорганизмы, относящиеся к компонентам нормальной микробиоты ЖКТ человека, а также продукты их обмена оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов, в том числе генетических [10, 11].

К сожалению, современный человек подвержен влиянию различных неблагоприятных факторов, например, таких, как безрецептурное использование антибактериальных средств, различные диеты, экологические факторы, которые приводят к изменению нормального профиля микробиологических взаимодействий в микробиоте, в результате чего в макроорганизме формируются дисфункциональные, метаболические и патологические изменения [12].

Нарушения микробиоты кишечника обозначают термином «дисбактериоз», под которым принято понимать «клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний, характеризующийся изменением качественного и количественного состава

нормофлоры, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов поражением кишечника, транслокацией бактерий в несвойственные биотопы и их избыточным ростом» [13].

Острое стрессорное действие на микробиоту ЖКТ приводит к значительным изменениям. Так, проведенное нами исследование с изучением структуры доминирования видов с позиции теории систем при острых кишечных инфекциях у детей показало, что для экосистемы микрофлоры ЖКТ универсальным видом реагирования на стрессорное воздействие, не зависящим от этиологического фактора данного воздействия, является отсутствие типичной иерархической системы доминирования видов и характеризуется отсутствием абсолютного доминанта в экосистеме. При этом дестабилизация микробиоценоза тем больше, чем больше возрастает доминирование видов, не относящихся к типичным абсолютным доминантам или доминантам, как по значимости, так и по их наличию. При устранении действия стрессорного фактора, в данном случае возбудители острых кишечных инфекций, система микробиоценоза стремится к самовосстановлению, проявляющемуся восстановлением

доминирования видов, относящихся к типичным абсолютным доминантам и доминантам [14].

При этом использование пробиотической терапии повышает возможности системы микробиоценоза к самовосстановлению, заключающиеся в возрастании степени доминирования нормофлоры и снижении значимости в экосистеме условно-патогенной флоры (рис.).

Все это определяет значимость проблемы терапевтической коррекции изменений микробиоценозов различных биотопов организма человека. В настоящее время эта группа лекарственных средств представлена пробиотиками, пребиотиками, синбиотиками и метабиотиками.

Термин «пробиотик», означающий «для жизни», впервые был введен в обращение учеными Lilly и Stillwell в 1965 г. для описания субстанций, стимулирующих рост и развитие других микроорганизмов, и тем самым противопоставлен термину «антибиотик». В дальнейшем Л.Ричардом и Р.Паркером в 1977 г. он использовался для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенной микрофлоре. В настоящее время под термином «пробиотик» понимают живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека [15].

Пребиотики — это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или метаболической активности нормальной микробиоты кишечника.

Синбиотики — это препараты, полученные путем рациональной комбинации пробиотиков с пребиотиками [16].

Однако наиболее перспективной группой являются метабиотики — структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболитов, и/или сигнализующих молекул с известной химической структурой, которая может оптимизировать главные специфические физиологические функции, метаболические и/или реакции поведения, связанные с деятельностью макроорганизма и его микрофлоры [17].

Являясь фактически сигнальными молекулами, метабиотики оказывают влияние на микробиом и его взаимодействие с клетками человека путем

модуляции метаболических, иммунных и нервно-рефлекторных реакций. К ним относят продуцируемые штаммами нормальной микрофлоры бактериоцины и другие антимикробные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, различные другие органические кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты и др. [18].

Бактериоцины — вещества белковой природы, продуцируемые бактериями некоторых видов, угнетающие развитие родственных микроорганизмов, однако в отличие от антибиотиков для них характерен узкий диапазон действия. В настоящее время известно более 20 видов бактериоцинов. Антимикробный эффект этой группы веществ известен и широко использовался на протяжении всей истории человечества — это продление срока годности пищевых продуктов путем ферментации с образованием молочной кислоты с сопутствующим снижением pH. В настоящее время исследователи рассматривают бактериоцины в качестве потенциальных антимикробных лекарственных веществ и консервантов, подавляющих рост и развитие патогенных и условно-патогенных бактерий и дрожжевых грибов [19].

По химическому составу бактериоцины молочнокислых бактерий представляют собой протеиновые структуры. На основании физико-химических свойств, аминокислотного состава, способов выведения, а также антимикробного спектра действия бактериоцины разделяют на три класса:

- I — лантибиотики, представляющие собой пептиды с модифицированными аминокислотами (лантионин, метиллантионин);
- II — небольшие (< 10 кДа), относительно термоустойчивые немодифицированные бактериоцины;
- III — большие, термолабильные белки.

Антимикробный эффект бактериоцинов связан с процессами индукции автолиза и деградации пептидогликана, при этом происходит повреждение цитоплазматической мембраны за счет образования пор и увеличения ее проницаемости, а также путем подавления синтеза белков, ДНК или РНК. Принципиально важным фактором в действии бактериоцинов явля-

ется избирательность воздействия на микрофлору человека, что нормализуют микробный ценоз при некоторых патологиях у человека [19].

Короткоцепочечные жирные кислоты являются основным продуктом микробной ферментации углеводов, жиров и белков. К ним относятся, в частности, уксусная, пропионовая, масляная и др.

Уксусная кислота ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) является энергетическим субстратом для клеток тканей и органов (мышечной ткани, сердца, почек, головного мозга и других); оказывает антигипоксическое действие на слизистую оболочку кишечника, повышая усвоение кислорода; совместно с молочной кислотой регулирует уровень pH, повышая колонизационную резистентность; повышает моторную и секреторную активность кишечника; обладает послабляющим эффектом [20].

Пропионовая кислота ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ ) также участвует в обеспечении колонизационной резистентности за счет блокировки адгезии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; является субстратом в процессе глюконеогенеза и синтеза биогенных аминов. Пропионовая и масляная кислоты являются необходимыми компонентами для синтеза некоторых гормонов и нейромедиаторов (серотонина, эндорфинов).

Масляная кислота ( $\text{C}_4\text{H}_7\text{COOH}$ ) играет важную роль в стимуляции роста и обновления клеток слизистой оболочки кишечника, являясь основным энергетическим субстратом для клеток кишечника; участвует в образовании слизистого слоя, о значении которого говорилось выше; а также модулирует метаболические и сигнальные процессы в ЖКТ [21].

В целом короткоцепочечные жирные кислоты являются энергетическим субстратом для различных органов и тканей организма человека, увеличивают всасывание воды и солей (хлорида натрия, калия, магния), регулируют кислотно-щелочной баланс (снижают pH в толстой кишке), поддерживают микробное равновесие и целостность слизистой оболочки кишечника, обладают антиканцерогенным действием, участвуют во многих процессах обмена веществ (витаминов, таких как фолиевая кислота), могут взаимодействовать с клетками человека, участвуя в модификации гистонов и метилировании ДНК [22].

Еще одним из важнейших продуктов метаболизма пробиотических микро-

организмов являются полисахариды. Их функции в организме человека достаточно обширны: они потенцируют рост бифидо- и лактобактерий, при этом подавляя условно-патогенную флору; оказывают иммуномодулирующее действие путем модуляции фагоцитарной активности макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов; участвуют в энергетическом обмене. Одним из наиболее изученных полисахаридов, являющихся метаболитом нормофлоры, является инулин. К его свойствам относятся стимулирующий эффект на рост и активность бифидо- и лактобактерий, способность потенцировать усвоение Са в толстом кишечнике, описаны его антиканцерогенные, антиатеросклеротические и профилактические эффекты в отношении снижения риска развития сахарного диабета [23].

Одним из лекарственных средств, относящихся к метабиотикам, является Хилак форте. В его состав входит стерильный раствор метаболитов таких представителей нормальной микрофлоры, как *Lactobacillus acidophilus* и *helveticus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*. Важным достоинством данного лекарственного средства является высокий профиль безопасности — отсутствие живых микроорганизмов, при этом сохраняется позитивное влияние, свойственное пробиотическим лекарственным средствам. Присутствие метаболитов микроорганизмов, относящихся к нормофлоре с различным типом метаболизма, — для *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Streptococcus faecalis* свойственен сахаролитический тип обмена веществ, а для *E. coli* протеолитический — позволяет реализовывать благотворное влияние Хилака форте на микробиоценоз ЖКТ не узконаправленно, а комплексно.

Одним из важных терапевтических эффектов метабиотика Хилак форте является способность регулировать кислотность различных отделов ЖКТ, что позволяет повысить колонизационную резистентность и обеспечить оптимизацию всасывания некоторых микроэлементов.

Таким образом, Хилак форте показан пациентам с установленными нарушениями микробиоценоза тонкого и толстого кишечника любого генеза (антибактериальная терапия, острые кишечные инфекции, аллергическая патология, эрадикационная терапия и др.), характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

Схема назначения подразумевает прием препарата внутрь до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко) 3 раза в сутки взрослым по 40–60 капель на прием; детям по 20–40 капель на прием; младенцам по 15–30 капель на прием. ■

Статья публикуется  
при финансовой поддержке  
ООО «Тева».

#### Литература

1. Zivkovic A. M., German J. B., Lebrilla C. B., Mills D. A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota / Colloquium of the National Academy of Sciences, «Microbes and Health», held November 2–3, 2009.
2. Мечников И. И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1988. 328 с.
3. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet // Int J Mol Sci. 2016, Apr 1; 17 (4), pii: E481. DOI: 10.3390/ijms17040481.
4. Thushara R. M., Gangadaran S., Solati Z., Moghadasian M. H. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies // Food Funct. 2016, Feb 17; 7 (2): 632–642. DOI: 10.1039/c5fo01190f.
5. Chen Y. M., Wei L., Chiu Y. S., Hsu Y. J., Tsai T. Y., Wang M. F., Huang C. C. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice // Nutrients. 2016, Apr 7; 8 (4), pii: E205. DOI: 10.3390/nu8040205.
6. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016, Feb; 30 (1): 17–25. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
7. Yu A. Q., Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment // Nutr Cancer. 2016, May-Jun; 68 (4): 535–544. DOI: 10.1080/01635581.2016.1158300.
8. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract // Microbial Ecol. Health Dis. Suppl. 2000; 2: 240–246.
9. González-Castro A. M., Martínez C., Salvo-Romero E., Fortea M., Pardo-Camacho C., Pérez-Berezo T., Alonso-Cotoner C., Santos J., Vicario M. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in Irritable Bowel Syndrome // J Gastroenterol Hepatol. 2016, Apr 18. DOI: 10.1111/jgh.13417.
10. Mattar A. F., Teitelbaum D. H., Drongowski R. A., Yongyi F., Harmon C. M., Coran A. G. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model // Pediatr Surg Int. 2002, Oct; 18 (7): 586–590.
11. Hutsko S. L., Meizlish K., Wick M., Lilburn M. S. Early intestinal development and mucin transcription in the young poult with probiotic and mannan oligosaccharide prebiotic supplementation // Poult Sci. 2016, May; 95 (5): 1173–1188. DOI: 10.3382/ps/pew019.
12. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // Microbial Ecology in Health & Disease. 2013, 24: 20399. http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399.
13. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника ОСТ 91500.11.0004. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003.
14. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22040 (дата обращения: 18.05.2016).
15. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Май 2008. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19\_probiotics\_prebiotics\_ru.pdf.
16. Бондаренко В. М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов // Фарматека. 2012; 13: 77–87.
17. Сафонова М. А., Кузнецов О. Ю. Пробиотические препараты для коррекции микробиоценоза кишечника // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012, вып. № 1, т. 17, с. 49–54.
18. Shenderov B. A. Probiotic (synbiotic) bacterial languages // Anaerobe. 2011 Dec; 17 (6): 490–495. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.05.009. Epub 2011 May 23.
19. Дышлок Л. С., Кригер О. В., Миленьева И. С. и др. Введение в направление. Биотехнология [Электронный ресурс]: учебное пособие. Электрон. дан. Кемерово: Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, 2014. 157 с. Режим доступа: http://e.lanbook.com/books/element.php?pl1\_id=60191. Загл. с экрана.
20. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 2330 с.
21. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001, № 3, с. 20–29.
22. Mischke M., Plösch T. The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome // Adv Exp Med Biol. 2016; 902: 33–44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4\_3.
23. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Малова Н. Е. и др. Роль пребиотиков и пробиотиков в функциональном питании детей // Лечащий Врач. 2005. № 2, с. 46–52.

# Удобно брать, удобно принимать

Теперь в саше с индивидуальной  
дозой для детей и взрослых

**НОВАЯ  
УПАКОВКА**



## Хилак форте способствует устранению дисбактериоза, диареи и вздутия\*

Способствует восстановлению до 500 видов собственных бактерий кишечника\*\*

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. \*\* Щербаков П.Л., РМЖ. 2003; 11 (3): 107-12. Хилак форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, 35, БЦ WallStreet. Тел.: +7 495 644 22 34. Факс: +7 495 644 22 35/36. info@teva.ru. www.teva.ru

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

# Качество жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования качества жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом с использованием одномоментного исследования (анкетирования). Доказано, что большинство подростков, несмотря на наличие отягощенного преморбидного фона, считают качество своей жизни высоким, а их жизненная активность и уровень психического здоровья снижены умеренно.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, подростки, качество жизни.

**Abstract.** The article represents the results of life quality in teenagers with obesity complicated with metabolic syndrome using instantaneous study (survey). Most of the teenagers are proved, in spite of aggravated pre-morbid background, to view their quality of life as high, and their vital activity and level of psychical health are decreased moderately.

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, teenagers, quality of life.

**О**жирение и тесно ассоциированный с ним метаболический синдром (МС) являются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Накоплен достаточно большой материал по раскрытию этиопатогенетической сущности данной патологии, однако к изучению всего комплекса механизмов формирования и прогрессирования клинических проявлений обращаются редко. Недостаточная эффективность внедряемых в практику лечебных мероприятий, отсутствие надежных мер профилактики, прогрессирующее течение симптомокомплекса требуют вложения существенных средств в борьбу с осложнениями, развивающимися у больных ожирением на фоне гормонально-метаболических нарушений.

Традиционно в медицинской практике принято обращать внимание на биомедицинские аспекты заболевания — клинические, метаболиче-

ские параметры, характеризующие состояние больного и отражающие результаты лечения. При этом хроническое заболевание, как правило, ограничивает социальную адаптацию человека за счет нарушения личностно-средового воздействия и изменения системы отношений личности. Современные требования оказания медико-социальной помощи диктуют необходимость изучения показателей качества жизни, позволяющих оценить психический и социальный статус больного. Важно отметить, что качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [1, 2].

Потребности и интересы людей индивидуальны, степень их удовлетворения могут оценить только они сами. Под качеством жизни следует понимать интегральную характеристику физического, психологического и социального функционирования человека, основанного на его субъективном восприятии. При оценке социальных и психических функций

детей и подростков особенно важно помнить, что они находятся в сложной социальной среде, включающей семью, сверстников, одноклассников и компанию по месту жительства, и для них окружение играет иную, чем у взрослых, роль. Это может иметь определенное отражение в характеристиках основных показателей качества жизни.

Целью настоящего исследования было изучение качества жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ качества жизни 38 подростков 14–16 лет (мальчиков — 24, девочек — 14) с ожирением и признаками МС согласно Международной федерации диабета (International Diabetes Federation IDF, 2007) [3], которые составили основную группу. В качестве контроля использовались показатели 20 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Всем больным основной группы проводилось комплексное исследование, которое включало

Таблица

| Показатели качества жизни ( $M \pm m$ ) |                  |                  |
|-----------------------------------------|------------------|------------------|
| Параметры по шкале SF-36                | Оценка в баллах  |                  |
|                                         | Основная группа  | Группа контроля  |
| General Health (GH)                     | 60,8 $\pm$ 4,28  | 75,4 $\pm$ 5,91  |
| Physical Functioning (PF)               | 83,2 $\pm$ 2,89  | 98,5 $\pm$ 1,10  |
| Role-Physical (RP)                      | 65,8 $\pm$ 8,16* | 86,3 $\pm$ 12,40 |
| Role-Emotional (RE)                     | 72,2 $\pm$ 7,71  | 81,6 $\pm$ 10,20 |
| Social Functioning (SF)                 | 49,6 $\pm$ 2,02* | 80,0 $\pm$ 7,60  |
| Bodily Pain (BP)                        | 77,2 $\pm$ 5,22* | 98,5 $\pm$ 1,06  |
| Vitality (VT)                           | 68,7 $\pm$ 4,17  | 69,3 $\pm$ 5,04  |
| Mental Health (MH)                      | 69,9 $\pm$ 4,04  | 71,4 $\pm$ 5,68  |
| Примечание. * $p < 0,05$ .              |                  |                  |

сбор анамнеза, антропометрию, измерение артериального давления (АД), клинические исследования крови, мочи, кала, биохимическое исследование сыворотки крови, исследование гормонального профиля, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Оценка качества жизни проводилась с помощью одномоментного исследования (анкетирования) по опроснику SF-36 (MOS 36-item Short-Form Health Survey). Опросник состоит из 11 разделов, результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, которые отражают психологический и физический компоненты здоровья. Количественно оценивались следующие показатели:

- 1) General Health (GH) — общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.
- 2) Physical Functioning (PF) — физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.).
- 3) Role-Physical (RP) — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).
- 4) Role-Emotional (RE) — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая уве-

личение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т. п.).

- 5) Social Functioning (SF) — социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).
- 6) Bodily Pain (BP) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.
- 7) Vitality (VT) — жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).
- 8) Mental Health (MH) — самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

После заполнения анкет пациентами результаты заносились в базу данных специальной компьютерной программы, которая по соответствующим формулам позволяла вычислить трансформированные значения шкал (пациент отвечает на конкретные вопросы, а оценка по шкалам выдается в баллах). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, чем выше значение показателя, тем лучше оценка по избранной шкале. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Статистически значимыми считались различия соответствующих критериев при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Установлено, что 24 (63,2%) подростков основной группы страдали ожирением длительно — в течение 5 лет и более, 10 (26,3%) — в течение 2–5 лет и только у 4 (10,5%) больных оно развилось за 1–2 года. Ожирение I степени регистрировалось у 3 (7,9%), II степени — у 10 (26,3%), III степень — у 14 (36,9%), IV степень — у 11 (28,9%) подростков. У 30 (78,9%) больных отмечалось повышение АД, при этом у трети из них (12–31,6%) диагностировалась артериальная гипертензия (АГ) I степени, у каждого пятого подростка (8–21,1%) — АГ II степени. У половины больных выявлялись различные варианты нарушения углеводного обмена — гипергликемия натощак (5–13,2%), нарушение толерантности к глюкозе (15–39,5%). Изменения липидного спектра сыворотки крови имелись у 29 (76,3%), а гиперурикемия — у 25 (65,8%) подростков.

Установлена высокая частота поражения органов пищеварения у больных основной группы. Признаки неалкогольной жировой болезни печени регистрировались у 27 (71,1%) детей, холестероз желчного пузыря — у 11 (28,9%), различные стадии желчнокаменной болезни (билиарный сладж, холелитиаз) — у 12 (31,6%). У 24 (63,2%) обследованных подростков зарегистрированы признаки стеатоза поджелудочной железы, а у 6 (15,8%) — хронический панкреатит, латентное течение. Структурные и функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит, дуоденогастральный и гастро-

эзофагеальный рефлюкс) выявлялись у 31 (81,6%) подростка.

Анализ качества жизни показал, что хотя в целом качество жизни детей обеих групп отличалось незначительно, в основной группе оно было ниже, чем в контроле (табл.).

Показатель общего состояния здоровья (GH) составил  $60,8 \pm 4,28$  и  $75,4 \pm 5,91$  балла соответственно, при этом снижение показателя по шкале GH менее 20 баллов, свидетельствующее о выраженном снижении качества жизни, ни в одной группе не зарегистрировано. У 16 (42,1%) респондентов основной группы его значения составили менее 50 баллов, а 8 (21,1%) респондентов, наоборот, оценивали состояние своего здоровья как очень высокое — данный показатель был выше 80 баллов.

Показатель физической активности (PF) в основной группе был ниже, чем в контроле, хотя и находился в пределах 50 баллов и выше. При этом у 30 (78,9%) респондентов основной группы показатель по шкале PF составил более 80 баллов, что указывает на то, что у этих больных состояние здоровья практически не ограничивает их физическую активность. Однако наличие проблем с физическим здоровьем (RP) в этой группе способствовало более выраженному ограничительному поведению в выполнении ежедневных обязанностей, учебе — исключительно у 14 (36,8%) больных основной группы показатель RP составил 20 баллов и ниже, что может свидетельствовать о значительном снижении способности к самообслуживанию. У 14 (36,8%) пациентов данной группы повседневная деятельность не ограничивалась физическим состоянием — показатель RP у них составил 100 баллов.

Оценка эмоционального состояния у большинства детей изучаемой группы была высокой: у 20 (52,6%) больных показатель по шкале RE, отражающей ролевое эмоциональное функционирование, составил 100 баллов.

При оценке шкалы SF, отражающей социальную активность, подростки основной группы характеризовали ее как умеренную — у всех респондентов значение показателя находилось в интервале 38–63 балла (средний балл  $49,6 \pm 2,02$ ), при этом данные значения были достоверно ниже показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Важным является тот факт, что хотя в целом среднее значение показателя

по шкале боли (BP) в изучаемой группе было достоверно ниже, чем в контроле, 16 (42,1%) респондентов указали на отсутствие болевых ощущений, которые бы мешали им общению с друзьями, родственниками, знакомыми: показатель по шкале BP у них составил 100 баллов. Снижение данного показателя менее 30 баллов имели только 4 (10,5%) подростка.

Показатель жизненной активности (VT) был снижен умеренно, его средний балл составил  $68,7 \pm 4,17$ , тогда как в контроле —  $69,3 \pm 5,04$ . При этом у 12 (31,8%) респондентов основной группы показатель составил более 80 баллов, что свидетельствует о том, что они чувствуют себя полными сил и энергии, а их жизнеспособность сохраняется на высоком уровне.

Психическое здоровье (MH) у подростков основной группы также было снижено умеренно (средний балл  $69,9 \pm 4,04$ , в контроле —  $71,4 \pm 5,68$ ), а значения данного показателя в пределах 80–100 баллов имели 18 (47,4%) из них.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь между показателями по шкале боли (BP) и самооценки психического здоровья (MH) ( $r = 0,39$ ). Показатель физического функционирования (PF) положительно коррелировал с показателем по шкале боли (BP) ( $r = 0,39$ ), что позволяет сделать вывод о том, что снижение физической активности у данных детей ассоциировано в первую очередь с наличием болевых ощущений (головная боль, боли в животе, суставах и пр.). При этом имела обратная связь показателя по шкале боли (BP) со степенью ожирения ( $r = -0,58$ ), что может свидетельствовать о том, что с увеличением массы тела качество жизни по критерию боли значительно снижается. Кроме того, наличие болевых ощущений негативно отражалось на уровне жизнеспособности (VT) и самооценке психического здоровья (MH), о чем свидетельствовали полученные взаимосвязи ( $r = 0,60$  и  $r = 0,50$  соответственно).

Показатель качества жизни по шкале ролевого физического функционирования (RP) был взаимосвязан с показателями ролевого эмоционального функционирования (RE) ( $r = 0,57$ ) и жизнеспособности (VT) ( $r = 0,46$ ). Показатель VT имел прямую зависимость от уровня эмоционального функционирования (RE) ( $r = 0,65$ ) и самооценки пси-

хического здоровья (MH) ( $r = 0,60$ ), что указывает на тесную взаимосвязь физического и психического здоровья.

## Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что большинство подростков с ожирением, осложненным МС, несмотря на наличие отягощенного преморбидного фона, считают качество своей жизни высоким, их жизненная активность и уровень психического здоровья при этом снижены умеренно. Полученные данные имеют важное прогностическое значение, поскольку отношение пациента к своей болезни непосредственно влияет на ее течение и приверженность к лечению. Очевидно, что имеется недооценка тяжести состояния собственного здоровья обследованными больными, которая может быть обусловлена отсутствием четкой клинической симптоматики развивающихся патологических состояний и их прогрессивным течением, а это, в свою очередь, не позволяет своевременно начать комплекс лечебно-профилактических мероприятий и значительно снижает качество его выполнения.

Установлено, что среди факторов, оказывающих наибольшее влияние на различные сферы жизнедеятельности пациентов с ожирением, осложненным МС, выделяются физические проблемы, ограничивающие выполнение ежедневных обязанностей, и связанное с этим снижение социальной активности.

В связи с тем, что качество жизни, как и само здоровье, определяется образом жизни, приоритетной задачей современного здравоохранения должно являться прививание в самосознание каждого индивида идеи здорового образа жизни. ■

## Литература

1. Белоусов Д. Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 28–38.
2. Коваленко С. Н., Романцов М. Г., Романенко А. Л. Качество жизни больных инфекционного стационара. СПб, 2010. 152 с.
3. Zimmet P., Alberti G. M., Kaufman F., Tajima N., Silin M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus // Diabetes Voice. 2007; 52 (4): 29–32.

# Ларвальные гельминтозы.

## Токсокароз в педиатрической практике

А. С. Боткина<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

М. И. Дубровская, доктор медицинских наук, профессор

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

**Резюме.** В статье представлены современные данные о ларвальных гельминтозах у детей, самым распространенным и трудно диагностируемым из которых является токсокароз, имеющий тяжелое хроническое течение с выраженным иммуносупрессивным эффектом и полиорганными поражениями. Обсуждается патогенез, терапия и профилактика заболевания.

**Ключевые слова:** дети, ларвальные гельминтозы, токсокароз, патогенез, терапия, профилактика.

**Abstract.** The article represents the modern data on larva migrans in children, toxocariasis being the most widespread and difficultly diagnosed among them, with severe clinical course, pronounced immunosuppressing effect and multiple affections of organs. Pathogenesis, therapy and prevention of the disease are discussed.

**Keywords:** children, larva migrans, pathogenesis, therapy, prevention.

*Все живое на земном шаре  
попало в цепкую «гельминтологическую паутину»,  
которая сплеталась миллионами лет.  
К. И. Скрябин*

**Р**аспространенность гельминтозов среди жителей различных континентов Земли огромна: на каждого жителя Африки приходится более двух видов гельминтов, в Азии и Латинской Америке более одного вида, в Европе поражен каждый третий житель. В России практически каждый человек в течение жизни переносит паразитарное заболевание, причем чаще страдают дети [1]. По величине ущерба, наносимого здоровью людей, гельминтозы занимают 4-е место после диареи, туберкулеза и ишемической болезни сердца. Ежегодно в мире от гельминтозов погибают 135 тыс. человек, причем число это неуклонно растет [2].

Гельминты оказывают выраженное негативное влияние на здоровье человека, способствуют более частому возникновению инфекционной и соматической патологии, провоцируют или поддерживают течение аллергической патологии, оказывают негативное влияние на формирование специфического поствакциналь-

ного иммунитета. Паразитарные заболевания продолжают не только стойко сохранять свою распространенность, но и увеличиваются абсолютно во всех странах мира, особенно развивающихся, расположенных в зоне тропиков и субтропиков. Подобные тенденции наблюдаются также и в России, где в последние годы зарегистрировано повышение заболеваемости гельминтозами: за 5 лет токсокароз вырос на 64% в год, эхинококкоз — в 3 раза. С 2004 г. Постановлением Правительства РФ № 715 гельминтозы включены в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Среди известных причин роста заболеваемости гельминтозами можно выделить:

- санитарно-гигиенические — высокий уровень контаминации окружающей среды яйцами гельминтов в результате сброса необезвреженных сточных вод и стоков животноводческих комплексов; недостаточные гигиенические навыки населения, привычка удобрять почву экскрементами;
- миграционными — усилением миграции населения и завозом паразитарных болезней из эндемических стран, вторжением городского населения в сельскую местность (рабо-

та на садовых участках, дачах, личных фермах), рост числа бродячих животных;

- информационными — малая информированность населения, а порой и врачей о гельминтозах и путях их заражения, профилактика гельминтозов ограничена лишь лечением вновь выявленных случаев заболевания;
- этническими — особенности питания населения, а именно употребление сырой или слабообработанной продукции;
- экономическими — обеднение населения, удорожание лекарственных препаратов;
- экологическими — снижение общей иммунной реактивности.

В настоящее время известно около 270 видов гельминтов, паразитирующих в организме человека, из которых 30 широко распространены на территории России. Гельминты, паразитирующие у человека, относятся к типу плоских червей, среди которых различают два класса: *Cestoidea* — ленточные черви и *Trematoda* — сосальщики, и типу круглых червей (класс *Nematoda* — собственно круглые черви). В зависимости от места паразитирования в организме человека, гельмин-

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



Рис. 1. Клинические маски гельминтозов

ты подразделяются на просветные, к которым относится большинство патогенных для человека гельминтов, и тканевые. В тканях в свою очередь могут обитать как взрослые особи, так и личинки.

Гельминтозы, при которых основным патогеном являются личинки, мигрирующие или покоящиеся, называют личиночными или ларвальными [3]. Особенностью ларвальных гельминтозов является то, что человек в данной ситуации является промежуточным или случайным хозяином, а жизненный цикл паразита не завершается, личинка не превращается в половозрелую особь и не может дать потомство [4]. Следовательно, такой вид паразитирования является биологическим тупиком. К числу таких гельминтозов относят многие филяриозы, трихинеллез, гнатостомоз, капилляриоз, спарганоз, эхинококкозы, токсокароз и др.

В отсутствие этиологического диагноза, который поставить удается не всегда, этот вид гельминтозов обозначают обобщенным термином *Larva migrans*, под которым понимают симптомокомплекс, обусловленный паразитированием личинок гельминтов, для которых человек не является естественным хозяином [5–7]. В зависимости от пути проникновения и места паразитирования условно выделяют перкутанные, или кожные, и висцеральные формы. Возбудителями кожной формы являются шистосомы,

анкилостомы, некоторые виды филярий. При этом личинки гельминтов проникают в неповрежденную кожу при контакте с водой или почвой, паразитируют в эпидермисе, дерме или гиподерме, а после самопроизвольной гибели личинки, через 1–6 месяцев, наступает полное выздоровление [8]. Это условно доброкачественные гельминтозы. Висцеральная форма, возбудителями которой являются эхинококки, токсокары, цистицерки и др., возникает при проглатывании человеком яиц гельминтов с водой, продуктами питания, частичками почвы и протекает зачастую тяжело, длительно, порой годами и, как правило, не заканчивается спонтанным выздоровлением. Прогноз у данной группы гельминтозов серьезный, вплоть до летального исхода [9].

Наиболее тяжело протекают ларвальные (личиные) гельминтозы вследствие множественного поражения печени, легких, сердца, почек, головного мозга, органа зрения и др. (токсокароз, однокамерный эхинококкоз, цистицеркоз) или агрессивного роста и метастазов зародышей или яиц паразита (многокамерный эхинококкоз, парагонимоз). Кроме этого, обладая значительной антигенной чужеродностью, мигрирующие личинки вызывают тяжелую общую и местную аллергическую реакцию, вплоть до формирования в тканях эозинофильных гранул, оказывают механическое и токсическое повреждение [10].

Для гельминтозов характерен широкий диапазон клинических симптомов: от слабовыраженных до генерализованных реакций с множественными поражениями. Именно такая неспецифичность, малоинформативность стандартных методик гельминтологического исследования на яйца глистов, в совокупности с традиционным отсутствием настороженности у городских практических врачей, побудили нас еще раз обратить внимание на эту проблему. Часто правильный диагноз скрывается за самыми разнообразными масками и распознается поздно (рис. 1).

Токсокароз является самым распространенным из ларвальных гельминтозов у детей, пораженность токсокарозом в странах умеренного пояса составляет от 2% до 37%, достигая 92,8% в тропических странах [11–14]. Токсокароз — это зоогельминтоз, имеющий тяжелое хроническое течение с выраженным иммуносупрессирующим эффектом и полиорганными поражениями. Возбудителем токсокароза является нематода из рода *Toksokara*. Наиболее известны *Toksokara catis*, паразитирующая в организме кошек, и *Toksokara canis*, паразитирующая в организме собак, волков, лисиц, песцов и других представителей семейства псовых [15, 16]. Самка *Toksokara canis* имеет длину 9–18 см, самец — 5–10 см. Взрослые паразиты локализуются в желудке и тонкой кишке окончательных хозяев. Средняя продолжительность жизни половозрелых особей составляет 4–6 мес, и каждая самка *Toksokara canis* откладывает более 200 тыс. яиц в сутки. Яйца выделяются незрелыми и через 5–8 дней инкубации в почве становятся инвазионными, сохраняя жизнеспособность и инвазивность до 10 лет. Кроме этого, широкому распространению токсокароза среди животных способствует совершенный механизм передачи возбудителя, при котором сочетаются прямой (заражение яйцами из окружающей среды), внутриутробный (заражение плода личинками через плаценту), трансмаммарный (передача личинок с молоком) пути передачи и заражение через резервуарных (паратенических) хозяев.

Основной источник опасности для человека — это домашние и бродячие собаки разного возраста. В настоящее время в Москве численность собак превышает 1 млн особей, которые ежедневно оставляют на ее тер-

ритории около 270 тонн экскрементов, содержащих более 40 тысяч яиц токсокар в каждом грамме! Поэтому каждая вторая проба почвы детских площадок, скверов, парков и территорий вокруг жилых домов содержит яйца этих паразитов [17–20]. У детей заражению может способствовать геофагия, именно поэтому токсокарозом чаще болеют дети дошкольного возраста. Прямой контакт с собакой также может привести к заражению через шерсть, загрязненную почвой, содержащей зрелые яйца токсокар. Ребенок может заражаться круглогодично через загрязненные яйцами почву, продукты питания, воду, руки. Установлена роль тараканов в распространении токсокароза: они поедают значительное количество яиц токсокар и до 25% их выделяют в жизнеспособном состоянии в окружающую среду [21]. Группу риска составляют люди, по роду деятельности контактирующие с животными и почвой.

Человек служит паратеническим (резервуарным) хозяином, являясь для паразита биологическим тупиком, так как токсокары паразитируют у него только в личиночной стадии, не выделяясь в окружающую среду. После проглатывания человеком зрелых яиц, в проксимальном отделе тонкого кишечника из них выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровоток, затем заносятся в печень и правую половину сердца. Попав в легочную артерию, личинки продолжают миграцию и переходят из капилляров в легочную вену, достигают левой половины сердца и затем разносятся кровью по разным органам и тканям. Мигрируя, они достигают места, где диаметр сосуда меньше размера самой личинки, и покидают кровяное русло. Личинки токсокар могут оседать абсолютно во всех органах и тканях, сохраняя жизнеспособность в течение длительного времени, периодически активизируясь и возобновляя миграцию. С течением времени часть личинок инкапсулируется и постепенно разрушается внутри капсулы.

Токсокароз имеет длительное, рецидивирующее течение [22]. Клинические проявления определяются интенсивностью инвазии, распределением личинок в органах и тканях, частотой реинвазии и особенностями иммунного ответа человека [23, 24]. В зависимости от преимущественной локализации личинок выделяют висцеральную и глазную формы токсокароза.



Рис. 2. Встречаемость отдельных симптомов висцерального токсокароза

Висцеральный токсокароз встречается чаще как у детей, так и у взрослых и возникает в результате заражения большим числом личинок [25]. Клинические проявления острого токсокароза разнообразны (рис. 2).

Для больных токсокарозом наиболее характерна субфебрильная, реже — фебрильная лихорадка с пиком во второй половине дня, сопровождающаяся недомоганием и ознобом. Как правило, одновременно с лихорадкой выявляется синдром поражения легких, варьирующий в широких пределах: от катаральных явлений до тяжелых астмоидных состояний. Могут наблюдаться рецидивирующие бронхиты, бронхопневмонии вплоть до летального исхода. При рентгенологическом исследовании в этот период выявляются множественные или единичные эозинофильные инфильтраты, так называемый синдром Леффлера. Наряду с синдромом поражения легких часто отмечается увеличение размеров печени, а иногда и селезенки, сопровождающееся болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. Практически у всех больных выявляется лимфаденопатия. В отдельных случаях токсокароз сопровождается развитием аллергического миокардита, панкреатита, поражением почек [26]. Поражение кожи при токсокарозе встречается реже и отличается полиморфностью высыпаний: от эритем до пятнисто-папулезных

и уртикарных элементов. Все чаще стали выявлять и поражение центральной нервной системы, которое может протекать в виде эписиндрома, гиперактивности, аффективной неустойчивости, трудностей в учебе. В тяжелых случаях регистрируется менингоэнцефалит, парезы, параличи, нарушения психики. Увязать такие явления непосредственно с токсокарозом весьма проблематично, однако в одном из сероэпидемиологических исследований, проведенном в 1984 г., показана связь затруднений при чтении, невозможности сосредоточиться и низкого уровня интеллекта с заболеванием дошкольников токсокарозом.

Развитие глазного токсокароза связано с заражением человека небольшим количеством личинок (рис. 3) [27]. При низкой интенсивности инвазии, антигенное



Рис. 3. Глазной токсокароз: периорбитальный отек

**Диагностическая ценность клинических признаков  
висцерального токсокароза в баллах (по L. T. Glickman, 1978)**

Таблица

| Признак                                      | Балл |
|----------------------------------------------|------|
| Эозинофилия периферической крови             | 5    |
| Лейкоцитоз                                   | 4    |
| Повышение СОЭ                                | 4    |
| Гипергаммаглобулинемия                       | 3    |
| Гипоальбуминемия                             | 3    |
| Анемия                                       | 2    |
| Увеличение размеров печени                   | 4    |
| Рецидивирующая лихорадка                     | 3,5  |
| Легочный синдром                             | 3,5  |
| Рентгенологические признаки поражения легких | 2    |
| Желудочно-кишечные расстройства              | 2    |
| Неврологические расстройства                 | 1,5  |
| Кожные поражения                             | 1    |
| Лимфаденопатия                               | 1    |

воздействие паразита на организм недостаточно, чтобы вызвать сенсибилизацию с развитием выраженных аллергических реакций, гранулематозного процесса и эозинофилии. Поэтому личинки, не попадая в «ловушку» иммунной и воспалительной реакций, свободно мигрируют по органам и тканям и попадают в глаза. Глазной токсокароз больше характерен для детей и подростков и редко сочетается с висцеральными поражениями. Токсокарозом всегда поражается один глаз в виде солитарных гранул или хронических эндофтальмитов с экссудацией. Считается, что до 10% хронического увеита связано с токсокарозом глаза. Наблюдается также поражение личинками параорбитальной клетчатки, что проявляется периодическими отеками, иногда с развитием экзофтальма (рис. 3). Поражение зрительного нерва может привести к односторонней слепоте. Основными клиническими проявлениями глазного токсокароза являются косоглазие, лейкокория и одностороннее снижение зрения [28].

Золотым стандартом диагностики любого гельминтоза является паразитологический метод. Однако прижизненный паразитологический диагноз токсокароза практически невозможен, поскольку обнаружить мигрирующие личинки трудно, а идентифицировать их по гистологическим срезам весьма непросто [29].

Клиническо-анамнестическая диагностика токсокароза также затруднительна ввиду полиморфизма и неопределенности клинических проявлений. В повседневной клинической практике своевременная постановка диагноза и назначение специфической терапии — скорее исключение, чем правило. Для облегчения задачи

в 1978 г. был предложен диагностический алгоритм (табл.).

При сочетании симптомов и признаков на сумму более 12 баллов целесообразно назначение иммунологической диагностики. В диагностике глазного токсокароза может помочь офтальмологическое обследование с обнаружением личинки в области диска зрительного нерва или в макулярной части.

Диагностика токсокароза на сегодняшний день основывается на лабораторных методах исследования [30]. Одним из постоянных проявлений висцеральной формы токсокароза является лейкоцитоз и стойкая длительная эозинофилия до 30–90%. Наблюдается также умеренная анемия, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, высокий уровень IgE. При поражении печени отмечаются нарушения ее функции.

Наиболее информативными в диагностике токсокароза являются иммунологические методы, а именно определение титра специфических IgG-антител к *Toxosokara canis* методом иммуноферментного анализа (ИФА), обладающим высокой чувствительностью и достаточной специфичностью при висцеральной локализации гельминта — 93,7% и 89,3% соответственно [31]. Установлена корреляция между клиническими проявлениями, тяжестью процесса и титрами антител. Титр специфических антител 1:800 и выше с большой степенью вероятности свидетельствует о заболевании, а титры 1:200–1:400 — о носительстве токсокар при висцеральном токсокарозе и патологическом процессе при токсокарозе глаза. За лицами с низкими титрами противотоксокарозных антител устанавливается диспансерное наблюдение и при появлении клини-

ческих признаков болезни рекомендуется проведение специфической терапии. Однако необходимо помнить, что не всегда имеется прямая корреляция между титром антител и тяжестью заболевания, так как токсокароз протекает циклически с рецидивами и ремиссиями, в связи с чем возможны значительные колебания клинических, гематологических и иммунологических показателей у одного и того же больного. Кроме того, возможны и ложные результаты исследования: ложноположительные могут наблюдаться у больных эхинококкозами, описторхозом (в острой фазе заболевания), миграционной фазой аскаридоза; ложноотрицательные — при токсокарозе глаз, первичном иммунодефиците, длительно текущем гельминтозе.

До настоящего времени нет единой схемы специфической терапии токсокароза, базирующейся на научных данных. Обычно применяют противонематодозные препараты, действующие на личиночную стадию гельминтов — альбендазол и мебендазол; ивермектин и диэтилкарбамазин [32]. Все препараты активны в отношении мигрирующих личинок и недостаточно активны в отношении тканевых форм, находящихся в гранулах. Самым часто используемым является мебендазол, назначаемый в дозе 200–300 мг/сут в 2–3 приема, внутрь, в течение 10–14 дней. Повторный курс проводят через 2 недели. Диэтилкарбамазин назначают в дозе 3–4 мг/кг/сут в 2 приема, внутрь, в течение 21 дня. Однако наиболее широким спектром действия обладает альбендазол, эффективный в отношении большинства кишечных нематодозов и ларвальных цестодозов. Механизм действия альбендазола связан с избирательным подавлением полимеризации бета-тубулина, что ведет к деструкции цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов. Назначается альбендазол в дозе 10 мг/кг/сут в два приема, внутрь, после еды в течение 10–14 дней. Необходимость повторного курса устанавливается после клинико-лабораторного обследования больного. Побочные явления, возникающие при применении вышеуказанных препаратов, могут быть связаны не только с токсическим действием антигельминтных препаратов, но и с реакцией организма на массовую гибель личинок токсокар. Поэтому в процессе лечения целесообразно назначать антигистаминные препараты, а в ряде случаев и кортикостероиды.

При глазном токсокарозе гранулемы удаляют микрохирургическими

методами, для разрушения личинок в средах глаза применяют лазерокоагуляцию [33]. При бессимптомном течении с низкими титрами специфических антител лечение не проводится, а за больными устанавливается динамическое наблюдение.

Критериями эффективности лечения считают постепенное снижение и ликвидацию клинических проявлений токсокароза, уменьшение уровня эозинофилов и специфических антител. Вместе с тем исследования показывают, что в результате лечения процесс снижения уровня специфических антител идет медленно и не охватывает всех пациентов. Клинический эффект от лечения опережает гематологический и иммунологический. При рецидивах симптоматики, сохранении стойкой эозинофилии или повышении титра специфических антител проводят повторные курсы, иногда до 4–5.

Диспансерное наблюдение за переболевшими проводит врач-инфекционист или педиатр на протяжении не менее 6 месяцев. Больные подлежат осмотру 1 раз в 2 месяца и снимаются с учета после 2-кратного отрицательного результата на антитела методом ИФА с интервалом в 3–4 месяца. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Основную роль в контроле заболеваемости токсокарозом играет традиционная профилактика, которая включает в себя соблюдение правил личной гигиены, обязательное обучение детей санитарным навыкам, своевременную дегельминтизацию собак, оборудование мест выгула собак, повышение культурного уровня владельцев собак [34]. ■

## Литература

- Онищенко Г. Г. Мед. паразитология и параз. болезни. 2000. № 1. С. 3–7.
- Горохов В. В., Скира В. Н., Кленова И. Ф. и др. Современная эпизоотологическая ситуация по основным гельминтозам в РФ (2005 г.) / Материалы докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». М., 2007. Вып. 8. С. 78–79.
- Никитин Ю. Т. Тканевые гельминтозы. Тр. науч.-практ. конф. Витебск, 2000. С. 57–59.
- Гузеева М. В., Иванова Т. М., Тимошенко Н. И. Ларвальные гельминтозы в Москве / Материалы докл. Всерос. конф. «Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период», Тюмень, 17–18 сент. 2008 г. Тюмень, 2008. С. 59–60.
- Лысенко А. Я., Владимирова М. Г., Кондрашин А. В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Женева: ВОЗ, 2002. 734 с.
- Лысенко А. Я. Общие и особенные черты ларвальных гельминтозов человека. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1998. № 2. С. 27–31.
- Beaver P. C. Larva migrans // Exep. Parasitologu. 1956. V. 5. P. 587–621.
- Гузеева М. В. Роль и место редких гельминтозов в паразитарной патологии в России. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. 26 с.
- Barra L. A., dos Santos W. F., Chieffi P. P. Visceral larva migrans: a mixed from of presentation in an adult. The clinical and laboratory aspects // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 1996. V. 29 (4). P. 373–6.
- Hartleb M., Januszowski K. Sever hepatic involvement in visceral larva migrans // Eur. J. Gastroenter. Hepatol. 2001. V. 13 (10). P. 1245–1259.
- Magnaval J. F., Glickman L. T., Dorchie Ph. La toxocarose, une zoonose helminthique majeure // Rev. Med. Vet. 1994. 145. P. 611–627.
- Magnaval J. F., Michault A., Calon N., Charlet J. P. Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994. 88. P. 531–533.
- Старостина О. Ю. Описторхоз и токсокароз в Омской области. Природно-очаговые инфекции в России современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. Тез. докл. науч. конф. Омск, 1998. С. 180–181.
- Мерзлова Н. Б., Лагвилава Э. А., Горбань Л. Я. Особенности течения токсокароза у детей Пермского региона. Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии. Материалы 1-й меж. юбил. конф. Томск, 2001. С. 105–106.
- Jia Chen, Dong-Hui Zhou, Alasdair J. Nisbet, Min-Jun Xu, Si-Yang Huang, Ming-Wei Li, Chun-Ren Wang, Xing-Quan Zhu. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of Toxocara spp. // Journal Infection, Genetics and Evolution. 2012. № 12. P. 1344–1348.
- Leonid M Irengel, Renata Fogt-Wyrwas, Catherine Dumont, Jean-Pierre Doucet, Bernard Mignon, Bertrand Losson, Jean-Luc Gala. Duplex quantitative real-time PCR assay for the detection and discrimination of the eggs of Toxocara canis and Toxocara cati (Nematoda, Ascaridoidea) in soil and fecal samples // Parasites & Vectors. 2012. № 5. P. 288. ISSN 1756–3305.
- Верета Л. Е., Мамыкова О. И. Обсемененность почвы яйцами токсокар в детских дошкольных учреждениях г. Москвы и ее источники // Медицинская паразитология. 1984. № 3. С. 19–22.
- Субботин А. М. Гельминтозы собак Беларуси и меры борьбы с ними: Автореф. дис.... канд. ветерин. наук. Минск, 2002.
- Ястреб В. Б., Белоусов М. Н. Паразитарное загрязнение мегаполиса Москвы. М., 1994. С. 53–54.
- Гламаздин И. Г., Петрушина С. В., Хисамов И. Р. Токсокароз собак, диагностика и методы эпизоотического надзора // Ветеринарный врач. 2007. № 3. С. 28–31.
- Бекиш О. Я. Л., Бекиш Л. Э. Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты // Медицинские новости. 2003. № 3. С. 6–10.
- Алексеева М. И. Токсокароз: клиника, диагностика, лечение // Медицинская паразитология. 1984. № 6. С. 66–72.
- Поляков В. Е., Лысенко А. Я., Авдюхина Т. И., Константинова Г. Н. Токсокароз у детей и подростков // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 6. С. 43–46.
- Горохов В. В., Успенский А. В., Пешков Р. А., Горохова Е. В. Токсокароз в современных условиях // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2011. № 2. С. 3–6.
- Замазий Т. Н., Здор О. А. Особенности эпидемиологии и клинического течения токсокароза в современных условиях // Международный медицинский журнал. 2005. № 1. С. 133–135.
- Thomas K., Nidxdoff N., Manger B. et al. Hypereosinophilia with myocardial involvement due to toxocariasis. Diagnosis of regional myocardia perfusion abnormalities by pulsed tissue Doppler echocardiography // Med. Klin. 2000. V. 95 (3). P. 163–167.
- Ратникова Л. И., Козочкина К. К., Лаврентьева Н. Н. Клинические и лабораторные проявления токсокароза // Российский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 29–30.
- Balmer A., Munier F. Leukokoria in child-emergency and challenge // Klin. Monatsbl. Augenheikd. 1999. May. V. 214 (5). P. 332–335.
- Шушканова Л. В. Токсокароз на юге России; эпизоотологическая, санитарнопаразитологическая и сероэпидемиологическая характеристика. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2010. 26 с.
- Лысенко А. Я., Красильников А. А. Лабораторные методы диагностики паразитарных болезней. М., 1999. 58 с.
- Нечаева А. С., Старкова Т. В., Черникова Е. А. Оптимизация метода учета результатов ИФА при токсокарозе // Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2013. № 2. С. 39–41.
- Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. М.: Литтера, 2005. 288 с.
- Barisani-Asenbauer T., Maca S. M., Hauff W. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole // Ocul. Pharmacol. Ther. 2001. V. 17 (3). P. 278–94.
- Малышева Н. С., Самофалова Н. А., Григорьев Д. Г., Вагин Н. А., Елизаров А. С., Гладких К. А., Шуйкина Э. Е. Проблема токсокароза в современных условиях и совершенствование подходов к его профилактике // Ученые записки: электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. № 1 (25).

# Анизакидоз.

## Клинический случай из практики

Д. Ш. Мачарадзе\*, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Максимова\*, кандидат медицинских наук

Д. Ф. Байгильдина\*

Т. Н. Захарова\*\*, кандидат медицинских наук

В. С. Малышев\*\*\*, доктор биологических наук

\* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

\*\* «Медионика», Москва

\*\*\* «Фидес-Лаб», Москва

**Резюме.** Анизакидоз — заболевание, вызванное любым членом семейства *Anisakidae*. Нематоды инфицируют человека чаще всего там, где потребляют сырую, маринованную или плохо приготовленную рыбу или морепродукты. В статье приводится описание клинического случая анизакидоза у девочки 11 лет.

**Ключевые слова:** анизакис симплекс, кросс-реактивные аллергены, аллергия на рыбу, пищевая аллергия.

**Abstract.** Anisakiasis is a disease caused by any member of the *Anisakidae* family. Nematodes infect humans most often in eating raw, pickled or undercooked fish or seafood. The article describes the clinical case of anisakiasis in a 11-year-old girl.

**Keywords:** anisakis simplex, cross-reactivity, fish allergy, food allergy.

О таком заболевании, как анизакидоз, впервые стало известно в 60-е годы прошлого века после описания в Нидерландах желудочно-кишечной инфекции у больных, употреблявших сырую рыбу и маринованные рыбные продукты. В настоящее время анизакидоз — довольно распространенное заболевание, особенно в прибрежных регионах и у лиц, традиционно использующих такие блюда [1–3].

Анизакиз (*Anisakis simplex*) — паразит рыб, нематод семейства *Anisakidae*. *Anisakis simplex* (*A. simplex*) и *Pseudoterranova decipiens* являются основными возбудителями, обнаруживаемыми при инфицировании человека [1–5]. Возбудитель анизакидоза — личиночная стадия *A. simplex* (селедочный червь), род *Pseudoterranova* — *Pseudoterranova decipiens*, род *Phocanema* (тресковый червь), род *Contracaecum*, род *Hysterothylacium* и другие объединены общим названием «анизакиды». Термин «анизакидоз» используют для обозначения заболевания, вызванного любым членом семейства *Anisakidae*, тогда как термин «анизакиаз» — представителями рода *Anisakis* и *Pseudoterranova* [1].

### Жизненный цикл *A. simplex*

Жизненный цикл нематоды включает несколько разных хозяев. При этом морские млекопитающие — китообразные (дельфины, морские свиньи и киты) — основные хозяева для *A. simplex*, тогда как ластоногие (тюлени, моржи, морские львы) являются источником обитания *P. decipiens* [1–3]. Взрослые черви откладывают яйца в слизистую оболочку желудка хозяина, которые затем через кал попадают в морскую воду. Впоследствии личинки поглощаются мелкими ракообразными (первый промежуточный хозяин), паразиты созревают, их поедают морские рыбы или кальмары (второй промежуточный хозяин), у которых личинки мигрируют во внутренние органы и брюшную полость (степень миграции в мышечную ткань рыб зависит от условий окружающей среды и/или видов паразитов и самих рыб). Личинки передаются от рыбы до рыбы по пищевой цепи, и, как результат, хищные рыбы могут накапливать их в большом количестве. В конечном счете, заглатывание инфицированной рыбы или кальмаров морскими млекопитающими (окончательный хозяин) приводит к развитию четвертой стадии личинки, а затем взрослых паразитов. Потребление человеком сырых или недоваренных рыб является основным путем

попадания в слизисто-мышечную оболочку его желудка и кишечника личинок *A. simplex*, которые затем могут мигрировать в сальник, печень, поджелудочную железу или желчный пузырь. На дальнейшее развитие паразита влияют протеолитические ферменты слизистой оболочки желудка или кишечника. Кроме того, сами личинки секретируют или экскретируют белки, трипсин-подобные сериновые протеазы и другие вещества.

### Эпидемиология

Инфицирование человека данными нематодами происходит через огромное разнообразие рыб чаще всего там, где потребляют сырую, маринованную или плохо приготовленную рыбу или морепродукты [1–3]. Из ~20 000 зарегистрированных случаев по всему миру более 90% обнаружено в Японии, в основном среди взрослых мужчин, проживающих в прибрежных районах [2]. В последнее время увеличилось число сообщений из других географических регионов, включая ЕС [1–3]. Рост заболеваемости связывают с глобальным изменением стиля питания, а также с улучшением эндоскопических методов диагностики [3–5]. Анизакид-инфицированные рыбы существуют во всех океанах и морях. Так, до 98% скумбрии и 94% трески на оптовых рынках Японии было

<sup>1</sup> Контактная информация:  
dalim\_a@mail.ru

заражено паразитом [1]. *Pseudoterranovosis* редко встречается в Японии и ЕС, однако в США и Канаде — чаще (в основном в треске, палтусе, лососе) [1]. В Японии суши и сашими представляют потенциально высокий риск заражения, хотя повара являются экспертами в идентификации паразита [1]. Риск заражения возрастает по мере использования менее дорогой морской рыбы (треска, скумбрия), а также кальмара. Паразиты были обнаружены также в лососе, соленой и копченой сельди, маринованном анчоусе, сырых сардинах и других продуктах, приготовленных в виде севиچه, в разных странах [1–5]. Личинки *A. simplex* могут выжить и сохранить аллергенные свойства даже при длительном хранении в замороженном виде ( $-20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 11 месяцев), однако они с трудом выживают при  $t$  ниже  $-50^\circ\text{C}$  и  $-60^\circ\text{C}$  — более чем 11 сек и 1 сек соответственно [6].

Еще одну группу риска представляют работники рыбной промышленности, которые могут инфицироваться нематодами при обработке загрязненных морских продуктов [1]. Случайное воздействие аллергенов рыб или моллюсков (в том числе скрытых) во время обработки представляет определенную опасность для здоровья сенсibilизированных лиц. Как показало исследование, недавно проведенное в Испании, *A. simplex* был наиболее частым скрытым аллергеном, провоцирующим серьезную аллергическую реакцию у больных [7].

Интересный факт: распространенность сенсibilизации к *A. simplex* среди населения различных регионов Италии характеризовалась резко выраженным колебанием: от 0,4% до 22% — с преобладанием у жителей прибрежных районов и крупных городов [8]. В Испании таковых было около 10% [9].

## Диагностика

Ограниченная распространенность аллергии на анизакиз среди населения в целом подтверждает тот факт, что потребление маринованной и сырой рыбы — основная причина обнаружения сенсibilизации у обследованных лиц [1–5]. Однако остается важный вопрос, является ли высокий титр sIgE к *A. simplex* у лиц, не имеющих клинические симптомы, результатом перекрестной реактивности между аллергенами анизакиды и беспозвоночных (креветки, паразиты, тараканы, клещи). Действительно, у большинства больных с аллергией на анизакиз (по некоторым данным 64,7–86%) одновременно обнаруживают в крови sIgE

к клещам и плесневым грибам [9–11]. Кроме того, общая антигенная структура между этими таксономически далекими источниками (вероятно, это — паналлергены парамииозин и тропомииозин) может стать также причиной ложноположительных результатов кожных проб и лабораторных исследований [3]. Не исключается и влияние ряда технических факторов на кросс-реактивность (используют ли нативный экстракт или метод иммуноблоттинга; имеет значение, когда определяют уровень sIgE на *A. simplex*, например, через 1 год после приема зараженной рыбы при асимптомном течении заболевания и т. п.) [1–3].

По данным норвежских исследователей, около 16–22% донорской крови содержало детектируемый уровень sIgE на анизакиз [12]. Хотя у некоторых больных с острой и хронической крапивницей обнаруживают sIgE к *A. simplex*, такую аллергию часто гипердиагностируют, особенно при хронической крапивнице [13]. Сенсibilизацию к анизакидам (по данным кожных проб и определения sIgE в сыворотке крови) иногда обнаруживают у лиц, которые никогда не ели сырую рыбу или анчоус, что подтверждает существование термостабильных молекул аллергенов, в том числе кросс-реактивных [1–5].

В каждой из вышеуказанных ситуаций врач рассматривает прежде всего «золотое правило» аллергологии: выявление только сенсibilизации еще не подтверждает причину заболевания — более того, часто сенсibilизация вовсе не связана с клинически проявляющейся аллергией [14].

Исследователи рассматривают следующие возможные причины сенсibilизации к анизакидам: 1) наличие самой инфекции после заражения; 2) контакт с термостойкими аллергенами при приготовлении или консервировании рыбных продуктов; 3) частый контакт с паразитом (особенно у работников рыбной промышленности); 4) паналлергены (например, тропомииозин) могут быть ответственны за перекрестную реактивность с другими нематодами или членистоногими; 5) кросс-реактивность из-за гликанов гликопротеидов других нематод (это может привести также к ложноположительным результатам аллергологического обследования) [1–6, 9]. У некоторых здоровых людей выявляют высокие уровни sIgG1-антител из-за кросс-реактивности с биотинилированными ферментами, широко распространенными у гельминтов, животных, бактерий и растений [15].

Разработаны лабораторные тест-системы по определению уровней анти-

тел IgM, IgA, IgE и IgG для диагностики в течение первого и последующих месяцев инфицирования человека. Хотя клинические симптомы анизакидоза появляются в основном в течение нескольких часов после заражения (максимально — в течение нескольких дней), гуморальный ответ достигает своего пика через 4–6 недель, когда в сыворотке человека обнаруживаются sIgE [1–3]. По данным М. Caballero и др., уровень sIgE к *A. simplex* класса 1 и 2 (ImmunoCap) с высокой вероятностью коррелирует с бессимптомной сенсibilизацией (66,7%), тогда как класса  $\geq 4$  — с высокой вероятностью указывает на аллергию на анизакиз (95,2%) [9].

На сегодня рекомбинантный rAni s 1, экспрессируемый на *Escherichia coli*, считается единственным аллергеном в диагностике анизакидоза, обладающим 100% чувствительностью и специфичностью в *in vivo* и *in vitro* тестах [1–4]. В то же время уровень sIgE к rAni s 1 в 90% случаев был отрицательным у больных с низким уровнем sIgE на *Anisakis* ( $\leq 0,6$  кЕ/л) [3].

Определение отдельных молекул аллергенов имеет большое значение в разграничении и диагностике заболевания. Идентифицировано 9 аллергенов *A. simplex*, из которых Ani s 1 и Ani s 7 признаны лучшими маркерами и «золотым стандартом» для диагностики анизакидоза [2–4]. Специфичность обоих аллергенов очень высока (100%), а чувствительность составляет 61,1% и 93,9% для Ani s 1 и Ani s 7 соответственно [1]. У 86% пациентов с аллергией на анизакиды были обнаружены sIgE к Ani s 1 [1, 15]. С другой стороны, этот параметр имеет ограниченную диагностическую ценность у больных с гастроинтестинальным анизакидозом, однако в острых случаях крапивницы он проявляет 100% чувствительность [1]. Белки мышечной ткани Ani s 2 (парамииозин) и Ani s 3 (тропомииозин) также являются основными аллергенами *A. simplex*, которых характеризует широкая перекрестная реактивность с другими тропомииозинами нематод и беспозвоночных. Как известно, тропомииозин способен выдержать тепловую обработку всеми кулинарными методами приготовления пищи. Лица с sIgE к Ani s 3 распознают тропомииозин креветок, клещей домашней пыли, тараканов и улиток.

Еще один метод — тест трансформации базофилов с экстрактом *A. simplex* — продемонстрировал 100% специфичность [6].

Интересный факт: у некоторых обследованных больных результаты при-

тестов оставались положительными в течение более чем 10 лет [1].

В асцитической жидкости, полученной путем пункции, иногда находят преобладание эозинофилов [1]. Хотя эозинофилия периферической крови характерна для гельминтозов, при анизакидозе она встречается лишь в 30% случаев заболевания [1–3, 9]. Эозинофилия в сочетании с лейкоцитозом чаще присуща желудочной форме анизакидоза, чем кишечной (особенно если паразит остается в желудке) [9].

Современный подход к диагностике аллергии на *A. simplex* включает следующие основные критерии: анамнестически — наличие у пациента аллергических или других неблагоприятных реакций после употребления рыбных продуктов или контакта с морепродуктами; отрицательные результаты кожных проб на коммерческие экстракты рыб, но положительные — на аллергены анизакиз по прик-тесту и/или повышенный уровень sIgE к *A. simplex* [1–5]. Разумеется, обнаружение паразитов при эндоскопии желудочно-кишечного тракта — самый точный метод диагностики заболевания. Их находят, по крайней мере, в течение 6 дней после употребления морепродуктов. Личинки *A. simplex* белые или молочного цвета, 19–36 мм в длину и 0,3–0,6 мм в ширину, с тупым хвостом, длинным желудком и Y-образными боковыми шнурами. Напротив, личинки *P. decipiens* желто-коричневого цвета, они длиннее (25–50 мм) и шире (0,3–1,2 мм) [2]. Помимо видимых паразитов, эндоскопически в местах внедрения гельминтов обнаруживают отек слизистой оболочки с множественными точечными эрозиями, эритему, иногда сильный выраженный эрозивный гастрит, опуховидное образование или изъязвления [1, 16]. Оболочка и подслизистый слой могут быть инфильтрованы эозинофилами и лимфоцитами. Иногда формируется флегмона, а при хронической инфекции — абсцесс и/или гранулема. Рентгенографические данные зависят от очага инфекции: нитеобразные дефекты наполнения и отек слизистой выявляют при исследовании барием в случае желудочной инфекции. Кишечные инфекции могут сопровождаться утолщением стенки, отеком слизистой и сужением просвета кишечника [1, 16]. Компьютерной томографией выявляют лимфаденопатию, очаговые образования и/или асцит [16]. При копроскопии личинки или яйца анизакид не обнаруживаются.

## Клиника

Употребление в пищу контаминированных морских продуктов может обусловить у больных четыре основных клинических проявления анизакидоза: желудочное, кишечное, внематочное и аллергическое [1–4].

**Желудочный анизакидоз** характеризуется острым началом (как правило, в течение 1/2–24 ч после приема в пищу рыбы) в виде сильной боли в эпигастрии, тошноты, рвоты, субфебрильной температуры; иногда у пациента появляется сыпь, реже — кровавая рвота и кровахарканье [1, 17].

Острые симптомы проходят в течение нескольких дней, однако у некоторых инфицированных лиц сохраняются жалобы на постоянные неопределенные боли в животе, тошноту и рвоту в течение недель и месяцев после заражения нематодом [2]. Если у пациента нелеченная язвенная болезнь, она может обостриться.

**Кишечный анизакидоз** характеризуется перемежающейся или постоянной болью в животе, которая начинается через 5–7 дней после приема зараженного личинками продукта. У инфицированных больных появляется нерегулярный стул, иногда — перитонеальные симптомы и асцит [1, 5]. В последующем развивается воспалительная реакция главным образом в подвздошной и толстой кишках (реже в тощей кишке). Редкие осложнения включают кишечную непроходимость, стеноз подвздошной кишки, перфорацию кишечника и пневмоперитонеум [16].

**Внематочный, или внутрибрюшинный, анизакидоз** — менее распространенное осложнение, которое развивается в результате миграции паразита из желудка или кишечника в брюшную полость (реже — в плевральную), брыжейку, печень, поджелудочную железу, яичники и подкожную клетчатку (после перфорации) [1].

**Аллергическая форма анизакидоза** является частой причиной пищевой аллергии в местах, где традицией считается потребление сырых или иных рыбных продуктов или имеющих профессиональный контакт (работники рыбной промышленности). Чаще всего аллергию вызывает *A. simplex*, особенно при употреблении анчоусов [1–5]. Как правило, через 0,5–24 ч после приема в пищу зараженного рыбного продукта у пациента появляются генерализованная крапивница и/или изолированный отек Квинке, анафилаксия, которые иногда сопровождаются гастроинтестинальными симптома-

ми. Описан случай анафилаксии у 61-летней женщины после потребления сырой скумбрии [18]. Серологически у пациента был выявлен повышенный уровень sIgE к *A. simplex*, тогда как на скумбрию результаты были отрицательными.

У некоторых пациентов IgE-опосредованная пищевая аллергия на анизакиз может проявиться в виде общих аллергических симптомов (зуд, жжение, покалывание, отек в полости рта), которые развиваются в течение первых 2 ч после потребления продукта.

Заражение *P. decipiens* характерно только для желудочной формы. Иногда такие инфицированные пациенты жалуются на «покалывание в горле». Бессимптомные инфекции, вызванные видом *Pseudoterranova*, сначала могут проявиться даже в виде кашля или рвоты живым или мертвым паразитом (часто в течение ≤ 48 ч после употребления зараженной рыбы).

## Дифференциальный диагноз

Подробный эпидемиологический анамнез (указание факта употребления в пищу морской рыбы (сельдь, треска и другие) и морепродуктов (кальмары, ракообразные), термически недостаточно обработанных или в сыром и полусыром виде; пребывание на географически эндемичной территории по анизакидозу и потребление там морепродуктов) в сочетании с гастроинтестинальными и аллергическими проявлениями — ключевой момент при проведении дифференциальной диагностики анизакидоза у пациентов с подозрением на аллергию на рыбу [1, 17]. Еще одна клиническая ситуация — это пациенты с идиопатической анафилаксией: для исключения возможных причин анафилаксии их также следует обследовать на уровень sIgE к *A. simplex* [17]. За рубежом в обязательном порядке рассматривают эту паразитарную инвазию у каждого пациента, поступившего в отделение неотложной помощи по поводу острого живота [1]. Желудочный анизакидоз иногда ошибочно диагностируют как язвенную болезнь, гастрит или опухоль желудка. Описаны редкие случаи аллергических реакций, вызванных загрязнением пищевых продуктов нематодом *A. simplex* [19]. Так, у пациентки с аллергическими симптомами, которые появились после употребления салата из курицы и рыбы (ранее хорошо переносимых), после отрицательных результатов аллергологического обследования (кожные пробы и определение sIgE на курицу и рыбу) обнаружен высокий

уровень sIgE к *A. simplex* (паразитом был инфицирован корм для птиц) [19].

Правильная диагностика кишечной формы анизакидоза может быть затруднена из-за длительного промежутка времени, прошедшего между потреблением рыбных продуктов и появлением симптомов заболевания. Кишечный анизакидоз дифференцируют с аппендицитом, дивертикулитом, эозинофильным гастроэнтеритом (при системных васкулитах и гиперэозинофильном синдроме), холециститом, опухолью толстой кишки и воспалительными заболеваниями кишечника. Внекишечные инфекции схожи с острым перитонитом, туберкулезным перитонитом и раком поджелудочной железы.

## Лечение

Эндоскопическое удаление паразита является радикальным методом лечения желудочного анизакидоза. Замедление удаления может привести к проникновению личинки в подслизистый слой, поэтому эндоскопию необходимо проводить в течение 12 ч после потребления зараженной рыбы. Хирургическое удаление паразита иногда требуется также при кишечной или внекишечной инфекции, особенно когда они осложняются кишечной непроходимостью, аппендицитом или перитонитом. Если диагноз «кишечный анизакидоз» может быть установлен без проведения инвазивных процедур, пациенту назначают консервативную терапию. Ограниченные данные свидетельствуют, что у взрослых альбендазол (400–800 мг ежедневно в течение 6–21 дня) является наиболее эффективным методом лечения анизакидоза [1, 5].

## Профилактика

Учитывая популярность суши и растущую доступность специфических сырых/копченых рыбных блюд (например, севиче и гравлакс), заболеваемость анизакидозом существенно увеличилась за последнее десятилетие во всем мире.

Лучшая профилактика анизакидоза — просвещение общественности об опасности употребления в пищу морепродуктов слабосоленой обработки, а иногда в сыром и полусыром виде [1–5]. Риск инфицирования человека может быть уменьшен путем визуального осмотра рыбы и уничтожения пораженных рыб [1]. Если рыбу употребляют в пищу в сыром виде, в США обязательной ее является глубокая заморозка при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 7 дней (в ЕС — до 4 дней) или при  $-35^{\circ}\text{C}$  на  $\geq 15$  ч [1]. Длительная

заморозка при высокой концентрации соли также поможет предотвратить заражение паразитом. Хотя эти профилактические меры могут свести к минимуму аллергию на анизакиз, определенные аллергены нематода очень устойчивы к денатурации под воздействием тепла или холода. По литературным данным, стандартные меры предосторожности не могут обеспечить защиту от аллергических реакций примерно у 20% сенсibilизированных лиц [1, 17].

Приводим описание клинического случая. Девочка, 11 лет, обратилась к аллергологу-иммунологу с жалобами на боль в животе, тошноту, урчание в животе, метеоризм. Болеет с лета, после приезда из Испании, где девочка проживала в течение 6 месяцев. Со слов мамы, там девочка часто потребляла несколько блюд из сырой или маринованной в уксусе рыбы, в том числе анчоусы. В общем анализе крови отмечалась гиперэозинофилия до 32–28%. Наследственность по атопии неотягощена. Пищевую и лекарственную аллергию отрицают. При проведении ультразвукового исследования брюшной полости выявлены незначительная гепатомегалия, перегиб в желчном пузыре. В биохимическом анализе крови — без отклонений от нормы. По данным гастроскопии — эндоскопические признаки локального гастродуоденита. Гастроинтестинальные симптомы после лечения, назначенного гастроэнтерологом, улучшились, однако в общем анализе крови у пациентки сохранялась гиперэозинофилия. Осмотр аллерголога-иммунолога не выявил физическую крапивницу. По данным серологических исследований были исключены паразитарные заболевания, в том числе стронгилоидоз, а также другие причины вторичной (реактивной) гиперэозинофилии. При копроскопии личинки или яйца гельминтов не обнаружены. Учитывая эпидемиологический анамнез — пребывание на географически эндемичной территории по анизакидозу и потребление там полусырых морепродуктов, было сделано предположение о том, что основным фактором риска заражения ребенка стали анизакиды. Серологический анализ выявил повышенный уровень IgG-антител к *A. simplex* (1,8 у.е.). Определение уровня специфических IgE и рекомбинантных антител к *A. simplex* не проводили. Назначенное лечение мебендазолом в течение 10 дней привело к нормализации уровня эозинофилов в крови. Наблюдение в динамике: жалоб нет, уровень эозинофилов в крови — 4%. ■

## Литература

1. Hochberg N., Hamer D. Anisakidosis: Perils of the Deep. Clin Infect Dis. 2010;51:806–12.
2. Audicana M., Kennedy M. Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. Clin Microbiol Rev. 2008; 21: 360–79.
3. Pravettoni V., Primavesi L., Piantanida M. Anisakis simplex: current knowledge. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2012; 44: 150–56.
4. Baird F., Gasser R., Jabbar A. et al. Foodborne anisakiasis and allergy. Mol Cell Probes. 2014; 28: 167–74.
5. Nieuwenhuizen N., Lopata A. Allergic reactions to Anisakis found in fish. Curr Allergy Asthma Rep. 2014; 14: 455.
6. Rodríguez-Mahillo A., González-Muñoz M., de las Heras C. et al. Quantification of Anisakis simplex allergens in fresh, long-term frozen, and cooked fish muscle. Foodborne Pathog Dis. 2010; 7: 967–73.
7. Rodríguez C., Borja J., Bartolomé B. et al. Hidden allergens: a challenge for allergists. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016; 116: 85–86.
8. AAITO-IFIACI Anisakis Consortium. Anisakis hypersensitivity in Italy: prevalence and clinical features: a multicenter study. Allergy. 2011; 66: 1563–69.
9. Caballero M., Asero R., Antonicelli L. et al. Anisakis allergy component-resolved diagnosis: clinical and immunologic differences between patients from Italy and Spain. Int Arch Allergy Immunol. 2013; 162: 39–44.
10. Pascual C., Crespo J., San Martín S. et al. Cross-reactivity between IgE binding proteins from Anisakis, German cockroach, and chironomids. Allergy. 1997; 52: 514–20.
11. Bernardini R., Mistrello G., Novembre E. et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis simplex and Dermatophagoides pteronyssinus. Int J Immunopathol Pharmacol. 2005; 18: 671–75.
12. Lin A., Nepstad I., Florvaag E. et al. An extended study of seroprevalence of anti-Anisakis simplex IgE antibodies in Norwegian blood donors. Scan J Immunol. 2014; 79: 61–67.
13. Kolkhir P., Balakirski G., Merk H. et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites — a systematic review. Allergy. 2016; 71: 308–22.
14. Woodfolk J., Commins S., Schuyler A. et al. Allergens, sources, particles, and molecules: Why do we make IgE responses? Allergol Inter. 2015; 64: 295–303.
15. Carballeda-Sangiao N., Olivares F., Rodríguez-Mahillo A. I. et al. Identification of autoclave-resistant Anisakis simplex allergens. J Food Prot. 2014; 77: 605–09.
16. Shibata E., Ueda T., Akaike G., Saida Y. CT findings of gastric and intestinal anisakiasis. Abdom Imaging. 2014; 39: 257–61.
17. Prester L. Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review. J Am Coll Nutr. 2015; 7: 1–13.
18. Hoshino C., Narita M. Anisakis simplex-induced anaphylaxis. J Infect Chemother. 2011; 17: 544–46.
19. Armentia A., Martín-Gil F., Pascual C. et al. Anisakis simplex allergy after eating chicken meat. J Invest Allergol Clin Immunol. 2006; 16: 258–63.

# Роль стрептококка группы В в развитии неонатальных и внутрибольничных инфекций

**В. Н. Кузьмин<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**Э. И. Харченко**, кандидат медицинских наук

**К. Н. Арсланян**, кандидат медицинских наук

**О. В. Конышева**, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** Рассмотрена проблема стрептококковой инфекции у беременных и новорожденных, факторы риска развития внутрибольничных инфекций, развития внутриутробной инфекции, вызванной стрептококком группы В, подходы к диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** беременность, новорожденный, неонатальная инфекция, стрептококковая инфекция, антимикробные препараты.

**Abstract.** The issue of streptococcus infection in the pregnant and newborns was considered, as well as risk factors for intrahospital infection development and development of transplacental infection caused by group B streptococcus, approaches to the diagnostics and treatment.

**Keywords:** pregnancy, newborn, neonatal infection, streptococcus infection, antimicrobial preparations.

**З**аболевания, вызванные стрептококком группы В (СГБ), являются ведущей причиной детской смертности во всем мире. СГБ колонизирует в прямой кишке и влагалище матери, передается при прохождении через родовые пути, что является важным фактором риска для заболевания СГБ. Известны также пути передачи СГБ через грудное молоко. Однако большинство младенцев не инфицируются СГБ. Ученые Англии попытались разобраться в механизмах, связанных с передачей СГБ, и механизмах защиты грудных младенцев от инфицирования: колонизация в грудном молоке, с одной стороны, и врожденные адаптивные иммунные факторы защиты у ребенка, с другой стороны. Рассмотрено значение олигосахаридов человека в защите от заболеваний, вызываемых СГБ. Все это важно для снижения риска передачи СГБ от матери к ребенку, защиты новорожденного от тяжелых заболеваний, вызываемых СГБ, и способствует разработке новых мер профилактики, в том числе материнской иммунизации для предотвращения детских болезней [1–3].

СГБ колонизирует в грудном молоке, передается грудным младенцам при вскармливании, вызывает тяжелые заболевания. Все это подтолкнуло исследователей из Италии поставить вопрос важности и ценности грудного вскармливания под сомнение [4–6]. Ими были предложены меры профилактики инфицирования/реинфицирования младенцев СГБ: сочетанное применение антибактериальных препаратов (в частности, ампициллина и рифампицина) с временным прекращением грудного вскармливания и/или использование обработанного, очищенного грудного молока. Ученые подчеркивали важность наличия единых рекомендаций по грудному вскармливанию и профилактике заболеваний новорожденных, вызванных СГБ.

Ученые Франции единодушно поддерживают мнение научного мирового сообщества, что СГБ является основной

причиной угрожающих жизни новорожденных бактериальных инфекций в развитых странах. Они изучили ситуацию, связанную с СГБ, в своей стране. Во Франции СГБ колонизируют во влагалище примерно у 10–15% женщин к концу беременности. Вертикальная передача бактериального агента происходит, по мнению исследователей, при излитии околоплодных вод (разрыв плодного пузыря) или во время родов. Одна треть детей, рожденных от инфицированных СГБ матерей, получают инфекцию, но только в 3% случаев развиваются серьезные заболевания (в частности, менингит) в первые 7 дней жизни у новорожденных. Усугубляющими факторами, повышающими риск тяжелых бактериальных инфекций грудничков (до 50–75% ранних неонатальных заболеваний СГБ), являются повышение температуры тела у роженицы и длительный безводный промежуток (более 18 часов). Несколько рандомизированных исследований позволяют предположить эффективность внутривенного применения антибактериальных препаратов во время родов. Препаратом выбора является бензилпенициллин, далее следуют ампициллин или амоксициллин, далее — эритромицин, клиндамицин. Среди осложнений антибактериальной терапии выделяют анафилактическую реакцию. Широкое внедрение стандартного вагинального скрининга в 35–38 недель привело к снижению роста ранних неонатальных заболеваний, вызванных СГБ. В США применяют скрининг с последующей антибактериальной терапией при инфицировании СГБ матери. В Соединенном Королевстве систематическая антибактериальная терапия рекомендуется в группах повышенного инфекционного риска без проведения скрининга. Ученые Франции рекомендуют проведение антибиотикопрофилактики во время родов при высоком риске инфекции новорожденных, вызванных СГБ, подтвержденным лабораторно [2].

Ученые Германии подтверждают своей глубокой заинтересованностью, что СГБ остается ведущей причиной неона-

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

тального сепсиса и менингита. Интранатальная антибиотикопрофилактика привела к значительному снижению частоты раннего сепсиса, однако частота позднего сепсиса остается неизменной. По их мнению, важно выявить этиологический фактор возникновения позднего сепсиса: колонизация СГБ на коже новорожденного (превалирующий фактор) или острая экзогенная инфекция. Есть и другие работы из Германии, Финляндии, подчеркивающие большую значимость колонизации СГБ в грудном молоке и горизонтальный путь передачи инфекта [7–10]. Любопытен клинический случай итальянских исследователей: развитие позднего неонатального сепсиса у недоношенного новорожденного, начавшегося с возникновения подчелюстной флегмоны при переводе на грудное вскармливание. Младенец с синдромом задержки развития плода, родившийся путем операции экстренного кесарева сечения у матери с HELLP-синдромом, находился в отделении интенсивной терапии, получал пастеризованное молоко матери, набирал вес. При улучшении общего состояния ребенка на 23-й день жизни перевели на грудное вскармливание, после чего у него спустя короткое время развилась подчелюстная флегмона, подтвержденная клиническими и ультразвуковыми данными, и сепсис. Бактериологическое исследование крови новорожденного путем полимеразной цепной реакции выявило наличие *Streptococcus agalactiae*, который также был найден в материнском молоке, что, по мнению авторов, подтверждает источник инфицирования [5].

В Саудовской Аравии провели исследование, целью которого явилось выявление степени колонизации СГБ среди беременных с определением чувствительности к антибиотикам. Возрастная группа составила от 17 до 47 лет, колонизация СГБ была обнаружена во всех возрастных группах до 13%. Более высокий уровень колонизации был замечен у женщин старше 40 лет (27%), у женщин с гестационным сроком от 42 недель и выше, у многорожавших женщин. Все высеянные культуры были высокочувствительны к бензилпенициллину, ампициллину и ванкомицину; малочувствительны — к эритромицину и клиндамицину [11]. Резюмируя все это, ученые считают обоснованной и необходимой проведение интранатальной антибиотикопрофилактики у пациенток с вагинальной колонизацией СГБ, установленной путем скрининга после 35 нед в женской консультации, с целью предотвращения передачи инфекта новорожденному [11–18].

Итак, следует выделить основные моменты профилактики раннего и позднего неонатального сепсиса: проведение влагиалищного скрининга на поздних сроках беременности; проведение интранатальной антибиотикопрофилактики в группах высокого риска; препарат выбора — антибиотик пенициллинового ряда. Несмотря на снижение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, вызванных СГБ, и доказанную эффективность профилактического введения антибактериальных препаратов у матери в родах, данная проблема не теряет своей актуальности. В настоящее время назрела необходимость разработки отечественных рекомендаций, основанных на современной диагностике, включающих молекулярно-биологические методы исследования, анализе эффективности используемых схем терапии, направленных на снижение неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Материнский сепсис — серьезная проблема в акушерстве, нередко приводящая к материнской смертности. В настоящее время в мире инфекции стоят на третьем месте в струк-

# Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные  
НОВОСТИ медицины

Авторские  
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт  
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный  
виртуальный КАБИНЕТ

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

Реклама

туре материнской смертности и составляют 15%, а в развивающихся странах септический шок, связанный с септическим абортom и послеродовым эндометритом по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в отношении профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в акушерстве. В России материнская смертность, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде, в общей структуре материнской смертности составляет 3,4%, но если учесть все случаи, связанные с абортами (больничными и внебольничными), а это 10%, то проблема становится весьма актуальной.

Самарские ученые провели свое исследование, согласно которому основными клиническими и организационными аспектами материнской и поздней материнской смертности от сепсиса явились: криминальный аборт (86,7% случаев); позднее обращение за медицинской помощью (87,5% случаев); сокрытие факта криминального вмешательства (100% случаев); выскабливание стенок полости матки на фоне септического шока (26,7% случаев); недооценка объема кровопотери и неадекватная инфузионная терапия (20% случаев); запоздалое оперативное вмешательство — гистерэктомия (41,7%). В предотвращении летальных исходов от гнойно-септических осложнений определяющим является фактор времени. Своевременное и адекватное лечение позволяет предотвратить такое грозное осложнение, как септический шок [19].

В России основными возбудителями сепсиса являются энтеробактерии (чаще *E. coli*), грамположительные кокки (СГБ, *Enterococcus* spp., *S. aureus* и др.) и неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). В отдельных случаях (особенно при криминальных абортах) возбудителем может быть *C. perfringens* [20].

Изучая причастность СГБ к развитию материнского сепсиса, исследователи Ирландии пришли к выводу, что на первом месте среди возбудителей стоит *E. coli* (37%), далее следует СГБ (25%), *S. aureus* (11%) и анаэробы (4%). Эти данные были подтверждены ретроспективным анализом акушерских пациентов с 2001 по 2014 г. (выявление клинически значимой бактериемии) [21].

Таким образом, проблема стрептококковой инфекции у беременных и новорожденных требует дальнейшего изучения для разработки тактики ведения беременности и снижения развития неонатальных инфекций. ■

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00109).*

## Литература

1. Le Doare K., Kampmann B. Breast milk and Group B streptococcal infection: vector of transmission or vehicle for protection? // *Vaccine*. 2014, May 30; 32 (26): 3128–3132. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.020.
2. Preventing neonatal group B streptococcal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situations // *Prescrire Int*. 2011, Mar; 20 (114): 72–77.
3. Kalin A., Acosta C., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Severe sepsis in women with group B *Streptococcus* in pregnancy: an exploratory UK national case-control study // *BMJ Open*. 2015, Oct 8; 5 (10): e007976. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007976.
4. Davanzo R., De Cunto A., Travan L., Bacolla G., Creti R., Demarini S. To feed or not to feed? Case presentation and best practice guidance for human milk feeding and group B streptococcus in developed countries // *J Hum Lact*. 2013, Nov; 29 (4): 452–457. DOI: 10.1177/0890334413480427.
5. Bertini G., Dani C. Group B streptococcal late-onset sepsis with submandibular phlegmon in a premature infant after beginning of breast-feeding // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008, Mar; 21 (3): 213–215. DOI: 10.1080/14767050801924886.
6. Lanari M., Serra L., Cavrini F., Liguori G., Sambri V. Late-onset group B streptococcal disease by infected mother's milk detected by polymerase chain reaction // *New Microbiol*. 2007, Jul; 30 (3): 253–254.
7. Elling R., Hufnagel M., de Zoysa A., Lander F., Zumstein K., Krueger M., Henneke P. Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis in twins // *Pediatrics*. 2014, May; 133 (5): e1388–1391. DOI: 10.1542/peds.2013-0426.
8. Salamat S., Fischer D., van der Linden M., Buxmann H., Schlösser R. Neonatal group B streptococcal septicemia transmitted by contaminated breast milk, proven by pulsed field gel electrophoresis in 2 cases // *Pediatr Infect Dis J*. 2014, Apr; 33 (4): 428. DOI: 10.1097/INF.0000000000000206.
9. Christiansen H., Leth H. Breast milk as a cause of group B streptococcal sepsis // *Ugeskr Laeger*. 2011, Jan 10; 173 (2): 129–130.
10. Soukka H., Rantakokko-Jalava K., Vähäkuopus S., Ruuskanen O. Three distinct episodes of GBS septicemia in a healthy newborn during the first month of life // *Eur J Pediatr*. 2010, Oct; 169 (10): 1275–1277. DOI: 10.1007/s00431-010-1187-6.
11. Khan M.A., Faiz A., Ashshi A.M. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance // *Ann Saudi Med*. 2015, Nov-Dec; 35 (6): 423–427. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.423.
12. Shirazi M., Abbariki E., Hafizi A., Shahbazi F., Bandari M., Dastgerdy E. The prevalence of group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women and its subsequent outcome // *Int J Fertil Steril*. 2014, Jan; 7 (4): 267–270.
13. Burianová I., Paulová M., Cermák P., Janota J. Group B streptococcus colonization of breast milk of group B streptococcus positive mothers // *J Hum Lact*. 2013, Nov; 29 (4): 586–590. DOI: 10.1177/0890334413479448.
14. Jawa G., Hussain Z., da Silva O. Recurrent late-onset group B Streptococcus sepsis in a preterm infant acquired by expressed breastmilk transmission: a case report // *Breastfeed Med*. 2013, Feb; 8 (1): 134–136. DOI: 10.1089/bfm.2012.0016.
15. Javanmanesh F., Eshraghi N. Prevalence of positive recto-vaginal culture for Group B streptococcus in pregnant women at 35–37 weeks of gestation // *Med J Islam Repub Iran*. 2013, Feb; 27 (1): 7–11.
16. Chapman E., Reveiz L., Illanes E., Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, Dec 19; 12: CD010976. DOI: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.
17. Teatero S., McGeer A., Li A., Gomes J., Seah C., Demczuk W., Martin I., Wasserscheid J., Dewar K., Melano R.G., Fittipaldi N. Population structure and antimicrobial resistance of invasive serotype IV group B *Streptococcus*, Toronto, Ontario, Canada // *Emerg Infect Dis*. 2015, Apr; 21 (4): 585–591. DOI: 10.3201/eid21.140759.
18. Meehan M., Cafferkey M., Corcoran S., Foran A., Hapnes N., LeBlanc D., McGuinness C., Nusgen U., O'Sullivan N., Cunney R., Drew R. Real-time polymerase chain reaction and culture in the diagnosis of invasive group B streptococcal disease in infants: a retrospective study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015, Dec; 34 (12): 2413–2420. DOI: 10.1007/s10096-015-2496-5.
19. Тумынина О.В., Егорова А.Т. Сепсис как причина материнских потерь // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Акушерство, гинекология, неонатология, педиатрия*. 2014. Т. 16. № 5 (4). С. 1481–1484.
20. Куликов А.В., Шифман Е.М., Заболотских И.Б. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве // *Проект клинических рекомендаций*. 2014. С. 1–28.
21. Drew R.J., Fonseca-Kelly Z., Eogan M. A Retrospective Audit of Clinically Significant Maternal Bacteraemia in a Specialist Maternity Hospital from 2001 to 2014 // *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2015; 2015: 518562. DOI: 10.1155/2015/518562.

# Педиатры в дни блокады Ленинграда — ежедневный труд и великий подвиг

И. Л. Никитина, доктор медицинских наук

ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Учеными и врачами блокадного Ленинграда была проведена огромная работа, результаты ее позволили сохранить жизнь и обеспечить развитие большому количеству детей, а также составили уникальный опыт работы педиатрической службы в экстремальных условиях. Описаны наиболее важные аспекты оказания помощи детям в годы блокады с отдельным акцентом на организации питания.

**Ключевые слова:** дети, экстремальные условия, голод, алиментарная дистрофия, лечебное питание.

**Abstract.** The scientists and doctors of blocked Leningrad did a great work. Its results enabled to save life and insure development for a large number of children. They also constitute the unique experience of pediatric service work in extreme conditions. The most important aspects of providing aid for children during the years of the blockade, with a special stress on organizing nutrition were described.

**Keywords:** children, extreme conditions, famine, nutritional dystrophy, clinical nutrition.

*71-й годовщине победы в Великой Отечественной войне посвящается*

Прошли годы и десятилетия со дня окончания Великой Отечественной войны. Обращая взгляд на те тяжелые и героические годы, отчетливо понимаешь, что Великая победа явилась, с одной стороны, итогом единого общенационального подвига, с другой стороны, складывалась, как мозаика, из ежедневного добросовестного труда каждого человека в соответствии с профессиональным и воинским долгом. Это труд и подвиг военных на полях сражений, специалистов, работавших в тылу для обеспечения армии, людей всех возрастов и профессий, направивших свои силы и возможности как на борьбу с врагом, так и на сохранение здоровья и жизнедеятельности народа, попавшего в экстремальные условия жизни военного времени. Известно, что в такие периоды одной из наиболее уязвимых категорий населения являются дети, и охрана их здоровья и жизни стала первоочередной задачей врачей-педиатров в годы Великой Отечественной войны.

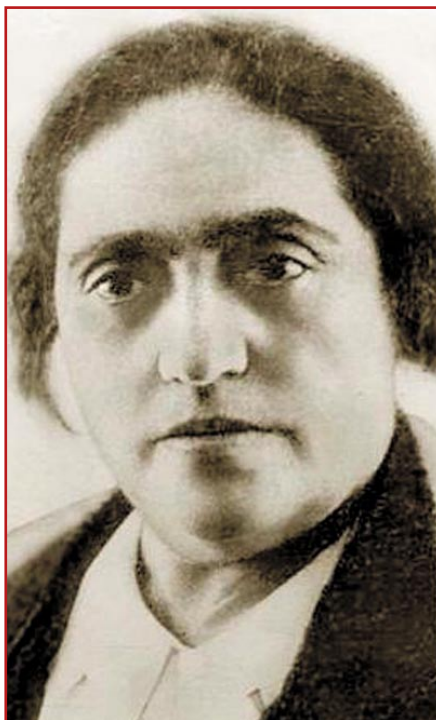
Несомненно, к одной из наиболее героических страниц истории отечественной педиатрии следует отнести работу педиатров в дни блокады Ленинграда. Экстремальные условия, в которых неожиданно и не прогнозиру-

емо оказались обычные люди — жители героического города всех возрастов, включая грудных, недоношенных, хронически больных детей, а также медицинские работники — педиатры, организаторы здравоохранения, медицинские сестры и проч., бросили тем и другим, казалось, непреодолимый вызов, основной смысл которого заключался, по сути, в решении единственного вопроса: «Возможно ли выжить и сохранить совместимые с жизнью условия существования для наиболее уязвимых групп населения — детей?» И теперь, когда годы блокады превратились для нас в героическое прошлое города Ленинграда-Петербурга, совершенно очевидно, что медицинские работники бесстрашно приняли этот вызов, объединив интеллектуальные, душевные, физические силы и выстроив, возможно, самый прочный в годы войны рубеж, защитивший многие детские жизни от смерти вследствие голода, холода и инфекционных болезней. Глубокое изучение и понимание работы педиатрической службы того периода чрезвычайно важно с нескольких позиций. Так, практическая помощь детям оказывалась педиатрами и другими медицинскими работниками в условиях высокой кадровой укомплектованности детских лечебных учреждений, работа которых была организационно перестроена для оптимизации ее результатов в изменившихся условиях военного времени.

Руководителями и идеологами педиатрической помощи были профессора и преподаватели Ленинградского педиатрического института, которые, наряду с непосредственным участием в лечебном процессе, проводили анализ состояния здоровья и заболеваемости детей, научные исследования в области диететики, защиты от инфекций, возможностей физиологического развития детей в изменившихся условиях жизни. Также постоянно осуществлялось обучение и повышение уровня знаний молодых специалистов. Таким образом, учеными и врачами блокадного Ленинграда была проведена огромная работа клинического, организационного, научно-исследовательского, обучающего характера. Результаты ее позволили сохранить жизнь и обеспечить развитие большому количеству детей, а также составили уникальный опыт работы педиатрической службы в экстремальных условиях. Этот опыт, несомненно, является данью памяти героическим людям, боровшимся за детские жизни в годы войны. Но также данный опыт является важным научно-практическим наследием, анализ которого должен стать основой «экстремальной педиатрии». В данной публикации описаны наиболее важные, по мнению автора, аспекты оказания помощи детям в годы блокады с отдельным акцентом на организации питания, так как известно, что голод и алиментарная дистрофия были глав-



*Александр Федорович Тур (1894–1974) — советский педиатр, профессор, академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института. В годы войны — главный педиатр города Ленинграда*



*Юлия Ароновна Менделеева (1883–1959) — советский педиатр, профессор, первый ректор Ленинградского педиатрического медицинского института. Житель блокадного Ленинграда*

ными жизнеугрожающими факторами того периода.

### **Опыт оказания помощи детям всех возрастов единым педиатром**

В годы блокады была проведена разумная реорганизация педиатрической службы, что было продиктовано изменившимися условиями жизни населения. Так, в 1942 г. было принято решение об обслуживании всего детского населения в возрасте от 0 до 16 лет единым педиатром. Предпосылками к этому решению послужили следующие моменты: эвакуация детского населения резко снизила плотность населения на участках, увеличив их пространственно; семьи требовали единого обслуживания, единой глубокой заботы, равно как метод консультативной работы — профилактический патронаж — необходимо было внедрить и в работу со старшим детством. Таким образом, детские консультации, ранее обслуживавшие детей раннего возраста, были объединены с детскими поликлиниками. На подготовительном этапе чрезвычайно важно было решение вопроса теоретической подготовки кадров как врачебного, так и среднего медперсонала к работе с детьми грудного возраста (уход за новорожденным,

диететика грудного ребенка, особенности заболеваний детей первого года жизни). Вторым моментом подготовительной работы явилась общая поквартирная перепись детского населения силами патронажных сестер для выявления истинного количества проживающих детей, учета посещаемости ими детских учреждений, распределения их по профилю участков. Объединенные детские консультации-поликлиники вели приемы неорганизованных детей всех возрастов (от 0 до 16 лет), руководили медицинской работой в организованных детских коллективах (ясли, детские сады, школы, ФЗУ, детдома), имели связь с женскими консультациями и родильными домами, предприятиями района, на которых работали подростки-рабочие. Таким образом, в результате перехода на обслуживание «единым педиатром» повысилось качество как профилактической, так и лечебной работы [1–3]. Участковые педиатры осуществляли преемственность в наблюдении за детьми всех возрастов, имели информацию о вновь родившихся младенцах, состоянии здоровья детей организованных коллективов, осуществляли диспансерное наблюдение за работающими на предприятиях подростками. Последнее еще более важно с той точки зрения, что

подростковый период ассоциирован со значительной гормональной перестройкой, повышением потребности в пластических и энергетических ресурсах. Чрезвычайно важной задачей являлось обеспечение завершения функциональной зрелости и формирование репродуктивных возможностей организма подростков [4]. Особым разделом работы всегда являлась организация детского питания, причем на получение молочных продуктов в соответствии с рецептом к молочным кухням прикреплялись не только младенцы, но и все дети старшего возраста. Более того, по решению специальной отборочной комиссии консультации/детской поликлиники дети 3–16 лет направлялись в столовые усиленного питания, где находились под постоянным наблюдением врача. Медицинский персонал был прикреплен к столовым на полный рабочий день, и в его обязанности входил не только глубокий контроль за качеством и количеством получаемой детьми продукции, но и регулярные, дважды в месяц, осмотры с оценкой здоровья и изменения веса детей, лабораторными анализами, включая оценку уровня гемоглобина и др. Врачи столовой проводили также все необходимые противоэпидемические мероприятия. Таким образом, задачи объединенной консультации-поликлиники имели чрезвычайно широкий диапазон, начиная от антенатальной охраны и охватывая все детские контингенты. Особое значение работы по системе «единого педиатра» имел тот факт, что на основании информации обо всех проживающих детях на участках удавалось своевременно выявлять и снабжать молочными продуктами и дополнительным питанием детей старших возрастных групп. В целом же такие объединенные консультации-поликлиники стали центрами, организующими и объединяющими все медицинское и профилактическое обслуживание населения в возрасте от 0 до 16 лет, включая руководство медицинской помощью во всех детских учреждениях района.

### **Алиментарная дистрофия у детей**

Жизнь в Ленинграде в условиях блокады, сопровождавшаяся постоянным недоеданием, длительным охлаждением, физическим и психическим утомлением, неизбежно должна была отразиться на здоровье и развитии детей, оставшихся в городе. По свиде-

тельству профессора А. Ф. Тура, с конца 1941 г. главную массу больных, проходивших через детские клиники и поликлиники, составляли дети с явлениями алиментарной дистрофии разной степени тяжести. Голодание, грубо нарушающее все функции организма в любом возрасте, особенно губительно отражается на здоровье ребенка, так как для детей питание является одним из основных факторов, обеспечивающих возможность нормального течения процессов прогрессивного порядка — роста, физического и психического развития. Хронические расстройства питания являются хорошо известной патологией детского возраста, которой посвящены главы учения о больном ребенке раннего возраста. В основе алиментарной дистрофии, независимо от этиологического фактора, всегда лежит эндогенное или экзогенное голодание. Описание клинической картины больного алиментарной дистрофией было образно дано профессором А. Ф. Туром, имевшим большой опыт наблюдения и лечения данной патологии. «Клиническая картина хорошо выраженной алиментарной дистрофии у детей довольно своеобразна. Больные вялы, лежат, съевшись и закрывшись с головой одеялом; иногда они апатичны и безразлично относятся ко всему окружающему, в других случаях они раздражительны, капризны и не позволяют себя исследовать; обычно жалуются на чувство холода и голода и никак не могут согреться и насытиться. В очень тяжелых случаях аппетит исчезает, дети отказываются от еды; сравнительно часто является потребность в соленой или кислой пище, гораздо реже — вкусовые извращения. Кожа сухая, бледная, нередко шелушится; наличие геморрагических явлений указывает на недостаточное поступление витамина С, явления дерматита или пигментации кожи кистей, стоп и шеи говорят о пеллагре. Слизистые — бледные, несколько суховаты, часто — явления стоматита или гингивита (скорбут); у детей без зубов слизистая полости рта, как правило, не страдает. Отеки — почти постоянный симптом в клинической картине алиментарной дистрофии. Степень отечности — весьма различна, от небольшой одутловатости до резко выраженных тотальных отеков (анасарка); последовательность — сперва лицо и стопы, позже — голени, кисти рук, туловище. Отек мягкий, безболезненный, легко перемещающийся

с переменной положением больным. Часты гидроперикард, асцит. Легкие и средней тяжести отеки проходят иногда очень быстро при улучшении питания, тяжелые отеки могут держаться очень долго даже при значительном улучшении общего состояния больного. Степень отечности не является существенным показателем тяжести состояния и не предопределяет исход заболевания. Быстрое исчезновение сильных отеков — признак прогностически неблагоприятный. Затянувшиеся поносы, как правило, усиливают отеки или способствуют их выявлению в безотечных случаях. Атрофия мышц — один из наиболее ранних и постоянных симптомов в клинике голодания детей. Это проявляется слабостью в ногах, быстрой утомляемостью при движении, причем атрофия мышц сглаживается значительно медленнее, чем повышается вес и улучшается общее состояние ребенка при восстановлении питания. У старших детей сравнительно часты внутримышечные кровоизлияния (авитаминоз С), у детей первых лет жизни они сравнительно редки. Сравнительно часто наблюдаемые контрактуры нижних конечностей (ребенок ходит на носках) являются симптомом авитаминоза группы В. Большинство детей жалуется на боли в костях голени, часто усиливающиеся к ночи. При дистрофии часты осложнения со стороны органов дыхания — бронхиты, бронхопневмонии, обострение туберкулезного процесса. Заметно поражается сердечно-сосудистая система: перкуторные границы сердца обычно остаются в пределах нормы или бывают даже несколько уменьшены; последнее наблюдается особенно часто у детей, страдающих поносами, сильно истощенных детей раннего возраста. Значительно реже приходится наблюдать увеличение сердечной тупости. Тоны сердца глухи, нередко выслушиваются функциональные шумы. Пульс у детей раннего возраста чаще учащен, у более старших детей — умеренная брадикардия. Характерной является лабильность пульса с частой сменой бради- и тахикардии. Кровяное давление понижено. Со стороны периферической крови — умеренная гипохромная анемия; во многих случаях истинная олигемия маскируется сгущением крови. Сравнительно редко анемия достигает тяжелых степеней и по данным пункции костного мозга приближается к апластической. Всегда — анизоцитоз и полихромазия, сравнительно

редко — пойкилоцитоз. Число белых кровяных телец уменьшено, почти всегда — относительный лимфоцитоз, абсолютная и относительная нейтропения. Надо отметить крайнюю неустойчивость лейкоцитарной формулы у детей-дистрофиков. При алиментарных дистрофиях у детей резко нарушается функция желудочно-кишечного тракта. Очень часто приходится наблюдать поносы; в одних случаях они носят характер энтерита, в других — колита, чаще следует говорить об энтероколите. Живот умеренно вздут, стенки живота иногда сильно напряжены. Боли в животе редки, острый живот приходится исключать в редких случаях. Со стороны желудочного содержимого — снижение общей кислотности и снижение силы ферментов. В испражнениях — почти всегда слизь, реже — кровь. Бактериологическое исследование испражнений в громадном большинстве случаев давало отрицательные данные в отношении бактерий дизентерийной и паратифозной группы. Со стороны мочевой системы следует отметить поллакиурию и никтирию. Истинная полиурия бывает лишь в период спадения отеков. Сравнительно часто альбуминурия, достаточно быстро и бесследно проходящая. Почти всегда нарушение выведения хлоридов, в нескольких тяжелых случаях пришлось наблюдать картину несахарного диабета. У детей с алиментарной дистрофией сильно страдает эндокринно-вегетативная система, что дает право говорить о плюригланулярном синдроме в клинической картине алиментарной дистрофии у детей (гипотиреоз, гипопункция надпочечников, гипогонадизм). Температура тела — нормальна или понижена; в некоторых случаях приходилось наблюдать повышения температуры, для объяснения которых в клиническом статусе больных не удалось найти достаточно данных. Из изложенного видно, насколько полиморфна клиническая картина алиментарной дистрофии у детей. В ней тесно переплетаются и не всегда поддаются дифференцированию симптомы просто истощения, авитаминозов, влияния характера питания, случайных инфекций, сопутствующих заболеваний, возраста и конституциональных особенностей ребенка». Такое описание клинической картины алиментарной дистрофии, основанное на большом опыте и внимательном наблюдении за детьми с данной патологией, было



Рис. 1. Вид ребенка с алиментарной дистрофией

составлено профессорами А. Ф. Туром и А. Б. Воловиком [5–7] (рис. 1).

Осознавая, таким образом, всю глубину и тяжесть последствий голодания в детском возрасте, следовало как можно быстрее и эффективнее найти ответ на вопрос: «Каким образом возможно организовать питание детей всех возрастов, чтобы в условиях резкого ограничения поступления и запасов пищевых продуктов в осажденном городе максимально обеспечить потребности растущего организма в калораже и основных ингредиентах?» Ответ на этот, на первый взгляд, неразрешимый вопрос был блестяще найден группой ученых, возглавляемых профессором А. Ф. Туром, и практиков, возглавляемых заведующей молочно-пищевой станцией Ленинградского педиатрического института доктором С. И. Поляковой.

#### Работа молочных станций в условиях недостаточного снабжения продуктами

Данный раздел следует начать с того, что в период Отечественной войны и блокады города молочно-пищевая станция Ленинградского педиатрического института ни на один день не прекращала своей деятельности, невзирая на возникшие в связи с блокадой большие трудности в работе (перерывы в подаче воды, нарушение нормальной работы котельного и парового хозяйства, неполный, необычный ассортимент сырья, затруднения с транспортом); все прикрепленные к станции точки и контингенты детей удовлетворялись полностью всеми видами смесей. Молочной станции пришлось в первую очередь задуматься и порабо-

тать над тем, как готовить смеси из имеющихся продуктов, не снижая качества в отношении пищевой ценности, т. е. содержания белков, жиров, углеводов, их калорийности и соответствующих вкусовых качеств. Для решения поставленных задач сотрудниками станции был проделан ряд опытных варок в лабораторной обстановке. Кроме того, учитывая дефицитность некоторых видов сырья, все дети в возрасте до 3 лет были разбиты на три группы: от 0 до 5 мес, от 5 мес до 1 года и от 1 года до 3 лет. Такая дифференцировка дала возможность для самого раннего возраста выделить манную крупу для приготовления 5% каши на наиболее полноценных сортах молока. При низком процентном содержании жиров в молоке к каше добавляли 10% сливок. Количество поступающего на станцию молока зачастую определяло и технологический процесс приготовления каши. При достаточном поступлении молока каши готовились на цельном молоке. При перебоях в снабжении молоком калорийность каши покрывалась в основном за счет добавления масла. Вопрос, чем может быть заменено коровье молоко для приготовления детского питания, стоял достаточно серьезно. Особенно остро дефицит коровьего молока ощущался в зимние месяцы 1941/1942 гг., когда лактационная способность матерей упала до минимума и почти все грудные дети находились на искусственном вскармливании. Исполком Ленгорсовета оказывал всяческую поддержку, были использованы имевшиеся в Ленинграде запасы сухого молока, сгущенного коровьего молока; также в диететике детей широко применялось соевое молоко. Сотрудники Первого

молокозавода настойчиво добивались и достигли улучшения качества выпускаемого соевого молока, а сотрудники Ленинградского педиатрического института (профессора Тур, Лукьянчикова, доктор Полякова) разработали вопросы рационального применения соевого молока, в частности, рецепты для приготовления из соевого молока и сгущенного коровьего молока лечебных смесей: пахтанья, белкового молока, простокваши, кефира, жирных смесей. При изготовлении смесей часто приходилось одну и ту же смесь приготавливать из нескольких видов молока — соевого, сладкого, солодового, восстановленного. Так, например, смесь «белковое молоко» готовили следующим образом: творог, входящий в состав смеси, готовили из соевого молока, все же остальные составные части — обезжиренное молоко (пахтанье) — из сладкого или восстановленного молока. Для пахтанья обезжиренное молоко готовили, в свою очередь, из сладкого, прибавляя к нему частично восстановленное. Практика показала, что при изготовлении разных видов простокваши (простой, ацидофильной и болгарской) из сладкого молока культуры для заквашивания расходуется вдвое больше, так как сладкое молоко содержит большее количество углеводов, депрессивно действующих на рост молочнокислого стрептококка. Также наблюдения показали, что для приготовления кальциевого творога из сладкого молока требуется хлористого кальция меньше, чем при изготовлении из натурального молока, а именно — 0,7% вместо 1%, а для соевого и восстановленного — 1,5%. В технологии приготовления отваров и смесей были применены некоторые рационализаторские мероприятия. Так, смесь № 2 стали готовить из сладкого или восстановленного молока без добавления сои и солодового молока и обеспечивать этой смесью детей первого полугодия жизни, недоношенных и тяжелобольных детей. В то же время смесь № 3 готовили комбинированно: часть отвара, часть сладкого и часть соевого (или солодового) молока, добавляя восстановленное молоко или сливки. Неоднократные проверки ингредиентов и калорийности физиологических смесей в лаборатории показали, что по своему содержанию они почти приближаются к норме довоенного времени. Таким образом, детей первого полугодия жизни старались вскармливать смесями без добавления либо с невысоким содержанием соевого молока, в то время как дети старше года получали восстановленное коровье молоко либо обогащенное

им солодовое (соевое) молоко, а также удовлетворительный по вкусовым качествам соевый кефир. При изготовлении смесей учитывались вкусы детей и их отношение к предлагаемой продукции. Так, стремясь улучшить вкусовые качества продукции, взамен соевого кефира, от которого часто отказывались дети, была разработана рецептура «твориса», который изготавливался на основе кефира: шоколад — 20 г, концентрированный рис — 40 г, творог из кефира — 40 г, сахара — 10 г, сыворотка из сладкого молока — 20 г. Из 1 л кефира получали 330 г твориса.

Таким образом, путем обеспечения дифференцированными смесями в разных возрастных группах, разработки опытным путем эквивалентных по калорийности и ингредиентам смесей, применения соевого и солодового молока в старших возрастных группах детей, улучшения вкусовых качеств молочной продукции, а также непрерывной самоотверженной работы всех сотрудников молочно-пищевой станции была выполнена основная цель — поддержание питания детей на определенном качественном, почти довоенном уровне. Масштаб работы молочной станции периода блокады может быть охарактеризован некоторыми статистическими данными: за время войны было отпущено 487132 порции всякой продукции. По сравнению с довоенным периодом: если до войны смесь № 3 готовили 90–100 л/сутки, то во время войны ее готовили 1500 л/сутки; каши готовили в довоенное время 30–40 л/сутки, во время войны до 500 л/сутки. Свой опыт сотрудники молочной станции активно и систематически передавали другим лечебным учреждениям, обучая диетлаборантов молочных кухонь и врачей, обслуживающих ясельные учреждения города.

### Принципы лечебного питания при алиментарной дистрофии

Не подвергается сомнению факт, что основным и решающим методом лечения алиментарной дистрофии у детей является правильная диета, строго индивидуализируемая в зависимости от возраста ребенка, степени его истощения, характера голодания, сопутствующих заболеваний и осложнений. Мы приводим некоторые рекомендации, сделанные профессором А. Ф. Туром на основании собственного опыта лечения детей с алиментарной дистрофией. На старте назначения лечебного питания рекомендуется оценивать толерантность к пищевой нагрузке. Особенно это важно при лечении тяжелой дистрофии III степени.

Так, при лечении алиментарной дистрофии III степени, но без значительных отеков и поносов в течение первых 2–3 дней следует назначать ограниченную диету, легко усваиваемую, механически и химически щадящую, главным образом жидкую и полужидкую. Приемы пищи частые, 5–6 раз и чаще. В первые дни лечения, пока не выяснена выносливость больного к белкам и жирам, нельзя допускать перегрузки этими ингредиентами; количество углеводов при этом может быть достаточно велико. Назначались из расчета на 1 кг массы больного белков 1,0–1,5 г, жиров не более 1,5 г, углеводов 10–12 г. С первых дней лечения пища должна содержать достаточное количество витаминов. С этой целью больным назначались настой хвои, рыбий жир, концентраты витаминов даже в отсутствии явных признаков гиповитаминоза. Через 1–2–3 дня, если больной хорошо справлялся с такой ограниченной диетой, осуществлялся перевод на полноценное питание: на 1 кг веса до 2,0–2,5 г белков, столько же жиров и 12–14 г углеводов. Этот вариант диеты не должен обеспечивать механическое щажение кишечника. Учитывая некоторую капризность аппетита детей-дистрофиков, рекомендовалось ведение в рацион селедки, кильки, воблы и проч. Детям менее истощенным (I–II степень дистрофии) эту диету можно назначать с 1-го дня лечения. Если через 8–12 дней вес ребенка не начинал регулярно нарастать, то рекомендовалось назначение усиленной диеты, богатой полноценными белками и жирами. Эта диета содержала до 4,0–4,5 г белков, около 4,5–5,0 г жиров и 12,0–15,0 г углеводов на 1 кг веса. Калорийный коэффициент при такой диете составлял 100–200 ккал и более на 1 кг веса. Диета обогащалась витаминами и минеральными солями. При дистрофии с отеками, но без поносов рекомендовалась такая же диета, так как сухоядение и бессолевая диета излишни и могут быть вредны. Некоторое ограничение жидкости и соли рекомендовалось лишь при очень выраженных отеках. При этом А. Ф. Тур отдельно подчеркивал, что наличие в моче умеренного количества белка и лейкоцитов не должно являться основанием к ограничению животных белков в рационе. При поносах у детей-дистрофиков требовалась строгая индивидуальная диетотерапия. В первые дни лечения назначали пищевой режим, показанный при острых гастритах и гастроэнтеритах. Через несколько дней, не дожидаясь резкого улучшения

или полного исчезновения диспептического синдрома, дети постепенно переводились на достаточно полноценное питание за счет увеличения количества белков, жиров и углеводов, свободных от значительного количества клетчатки и других грубых остатков. При поносах особое внимание обращалось на восстановление гипо- и авитаминозов. Кроме диетического питания, в терапии алиментарной дистрофии являлось крайне важным создание физического и психического покоя, согревание больного и постоянное поддержание температурного режима; рекомендовали также горячую пищу, разрешалось назначение детям черного кофе и вина [6, 8].

### Свидетельства медицинских работников — очевидцев, принимавших участие в спасении жизней детей блокадного Ленинграда

Погружаясь в исследование дошедших до настоящего времени исторических свидетельств тех лет, понимаешь, что деятельность и действия как медицинских работников, так и остальных людей, заботившихся о сохранении здоровья и жизней детей блокадного Ленинграда, несомненно, выходили за пределы человеческих возможностей в обычных условиях существования мирного времени. Однако является очевидным факт, что невероятные трудности и нечеловеческие испытания сплотили ряды педиатров, обнаружив, возможно, ранее неведомые им самим физические, личностные, характерологические качества и свойства, направленные на выполнение профессионального долга и сделавшие их неслегкаемыми на этом трудном и долгом пути. Одним из первых возобновило в Ленинграде свои заседания Общество детских врачей, возглавляемое профессорами Ю. А. Меделевой и А. Ф. Туром. Заседания общества проходили еженедельно, интерес к ним был велик, и аудитория всегда была заполнена. В работе общества принимали активное участие профессора А. Б. Воловик, А. Н. Антонов и многие другие. Детская сеть была полностью укомплектована кадрами, но наличие большого количества молодых врачей и сестер требовало непрерывной работы по повышению их квалификации. В 1942 г. в условиях недостаточного питания, нетопленых аудиторий, частых артобстрелов Педиатрический медицинский институт организовал курсы повышения квалификации молодых врачей. Чтобы судить об обстановке, в которой проходили



Рис. 2. Дети блокадного Ленинграда в яслях и детских садах

занятия, следует упомянуть о таких свидетельствах очевидцев: одну из своих лекций профессору Данилевичу пришлось завершить в темной траншее, куда курсанты перешли на время воздушной тревоги и где они с большим вниманием продолжали слушать профессора. По свидетельству заместителя заведующего Ленинградского горздравотдела по охране детства С. И. Волчок, в суровую зиму 1941/1942 гг. «число ребят, оставляемых матерями в детских яслях и садах на круглые сутки, достигало 70%. Персонал яслей и домов малюток работал столь самоотверженно, что порою можно было забыть, что мы живем в блокадном Ленинграде. В помещениях яслей было тепло, чисто и уютно. Добавочные трудности преодолевал персонал молочных кухонь. Из-за недостатка бензина молоко не могло быть своевременно завезено на молочные кухни, и приходилось доставлять его на салазках или тележках; недостаток топлива, электроэнергии, воды и посуды создавали огромные трудности с кипячением молока и приготовлением молочных смесей. Но работники молочных кухонь преодолевали и эти трудности: они сами привозили воду, обеспечивали кухни топливом, разбирая предназначенные на слом деревянные дома; сами же привозили это топливо; сами доставляли продукты с баз и в результате добились того, что молочные кухни работали бесперебойно» (рис. 2 (А, Б)).

Уникальный опыт организации работы отделений физиологического стационара для детей раннего возраста и отделения для недоношенных детей клиники Педиатрического медицинского института в условиях войны и блокады

был описан и проанализирован профессором А. Ф. Туром. Так, в связи с участвовавшими воздушными налетами с 20 ноября 1941 г. почти на полгода дети отделений раннего возраста были переведены в бомбоубежище на постоянное пребывание. «Условия бомбоубежища заставляли желать много лучшего: на ребенка приходилось около 1,8 кв. м поверхности пола и приблизительно 3,4 куб. м объема помещения; единственное закрывающееся окно-лаз можно было использовать лишь для проветривания помещения в те дни, когда на улице было не очень холодно и детей выносили на прогулку. Температуру воздуха удавалось поддерживать в пределах 12–15 градусов. Сравнительно быстро начала развиваться сырость. К этому следует добавить, что не было отдельной горшечной, не было водопровода и достаточного количества теплой воды, и нечего было думать об использовании какой-либо дополнительной манежной площади в часы бодрствования детей. Однако, работая в таких условиях, мы поставили себе задачу не только сохранить жизнь и здоровье детей, но и добиться возможно нормального физического и психомоторного их развития», — писал профессор А. Ф. Тур в своих воспоминаниях. Для реализации поставленной цели проводился комплекс мероприятий, упоминание о которых представляет несомненный интерес. Так, была увеличена общая суточная продолжительность сна на 1–1,5 часа, что обеспечивало экономию расхода энергии. Дети старшей группы были переведены на режим с одним дневным сном, в то время как младшая группа всю зиму и весну провела на режиме трех дневных снов для

тельностью по 2 часа с 2-часовыми промежутками бодрствования после каждого кормления. Отсутствие манежной и прогулочной площади, затруднявшее нормальную организацию бодрствования детей, заставило широко использовать вкладные доски-манежи. В такую кровать-манеж помещалось 2–3 ребенка, с которыми и организовывались занятия. Не прекращалось систематическое применение массажа и гимнастики. Суровая зима 1941 г. затрудняла возможности прогулок детей, а проведение было опасно из-за риска простудить ослабленных детей. Заслуживает глубокого уважения тщательный анализ режима детей. Так, профессор А. Ф. Тур приводит данные, что за весь период с 20 ноября 1941 г. по 1 апреля 1942 г. дети гуляли 65 дней, спали при открытом окне 26 дней и оставались без прогулки и спали при закрытом окне 41 день; с апреля дети гуляли ежедневно. Для обеспечения возможности правильного психического и моторного развития в темном бомбоубежище дети старшей группы были переведены на длительное бодрствование в промежутке между 15 и 19 часами, когда в бомбоубежище бывал свет и возможно проведение занятий. Громадное значение имело питание детей. По свидетельству профессора А. Ф. Тура, в октябре и ноябре 1941 г. питание детей мало отличалось от обычной в отделении грудного возраста диеты; в декабре дети стали получать меньше овощей, редко давали рис, преобладала овсяная каша. Со второй половины декабря в меню детей пришлось включить черный хлеб и хлебные запеканки; качество хлеба оставляло желать лучшего. Меню становилось все более однообразным, преоблада-

ли мучная ржаная каша, черный хлеб и хлебные запеканки. В этот период дети старшей группы почти не получали цельного молока; каша, чаще всего гречневая, готовилась на воде, добавлялось масло и сахар, а вечером дети получали соевое молоко или смесь № 2. Приблизительно со второй половины февраля улучшилось снабжение молоком, что позволило назначать хоть 1–2 раза в день какую-либо молочную смесь и детям старшей возрастной группы. В марте значительно улучшилось снабжение продуктами, увеличился отпуск масла, временами бывали сыр и яйца, дети регулярно начали получать белый хлеб, чаще бывало мясо. В течение всего этого тяжелого периода дети регулярно получали витаминные соки летне-осенней заготовки сотрудниками педиатрического института. Была ли достигнута поставленная цель? Вот как ответил на этот вопрос профессор А. Ф. Тур в своих научных публикациях: «Из 27 детей, переведенных в бомбоубежище, пятеро умерли вследствие присоединения инфекционных заболеваний, одного забрала мать, а оставшиеся дети в количестве 21 были здоровы; 16 из них вполне могли быть отнесены к эйтрофикам; у четырех детей имела место очень легкая гипотрофия и у одного ребенка была гипотрофия II степени. Детальный анализ особенностей развития каждого ребенка показал, что вес и длина тела нарастали регулярно все время, однако оценка периметров и антропометрических индексов свидетельствовали о небольших отклонениях в сторону снижения упитанности. Признаки рахита имели место у большинства детей, но проявления его были выражены не более чем у ленинградцев этого возраста вообще, ни у одного ребенка не было заметных деформаций конечностей, грудной клетки или черепа. Вопреки ожиданию, почти без перемен за период жизни в бомбоубежище сохранился количественный и качественный состав красной крови. В отношении моторики детей также были получены более чем нормальные результаты. У 7 детей моторика была совершенно нормальной, они ходили по гладкому полу; у 11 детей имелись умеренные отставания двигательных умений от нормы, и лишь у трех детей можно было отметить более или менее значительное отставание в развитии моторики, причем два из них имели врожденные аномалии развития. Что касается недоношенных детей, получавших лечение и уход в клинике

Педиатрического института, то следует отметить, что из 34 недоношенных детей в возрасте от 7 дней до 4 месяцев, находившихся в отделении к началу войны, умер только один, еще до перехода в бомбоубежище. Что касается остальных, то они во вполне удовлетворительном состоянии после многих месяцев жизни в бомбоубежище были выписаны домой или переведены в другие детские учреждения». Иная ситуация была с недоношенными детьми, поступавшими в клинику в самые холодные месяцы. Они поступали сильно охлажденными, с явлениями склереды, нередко уже больные пневмонией. Из 15 таких детей выжил лишь один, остальные умерли, при этом, как подчеркивал профессор А. Ф. Тур, основная причина смерти таких детей крылась не столько в их врожденной неполноценности, сколько в дефектах обслуживания, таких как неправильное питание и сильное охлаждение, в первые часы и дни после рождения [6, 8, 9].

Таким образом, несмотря на колоссальные трудности, связанные с войной и блокадой, педиатрическая служба Ленинграда жила и работала в экстремальных условиях, сохраняя не только жизни, но и борясь за близкое к нормальному физическое и психическое развитие детей. Отвечая на вопрос, что лежало в основе и помогало добиваться подобных результатов, представляется самым правильным процитировать профессора А. Ф. Тура, которого с полным правом можно считать не только большим специалистом по педиатрии и диетологии мирного времени, но и идеологом педиатрии экстремального исторического периода, к которому относятся годы войны и блокады: «Какие же средства и меры использовали мы для достижения этих, на наш взгляд вполне удовлетворительных, результатов? Первое и самое главное — это безупречно преданное, добросовестное и любовное отношение к делу всего персонала; без этого добиться более или менее хороших результатов было бы невозможно. Второе — правильное построение режима жизни и воспитания ребенка применительно к необычным условиям жизни, с достаточно строгим учетом индивидуальных особенностей каждого ребенка. Третье — весьма существенное — это правильное, строго индивидуальное питание детей».

Прошли годы и десятилетия, выросли и сменились поколения. Ученые и в наши дни продолжают изучать здо-

ровые людей, переживших блокаду, и здоровье их потомков. Достаточно много важных и интересных наблюдений нам еще предстоит узнать и проанализировать. Однако самоотверженный и героический труд педиатров, ученых и практиков, боровшихся за детские жизни в блокадном Ленинграде, является уникальным научным наследием, заложившим основы педиатрии экстремальных условий, и одновременно символом практически безграничных человеческих возможностей на пути к достижению поставленной цели. ■

*При подготовке данной статьи были использованы материалы Российской национальной библиотеки и Государственного мемориального музея обороны и блокады Ленинграда.*

## Литература

1. Волчок С. И. Забота о детях в блокированном Ленинграде / В сб. «Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда». Сборник 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. 1944. С. 3–8.
2. Эрман М. В., Эрман Л. В., Переунина Т. М. Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда: взгляд сквозь годы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2014. № 3. С. 232–242.
3. Синяевская Н. Г. Опыт обслуживания единым педиатром детского населения в возрасте от 0 до 16 лет / В сб. «Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда». Сборник 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. 1944. С. 15–19.
4. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 3. С. 227–236.
5. Тур А. Ф. Справочник по диететике детей раннего возраста. Издание восьмое, испр. и доп. Ленинград: Медицина, 1971. 285 с.
6. Тур А. Ф. Особенности клиники, течения и лечения алиментарных дистрофий у детей / В сб. «Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда». Сборник 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. 1944. С. 38–48.
7. Воловик А. Б. Клиническая характеристика алиментарной дистрофии у ленинградских детей / В сб. «Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда». Сборник 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. 1944. С. 48–54.
8. Тур А. Ф. Режим жизни и питания детей в условиях войны и блокады / В сб. «Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда». Сборник 1. Алиментарные дистрофии и авитаминозы у детей. 1944. С. 20–30.
9. Работы ленинградских врачей за год Отечественной войны. Выпуск третий. Ленинград: Медгиз. 1943.

**Установление формы тяжести острых кишечных инфекций\***

**Блок 1. Распространенность поражения ЖКТ и других органов инфекционным процессом**

| №  | Данные клинического осмотра                               | 0   | 1  |
|----|-----------------------------------------------------------|-----|----|
| 1  | Гастрит                                                   | Нет | Да |
| 2  | Энтерит                                                   | Нет | Да |
| 3  | Колит                                                     | Нет | Да |
| 4  | Гемоколит                                                 | Нет | Да |
| 5  | Гепатомегалия                                             | Нет | Да |
| 6  | Спленомегалия                                             | Нет | Да |
| 7  | Поражение поджелудочной железы и/или желчевыводящих путей | Нет | Да |
| 8  | Поражение органов дыхания                                 | Нет | Да |
| 9  | Поражение сердечно-сосудистой системы                     | Нет | Да |
| 10 | Поражение мочеполовой системы                             | Нет | Да |
| 11 | Поражение нервной системы                                 | Нет | Да |

**Блок 2. Интенсивность проявления основных клинических симптомов заболевания**

| №  |                          | 0   | 1                     | 2                                        | 3                                            |
|----|--------------------------|-----|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1  | Рвота (количество)       | Нет | Не обильная           | Умеренная                                | Обильная, «фонтаном»                         |
| 2  | Рвота (частота)          | Нет | Редкая, 1–2 раза/сут  | Повторная, 3–5 раз/сут                   | Многочастная, более 5 раз/сут                |
| 3  | Рвота (качество)         | Нет | Пищей                 | Водянистый характер                      | Патологические примеси (кровь, слизь, желчь) |
| 4  | Жидкий стул (количество) | Нет | Умеренно              | Обильно                                  | Значительно (профузный)                      |
| 5  | Жидкий стул (частота)    | Нет | Нечастый, 3–5 раз/сут | До 10 раз/сут                            | Более 10 раз/сут                             |
| 6  | Жидкий стул (качество)   | Нет | Водянистый            | Патологические примеси (слизь, «зелень») | Патологические примеси (кровь)               |
| 7  | Метеоризм                | Нет | Незначительный        | Умеренный                                | Выраженный                                   |
| 8  | Кожные покровы           | Нет | Бледность             | Умеренный цианоз, мраморность            | Выраженный цианоз                            |
| 9  | Кожные покровы, сухость  | Нет | Незначительная        | Умеренная                                | Выраженная                                   |
| 10 | Температура тела         | Нет | Субфебрильная         | Фебрильная                               | Гипертермия                                  |
| 11 | Интоксикационный синдром | Нет | Незначительный        | Умеренный                                | Выраженный                                   |
| 12 | Экзикоз                  | Нет | I степени             | II степени                               | III степени                                  |

**Блок 3. Интенсивность проявления основных жалоб пациента**

| № |                      | 0           | 1                                       | 2                                        | 3                     |
|---|----------------------|-------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|
| 1 | Снижение аппетита    | Сохранен    | Незначительно                           | Умеренно                                 | Отказ от еды          |
| 2 | Тошнота              | Отсутствует | Незначительная                          | Умеренная                                | Выраженная            |
| 3 | Жажда                | Отсутствует | Незначительная                          | Умеренная                                | Выраженная            |
| 4 | Активность           | Не изменена | Снижение активности                     | Вялость, слабость                        | Сонливость, кома      |
| 5 | Нарушения сна        | Отсутствуют | Поверхностный сон                       | Беспокойный сон                          | Повышенная сонливость |
| 6 | Эмоциональный статус | Обычный     | Активная раздражительность, капризность | Пассивная раздражительность, плаксивость | Апатия                |
| 7 | Голос                | Обычный     | Умеренно ослаблен                       | Ослаблен                                 | Афония                |
| 8 | Боли в животе        | Отсутствуют | Незначительные                          | Умеренные                                | Выраженные            |

А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей // *Лечащий Врач*. 2016. № 3.

# Особенности питания детей первых лет жизни. Проблемы и решения

Е. Л. Моисейкова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены основные принципы организации питания детей раннего возраста в соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями. Показана роль основных продуктов прикорма для развития ребенка. Рассмотрена роль продуктов промышленного производства в профилактике дефицитных состояний, пищевой аллергии, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, прикорм, злаки, овощи, мясо, пребиотики, гипоаллергенные продукты, профилактика.

**Abstract.** The basic principles of infant feeding in line with current international and national recommendations were presented. The role of the main feeding products for children's development was shown. The role of industrial products in the prevention of deficiency states, food allergies, gastrointestinal functional disorders was considered.

**Keywords:** infants, complementary feeding, cereals, vegetables, meat, prebiotics, hypoallergic products, prevention.

Согласно современным представлениям, питание в раннем возрасте не только обеспечивает нормальное функционирование всех органов и систем, физический рост, психоэмоциональное развитие и здоровье ребенка, но и формирует состояние метаболизма, определяющее здоровье в последующие годы. В настоящее время многочисленные исследования показывают взаимосвязь характера питания на первом году жизни и развития таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия. Показана связь уровня потребления белка с избыточной прибавкой массы тела ребенка. Так, дети, получающие молочные смеси с высоким содержанием белка или неадаптированные молочные продукты (цельное коровье молоко, кефир), имеют более высокую прибавку в весе и большую толщину кожно-жировых складок по сравнению с детьми, получающими грудное молоко. Высокий уровень белка сопровождается повышением уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, что приводит к стимуляции секреции инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). ИФР-1 увеличивает пролиферацию и дифференцировку адипоцитов, таким образом predisposing к развитию ожирения в последующем [1, 2].

В то же время именно в раннем возрасте закладывается модель пищевого поведения, формируются устойчивые вкусовые предпочтения, воспитывается отношение к процедуре приема пищи. В связи с этим организация рационального питания ребенка раннего возраста является важной задачей практикующего врача-педиатра.

Грудное вскармливание является оптимальным видом питания ребенка первого года жизни за счет оптимального и сбалансированного уровня пищевых веществ, наличия широкого спектра биологически активных веществ и факторов защиты, высокой усвояемости пищевых веществ организмом ребенка. Вместе с тем на определенном этапе развития ребенок начинает испытывать потребность в дополнительном количестве энергии, минеральных веществ и витаминов, пищевых волокон и других нутриентов, необходимых для дальнейшего роста и развития. Ко второму полугодию жизни поступление железа, цинка, меди, кальция, фосфора, магния и большинства витаминов с женским молоком становится недостаточным, а эндогенные запасы пищевых веществ у ребенка существенно ограничены, поэтому может возникнуть дефицит этих элементов. При этом объем молока или молочной смеси, необходимый для удовлетворения возрастающих потребностей, превышает физиологическую вместимость желудка. С этой целью в рацион ребенка вводят прикорм — продукты, кроме женского молока или детских

молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для дальнейшего роста и развития ребенка. Помимо собственно пищевого обеспечения прикорм способствует развитию моторной и секреторной активности пищеварительной системы, жевательного аппарата, формированию адекватных вкусовых привычек.

В течение последних лет теория и практика назначения прикорма претерпели ряд изменений. Основные положения представлены в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [3]. Принципиально новым подходом является индивидуализация прикорма по срокам введения, последовательности и ассортименту продуктов с учетом состояния здоровья ребенка и его нутритивного статуса.

Оптимальным сроком начала введения прикорма является возраст в интервале 4–6 месяцев. К 4–5 месяцам жизни повышается активность пепсина и других протеаз, панкреатической амилазы, усиливается секреция соляной кислоты в желудке, созревают рефлекторные механизмы, необходимые для проглатывания полужидкой и твердой пищи (угасание «рефлекса выталкивания ложки», готовность к жевательным движениям). В этот период также повышаются местные защитные свойства слизистой оболочки кишечника за счет снижения повышенной ее проницаемости в связи

Контактная информация:  
igumenjva@mail.ru

Таблица

## Нежелательные последствия несвоевременного введения прикорма

| Последствия раннего введения прикорма                                                                        | Последствия позднего введения прикорма                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Повышенная частота функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций              | Дефицит микронутриентов (цинк, железо и др.) — развитие дефицитных состояний, задержка роста |
| Формирование анаболического типа обмена с избыточным питанием — риск развития ожирения, сахарного диабета    | Необходимость быстрого (иногда одновременного) введения нескольких продуктов                 |
| Риск ранней манифестации целиакии                                                                            | Задержка формирования навыков жевания и глотания                                             |
| Резкая стимуляция ферментативной и моторной активности — риск инвагинации, панкреатита, билиарных дисфункций | Отказ от твердой пищи                                                                        |
| Необоснованное вытеснение материнского молока — снижение иммунологической защиты                             | Нарушение процесса формирования и развития адекватных вкусовых привычек и предпочтений       |

с созреванием гликопротеидного комплекса слизи и снижением текучести мембран энтероцитов, повышением уровня секреторного IgA, становлением механизмов антигенного блокирования [4]. Этот возрастной период также определяется как «критическое окно» для формирования пищевой толерантности. Несвоевременное введение прикорма может привести к ряду нежелательных последствий (табл.).

При организации прикорма целесообразно использовать продукты промышленного производства, которые обладают рядом преимуществ:

- гарантированная химическая и микробиологическая безопасность;
- гарантированный состав, соответствующий возрастным особенностям;
- оптимальная степень измельчения, соответствующая возрастным особенностям жевания и пищеварения ребенка;
- высокое качество и безопасность сырья;
- широкий спектр продуктов, в том числе малодоступных в домашних условиях (экзотические фрукты, спаржа, брокколи, трудноразваривающиеся крупы — кукуруза, рожь, ячмень, смеси из нескольких круп);
- быстрота и легкость приготовления (не требуют варки);
- возможность дополнительного обогащения (витамины, микроэлементы, пре- и пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты).

Дети раннего возраста особенно чувствительны к недостаточному поступлению микронутриентов. Дефицит витаминов и минералов сопровождается снижением адаптационных возможностей организма, нарушением активности ферментных систем, гормональными и иммунными дисфунк-

циями, нарушением кроветворения, что ведет к нарушению роста и развития. В первые месяцы жизни ребенка обеспеченность микронутриентами напрямую связана с содержанием их в материнском молоке или молочной смеси. Начиная со второго полугодия весомый вклад вносят продукты прикорма, которые должны обеспечивать не менее 50% суточной физиологической потребности в микронутриентах, а для железа и цинка более 90% [5]. По мнению большинства отечественных и зарубежных специалистов, использование прикорма «домашнего» производства не позволяет обеспечить ребенка необходимым количеством микронутриентов. Это связано с использованием современных агротехнических приемов и повсеместным истощением почв, что приводит к значительному снижению витаминов и минеральных солей в овощах, фруктах, продуктах переработки зерновых культур. Термическая обработка продуктов, их длительное и неправильное хранение также способствуют существенным потерям микронутриентов. Использование продуктов прикорма промышленного производства позволяет обеспечить 30–50% суточной потребности ребенка в витаминах и минеральных веществах.

В отношении выбора первого продукта прикорма и последовательности введения на сегодняшний день сформирована четкая позиция, согласно которой отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о существенных преимуществах последовательности введения того или иного продукта. Необходимым признается лишь адекватное поступление с пищей всех необходимых пищевых веществ, включая микронутриенты. В связи с этим в качестве первого продукта

целесообразно выбирать кашу или овощное пюре.

Зерновые продукты содержат углеводы, преимущественно полисахариды, являющиеся источником медленно утилизируемой энергии, что способствует ощущению более длительной сытости, позволяет увеличить промежутки между кормлениями и уменьшить число кормлений. Каша обеспечивает 20–30% суточной потребности ребенка в пищевых веществах и энергии. Кроме того, злаки являются источником белка, витаминов (особенно группы В), минералов, пищевых волокон. Возможная комбинация злаков с овощами, фруктами, мясом способствует формированию разнообразия вкусовых ощущений и повышает их биологическую ценность. Самой высокой пищевой ценностью обладают гречневая и овсяная крупы. Эти злаки богаты растительным белком, пищевыми волокнами, содержат достаточное количество калия, фосфора, магния, железа, цинка, витаминов группы В. Рисовая и кукурузная крупы отличаются высоким содержанием крахмала, но невысоким уровнем жира, белка, витаминов и минеральных солей.

На первых этапах ребенку предпочтительно вводить монокомпонентную безмолочную безглютеновую кашу (греча, рис или кукуруза). Использование в качестве первого прикорма низкоаллергенных каш промышленного производства представляется наиболее целесообразным, поскольку они обогащены основными витаминами и минералами, пищевыми волокнами, не содержат молока, сахара, соли, глютена, искусственных консервантов и красителей, ароматизаторов. Примером могут служить низкоаллергенные каши, производимые компанией Heinz (Низкоаллергенная гречневая кашка, Низкоаллергенная кукурузная кашка, Низкоаллергенная рисовая кашка). Применение каши без добавления сахара и молока снижает ее калорийность, облегчает привыкание в последующем к несладкому овощному пюре в качестве второго вида прикорма, а также является эффективным способом профилактики дефицитных состояний у детей со второго полугодия жизни.

Инновационные технологии, используемые в настоящее время в производстве продуктов детского питания, позволяют придавать кашам функциональные свойства, обогащая их про- и пребиотиками. «Пребиотическая

концепция» впервые была представлена G. R. Gibson и M. B. Roberfroid в 1995 г. Она направлена на изменение кишечной микробиоты под действием пищи за счет избирательной стимуляции одного или нескольких видов потенциально полезных групп бактерий, уменьшения численности патогенных микроорганизмов или их метаболитов и улучшения состояния макроорганизма [6]. В качестве пребиотиков в продуктах прикорма используют инулин и олигофруктозу, которые часто объединяют термином «фруктоолигосахариды» (ФОС), или «фруктаны». Инулин — полисахарид, имеющий линейное строение, состоит из фруктозильных звеньев со степенью полимеризации  $> 10$ , связанных между собой  $\beta$ -(2-1)-гликозидной связью. Олигофруктоза имеет степень полимеризации от 2 до 10 с молекулой глюкозы в конце цепи. Инулин содержится во многих растениях (корне цикория, репчатом луке, луке порее, чесноке, топинамбуре, бананах). Промышленным источником инулина является корень цикория. Фруктаны являются типичными пребиотиками.  $\beta$ -связь этих молекул не расщепляется  $\alpha$ -глюкозидазами кишечника, и они в неизменном виде достигают толстой кишки, где утилизируются кишечной микробиотой, обеспечивая ее рост и функциональную активность, подавляя рост потенциально патогенных бактерий: *Clostridium perfringens*, *Clostridium enterococci* [7, 8]. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано иммуномодулирующее действие фруктанов. Установлено, что регулярное их употребление влияет на активность Т-лимфоцитов и NK-клеток, фагоцитов, образование цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона [9, 10]. Положительное влияние инулина и олигофруктозы на устранение функциональных нарушений пищеварения у детей установлено в ряде исследований. Показано уменьшение таких клинических симптомов, как срыгивание, колики, метеоризм, запор, на фоне приема обогащенных инулином и олигофруктозой продуктов прикорма [11]. Вся линейка каш Heinz (низкоаллергенные, безмолочные, молочные, лакмые, Любопышки) содержат инулин, а десертные пюре Heinz и детское печенье Heinz олигофруктозу.

Таким образом, выбор первого прикорма требует индивидуального подхода. Кашу в качестве первого прикорма

следует вводить детям с недостаточными весовыми прибавками, неустойчивым стулом, склонностью к срыгиваниям, признаками рахита, латентным дефицитом железа или анемией, пищевой аллергией, недоношенным, а также детям, которым прикорм начинает вводиться после 6 месяцев жизни.

Позднее можно использовать молочные и глютенсодержащие каши, поликомпонентные каши. Добавление молока и фруктов, комбинация злаков повышают пищевую ценность каши, способствуют формированию вкусовых восприятий. Детские каши должны быть адаптированы к этапам развития ребенка, его функциональным возможностям и возрастающим физиологическим потребностям в нутриентах. Так, на начальном этапе каши имеют жидкую гомогенную консистенцию. Для детей 9–12 месяцев для развития навыков жевания и стимуляции моторной активности кишечника можно использовать каши с более плотной консистенцией, которые содержат мелкие мягкие хлопья круп, кусочки фруктов (яблоки, персики, бананы, вишня, слива, изюм и др.).

Овощи являются источником углеводов, минералов и микроэлементов (в том числе калия, натрия, железа), витаминов (группы В, каротиноидов, фолатов), а также важным источником растительных пищевых волокон. Начинать введение овощного пюре следует с одного вида овощей, обладающих нежной клетчаткой (кабачок, патиссон, тыква, цветная капуста, брокколи), в дальнейшем сочетая и комбинируя их с фруктами, злаками. Овощные монокомпонентные пюре производятся, как правило, без добавления загустителей, растительных масел, соли. В их состав входят только овощи и вода (брокколи, цветная капуста, тыквочка, морковочка Heinz), что делает их оптимальными для первого знакомства ребенка с новым продуктом. Овощные пюре с добавлением зеленого горошка и других бобовых культур в соответствии с отечественными традициями следует назначать не ранее 7 месяцев. Бобовые культуры имеют самое высокое содержание растительного белка, богаты витаминами и минералами (калий, магний, железо, фосфор). Однако, в связи с высоким содержанием растительных волокон и особых видов сахаров — трисахаридов раффинозы и стахиозы, они могут вызывать раздражение слизистой оболочки кишечника и усиливать газо-

образование. С 8–9 месяцев в овощное пюре можно добавлять зелень (укроп, петрушка, сельдерей, шпинат), что улучшает вкусовые качества за счет высокого содержания эфирных масел, обогащает рядом витаминов. В качестве первого прикорма овощное пюре можно рекомендовать здоровым детям, а также детям с избыточными прибавками веса, склонностью к запорам.

Фруктовые пюре принадлежат к числу продуктов, которые широко используются в питании детей первых лет жизни. Они служат источником минеральных солей (калия, железа), пищевых волокон, сахаров, некоторых витаминов (витамина С, фолиевой кислоты,  $\beta$ -каротина, витамина Р), органических кислот. Наличие пищевых волокон (целлюлозы, гемицеллюлозы, пектина) способствует регуляции двигательной активности кишечника, а также связыванию на своей поверхности экзо- и эндогенных токсинов с последующим выведением их из кишечника с калом. Важно помнить, что некоторые виды пюре обладают потенциальной аллергенностью. Многочисленные клинические наблюдения, данные зарубежных исследований позволили сделать вывод, что введение фруктового пюре целесообразно не ранее четырех месяцев. Это положение отражено и в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Отечественные нутрициологи рекомендуют вводить фруктовое пюре после введения злакового и овощного прикорма.

Всеобщая тенденция к более раннему введению мясного пюре нашла отражение и в отечественных рекомендациях, согласно которым назначение мясного прикорма предусмотрено с 6 месяцев жизни. Такой подход рассматривается как мера профилактики и коррекции дефицитных состояний, в первую очередь дефицита железа. Некоторые работы указывают на возможность вводить мясные продукты с 5–5,5 месяцев жизни при наличии железодефицитной анемии или ее риска и использовать их в качестве первого прикорма [13]. Известно, что дефицит железа на ранних этапах развития мозга может вызывать необратимые изменения (ухудшение когнитивных функций, снижение способности к обучению, запоминанию, снижение интеллектуального и психомоторного развития), а профилактика и своевременная коррекция позволяет улучшить

когнитивные функции и минимизировать отдаленные последствия.

Мясо является источником полноценного животного белка со сбалансированным набором аминокислот (20–21%), «гемового» железа, минералов и микроэлементов (магний, цинк, калий, фосфор), витаминов группы В, РР. «Гемовое» железо усваивается организмом независимо от влияния других компонентов пищи на 17–22%, тогда как всасывание «негемового» железа составляет только 3–5%. При этом фитаты, пищевые волокна, фосфорно-кальциевые соединения снижают биодоступность «негемового» железа. Введение мяса рекомендуется начинать с монокомпонентного мясного пюре из гипоаллергенных сортов мяса (кролик, индейка), позднее расширяя рацион за счет говядины, свинины, курицы, ягнатины. Для облегчения адаптации к новому продукту вначале можно ввести мясорастительные или растительно-мясные консервы в комбинации с уже привычными для ребенка видами овощей, содержание мяса в которых не превышает 10–30%. Использование современных технологий производства мясных пюре позволяет адаптировать степень измельчения соответственно функциональным возможностям на разных этапах развития ребенка, а гарантированный состав (отсутствие крахмала, соли, красителей, ГМО, консервантов) придает им гипоаллергенные свойства. В ряде исследований показано, что комбинация мяса с овощами и злаками способствует улучшению усвоения как «гемового», так и «негемового» железа на 50–85% [14, 15]. Это, возможно, связано с противодействием мяса влиянию полифенолов и фитатов, присутствующих в растительных источниках «негемового» железа. Специальная технологическая обработка растительных продуктов (ферментация, помол, обжаривание и др.) позволяет уменьшить содержание фитатов, улучшая усвоение железа из комбинированных мясорастительных продуктов. Для детей старше 8 месяцев оптимально использование готовых комбинированных промышленных продуктов (комбинации мясо — овощи, рыба — овощи, мясо — злаки — овощи), например готовые обеды Heinz.

В последние десятилетия в развитых странах значительно выросла частота аллергических заболеваний. Пищевая аллергия является стартовым видом аллергической сенсибилизации

и манифестирует, как правило, в раннем детском возрасте в виде атопического дерматита и различных гастроинтестинальных симптомов. После трех лет возможно развитие сенсибилизации к ингаляционным аллергенам с переходом в аллергический ринит и бронхиальную астму. Так, у детей первых двух лет жизни распространенность пищевой аллергии составляет 6–8%. Основными причинно значимыми аллергенами являются белки коровьего молока, куриного яйца, рыбы, пшеницы, сои. У детей с пищевой аллергией риск бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний выше в 2–4 раза.

К факторам, способствующим росту распространенности аллергических заболеваний, можно отнести загрязнение окружающей среды, изменение характера питания в экономически развитых странах, распространение курения среди женщин фертильного возраста, характер ведения родов (отсроченное раннее прикладывание к груди, широкое распространение оперативного родоразрешения, использование антибиотиков в неонатальном периоде), раннее поступление аллергена (докорм заменителями грудного молока, ранний перевод на искусственное вскармливание). Следствием воздействия ряда факторов является изменение колонизации кишечника новорожденных, что проявляется в уменьшении общего количества, спектра и видового разнообразия комменсальной микрофлоры, увеличении роста протеолитической микрофлоры. Так, по данным M. M. Grunland, у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, интенсивность колонизации бифидобактериями была достоверно ниже. У этих детей также была достоверно более высокая колонизация *Clostridium perfringens* [16]. В работе S. Nutten показано, что использование антибиотиков широкого спектра у детей в постнатальном периоде приводит к значительному снижению, вплоть до полного исчезновения бифидобактерий и лактобацилл, замещению нормальной кишечной микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышению активности тучных клеток, повышению уровней ИЛ-4, IgE [17]. По данным M. Wang, снижение количества бифидобактерий достоверно увеличивало риск развития атопии у детей первых 18 месяцев жизни [18]. Изменение состава микрофлоры сопровождается иммунологиче-

скими сдвигами, задержкой созревания связанной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), препятствующими формированию пищевой толерантности. Особое значение имеет проведение эффективных мер по профилактике аллергии у детей из группы высокого риска. К ним относятся исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 месяцев, а при отсутствии грудного молока использование гипоаллергенных смесей с доказанными профилактическими свойствами, организация прикорма. За последнее десятилетие подходы к организации прикорма в этой группе детей существенно изменились. Индивидуальный график назначения, выбор монокомпонентных продуктов промышленного производства с низким аллергизирующим потенциалом и обогащенных функциональными компонентами, учет национальных традиций питания помогают снизить риск аллергической сенсибилизации. В настоящее время целесообразным считается начинать введение прикорма в возрасте от 4 до 6 месяцев с учетом вида вскармливания и состояния здоровья, то есть в оптимальный период для выработки пищевой толерантности. При исключительно грудном вскармливании здоровому ребенку возможно введение прикорма с 6 месяцев, при этом кормящей матери нет необходимости назначать элиминационную диету. При наличии железодефицитной анемии, дисфункций желудочно-кишечного тракта, отставании в физическом развитии начинать введение прикорма можно с 4,5–5 месяцев. В период начала введения прикорма важно учитывать не только потенциальную аллергенность продуктов, но и лимитировать их ассортимент до 1–2 видов зерновых, овощей, мяса и фруктов [3, 19].

Клинические наблюдения и исследования последних лет показывают, что рекомендуемое ранее отсроченное введение высокоаллергенных продуктов не снижает риска аллергических заболеваний, а в некоторых случаях даже повышает его. Так, в исследовании A. Zutavern показано повышение риска развития экземы при позднем введении яиц [20]. В проспективном шведском исследовании за 4089 здоровыми детьми показано, что регулярное употребление рыбы существенно снижает частоту аллергических заболеваний к четырем годам [21]. В 2008 г. ESPGHAN опубликовала новые рекомендации, в которых указывается

на отсутствие убедительных научных данных, что отказ или задержка введения потенциально аллергенных продуктов снижают риск аллергии как у здоровых детей, так и у детей из группы риска. Данная позиция нашла подтверждение и в более поздних работах. J. J. Koplin отмечает, что наиболее часто аллергические реакции отмечались у детей при назначении яиц на втором году жизни (27,6%) и значительно реже при назначении в конце первого полугодия (5,6%) [22]. В Hesselmar показал, что введение рыбы здоровым детям из группы риска в 8–9 месяцев ассоциировалось со снижением развития атопического дерматита у них в возрасте 18 месяцев [23]. В соответствии с российскими рекомендациями желток куриного яйца может вводиться с 8–9 месяцев, рыба с 9–10 месяцев, творог с 6–7 месяцев.

Особый практический интерес представляют исследования по оценке гипоаллергенных свойств и переносимости продуктов промышленного производства с целью выявления их сенсibilизирующего потенциала. В исследовании Т. Э. Боровик, проведенном в 2014 г., проводилась оценка гипоаллергенных свойств серии продуктов прикорма компании Heinz на зерновой, плодоовощной, овощной и мясной основе. Результаты исследования показали хорошую переносимость продуктов детьми, положительное влияние на частоту и характер стула, низкий сенсibilизирующий потенциал, подтвержденный клиническими наблюдениями и результатами иммунологического исследования. Так, оценка уровня специфических IgE к пищевым аллергенам показала отсутствие их повышенных значений как исходно, так и после введения всех изучаемых продуктов, что позволило характеризовать данную серию продуктов как гипоаллергенную и рекомендовать в качестве продуктов первого выбора при введении прикорма как здоровым детям, так и детям из группы риска и со склонностью к аллергии [24].

Таким образом, питание в раннем возрасте является одним из ведущих факторов, определяющих здоровье ребенка. Организация прикорма в соответствии с современными представлениями и рекомендациями, а именно индивидуальный подход по срокам, последовательности введения и выбору продуктов в зависимости от состояния здоровья ребенка и его нутритивного статуса, позволяет не только обе-

спечить его необходимыми пищевыми веществами, но также профилактировать и корректировать функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, дефицитные состояния, пищевую аллергию. Продукты прикорма промышленного производства, производимые с использованием современных технологий в соответствии с функциональными возможностями и возрастающими потребностями в пищевых веществах на разных этапах его развития, помогают строить сбалансированные рационы, расширять вкусовые восприятия, решать ряд задач, связанных с нарушениями состояния здоровья. ■

## Литература

1. Rolland-Cachera M. F., Deheeger M., Akroun M. et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and from 10 months to 8 years of age // *Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995; 19 (8): 573–578.
2. Ziegler E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. In: Protein and energy requirements in infancy and childhood. Nestle Nutrition Workshop Series. Ed. Karger AG. Basel, 2006; 58: 51–63.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2011. С. 20–21, 36–38.
4. Руководство по детскому питанию / Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. М.: МИА, 2004. 347 с.
5. World Health Organization (WHO) / Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Geneva, 2001.
6. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J Nutr.* 1995, Jun; 125 (6): 1401–1412.
7. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr Suppl.* 2003, Sep; 91 (441): 64–67.
8. Fanaro S., Boehm G., Garssen J., Knol J., Mosca F., Stahl B., Vigi V. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: a review // *Acta Paediatr Suppl.* 2005, Oct; 94 (449): 22–26.
9. Vos A. P., Haarman M. et al. Dietary supplementation of neutral and acidic oligosaccharides enhances Th-1 dependent vaccination responses in mice // *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2007; 18 (4): 304–312.
10. Трушина Е. Н., Мартынова Е. А., Никитюк Д. Б. и др. Влияние рационов, обогащенных инулином и олигофруктозой, в питании на клеточный иммунитет у крыс // *Вопросы питания.* 2005; 74 (3): 22–27.
11. Конь И. Я., Сафронова А. И., Абрамова Т. В., Пустограев Н. Н., Куркова В. И. Каши с инулином в питании детей раннего возраста

та // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 3: 106–110.

12. Конь И. Я., Абрамова Т. В., Куркова В. И. и др. Фруктовые соки в питании детей первого года жизни как источник микронутриентов: новые возможности // *Педиатрия.* 2007; 1: 101–105.
13. Krebs N. Meat as an early complementary food for infants: implications for macro- and micronutrient intakes // *Nestle Nutr. Workshop.* 2007, 60: 221–229.
14. Hallberg L., Hoppe M., Andersson M. et al. The role of meat to improve the critical iron balance during weaning // *J. Pediatr.* 2003. 111 (4): 864–870.
15. Hashke F., Pietschnig B., Vanura H. et al. Iron intake and iron nutritional status of infants fed iron-fortified beikost with meat // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 47 (1): 108–112.
16. Gronlund M. M., Lehtonen O. P., Erkk E. et al. Fecal microbiota in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Caesarian delivery // *JPGN.* 1999; 28: 19–25.
17. Nutton S., Schumann A., Donnicola D. et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell number and mediators concentrations // *Clinical and Vaccine Immunology.* 2007; 2: 190–197.
18. Wang M., Kaelsson C., Olsson C. et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic disease // *All. Clin. Immunology.* 2008; 12: 129–134.
19. Bauer C., von Berg A., Niggemann B. et al. Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) // *J. Allergo.* 2004, 13: 120–125.
20. Zutavern A., Brockov I., Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study // *Pediatrics.* 2006; 117 (2): 401–411.
21. Kull I., Bergstrom A., Lilia G. et al. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood // *Allergy.* 2006; 61: 1009–1015.
22. Koplin J. J., Osborne N. J., Wake M., Martin P. E. et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study // *Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 807–813.
23. Hesselmar B., Saalman R., Rudin A. et al. Early fish introduction is associated with less eczema, but not sensitization, in infants // *Acta Paediatr.* 2010; 99 (12): 1861–1867.
24. Боровик Т. Э., Звонкова Н. Г., Лукьянова О. Л., Бушуева Т. В. и др. Современные продукты прикорма в профилактике аллергических заболеваний: результаты проспективного исследования // *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (6).

# Нарушения сна и снижение когнитивных функций у лиц пожилого возраста: физиологическая норма или патология?

А. Ю. Малеина

О. В. Колоколов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

А. М. Колоколова, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** У лиц с выявленными умеренными когнитивными расстройствами (КР) целесообразно проводить дообследование на предмет выявления нарушений сна. Коррекция последних способствует замедлению темпа нарастания нарушения когнитивных функций. Своевременное распознавание КР и их лечение позволяет избежать прогрессирования нарушений когнитивных функций с развитием деменции.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, нарушения сна, деменция, лечение.

**Abstract.** It is relevant to conduct additional examination in persons with revealed moderate cognitive disorders (CD) to reveal sleep disorders. Correction of the later leads to inhibiting the rate of increase in cognitive disorders. Timely recognition of CD and their treatment allows to avoid progressing cognitive disorders and development of dementia.

**Keywords:** cognitive disorders, sleep disorders, dementia, treatment.

**В** современной медицинской литературе значительное внимание уделено проблеме деменции — синдрому, при котором происходит деградация когнитивных функций, что сопровождается ухудшением контроля над эмоциональным состоянием, а также нарушением социального поведения и мотиваций пациентов. Деменция затрагивает в основном пожилых людей, но она не является признаком физиологического старения. Снижение когнитивных функций при деменции всегда полифункционально и выражено в большей степени, нежели это ожидается при нормальном старении человека.

По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывают 47,5 млн людей, страдающих деменцией, ежегодно регистрируют 7,7 млн новых случаев заболевания. Прогнозируют, что деменция будет приобретать все большее медицинское и социально-экономическое значение во всем мире, особенно в стареющих популя-

циях, поскольку она является одной из основных причин инвалидности и зависимости пожилых людей, оказывает негативное воздействие не только на пациентов, но и на их семьи и на лиц, осуществляющих уход [1].

Как известно, несмотря на значительные усилия современной медицины, эффективное лечение пациентов, страдающих тяжелыми полифункциональными когнитивными расстройствами (КР), среди которых значительную часть (до 70%) составляют лица с болезнью Альцгеймера (БА), остается нерешенной задачей. Вот почему особую актуальность приобретает разработка алгоритмов ранней диагностики КР еще на начальных стадиях заболеваний, когда КР выражены минимально, а коррекция их наиболее эффективна.

В норме когнитивные функции обеспечивают процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним [2]. Основными компонентами процесса познания считают гнозис (восприятие информации), исполнительные функции (обработку и анализ информации), память (запоминание и хранение информации)

и экспрессивные функции (речь и праксис).

О нарушениях когнитивных функций можно говорить в случае ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой или исходным уровнем. Одно из первых определений КР, не достигающих степени деменции, было сформулировано V.A. Kral, который, наблюдая пациентов с приступами апноэ во сне, выявил у них рассеянность внимания, снижение способности к запоминанию, раздражительность и нарушение социальных взаимодействий, назвав это расстройство «доброкачественной старческой забывчивостью» [3]. Позднее эксперты клиники Mayo предложили термин «mild cognitive impairment» («умеренные когнитивные расстройства», УКР), который используется в настоящее время и включен в МКБ-10 (F06.7) [4]. Актуальные критерии УКР сформулированы J. Touchon и R. Retersen и включают: 1) жалобы на когнитивные нарушения со стороны самого пациента или знающих его людей; 2) снижение функциональных возможностей в течение года; 3) отсутствие влияния когнитивного дефекта

<sup>1</sup> Контактная информация:  
kolokolov@inbox.ru

на повседневную активность; 4) умеренный когнитивный дефицит по данным нейропсихологического исследования; 5) сохраненный общий уровень интеллекта и отсутствие клинических признаков деменции. Согласно МКБ-10, УКР (F06.7) диагностируют в случае снижения памяти, трудности обучения, сниженной способности концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время; выраженной психической усталости при попытке решить умственную задачу. Необходимо иметь в виду, что при УКР ни один из перечисленных симптомов не является столь выраженным, чтобы можно было диагностировать деменцию или делирий.

Согласно современным данным зарубежных авторов, частота встречаемости УКР составляет от 11% до 20% среди лиц старше 65 лет и около 45% среди пациентов неврологического профиля [5–7]. Результаты эпидемиологических исследований распространенности УКР варьируют и во многом зависят не только от региона, но и от характера выборки, методов исследования и квалификации специалистов. В отечественном эпидемиологическом исследовании ПРОМЕТЕЙ, проведенном в 2005–2007 гг., установлена частота встречаемости УКР и так называемых «легких» КН среди пожилых пациентов, обратившихся к неврологу, составившая 43% [8].

По мнению нейрофизиологов, нормальное старение не сопровождается нарушением когнитивных функций, однако для него характерно снижение консолидации сна и бодрствования.

У здорового человека сеть регуляторных нейронов гипоталамуса и ствола головного мозга позволяет с помощью взаимодействия гомеостатических и циркадных систем обеспечивать ежедневное чередование периодов сна и бодрствования [9]. Нормальный сон представлен последовательностью фаз медленного (ФМС) и быстрого сна (ФБС). ФМС выполняет функцию восстановления за счет анаболического влияния соматотропного гормона. Происходит увеличение количества клеточных белков и рибонуклеиновых кислот, фосфатергических связей. ФБС обеспечивает переработку информации, полученной в процессе предшествующего бодрствования, при этом нейроны головного мозга активны. Клинически эта стадия характеризуется быстрыми движениями глаз (БДГ), «вегетативной бурей»

Сравнительная оценка частоты встречаемости нарушений сна у пациентов с УКР и без УКР

Таблица 1

| Автор                       | Частота встречаемости нарушений сна у пациентов |            |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|------------|
|                             | С УКР                                           | Без УКР    |
| W. Muangpaisan et al., 2008 | 45,5%                                           | 23,3%      |
| A. McKinnon et al., 2014    | 63%                                             | 44%        |
| R. Alves et al., 2015       | 18,3–45,5%                                      | 10,9–23,3% |

с дыхательной и сердечной аритмией, колебаниями артериального давления, эпизодами апноэ длительностью менее 10 секунд [10]. Важным маркером сохранности когнитивных функций и нейроанатомической целостности принято считать характеристики «веретен» сна. Высокая плотность «веретен» сна ассоциирована с лучшими показателями вербальной памяти, зрительного внимания и скорости речи [11].

Возрастные изменения сна характеризуются сокращением общей длительности сна, в среднем до 6 часов в сутки, преимущественно за счет ФМС. Это приводит к нарушению консолидации памяти, способствуя тем самым формированию УКР. С возрастом, в связи с атрофией серого вещества префронтальных отделов головного мозга, отмечаются качественные изменения в работе сомногенных систем: редукция «веретен» сна (уменьшается их средняя частота и амплитуда; по мере увеличения возраста снижается средняя продолжительность веретена, а также теряется характерная веретенообразная форма), уменьшение  $\delta$ -индекса (представленность медленноволновой активности в спектре электроэнцефалографии). Это приводит к уменьшению общей продолжительности сна, увеличению поверхностных стадий, времени засыпания и продолжительности бодрствования. Физиологическое возраст-зависимое изменение сна человека проявляется микрозасыпаниями в дневное время, фрагментацией и формированием полифазного сна, смещением цикла сон–бодрствование на более раннее время суток. Важная роль в дисрегуляции цикла сон–бодрствование принадлежит уменьшению эффективности действия света и снижению ночной секреции мелатонина [11].

В настоящее время накоплено достаточно свидетельств, позволяющих судить о наличии взаимосвязи расстройств сна и КР, а именно ассоциации ранних и прогрессирующих

нарушений циркадианного ритма, изменения качества и архитектуры сна с увеличением риска развития деменции [12–14]. Наиболее часто нарушение сна, как клиническое проявление заболевания, встречается при БА, болезни Паркинсона, болезни с диффузными тельцами Леви, причем уже на стадии УКР [15].

К наиболее частым нарушениям сна у пациентов с УКР относят инсомнию, повышенную дневную сонливость, нарушение циркадианного ритма сон–бодрствование с вечерней спутанностью, нарушение дыхания во сне, включая обструктивные апноэ во сне (ОАС), синдром первичного центрального апноэ сна, синдром центрального апноэ сна при дыхании Чейна–Стокса, синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне при патологии паренхимы или сосудов легких, парасомнии, в частности расстройство поведения во время быстрого сна, синдром беспокойных ног.

По данным Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH), частота встречаемости нарушений сна в популяциях США составляет 6–10%, а среди больных неврологической патологией достигает 40–83%, что зависит от формы заболевания [16]. В ряде исследований показано, что частота встречаемости нарушений сна среди больных с УКР существенно превышает таковую среди лиц с сохраненными когнитивными функциями [17] (табл. 1).

Множество исследований свидетельствуют о взаимосвязи когнитивных нарушений и расстройств дыхания во сне. Установлено, что наиболее часто (40%) у пациентов с БА и другими деменциями регистрируются ОАС, способствующие нейродегенерации в связи с фрагментацией сна и транзиторной гипоксией. Наряду с этим ОАС ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезнью, коронарной патологией и инфарктом мозга.

Таблица 2

| Характеристика методик нейропсихологического тестирования |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Методика                                                  | Преимущества                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Недостатки                                                                                                                                                                                                                |
| MMSE                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует значительных затрат времени</li> <li>• Не предусматривает наличие специальных навыков для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая надежность и специфичность в отношении недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                                     |
| CAMDEX                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая надежность и специфичность в отношении недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Требует значительных затрат времени</li> <li>• Необходимы специальные навыки для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                               |
| CAMCOG                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая надежность и специфичность в отношении недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Требует значительных затрат времени</li> <li>• Необходимы специальные навыки для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                               |
| IQCODE                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует значительных затрат времени</li> <li>• Не предусматривает наличие специальных навыков для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая надежность и специфичность в отношении недементных когнитивных расстройств</li> <li>• Ориентирован на оценку когнитивных функций у пациентов пожилого возраста</li> </ul> |
| VFT                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует значительных затрат времени</li> <li>• Не предусматривает наличие специальных навыков для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая надежность и специфичность в отношении дифференцировки недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                     |
| CDT                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует значительных затрат времени</li> <li>• Не предусматривает наличие специальных навыков для проведения и интерпретации результатов</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая надежность и специфичность в отношении дифференцировки недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                     |
| MoCa test                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требует значительных затрат времени</li> <li>• Не предусматривает наличие специальных навыков для проведения и интерпретации результатов</li> <li>• Высокая надежность и специфичность в отношении диагностики недементных когнитивных расстройств</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая специфичность в отношении дифференциальной диагностики недементных когнитивных расстройств</li> </ul>                                                                     |

Традиционно диагностика УКР базируется на анализе жалоб пациента, субъективной оценке неврологом и психиатром клинических проявлений заболевания, результатах инструментальных исследований и нейропсихологического тестирования. Для повышения объективности диагностики КР при оценке когнитивных функций рекомендуют использовать специальные шкалы, одной из которых является MMSE. В последующие годы разработаны и внедрены разнообразные методики тестирования, включая CAMDEX, CAMCOG, IQCODE, VFT, CDT и другие [18] (табл. 2).

Очевидно, что в процессе нейропсихологической диагностики важно оценивать не только когнитивные, но и некогнитивные нарушения. Так, у пациентов с УКР некогнитивные нервно-психические нарушения, в частности расстройство сна, в ряде случаев [19] являются ранними маркерами развития БА [20].

В клинической практике применение детального нейропсихологического тестирования может оказаться ограниченным из-за отсутствия квалифицированных профессионалов, высокой стоимости и большой продолжительности обследования. Широкий спектр методик нейропсихологического тестирования, их недостаточная чувствительность и специфичность,

а также высокая частота КР диктуют необходимость разработки алгоритмов диагностики УКР, которые были бы ориентированы на применение в практическом здравоохранении, рентабельны, доступны, результативны, легко интерпретируемы, высокочувствительны и специфичны, применимы ко всем клиническим формам УКР. В этой связи представляется перспективным применение специализированных компьютерных программ для диагностики и оценки УКР, например, CANTAB, CANS-MCI, которые адаптированы и валидизированы в регионах их разработки [21]. Важное значение в диагностике УКР отводят оценке биомаркеров в ликворе, структурных и функциональных изменений по данным нейровизуализации. Один из предложенных способов ранней диагностики УКР при БА основан на выявлении атрофии медиальных отделов височных долей по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и носительства аллеля  $\epsilon 4$  гена аполипопротеина Е (АРОЕ) [21]. Однако эти методики имеют ограниченное применение. С точки зрения практикующего врача, выявление пациентов с УКР, а также оценка риска прогрессирования КР до степени деменции во многом зависят от клинического суждения и результатов исследования когнитивного статуса доступными методами.

У пациентов с УКР наряду с нарушением сна часто диагностируют неврозоподобные, астенические, тревожные и депрессивные нарушения [22–23]. Это связано с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем организма [24–26]. Риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств, равно как и изменение продолжительности сна, коррелирует с активностью системного воспаления [27]. Общие нейрохимические процессы, лежащие в основе расстройств сна и развития депрессии, опосредованы повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ, hs-CRP), белка S100 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [28–29]. Воспаление относят к наиболее значимым факторам риска возникновения КР [30–31], наиболее достоверная взаимосвязь между маркерами воспаления и КР установлена в отношении СРБ [32]. В ряде случаев воспалительные изменения могут быть опосредованы наличием сердечно-сосудистых заболеваний [33–34]. Предиоры возникновения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушением сна были выявлены в исследовании L. B. Strand et al. [35]. У пациентов с обструктивным апноэ во сне и метаболическим синдромом повышен уровень СРБ, что можно считать адаптивным ответом на гипоксию [36]. Дополнительным подтверж-

дением описанной выше взаимосвязи инсомнии, депрессии, системного воспаления и КР можно считать результаты исследования М. Heinzelmann et al., показавшие, что при нормализации сна снижается уровень СРБ в крови, при этом снижается и уровень депрессии [37].

В международной классификации расстройств сна (International classification of sleep disorders, ICSD-2) представлено более 100 различных причин и вариантов нарушений сна, включая инсомнию, расстройства дыхания во сне, гиперсомнию, расстройство циркадного ритма сна, парасомнии, расстройства движений во сне и другие.

Описанные в классификации расстройства для удобства сгруппированы в 11 рубрик:

1. Адаптационная инсомния.
2. Психофизиологическая инсомния.
3. Парадоксальная инсомния (искаженное восприятие сна, агнозия сна).
4. Идиопатическая инсомния.
5. Инсомния, обусловленная психическим расстройством.
6. Инсомния в связи с неадекватной гигиеной сна.
7. Поведенческая инсомния детского возраста.
8. Инсомния на фоне органической патологии (неврологической и соматической).
9. Инсомния, обусловленная приемом лекарств или других веществ.
10. Неклассифицированная инсомния неорганического характера.
11. Неклассифицированная инсомния органического характера.

Многие из перечисленных видов расстройств сна могут приводить к развитию КР. Ряд исследований свидетельствуют о связи расстройства ритма сон—бодрствование с высоким риском возникновения деменции. Нарушения архитектуры сна приводят к нарушению консолидации памяти и вследствие этого к когнитивному снижению. По данным Р. Eikelenboom и соавт., выявление амилоидных депозитов у пациентов на додементной стадии БА коррелирует с низким качеством сна. Нарушения сна у пациентов с болезнью Паркинсона, включая дневную гиперсомнию, парасомнию и расстройство поведения в ФБС, рассматриваются как продромальные стадии заболевания. При этом коррекция расстройств сна приводит к улучшению качества жизни [31].

Определение этиологии нарушений сна нередко представляет сложную задачу. У многих пациентов причины инсомнии могут иметь сочетанный характер. Наиболее частыми причинами нарушений сна считают:

- стресс;
- неврозы, психические заболевания;
- неврологические заболевания;
- соматические заболевания;
- психотропные препараты, алкоголь, токсические факторы;
- эндокринно-обменные заболевания;
- синдромы, возникающие во сне (синдром «апноэ во сне», двигательные нарушения во сне);
- болевые феномены;
- внешние неблагоприятные условия (шум, влажность и т.п.), сменная работа, перемена часовых поясов, нарушенная гигиена сна;
- конституционально обусловленное укорочение ночного сна.

Частые жалобы пациентов старшего возраста на нарушения сна, наряду с низким уровнем мелатонина, могут быть обусловлены другими причинами, в частности: нарушением распорядка и гигиены сна, наличием сопутствующих заболеваний (выраженный болевой синдром, патология сердца — нарушение ритма, соматоформная дисфункция, депрессивные нарушения), злоупотребление снотворными препаратами, психотропными средствами, препаратами ноотропного ряда, кортикостероидами, бронходилататорами, бета-блокаторами и др. [38].

Факторами риска нарушений сна считают:

- пожилой возраст;
- женский пол;
- продолжительность сна менее 5 часов;
- низкий уровень образования;
- отсутствие работы;
- разрывы межличностных отношений и супружеские разводы;
- психологические и психиатрические нарушения;
- соматические заболевания.

Согласно ICSD-2, определены следующие критерии диагностики инсомнии:

- жалобы на нарушенное засыпание, поддержание сна, раннее пробуждение или на сон, не приносящий должного восстановления и освежения и приводящий к снижению качества бодрствования;
- появление проблем отмечается в обстановке или окружении, адекватных для сна;

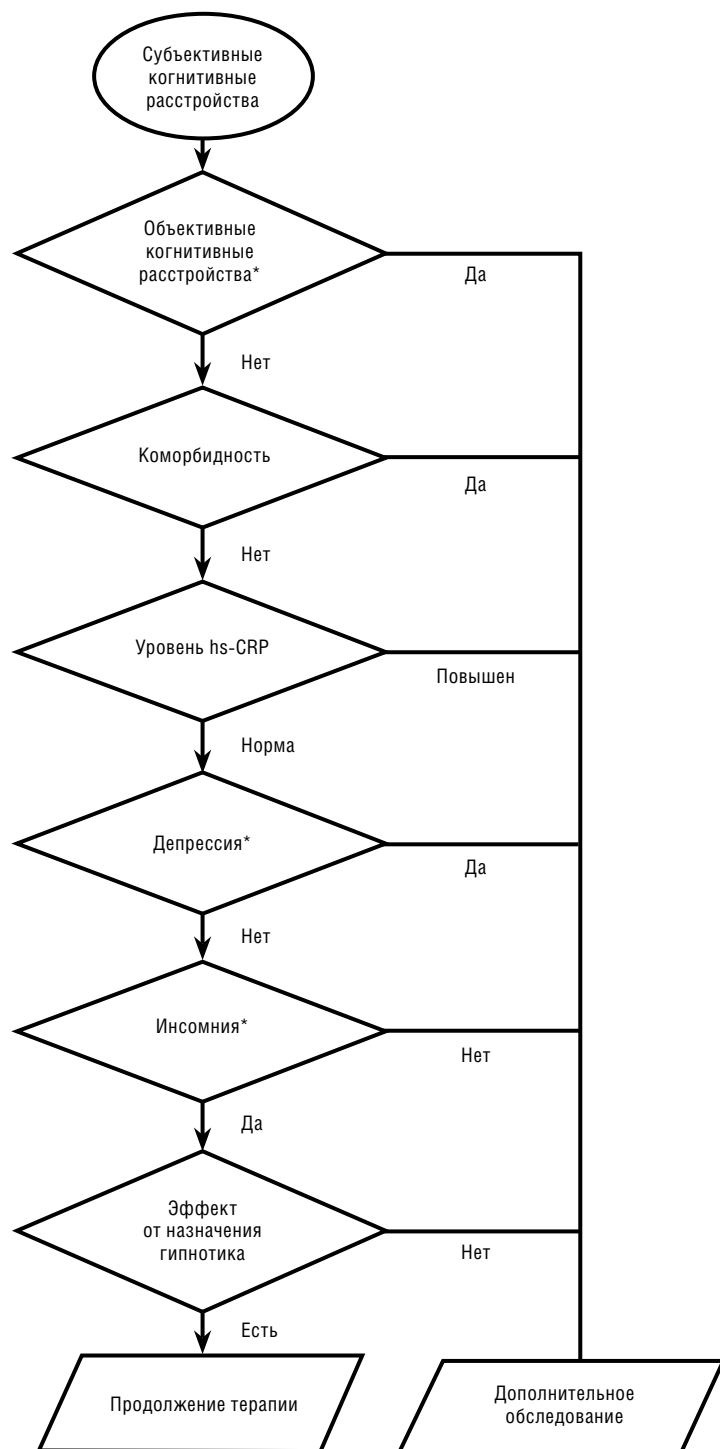
- наличие хотя бы одной из проблем бодрствования, ассоциированных с плохим сном: усталость; снижение внимания или памяти; социальная дезадаптация; нарушение настроения; уменьшение жизненной активности; появление ошибок в работе или при вождении автомобиля; внутреннее напряжение; сонливость; желудочно-кишечные расстройства; беспокойство по поводу плохого сна.

Особого внимания заслуживает первичная инсомния, критериями диагностики которой согласно Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV) определены:

- жалобы на плохое засыпание, плохое качество сна, недостаточность восстановительной функции сна;
- бессонница обусловлена клинически значимым дистрессом или проблемами в социальной, профессиональной или иной важной сфере деятельности;
- отсутствие иных этиологических факторов нарушения сна;
- отсутствие психических или соматических заболеваний;
- отсутствие связи инсомнии с непосредственным действием каких-либо веществ или воздействием медицинского характера.

Диагностика нарушений сна, как правило, основана на субъективных данных (жалобы пациента и сведения из анамнеза заболевания). Выявление факторов, вызывающих нарушение сна, обсуждение привычных условий засыпания и факторов гигиены сна могут оказать драматическое влияние на процесс коррекции расстройств сна. При подозрении на наличие у пациента ранее недиагностированного психического или соматического расстройства необходимы консультация и обследование у профильного специалиста. Так, признаки, связанные с трудностью засыпания, частым просыпанием во время сна и ранним пробуждением, сниженным фоном настроения, могут свидетельствовать в пользу депрессии.

О симптомах нарушений сна могут свидетельствовать апноэ во сне (храп, кратковременные апноэ во время сна, затрудненное дыхание, короткая толстая шея, избыточный вес, увеличенные миндалины) или синдром беспокойных ног (ощущения усталости, тяжести, стягивания, покалывания, давления, распираания, ползания мурашек «в глубине мышц, в костях»,



\* Для объективизации нарушений в практике врача, не являющего психиатром, целесообразно использовать самоопросники и простые шкалы.

Рис. Алгоритм ведения больных с жалобами на когнитивные расстройства

в области голени («в глубине голени»), ребе бедер и стоп).

Определение характера и выраженности расстройств сна, направление терапевтического воздействия можно определить с помощью специализированных шкал оценки сонливости, таких как шкала Epworth, и данных

дневника ритма сон–бодрствование в течение двух недель.

Лабораторные и инструментальные методы, подтверждающие расстройства сна, включают: электрокардиографию (ЭКГ) или определение частоты пульса, насыщение гемоглобина крови кислородом (сатурация),

электроэнцефалографию (ЭЭГ), электромиографию (ЭМГ), электроокулографию (ЭОГ), назофарингеальный поток (движение воздуха через носовую и ротовую полости), торакоабдоминальные движения (движения грудной и брюшной стенки), звук храпа, регистрируемый посредством микрофона, ларингофона (пьезодатчика, прикрепляемого к боковой поверхности трахеи) или носовых канюль для измерения давления воздушного потока, положение тела во сне (актография), магнитно-резонансной томографии головного мозга. Однако перечень диагностических методик, необходимых в оценке нарушений сна, для каждого пациента определяется индивидуально.

Сотрудники Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) разработали перечень диагностических тестов [39], важных для своевременного выявления нарушений сна.

Для определения коморбидных нарушений предложены анкеты, используемые в общей медицинской и психиатрической практике:

- оценка сонливости, например, шкалы сонливости Epworth;
- дневник, отражающий особенности ритма сон–бодрствование и их изменения на протяжении двух недель.

Для подробного анализа нарушений сна необходимы следующие сведения:

- временные параметры нарушений сна;
- распорядок действий пациента перед сном (так называемая гигиена сна);
- сведения о наличии/отсутствии симптомов нарушений сна, трактуемых как инсомния.

Необходимы подробные сведения о заболевании, которые могут быть получены из анамнеза и с учетом данных клинического обследования.

Важно подробное описание психического статуса, в частности, результаты оценки тревоги и депрессии.

Необходимо получить данные из семейного анамнеза для оценки:

- риска развития фатальной семейной бессонницы: несмотря на то, что это редкое заболевание, его необходимо распознать в случае болезни родственников первой степени родства;
- риска возникновения наследственных заболеваний, которые могут привести к инсомнии (пример: психические нарушения).

При оценке социального анамнеза необходимо учитывать:

- связь со стрессом (при преходящих кратковременных эпизодах инсомнии);
- перенесенный стресс или заболевания (при хронической инсомнии);
- курение, употребление продуктов, содержащих кофеин, алкоголя и наркотических препаратов [39].

При решении вопросов диагностики и лечения нарушений сна у пациентов с УКР врачу необходимо оценить данные объективного осмотра. Так, важно оценить риск возникновения обструктивного апноэ во сне с учетом данных заболевания, особенностей строения ЛОР-органов, шеи, хронических легочных заболеваний, неврологического статуса. Выявление соматических и психических расстройств, в том числе тревоги и депрессии, требует специализированного обследования и лечения [38].

Важную роль в диагностике расстройств сна отводят своевременной консультации врача-сомнолога. Значительный спектр возможностей нейropsychологического тестирования, а также высокая частота нарушений сна у больных УКР диктуют необходимость создания алгоритма диагностики указанных расстройств и способов их коррекции, ориентированных на более широкий круг врачей. В определенной мере это реализовано сотрудниками Italian Dementia Research Association (SINDem), разработавшими рекомендации по коррекции нарушений сна у пациентов с УКР [40].

Согласно рекомендациям ASSAM, лечение нарушений сна должно быть направлено на улучшение качества сна и последствия расстройств, связанных с периодом бодрствования.

В основе лечебных мероприятий, направленных на коррекцию расстройств сна, лежат: 1) устранение внешних и внутренних факторов, негативно влияющих на процесс сна; 2) воздействие на способность к засыпанию; 3) восстановление структуры сна. У пациентов старшей возрастной группы начальным этапом коррекции нарушений сна принято считать методы немедикаментозной поведенческой модификации. Соблюдение правил гигиены сна, ведение дневника сна, соблюдение правил здорового питания, поведенческая терапия с помощью исключения дневного сна, увеличения физической активности, а также социальная адаптация позволяют в значительной степени уменьшить выраженность расстройств сна и риск их возобновления [41].

В основе коррекции нарушений сна лежит адекватный контроль состояний, вызвавших его расстройство. Так, в случае выраженного болевого синдрома, психических нарушений, лечение должно быть направлено на коррекцию соматического или психического заболеваний. В ряде случаев, когда причиной расстройств сна служит сочетанная патология, задача врача заключается в подборе снотворного препарата (гипнотика). Основные принципы назначений снотворного препарата: 1) стартовую терапию проводят минимально низкой эффективной дозой; 2) применение препарата должно быть ситуационным, в случае необходимости; 3) по возможности, непрерывный прием препарата должен составлять не более 2–4 недель (за это время у пациента не наступает лекарственная зависимость, но имеется достаточно времени для оценки основных причин нарушений сна); 4) продолжительность сна не должна превышать 8 часов в сутки; 5) преимущественно применяют препараты с быстрым началом действия (золпидем); 6) при нарушении процесса засыпания рекомендуют препараты с замедленным метаболизмом (флуразепам, эстазолам); 7) больным, получающим снотворные препараты длительно, устанавливают «лекарственные каникулы», что позволяет уменьшить дозу препарата или заменить его другим.

Таким образом, с одной стороны, для лиц, предъявляющих жалобы на снижение познавательных функций, целесообразно не только использовать шкалы (MMSE, MoCa или другие), ориентированные на выявление УКР или деменции, но и проводить дообследование на предмет выявления коморбидных состояний, использовать лабораторные тесты (например, hs-CRP) и опросники, служащие выявлению тревоги и депрессии, и нарушений сна (рис.). При назначении лечения важно учитывать, что коррекция инсомнии способствует замедлению темпа нарастания нарушения когнитивных функций. С другой стороны, очевидна необходимость проводить скрининг когнитивных расстройств и более детальное обследование (прежде всего, ориентированное на выявление соматических и психических заболеваний) пациентов, страдающих нарушениями сна вне зависимости от эффективности/неэффективности гипнотиков. Своевременное распознавание КР на ранних стадиях позволяет

начать их адекватное лечение, позволяющее избежать прогрессирования нарушений когнитивных функций с развитием деменции и дезадаптации пациентов. ■

## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Деменция [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> — заглавие с экрана. (Дата обращения: 28.03.2016).
2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М.: 2005. 71 с.
3. Kales A., Caldwell A., Cadieux R., Vela-Bueno A., Ruch L., Mayes S. Severe obstructive sleep apnea II: Associated psychopathology and psychosocial consequences // *Journal of Chronic Diseases*. 1985; 38 (5): 427–434. DOI: 10.1016/0021-9681(85)90138-9.
4. Захаров В. В., Вознесенская Т. Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 3-е издание. М., 2014. 320 с.
5. Forlenza O., Diniz B., Stella F., Teixeira A., Gattaz W. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia // *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35 (2): 178–185. DOI: 10.1590/1516-4446-2012-3503.
6. Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 51–58.
7. Luck T., Riedel-Heller S. G., Kaduszkiewicz H., Bickel H., Jessen F., Pentzek M. et al. Mild cognitive impairment in general practice: agespecific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) // *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24: 307–316.
8. Захаров В. В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») [Электронный ресурс] // *Consilium medicum*. Т. № 10, № 2, с. 25–29.
9. Saper C. B., Fuller P. M., Pedersen N. P., Lu J., Scammell T. E. Sleep state switching // *Neuron*. 2010; 68: 1023–1042.
10. Guarnieri B., Sorbi S. Sleep and Cognitive Decline: A Strong Bidirectional Relationship. It Is Time for Specific Recommendations on Routine Assessment and the Management of Sleep Disorders in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia // *Eur Neurol*. 2015; 74: 43–48.
11. Da Silva Rapc. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review // *Sleep*

- Science. 2015; 8 (1): 36–41. DOI: 10.1016/j.slsi.2015.02.001.
12. *Tranah G. J., Blackwell T., Stone K. L., Ancoli-Israel S., Paudel M. L., Ensrud K. E., Cauley J. A., Redline S., Hillier T. A., Cummings S. R., Yaffe K.* SOF Research Group: Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women // *Ann Neurol.* 2011; 70: 722–732.
13. *Chen P. L., Lee W. J., Sun W. Z., Oyang Y. J., Fuh J. L.* Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study // *PLoS One.* 2012; 7: e49113.
14. *Virta J. J., Heikkilä K., Perola M., Koskenvuo M., Räihä I., Rinne J. O., Kaprio J.* Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function // *Sleep.* 2013; 36: 1533–1541, 1541 A.
15. *David D. J., Samuels B. A., Rainer Q.* et al. Behavioral effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression are mediated by both neurogenesis-dependent and independent mechanisms // *Neuron.* 2009; 62 (4): 479–493. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.04.017.
16. *Полужтов М. Г.* Нарушения сна в практике невролога // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sna-v-praktike-nevrologa> (дата обращения: 08.04.2016). Научная библиотека КиберЛенинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sna-v-praktike-nevrologa#ixzz45B9DC7pU>.
17. *Renata da Silva R.* Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review // *Sleep Science.* 2015; 8 (1): 36–41. DOI: 10.1016/j.slsi.2015.02.001.
18. *Ladeira R. B., Diniz B. S., Nunes P. V., Forlenza O. V.* Combining cognitive screening tests for the evaluation of mild cognitive impairment in the elderly // *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64: 967–973.
19. *Chen P. L., Lee W. J., Sun W. Z., Oyang Y. J., Fuh J. L.* Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study // *PLoS One.* 2012; 7: e49113.
20. *Forlenza O. V., Diniz B. S., Nunes P. V., Memo'ria C. M., Yassuda M. S., Gattaz W. F.* Diagnostic transitions in mild cognitive impairment subtypes // *Int Psychogeriatr.* 2009; 21: 1088–1095.
21. *Duara R., Loewenstein D., Greig M.* et al. Reliability and Validity of an Algorithm for the Diagnosis of Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: Implications for Multicenter Research Studies // *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2010; 18 (4): 363–370. DOI: 10.1097/jgp.0b013e3181c534a0.
22. *Еременко С. И.* Дисциркуляторная энцефалопатия (этиология, патогенез, патоморфология, клиника, экспертиза трудоспособности, принципы лечения). Благовещенск. Амурская государственная медицинская академия; 2008. Доступно по: <http://dis.konflib.ru/metodichki-meditsina/101267-3-si-eremenko-discirkulyatornaya-encefalopatiya-etiologya-patogenez-patomorfologiya-klinika-ekspertiza-trudosposobnosti-princi.php>.
23. *Левин Я. И.* Депрессия и сон // *Лечащий Врач.* 2008, 8: 29–32.
24. *Suarez E. C., Sundry J. S., Erkanli A.* Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. Elsevier BV. 2015; 44: 137–47. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.09.008.
25. *Matsuzaka H., Maeshima H., Kida S., Kurita H., Shimano T., Nakano Y.* et al. Gender Differences in Serum Testosterone and Cortisol in Patients with Major Depressive Disorder Compared with Controls // *The International Journal of Psychiatry in Medicine* [Internet]. SAGE Publications; 2013; 46 (2): 203–221. DOI: 10.2190/pm.46.2.g.
26. *Pace T. W. W., Raison C. L., Miller A. H.* Neuroendocrine — Immune Interactions: Implications for Health and Behavior. *Hormones, Brain and Behavior* [Internet]. Elsevier BV. 2009; 2597–634. DOI: 10.1016/b978-008088783-8.00083-8.
27. *Prather A. A., Vogelzangs N., Penninx B. W. J. H.* Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) // *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. Elsevier BV. 2015; 60: 95–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.018.
28. *Iskesen I., Kurdal A. T., Yilmaz H., Cerrahoglu M., Sirin B. H.* Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100 B levels // *Acta Cardiologica.* 2009; 64 (6): 741–746. DOI: 10.2143/AC.64.6.2044737.
29. *Choa H. J., Seeman T. E., Kiefe C. I., Lauderdale D. S., Irwin M. R.* Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study // *Brain Behav. Immun.* 2015; 1–8. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.023.
30. *Saleem M., Herrmann N., Swardfager W., Eisen R., Lancôt K. L.* Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. Arosio B., editor // *JAD* [Internet]. 2015; 3; 47 (3): 669–679. DOI: 10.3233/jad-150042.
31. *Eikelenboom P., van Exel E., Hoozemans J. J. M., Veerhuis R., Rozemuller A. J. M., van Gool W. A.* Neuroinflammation — An Early Event in Both the History and Pathogenesis of Alzheimer's Disease // *Neurodegenerative Dis* [Internet]. S. Karger AG. 2010; 7 (1–3): 38–41. DOI: 10.1159/000283480.
32. *Gorelick P. B., Scuteri A., Black S. E., DeCarli C., Greenberg S. M., Iadecola C.* et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2011, Jul 21; 42 (9): 2672–2713. DOI: 10.1161/str.0b013e3182299496.
33. *Pradhan A. D.* C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus // *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA). 2001; 18; 286 (3): 327. DOI: 10.1001/jama.286.3.327.
34. *Grandner M. A., Buxton O. M., Jackson N., Sands-Lincoln M., Pandey A., Jean-Louis G.* Extreme Sleep Durations and Increased C-Reactive Protein: Effects of Sex and Ethnorracial Group // *SLEEP* [Internet]. Associated Professional Sleep Societies (APSS). 2013. DOI: 10.5665/sleep.2646.
35. *Strand L. B., Laugsand L. E., Skaug E.-A., Ellingsen Ø., Madssen E., Wisløff U.* et al. Insomnia and Endothelial Function — The HUNT 3 Fitness Study. Schooling C. M., editor // *PLoS ONE* [Internet]. Public Library of Science (PLoS); 2012; 7 (12): e50933. DOI: journal.pone.0050933.
36. *Briançon-Marjollet A., Henri M., Pépin J.-L., Lemarié E., Lévy P., Tamisier R.* Altered in vitro Endothelial Repair and Monocyte Migration in Obstructive Sleep Apnea: Implication of VEGF and CRP // *SLEEP* [Internet]. Associated Professional Sleep Societies (APSS); 2014. DOI: 10.5665/sleep.4180.
37. *Heinzelmann M., Lee H., Rak H., Livingston W., Barr T., Baxter T.* et al. Sleep restoration is associated with reduced plasma C-reactive protein and depression symptoms in military personnel with sleep disturbance after deployment // *Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier BV. 2014 Dec; 15 (12): 1565–1570. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.08.004.
38. *Яхно Н. Н., Дамулин И. В.* Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция у пожилых // *Рус. мед. журн.* 1997; 5 (20): 45–56. [http://www.rmj.ru/articles\\_2879.htm](http://www.rmj.ru/articles_2879.htm). Ссылка активна на 1.12.2015.
39. *Insomnia* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://evidence.medscape.com/article/1187829-overview> — заглавие с экрана. (Дата обращения: 8.04.2016).
40. *Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M.* Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J Clin Sleep Med.* 2008 Oct 15. 4 (5): 487–504.
41. *Palmer K., Musicko M., Caltagirone C.* Are Guidelines Needed for the Diagnosis and Management of Incipient Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment? // *International Journal of Alzheimer's Disease.* 2010; 2010: 417615. DOI: 10.4061/2010/417615.

# Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований

С. А. Рачина

А. П. Рачин<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности применения растительных препаратов, содержащих валериану, мелиссу, мяту, при лечении нарушений сна и тревожных расстройств. Установлено, что растительные седативные средства могут быть эффективны в терапии инсомнии, стресс-индуцированных и тревожных расстройств.

**Ключевые слова:** валериана, мелисса, растительные седативные средства, стресс, нарушения сна, тревожные расстройства.

**Abstract.** There is a short review of clinical studies on the efficacy and safety of herbal preparations containing valerian, lemon balm and peppermint extracts in the treatment of sleep disorders and anxiety disorders. The results showed that the herbal sedatives may be effective in the treatment of insomnia and stress-induced anxiety disorders.

**Keywords:** valerian, lemon balm, peppermint, herbal sedatives, stress, sleep disorders, anxiety disorders.

Большинство социально активных людей проживают в условиях повышенного психоэмоционального напряжения и хронических стрессорных воздействий. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 160 млн человек страдают депрессией и 30% населения испытывают тревожные расстройства, причем отмечается постоянный ежегодный рост распространенности этой патологии [1]. Глобальные эпидемиологические исследования, проводимые Всемирной организацией здравоохранения, и исследования в отдельных странах показывают, что нервно-психические расстройства в течение жизни переносит значительная часть населения, причем подавляющее большинство этих случаев остаются недиагностированными и нелечеными [2].

Частым следствием эмоционального стресса является эпизодическая инсомния. К эпизодическим нарушениям сна могут приводить экстремальные ситуации, чрезвычайные происшествия, утраты и болезни близких людей, а также обычные бытовые, конфликтные и психотравмирующие ситуации в семье и на работе. Причиной нарушенного сна может стать и значимое для человека радостное событие, вызывающее перевозбуждение.

Значительная роль в терапии инсомний отводится нелекарственным методам (соблюдение гигиены сна, психотерапия, фототерапия, ароматерапия, музыкотерапия, энцефалофония («музыка мозга»), рефлексотерапия, массаж, бальнеотерапия, физиотерапия и т. п.) и лекарственные методы. Однако далеко не всегда этих методов бывает достаточно.

Если говорить о лекарственной терапии, то эффективное снотворное средство должно отвечать следующим критериям:

- способствует быстрому наступлению сна;
- способствует поддержанию сна, т. е. препятствует частым пробуждениям, а при их наступлении позволяет вновь быстро заснуть;
- после окончательного спонтанного утреннего пробуждения не вызывает ощущений вялости, разбитости, усталости или, если эти ощущения ранее присутствовали, способствует их исчезновению;
- не имеет побочных действий, а если они возникают, то не ухудшают социальную адаптацию больного;
- может применяться по потребности.

В последнее время вызывает дискуссию целесообразность и рентабельность широкого применения антидепрессантов, особенно при легкой и средней степени выраженности депрессии и тревоги [3, 4]. Значительное количество побочных эффектов при применении антидепрессантов и бензодиазепинов (дневная сонливость, нарушение концентрации внимания, заторможенность, гепато- и кардиотоксичность), высокая стоимость и низкая приверженность пациентов лечению диктуют необходимость поиска других вариантов терапии тревожно-депрессивных состояний. В настоящее время фитотерапию успешно применяют при нарушениях сна, повышенной тревожности и раздражительности, она хорошо переносится, и пациенты привержены данному виду терапии. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, около 80% населения предпочитают принимать лекарственные средства, содержащие природные растительные компоненты [5].

<sup>1</sup> Контактная информация: 7851377@gmail.com

Таблица

Содержание растительных экстрактов в препаратах Персен® и Персен® Ночь

| Компоненты                                 | Персен® (таблетки) | Персен® Ночь (капсулы) |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Валерианы лекарственной экстракт сухой, мг | 50                 | 125                    |
| Мелиссы лекарственной экстракт сухой, мг   | 25                 | 25                     |
| Мяты перечной экстракт сухой, мг           | 25                 | 25                     |

Принципы фитотерапии (метод лечения, основанный на применении лекарственных растений и комплексных препаратов из них) давно применяются в неврологии. К лекарственным растениям, обладающим седативным эффектом, относятся пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*), хмель обыкновенный (*Humulus lupulus L.*), пион уклоняющийся (*Paeonia anomala L.*), страстоцвет мясо-красный (*Passiflora incarnata L.*), арника горная (*Arnica montana L.*), льнянка обыкновенная (*Linaria vulgaris Mill.*) и многие другие. Многие из растительных препаратов были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Некоторые из них продемонстрировали выраженную клиническую эффективность и хорошую переносимость. Среди множества лечебных растений выделяют валериану лекарственную, мяту перечную и мелиссу лекарственную.

**Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis L.*)** Корни и корневища этого многолетнего травянистого растения рода валериана (*Valeriana*) семейства валериановых (*Valerianoideae*) на протяжении многих столетий используют в медицине в качестве седативного и спазмолитического средства. Валериана лекарственная снижает рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы, усиливая тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга. Валериана не только не вызывает супрессии центральной нервной системы, но и обладает антиневротическим, противоастеническим и общеукрепляющим эффектами.

**Мята перечная (*Mentha piperita L.*)** Представляет собой многолетнее травянистое растение рода мята (*Mentha*) семейства яснотковых (*Lamiaceae*) или губоцветных (*Labiatae*), полученное путем гибридизации мяты водной (*Mentha aquatica*) и мяты садовой (*Mentha spicata*). Относится к эфиромасличным растениям. Мята перечная обладает успокаивающим и спазмолитическим действием, а также болеутоляющим и рефлекторным коронародилатирующим эффектами.

**Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis*).** Это многолетнее эфиромасличное травянистое растение рода мелисса (*Melissa*) семейства яснотковых (*Lamiaceae*) известно также под названием мяты лимонной. Мелисса лекарственная обладает анксиолитическим, антистрессорным, антидепрессивным, спазмолитическим, седативным, антиоксидантным и другими эффектами. Мелиссу лекарственную называют «стресс-протектором» и «модулятором настроения»; ее применение считается показанным при негативизме, агрессивности, конфликтности, сниженном настроении и т.д.

В настоящее время не существует единого мнения об эффективности и безопасности применения фитопрепаратов. Остается открытым вопрос о правильном использовании как отдельных лекарственных растений, так и травяных сборов. Особенно важным является изучение спектра

побочных эффектов, которые могут встречаться при применении растительных препаратов [6].

В ходе данного обзора проведена оценка эффективности и безопасности применения растительных препаратов, содержащих валериану, мелиссу, мяту, а также препаратов Персен® и Персен® Ночь при лечении нарушений сна и тревожных расстройств по данным отдельных рандомизированных клинических исследований, обзоров и метаанализов.

F. Donath и соавт. в 2000 г. представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования по оценке влияния экстракта валерианы (однократный прием либо в течение 14 дней) на структуру и качество сна в сравнении с плацебо [7]. В исследование были включены 16 пациентов в возрасте от 22 до 5 лет (средний возраст — 49 лет), страдающих инсомнией; результаты подтвердились данными полисомнографии. Было отмечено, что однократный прием валерианы перед засыпанием не оказывает влияния на структуру и субъективные характеристики сна, но в то же время при применении экстракта валерианы в течение двух недель наблюдалось статистически достоверное по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ) улучшение качества сна. Кроме того, выявлено положительное воздействие на структуру сна (нормализация параметров медленного сна и REM-фазы). При этом клинически незначимые побочные эффекты наблюдались всего у трех пациентов. Авторы сделали вывод об эффективности и безопасности длительного применения (14 дней) экстракта валерианы в терапии расстройств сна.

С целью оценки влияния валерианы при стресс-ассоциированных расстройствах сна D. Wheatley выполнил исследование, в котором приняли участие 19 пациентов, которые в течение 6 недель принимали валериану в дозе 600 мг/сут [8]. Качество сна оценивалось по трем показателям: время засыпания, длительность сна, чувство бодрости после сна. Результаты исследования показали достоверное улучшение качества сна по всем показателям ( $p < 0,01$ ) у пациентов, принимавших валериану. В то же время в 16% случаев на фоне лечения в качестве побочного эффекта отмечены яркие, насыщенные сновидения. В обзоре растительных препаратов, применяющихся при инсомнии, автор отводит валериане значительную роль как эффективному и хорошо переносимому средству при терапии расстройств сна [9].

В 2006 г. D. O. Kennedy и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по изучению применения комбинации валерианы и мелиссы лекарственной при стресс-индуцированных расстройствах [10]. В ходе данной работы были обследованы 24 пациента после экспериментального стрессорного воздействия, которые получали 600, 1200 и 1800 мг комбинированного (валериана и мелисса) препарата. Показана значитель-

ная анксиолитическая эффективность, достоверно более высокая, чем в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), и высокая степень безопасности всех доз валерианы и мелиссы, использованных в комбинации.

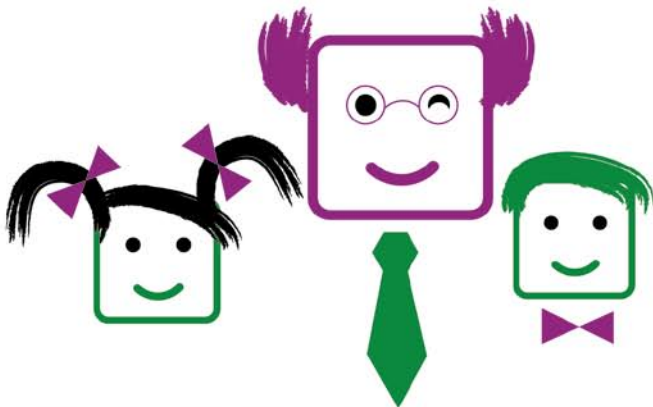
Оценка влияния экстракта валерианы лекарственной на стресс-индуцированные расстройства проводилась группой индийских ученых под руководством D. Bhattacharyya [11]. Было выполнено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в ходе которого 33 пациента (средний возраст — 34,2 года) в течение 2 месяцев принимали по 500 мг валерианы 2 раза в сутки. Все обследуемые пациенты проходили психологическое тестирование перед началом лечения, на 30-й день терапии, а также во время последнего визита. В ходе исследования было установлено, что при использовании экстракта валерианы (курс — 60 дней) статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) возрастает устойчивость к стрессорным воздействиям, уменьшаются проявления тревоги, а также депрессии. Автор подчеркивает отсутствие поведенческой токсичности при использовании валерианы; также у пациентов не определялось нарушение памяти и концентрации внимания на всем протяжении исследования, что подтверждает результаты других исследований [12, 13].

Эффективность валерианы в качестве средства для лечения инсомнии также подтверждена результатами их метаанализов рандомизированных контролируемых исследований [14]. В частности, в последнем метаанализе 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1093 пациентов доказано, что валериана улучшает качество сна у больных, страдающих инсомнией, не вызывая при этом каких-либо нежелательных лекарственных реакций.

В 2011 г. J. Cases и соавт. в открытом проспективном исследовании продемонстрировали снижение проявлений тревожности на 18% ( $p < 0,01$ ), облегчение ассоциированных с тревогой симптомов на 15% ( $p < 0,01$ ) и снижение бессонницы на 42% ( $p < 0,01$ ) на фоне 15-дневного применения экстракта мелиссы лекарственной. Исследование показало, что длительное применение мелиссы устраняет эффекты, связанные со стрессом [15].

Препаратами, содержащими экстракты всех трех перечисленных выше лекарственных растений (валерьяну, мелиссу и мяту), являются Персен® и Персен® Ночь (табл.). В нашей стране также проводилось несколько исследований этих препаратов.

На кафедре нервных болезней ММА им. И. М. Сеченова под руководством профессора Т. Г. Вознесенской проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности применения препарата Персен® при психовегетативном синдроме в структуре тревожных расстройств [16]. В исследовании участвовали 93 пациента в возрасте от 16 до 62 лет (средний возраст — 34,5 года). Из их числа 47 человек принимали Персен® Ночь (ранее он назывался Персен® форте) по 1 капсуле 2 раза в сутки, а 46 — плацебо. Длительность исследования составила 4 недели, пациентам было проведено тщательное неврологическое и психологическое обследование. Отмечено достоверное снижение по сравнению с группой контроля уровней тревоги и депрессии, уменьшение частоты возникновения головной боли напряжения, а также улучшение качества жизни пациентов, принимавших Персен® Ночь. В проведенном исследовании



# 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](http://www.lvrach.ru/special/book)

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

Реклама

Симптомы и синдромы: краткий словарь-справочник. Под редакцией профессора А. Н. Сеченова.

Детская дерматология: перепечатка с английского под редакцией Н. Г. Короткого.

16+

Персен® достоверно превосходил плацебо по влиянию на тревожные расстройства и вегетативные дисфункции. При этом он практически не вызывал побочных эффектов, в т.ч. сонливости в дневное время, не оказывал негативного влияния на концентрацию внимания и работоспособность пациентов. Было отмечено, что Персен® хорошо сочетается с любыми психотропными препаратами, включая антидепрессанты.

В 2016 г. были опубликованы результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст —  $42,4 \pm 6,9$  года), страдающих кратковременной инсомнией на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств: 30 из них получали препарат Персен® по 2 таблетки в сутки и 30 — Персен® Ночь по 1 капсуле за 30–60 минут перед сном на протяжении 4 недель. Подавляющее большинство больных (76,5%) связывали начало инсомнии с какой-либо психотравмирующей ситуацией (остро возникшие финансовые трудности, проблемы на работе и др.). В исследовании было отмечено, что применение Персен® Ночь характеризовалось быстротой наступления снотворного эффекта, в то время как Персен® способствовал регрессу постсомнических проявлений инсомнии. В исследовании также отмечалось достоверное снижение уровня реактивной тревожности после проведенного лечения в сравниваемых группах (до и после лечения). В группе, принимавшей Персен®, средний балл показателя реактивной тревожности после лечения по шкале Спилберга–Ханина составил  $36,2 \pm 1,78$ , что достоверно ниже, чем до лечения ( $42,2 \pm 1,21$ ), и соответствует умеренной степени тревожности. В группе, принимавшей Персен® Ночь, средний балл реактивной тревожности после лечения ( $34,7 \pm 1,58$ ) был также достоверно ниже, чем до лечения ( $41,9 \pm 1,37$ ), и также расценен как умеренный. Таким образом, был отмечен факт наличия статистически достоверного противотревожного эффекта обоих препаратов через 4 недели терапии инсомнии и коморбидных тревожных расстройств, но при этом достоверная разница между препаратами. Персен® Ночь в большей степени влиял на пресомнические и интрасомнические проявления: наличие поверхностного сна, количество ночных пробуждений, скорость засыпания: к окончанию терапии — у 39,7% пациентов засыпание наступало через 10–15 минут, а в течение 30 минут засыпали 92,2% пациентов, тогда как для Персена® — 17,4% и 80,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и представительство постсомнических расстройств, таких как дневная сонливость, в большей степени способствовал уменьшению тревожности и улучшению настроения [17].

Таким образом, оценивая доказательную базу применения растительных средств, содержащих валериану, мелиссу и мяту, в т.ч. комбинированных препаратов Персен® и Персен® Ночь, можно сделать вывод о том, что они эффективны в терапии инсомнии, стресс-индуцированных и тревожных расстройств. При этом в терапии инсомний предпочтение стоит отдать препарату Персен® Ночь, который в большей степени влияет на пресомнические и интрасомнические проявления:

наличие поверхностного сна, количество ночных пробуждений, скорость засыпания. Достоинством же препарата Персен® является возможность его применения как в качестве быстродействующего симптоматического средства для купирования симптомов тревожности и волнения, так и для длительного лечения стрессовых, тревожных и фобических расстройств. ■

## Литература

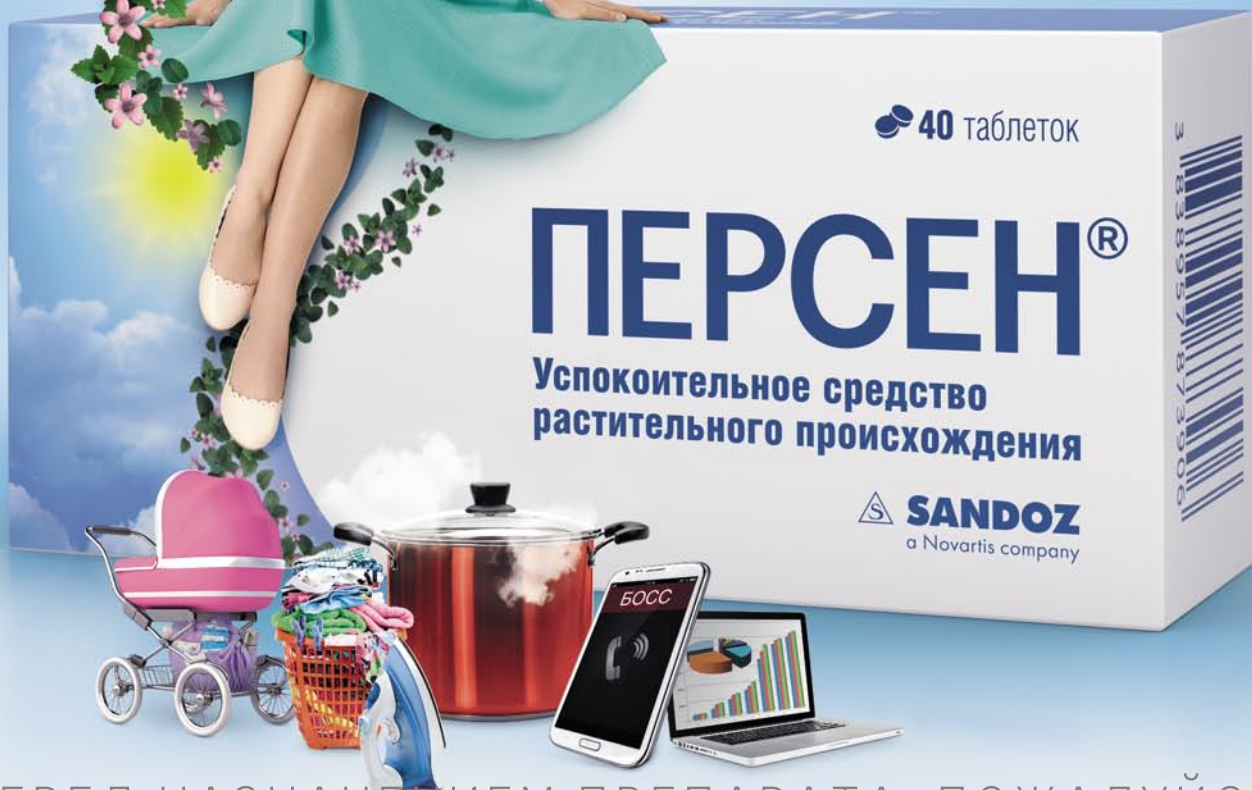
1. Рачин А. П. Депрессивные и тревожные расстройства в общей практике. Смоленск, 2004. 96 с.
2. Wake G., Court J., Pickering A. et al. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory // *J Ethnopharmacol.* 2000; 69: 105–114.
3. Anderson I. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta analysis of efficacy and tolerability // *J Affect Disord.* 2000; 58: 19–36.
4. Martin R. M., Hilton S. R., Kerry S. M. et al. General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *BMJ.* 1997; 314 (7081): 646–651.
5. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // *PMЖ.* 2006. Т. 14. № 9. С. 694–697.
6. Miyasaka L. S., Atallah A. N., Soares B. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004515. DOI: 10.1002/14651858.CD004515.pub2.
7. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33 (2): 47–53.
8. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination // *Hum Psychopharmacol.* 2001; 16 (4): 353–356.
9. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability // *J Psychopharmacol.* 2005; 19 (4): 414–421.
10. Kennedy D. O., Little W., Haskell C. F. et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress // *Phytother Res.* 2006; 20 (2): 96–102.
11. Bhattacharyya D., Jana U., Debnath P. K. et al. Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report // *Nepal Med Coll J.* 2007; 9 (1): 36–39.
12. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M. et al. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74 (7): 863–866.
13. Perry E. K., Pickering A. T., Wang W. W. et al. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy // *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51: 527–534.
14. Bent S., Padula A., Moore D. et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis // *Am J Med.* 2006; 119 (12): 1005–1012. PMID: 17145239.
15. Cases J. Ibarra A., Feuille N. et al. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances // *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 2011; 4 (3): 211–218. PMID: 22207903.
16. Вознесенская Т. Г., Федотова А. В., Фокина Н. М. Персен форте в лечении тревожных расстройств у больных психовегетативным синдромом // *Лечение нервных болезней.* 2002. С. 38–41.
17. Рачин А. П. Применение Персен® и Персен® ночь при кратковременной инсомнии у пациентов, страдающих расстройствами адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами // *PMЖ.* 2016. № 7. С. 460–463.

RU1605487590

# ПЕРСЕН®

## СМОТРИТЕ НА СТРЕСС СВЫСОКА

- ✿ Состоит из натуральных компонентов<sup>1</sup>
- ✿ Быстро<sup>2</sup> снимает симптомы стресса



Реклама  
Рег. номер П N016317/01 RU1604470198

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,  
ОЗНАКОМТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
ЗАО «Сандоз», тел.: +7 (495) 660-75-09

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

\* Стресс, проявляющийся такими симптомами, как повышенная нервная возбудимость, раздражительность и бессонница.

1. Состоит из натуральных компонентов: натуральными являются активные вещества в составе препарата.

2. Быстро снимает симптомы стресса (повышенная нервная возбудимость, раздражительность): по оценке пациентов, принимавших участие в исследовании мнения потребителей. Исследование проведено компанией ООО «ГФК-Русь» с 24 декабря 2009 по 14 марта 2010 г. на выборке 550 человек.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ПЕРСЕН®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Валерианы корневищ экстракт+Мелиссы лекарственной травы экстракт+Мята экстракт

ПОКАЗАНИЯ: повышенная нервная возбудимость, бессонница, раздражительность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы; артериальная гипотензия; холангит, желчекаменная болезнь и другие заболевания желчевыводящих путей; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 12 лет.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: возможны аллергические реакции, бронхоспазм, при длительном применении - запор.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: У пациентов с ГЭРБ возможно ухудшение симптомов. Если во время использования препарата симптомы сохраняются или усиливаются, следует проконсультироваться с врачом. Не следует применять непрерывно > 1,5-2 месяцев. В период лечения следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

 **SANDOZ**  
a Novartis company

# Предменструальный синдром и мастопатия

Ч. Н. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Представлены современные взгляды на диагностику заболеваний молочных желез у женщин, взаимосвязь гинекологических заболеваний и заболеваний молочных желез.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, мастопатия, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

**Abstract.** Modern views on diagnostics of mammal glands disease in women were presented, as well as correlation between gynecological diseases and mammal glands diseases.

**Keywords:** premenstrual syndrome, mastopathy, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

**П**редменструальный синдром (ПМС) — многофакторный клинический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями [1]. Частота предменструального синдрома колеблется в пределах 25–90%, причем у каждой женщины симптомы индивидуальны, встречаются в разных сочетаниях, у 10% — ярко выражены и снижают качество жизни [1, 3]. Синонимы ПМС: синдром предменструального напряжения, циклическая болезнь, предменструальная болезнь, мастопатия, масталгия.

Патогенез предменструального синдрома сложен и окончательно не изучен. Существует множество теорий, пытающихся объяснить происхождение данного патологического состояния. Взгляды на причины и механизм его развития менялись с расширением знаний о физиологии и патологии менструального цикла.

Согласно нейроэндокринной теории, в центральной нервной системе женщины с ПМС происходят колебания уровня таких значимых нейромедиаторов, как серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), что оказывает влияние на ход периферических нейроэндокринных процессов. Так, с изменениями уровня серотонина связывают проявления суицидальных попыток и агрессии у женщин в предменструальном периоде,

а также задержку жидкости в организме. В последнее время уделяется много внимания меланостимулирующему гормону средней доли гипофиза, который, взаимодействуя с  $\beta$ -эндорфином, может влиять на настроение, повышать аппетит и жажду [1–4].

Согласно психосоматической теории, изменения гормонального статуса вызывают определенные биохимические сдвиги, а те ведут к изменению в психической сфере.

Причиной недостаточности дофамина в мозге может быть дефицит магния, который вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников, секретирующей альдостерон, что ведет к задержке жидкости.

Гормональная теория наиболее распространена на сегодняшний день. Согласно ей, в организме женщины с предменструальным синдромом имеется дисбаланс содержания эстрогенов и гестагенов в сторону увеличения первых и снижения вторых. Эстрогены способны вызывать задержку натрия (возможно, путем увеличения продукции альдостерона), а следовательно, и жидкости в тканях, межклеточном пространстве, что способствует развитию отеков. Прогестерон, наоборот, обладает определенной натрийдиуретической активностью. Некоторые авторы предполагают, что имеет место сенсibilизация женщины к эндогенному прогестерону (аллергическая теория) [1–3].

Наиболее вероятно, что ПМС формируется в результате взаимодействия циклически изменяющихся концентраций эстрогенов и прогестерона и центральных нейротрансмиттеров вегетативной нервной системы. Клинические проявления заболевания

наблюдаются у женщин с неблагоприятным преморбидным фоном вследствие воздействия патологических факторов внешней среды. При этом роль пускового толчка принадлежит изменению уровня половых гормонов.

Некоторые исследователи считают, что большую роль в патогенезе предменструального синдрома играет пролактин, повышенный уровень которого выявлен у части больных. Полагают, что пролактин способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина.

Простагландинная — одна из ведущих теорий, объясняющих возникновение ПМС. Простагландины (ПГ) — универсальные тканевые гормоны, образующиеся практически во всех органах и тканях. Нарушение их синтеза и метаболизма может обуславливать множество симптомов: раздражительность, нервозность, депрессию, аффективные расстройства, масталгию, боли внизу живота, метеоризм, повышение температуры тела [1–5]. К нарушению синтеза простагландинов приводит и нехватка ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания [1, 5].

На сегодняшний день очень высока частота воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (матки и придатков). Это связано с ростом распространенности заболеваний, передаваемых половым путем (таких как гонорея, хламидиоз, сифилис и др.). Эта патология при несвоевременном обращении к врачу и отсутствии лечения способна приводить к бесплодию.

Другая распространенная патология женской сферы — эндометриоз. При этом заболевании вне полости матки

возникают очаги разрастающейся ткани, по гистологическим параметрам идентичной ткани эндометрия. Нередко диагностируют поликистоз яичников, при котором бесплодие возникает по причине отсутствия овуляции. С возрастом увеличивается вероятность миомы, чаще миоматозные узлы бывают не единичными, а множественными. Не на последнем месте стоит и онкологическая патология, риск которой также увеличивается с возрастом, поэтому женщинам в любом возрасте необходимо регулярно проводить профилактические осмотры у гинеколога.

Клиническая практика подтверждает, что большинство больных с гинекологическими, а особенно нейроэндокринными гинекологическими заболеваниями имеют ту или иную патологию молочных желез. Доказана связь изменений молочной железы при мастопатии с нарушением функционального состояния яичников и менструально-репродуктивной функции. При этом наиболее высокую группу риска тяжелой патологии молочных желез представляют собой женщины с гиперпластическими процессами гениталий.

Таким образом, многочисленными исследованиями было показано единство генеза при гиперпластических процессах в органах-мишенях и женских половых органах. При этом все механизмы, регулирующие формирование гинекологической патологии, реализуют свое действие и в молочных железах. Рассмотрение изолированно патологии гениталий и молочных желез является абсолютно неправильным, в связи с чем как для гинекологов, так и маммологов необходима разработка единых стандартов обследования и лечения данного контингента больных. Приведенные данные также указывают на необходимость расширения круга специалистов, которые могли бы проводить первичный осмотр молочных желез с целью охвата наибольшего количества женщин.

Плохая экология, пища, содержащая канцерогены, а самое главное, дефицит йода в нашем питании и воде приводят к различным заболеваниям щитовидной железы. Как избыточная (гипертиреоз, тиреотоксикоз), так и недостаточная (гипотиреоз) функциональная активность щитовидной железы явля-

ется причиной разнообразных заболеваний. Уровень секреции гормонов щитовидной железы непосредственно связан с активностью других желез внутренней секреции (гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, половых желез), наличия в пище достаточного количества йода, состояния нервной системы (центральной и периферической). Кроме того, на деятельность щитовидки влияют гормоны, которые вырабатывают два других органа: гипофиза — гормон ТТГ и гипоталамуса — гормон ТРГ. Дефицит йода — один из основных факторов, predisposing к заболеваниям щитовидной железы. Особенно актуально это в детском, подростковом возрасте и во время беременности.

Некоторые работы указывают на связь возникновения симптомов ПМС и мастопатии с недостаточностью витамина В<sub>6</sub> в лютеиновую фазу (теория циклического авитаминоза). Выявлено, что избыток эстрогенов может привести к недостатку этого витамина, который является кофактором в заключительной стадии образования дофамина и серотонина. Витамин В<sub>6</sub> способствует уменьшению симптомов ПМС. Витамин А также оказывает положительное действие на организм женщины при предменструальном синдроме, обладая гипотиреоидным, антиэстрогенным и диуретическим эффектами.

### Клиника

Клиника ПМС отличается большой вариабельностью. Наиболее характерные симптомы ПМС: повышенная утомляемость, нагрубание и болезненность молочных желез, изменения поведения (плаксивость, раздражительность, агрессивность), вздутие живота, тошнота, иногда рвота, нарушения сна и координации, отеки конечностей, увеличение массы тела, боли в спине и области таза.

Существует множество отечественных и зарубежных классификаций предменструального синдрома.

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов, выделены четыре основные клинические формы ПМС [1–4]:

1. *Нервно-психическая форма.* Преобладают раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность. Часто отмечаются повышенная чувстви-

тельность к звукам и запахам, онемение рук, метеоризм, нагрубание молочных желез.

2. *Отечная форма.* Резко выражены нагрубание и болезненность молочных желез, отеки лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота. Увеличение веса на 4–8 кг. Раздражительность, слабость и потливость при этой форме выражены значительно слабее.

3. *Цереблическая форма.* Преобладают головная боль, раздражительность, тошнота, рвота, повышенная чувствительность к запахам и звукам, головокружение. Более чем у трети больных отмечаются депрессия, боль в области сердца, потливость. Головная боль дергающая, локализуется в височной области, может иррадиировать в глазное яблоко, сопровождается тошнотой и рвотой без повышения АД.

4. *Кризисная форма.* Проявляется симпатоадреналовыми кризами. Они начинаются с повышения АД. Появляется ощущение сдавливания за грудиной, чувство страха смерти, отмечаются похолодание и онемение конечностей, тахикардия без изменений электрокардиографии. Кризы заканчиваются повышенным мочеотделением. Обычно они возникают вечером или ночью, часто у женщин с нелечеными вышеописанными формами ПМС. Кризы могут быть спровоцированы инфекционным заболеванием, усталостью, стрессами.

Помимо четырех основных форм выделяют атипичные: вегетативно-дисовариальная миокардиодистрофия, гипертермическая, офтальмоплегическая форма мигрени, гиперсомническая, «циклические» аллергические реакции, циклическая бронхиальная астма, неукротимая рвота, иридоциклит и др.

Предменструальный синдром разделяют на три стадии:

1. *Компенсированная.* Симптомы не прогрессируют с годами, появляются во вторую фазу цикла и прекращаются с началом менструаций.

2. *Субкомпенсированная.* Тяжесть синдрома с годами усугубляется, симптомы исчезают в первые дни после начала менструаций.

3. *Декомпенсированная.* Симптомы продолжаются в течение нескольких дней после начала менструаций, при-

чем могут сохраняться после окончания менструального кровотечения. «Светлые промежутки» между симптомами постепенно сокращаются, выраженность симптоматики возрастает.

Выделяют три степени тяжести предменструального синдрома в зависимости от влияния на семейную, производственную жизнь и трудоспособность женщины:

1. *Легкая степень.* Наличие незначительного числа симптомов, которые не влияют на деятельность.
2. *Средней тяжести.* Симптомы оказывают влияние на семейную и производственную жизнь, но трудоспособность сохраняется.
3. *Тяжелая степень.* Симптомы вызывают потерю трудоспособности.

Наиболее характерные симптомы ПМС: повышенная утомляемость, нагрубание и болезненность молочных желез, изменение поведения (частая смена настроения, плаксивость, раздражительность, агрессивность), вздутие живота, тошнота, иногда рвота, нарушение сна и координации, отеки конечностей, увеличение массы тела, боли в спине и в нижних отделах живота.

Существуют два основных критерия диагностики ПМС. Первый представлен Американской ассоциацией психиатров и основывается на признаках, опираясь на которые данный синдром определяют как LPDD (luteal phasedisphoricdisorder — дисфорическое расстройство лютеиновой фазы).

I. Симптомы зависят от менструального цикла, проявляются во время последней недели лютеиновой фазы и исчезают после начала месячных. Выраженность симптомов мешает работе, обычной деятельности или взаимоотношениям.

Диагноз требует наличия по крайней мере пяти из следующих симптомов, при обязательном включении одного из первых четырех:

- аффективная лабильность, характеризующаяся внезапно возникающими печалью, слезливостью, раздражительностью или злостью;
- постоянные и выраженные злость и раздражительность;
- сильная тревога или напряжение;
- резко сниженное настроение, появление чувства безнадежности;
- пониженный интерес к обычной деятельности;

- легкая утомляемость или значительный дефицит энергии;
- субъективное ощущение трудности сосредоточения;
- заметное изменение аппетита, переедание;
- гиперсомния (патологическая сонливость) или инсомния;
- соматические симптомы, такие как болезненность молочных желез, головные боли, отеки, суставная или мышечная боль, увеличение веса.

II. Согласно установкам Американского национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health, NIMH), для диагностики ПМС требуется подтверждение усугубления тяжести симптомов в течение пяти дней перед месячными примерно на 30%, по сравнению с пятью днями последующих месячных.

В целом диагностика включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в календаре менструального цикла. Также важны тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и жизненными стрессами, данные соматического и психиатрического обследования, соответствующие лабораторные показатели и дифференциальный диагноз.

## Диагностика

Основным диагностическим критерием предменструального синдрома является четкая связь симптомов с менструальным циклом — возникновение клинических проявлений за 7–14 дней до месячных и их прекращение после менструации.

Существуют два основных критерия диагностики ПМС [4]. Первый представлен Американской ассоциацией психиатров (American Psychiatric Association, APA) и основывается на признаках, опираясь на которые данный синдром определяют, как LPDD (luteal phasedisphoricdisorder — дисфорическое расстройство лютеиновой фазы).

I. Симптомы зависят от менструального цикла, проявляются во время последней недели лютеиновой фазы и исчезают после начала месячных. Выраженность симптомов мешает работе, обычной деятельности или взаимоотношениям.

Диагноз требует наличия по крайней мере пяти из следующих симптомов, при обязательном включении одного из первых четырех:

- аффективная лабильность, характеризующаяся внезапно возникающими печалью, слезливостью, раздражительностью или злостью;
- постоянные и выраженные злость и раздражительность;
- сильная тревога или напряжение;
- резко сниженное настроение, появление чувства безнадежности;
- пониженный интерес к обычной деятельности;
- легкая утомляемость или значительный дефицит энергии;
- субъективное ощущение трудности сосредоточения;
- заметное изменение аппетита, переедание;
- гиперсомния (патологическая сонливость) или инсомния;
- соматические симптомы, такие как болезненность молочных желез, головные боли, отеки, суставная или мышечная боль, увеличение веса.

II. Согласно установкам Американского национального института психического здоровья, для диагностики ПМС требуется подтверждение усугубления тяжести симптомов в течение пяти дней перед месячными примерно на 30%, по сравнению с пятью днями последующих месячных [4].

В целом диагностика включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в календаре менструального цикла [1–4]. Также важны тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и жизненными стрессами, данные соматического и психиатрического обследования, соответствующие лабораторные показатели и дифференциальный диагноз.

Обследование женщин, страдающих той или иной формой предменструального синдрома, проводится с участием врачей различных специальностей: невролога, терапевта, кардиолога, эндокринолога, психиатра и т. д. Назначение дополнительных методов диагностики диктуется формой предменструального синдрома и ведущими жалобами.

Диагностику заболеваний органов малого таза проводят с использовани-

ем различных методов. Первоначально проводят опрос больного и непосредственно врачебный осмотр. Далее, в зависимости от заинтересованной сферы при необходимости назначают специальные визуализирующие методы обследования. Это может быть ультразвуковое обследование, рентгенография, компьютерная томография.

На доклинической стадии заболевания данных методов диагностики недостаточно. Необходимо проведение радиотермометрии (РТМ). Этот метод совершенно безопасен для репродуктивных органов, так как при нем не применяют рентгеновское излучение. Кроме того, он дает информацию о функциональном состоянии органов малого таза.

При болезненном нагрудии молочных желез как проявлении фиброзно-кистозной мастопатии необходимо проведение мануального обследования. Доступность молочных желез для обследования и кажущаяся простота диагностики часто приводят к неправильной интерпретации результатов клинического исследования, которое зачастую проводится малоподготовленными в этом вопросе специалистами. Все это ведет как к гипо-, так и к гипердиагностике.

Поэтому мануальное обследование должно дополняться комплексным рентгенологическим, ультразвуковым (УЗИ), радиотермометрическим и другими видами инструментальных исследований.

Основным методом объективной оценки состояния молочных желез в группе пациентов после 40 лет является маммография. Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ. Ультразвуковая диагностика постоянно наращивает свой потенциал благодаря совершенствованию уже имеющихся и разработке новых методик диагностики.

Новой технологией измерения температуры тканей молочной железы и ее цифрового изображения является метод микроволновой радиотермометрии с использованием компьютеризированного диагностического комплекса (РТМ-01-РЭС), предназначенного для измерения интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот,

которое пропорционально температуре тканей.

Программа РТМ-скрининг функциональное тестирование на основе интерпретации измерений микроволнового диапазона собственного излучения тканей человека, что пропорционально температуре тела, позволяет провести обследование по органам и системам и определить физиологические и патологические закономерности, выявить скрыто протекающие заболевания, оценить эффективность проводимого лечения.

РТМ-скрининг функциональное тестирование используется для диагностики дисгормональных, воспалительных, онкологических заболеваний репродуктивных органов, щитовидной железы, молочных желез, печени, почек, позвоночника, суставов, оценки функционального состояния органов, эффективности лечения.

Способ осуществляют путем измерения величины термоасимметрии в симметричных точках органов или в точках здорового или пораженного участков одного и того же органа.

Приказом Министра здравоохранения № 744 от 1 декабря 2005 года радиотермометрия молочных желез включена в стандарт медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями молочной железы. Данный стандарт определяет проведение радиотермометрии при диагностике заболевания и присваивает ей код А05.20.002 (05 — методы регистрации электромагнитных сигналов, испускаемых или потенцированных в органах и тканях, 20 — женские половые органы, 002 — порядковый номер технологии).

Целесообразно начинать лечение предменструального синдрома с проведения психотерапии, применяя приемы психоэмоциональной релаксации и коррективы поведенческих реакций. Возможно обучить пациентку приемам аутотренинга. Обязательны нормализация режима труда и отдыха, прогулки перед сном, достижение гармонии в супружеской жизни, в том числе сексуальной.

Диета. Рекомендуются пища с высоким содержанием клетчатки, ограничение жиров, отдельных видов говядины (содержит эстрогены). Целесообразно употребление травяных чаев, соков (морковного, лимон-

ного). Необходимо ограничить потребление кофеина, отказаться от алкоголя, пряностей, шоколада. Пищевой рацион должен содержать достаточное количество витаминов группы В [5].

Подавление циклических гормональных и биохимических процессов достигается назначением гормонотерапии после консультации гинеколога. При эмоциональной лабильности показаны психотропные средства: нейрореплептики и транквилизаторы.

Используется витаминотерапия: витамины А, Е, В<sub>6</sub> (эффективен при назначении с препаратами магния).

Эффективно применение полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) для облегчения симптомов ПМС (дисменорея, тревожные расстройства) курсом 3 месяца при ежедневном приеме [5]. Было замечено, что у женщин, больных раком молочной железы, содержание омега-3 ПНЖК в жировой ткани оказалось намного ниже, чем у здоровых женщин. Антиканцерогенное действие омега-3 ПНЖК объясняется множеством механизмов. Например, за счет уменьшения продукции ряда метаболитов арахидоновой кислоты — простагландина Е<sub>2</sub>, тромбоксана А<sub>2</sub>, являющихся стимуляторами опухолевого роста. Омега-3 ПНЖК ингибируют (то есть тормозят) активность некоторых ферментов, способствующих опухолевой трансформации. Одним из главных механизмов онкопротекторного действия (то есть защищающего от опухолей) омега-3 жиров является их способность замещать омега-6 жиры в мембранах и конкурировать за ферментные системы и дальнейшие метаболические превращения. Омега-3 ПНЖК тормозят экспрессию онкогенов и ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов), стимулируют апоптоз (запрограммированную гибель клеток) и противоопухолевый иммунитет.

Механизмы действия омега-3 и омега-6 ПНЖК заключаются в следующем:

- 1) подавление синтеза медиаторов воспаления (простагландина 2 и лейкотриена 4 из арахидоновой кислоты);
- 2) активация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландина 3, лейкотриена 5);
- 3) уменьшение выработки фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейки-

- на-1, фактора агрегации тромбоцитов;
- 4) стимуляция дилатации эндотелия кровеносных сосудов, уменьшение агрегации эритроцитов;
- 5) нормализация липидного обмена:

Эффектами омега-3 и омега-6 ПНЖК являются:

- 1) гипохолестеринемия;
- 2) гипотриглицеридемия;
- 3) антиатерогенный эффект;
- 4) антитромботический эффект;
- 5) вазодилатирующий эффект;
- 6) противовоспалительный эффект;
- 7) антиаритмический эффект;
- 8) кардиопротективный эффект.

Основой для изучения эффективности применения омега-3 ПНЖК при воспалительных заболеваниях с аутоиммунным механизмом явились их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства.

Существует понятие «антионкологическая диета», которая обязательно включает обилие зеленolistных растений, свежий зеленый чай, растительные волокна, при условии исключения насыщенных жиров. Однако существуют и специализированные, профильные антионкологические диеты. Например, для профилактики рака простаты настоятельно рекомендуется потребление помидоров, черного перца, наряду с исключением из диеты красного мяса. Для профилактики рака матки очень важно достаточное потребление эпигаллокатехинов зеленого чая и растительных индолов из крестоцветных (капуста огородная, капуста китайская, редис, хрен, брюква, репа и турнепс). Для профилактики рака груди необходимо потребление повышенных доз селена,  $\beta$ -каротина и омега-3 ПНЖК. Было замечено, что большое значение для профилактики онкологических заболеваний имеют фармакологические препараты на основе омега-3 ПНЖК. Основанием для изучения возможностей применения омега-3 ПНЖК при злокачественных новообразованиях явились результаты ряда эпидемиологических исследований, которые показали, что у женщин Японии и Гренландии отмечается крайне низкий уровень заболеваемости раком молочной железы, что с наибольшей вероятностью связано с характером питания. Традиционный рацион питания жителей Японии и Гренландии

включает большое количество рыбы и морских водорослей, содержащих омега-3 ПНЖК. Результаты последующих исследований позволили установить, что применение омега-3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивает рост и метастазирование рака молочной железы. В механизме протективного действия омега-3 ПНЖК в отношении канцерогенеза молочной железы имеет значение уменьшение продукции ряда метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов E2 и F2, тромбоксана A2), являющихся стимуляторами опухолевого роста. Наряду с влиянием омега-3 ПНЖК на синтез простагландинов предполагается уменьшение иммуоингибирующего эффекта кортизола, цитотоксический эффект за счет стимуляции перекисного окисления в мембранах опухолевых клеток. Включение омега-3 ПНЖК в диету женщин с повышенным риском развития рака молочной железы в течение четырех месяцев ведет к достоверному снижению содержания биомаркера риска развития опухоли в крови. Исключительно ценным подтверждением необходимости регулярного употребления омега-3 ПНЖК для профилактики онкологии молочных желез явилось изучение состава биопсии адипозной ткани более чем у трехсот пациенток. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Италии, включившее наблюдение за двадцатью тысячами женщин, показало, что регулярный прием омега-3 ПНЖК способствует снижению риска не только рака груди, но и снижению риска рака ротовой полости, пищевода на 50%, рака яичников на 40% и рака прямой кишки на 30%.

Омега-3 ПНЖК тормозят старение кожи человека и делают это несколькими способами. Они обладают сильными антиоксидантными свойствами, которые не позволяют кислороду повреждать кожу. Омега-3 ПНЖК эффективно прекращают хроническое воспаление, тем самым не позволяют коллагену разрушаться и замедляют старение. Омега-3 ПНЖК борются не только с воспалением кожи, но и внутренних органов, суставов, связок и мышц. Омега-3 ПНЖК тормозят ключевые механизмы старения кожи, чувствительность к внешним воздействиям становится пример-

но как в молодости. Омега-3 ПНЖК защищают кожу от воздействия ультрафиолета: исследования показали, что регулярное употребление Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот повышает защиту кожи от солнечных ожогов.

Оставленная без врачебного внимания мастопатия может привести к сексуальной дисгармонии, что в свою очередь способно утяжелить течение болезни молочных желез. Длительно существующая мастопатия является ведущим фактором риска развития рака молочной железы. Учитывая широкое распространение мастопатии среди женского населения и относительно невысокую эффективность лечения, необходимо также упомянуть о существовании проблемы экономических затрат и потерь, связанных с этим заболеванием, поэтому очевидна актуальность дальнейших исследований.

Принимая во внимание недостаточную изученность патогенеза предменструального синдрома и отсутствие препарата, эффективного в отношении всех симптомов заболевания одновременно, при разнообразии применяемой циклической терапии положительный результат лечения будет зависеть от терпения врача и настойчивости пациентки. ■

## Литература

1. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология. М., МИА, 2006. 632 с.
2. Серов В. Н., Тютюник В. Л., Твердикова М. А. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-поликлинической практике // Русский медицинский журнал. 2010, 19, 1157–1162.
3. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиреносодержащим контрацептивным препаратом // Медицинский совет. 2015, № 9, с. 29–33.
4. Унанян А. Л., Аракелов С. Э., Полонская А. С. и др. Предменструальный синдром: современные аспекты классификации, диагностики и лечения // Акушерство и гинекология. 2014, № 8, с. 133–136.
5. Кузнецова И. В., Диль В. В. Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения // Акушерство и гинекология. 2014, № 11, с. 45–49.

# Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива

Н. И. Тапильская<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Гайдуков, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены новые подходы к диагностике и лечению рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, предусматривающие элиминацию условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, деконтаминацию кишечника и изменение пищевого поведения, применение иммуномодулирующих препаратов.

**Ключевые слова:** биопленка, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, лечение.

**Abstract.** The article represents new approaches to diagnostics and treatment of recurrent candidal vulvovaginitis, which consider elimination of conditionally pathogenic and pathogenic microorganisms, decontamination of intestine and changes in nutritional behavior, as well as application of immunomodulating preparations.

**Keywords:** biofilm, recurrent vulvovaginal candidosis, treatment.

На сегодняшний день одними из самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний являются вульвовагинальные инфекции [1, 2]. Они обнаруживаются у 60–85% пациенток гинекологических стационаров, причем вульвовагинальный кандидоз встречается у 25% пациенток, из которых у 5–8% пациенток имеет рецидивирующее течение. Однако, с другой стороны, 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекает без клинических проявлений [1, 3].

*C. albicans* является естественным членом микробиома здорового человека, который бессимптомно колонизирует несколько ниш в организме: желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), включая полость рта, урогенитальный тракт, кожу и слизистые [4]. У большинства здоровых лиц без нарушений иммунной системы *C. albicans* является безвредным синантропом, который существует в гармонии с другими членами микробиоты. Тем не менее, незначительный дисбаланс, например, изменения pH слизистой или пищевого поведения, применение противомикробной химиотерапии, цитостатиков, изменения в иммунной системе, что может быть вызвано как инфекцией, так и иммуносупрессивной терапией, легко способствует увеличению размножения *C. albicans* и при количественном увеличении микробного числа приводит к качественному переходу от синантропа к патогену [3, 5]. Инфекционный процесс с участием *C. albicans* может варьироваться от топического поражения кожи и слизистых до сепсиса, смертность при котором может достигать 47% [3, 6].

Микробиоценоз ЖКТ насчитывает примерно сто триллионов бактерий, представленных более 1000 таксономическими единицами, микробиом которых включает в себя огромное количество генов, в несколько десятков раз превышающее геном соматических клеток макроорганизма, причем большая как качественная, так и количественная часть микроорганизмов находится в дистальном отделе ЖКТ, являющего естественным резервуаром для многих видов микроорганизмов, включая *C. albicans*, и имеет потенциал к контаминации урогенитального тракта [7, 8]. Определенные дисбиотические процессы, при которых изменяется качественный и количественный состав микробиоты, потенцируют патогенные свойства всех участников локального микробного сообщества, и они из пассивных респондентов топического гомеостаза в совокупности превращаются в активного экспонента, инициирующего иммунные реакции макроорганизма [5].

В процессе рецидивирующего течения того или иного локального и/или системного воспалительного заболевания наряду с особенностями микробиоты также имеют огромное значение исходные свойства макроорганизма, при котором изменение одной или нескольких звеньев иммунологической реакции выливается в иммунопатологический процесс и/или способствует хронизации инфекции. Например, генетические полиморфизмы TLR2, NOD2, NLRP3 и TLR9 были определены в качестве факторов риска для развития хронических воспалительных заболеваний [5, 9].

Проявление заболевания может зависеть от колонизируемой ткани, факторов вирулентности клеток кандид и ответ-

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

ной реакции хозяина. В свою очередь колонизация зависит от нескольких факторов:

- контаминации кандидами экологической ниши;
- адгезии и собственно колонизации;
- проникновения в ткани;
- удаления кандид (клиренс) с поверхности слизистых [3].

### Понятие о биопленке

Современные представления об особой форме локальной организации микробиоты организма человека — хорошо организованном взаимодействующем сообществе таксономических единиц, покрывающих поверхности слизистых оболочек, дополнены пониманием их качественного перехода в пространственно-функциональную организованную форму сосуществования и взаимодействия с макроорганизмом — биопленки. Физиологические процессы, происходящие в биопленке, отличаются от физиологии чистых культур этих же бактерий: конечные реакции патогенов на изменение условий окружающей среды в биопленке отличаются от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Такая симбиотическая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность и является основой конкурентного выживания в экологической нише [10].

#### Регуляция биопленки *C. albicans*

Исследования продемонстрировали, что несколько сотен белков и мРНК дифференцированно экспрессируются в биопленках и планктонных клетках. Исследования, выполненные на биопленках *C. albicans*, продемонстрировали, что экспрессия различных генов последовательно обеспечивает различные процессы развития биопленки: адгезию, гифообразование, обеспечение лекарственной устойчивости, синтез белков внеклеточного матрикса [2, 11].

Однако всего несколько генов, экспрессия которых приводит к формированию биопленки, являются «дирижерами» регуляции этих процессов. На сегодняшний день обозначено около 50 регуляторов транскрипции и 101 нерегуляторный ген, которые играют значимую роль в образовании биопленки. Установлено шесть «дирижеров» регуляции транскрипции: гены *Efg1*, *TEC1*, *Bcr1*, *Ndt80*, *BRG1* и *Rob1*, экспрессия каждого из которых требуется для нормального развития биопленки [12]. Данные регуляторы непосредственно связываются с промоторами транскрипции и тем самым в дальнейшем регулируют экспрессию примерно 1000 генов-мишеней, некоторые из которых в рамках каскада взаимозависимых процессов также обладают свойствами транскрипционных регуляторов. В дополнение к шести основным транскрипционным регуляторам, указанным выше, идентифицировано 44 дополнительных регулятора, чей нокаут влияет только на некоторые этапы формирования биопленки *C. albicans* [10, 13].

Адгезионная тропность *C. albicans* к различным поверхностям — способность грибов рода *Candida* к образованию биопленок как на биотических, так и на абиотических поверхностях — является важным фактором, обеспечивающим надежность и стабильность биопленки. Начальный процесс формирования биопленки начинается с момента присоединения клеток друг к другу и к поверхности макроорганизма или неорганической структуре. Появление этой способности является первым этапом в формировании биопленки *C. albicans* и имеет решающее значение для всех последующих этапов ее развития. Главным регуля-

тором данного процесса является ген *Bcr1* и его последующие актанты, в том числе белки клеточной стенки *Als1*, *Als3* и *Hwp1* [14]. Несмотря на то, что гифальные формы *C. albicans* легко образуются в планктонной культуре, их присутствие является характерной чертой и важным структурным компонентом биопленки. Гифы в биопленке обеспечивают архитектурную устойчивость и выступают в качестве каркасной структуры дрожжевых клеток и псевдогифов, как и других таксономических единиц (в полимикробной биопленке) [15]. Важной особенностью биопленки, образованной *C. albicans*, является наличие внеклеточного матрикса, который образуется во время созревания и развития пространственной структуры, обеспечивая защиту от иммунной системы макроорганизма, противогрибковых препаратов, гарантируя трехмерную архитектуру и стабильность заключенных в нее клеточных элементов. Несмотря на то, что внеклеточный матрикс самостоятельно продуцируется и секретируется *C. albicans*, он может также содержать экологические агрегаты, такие как структурные компоненты от лизированных клеток хозяина (эпителиальные клетки, урогенитальные нейтрофилы, эритроциты) [16, 17]. По данным экспериментального исследования несколько белков хозяина были определены в биопленке в повышенных концентрациях: гемоглобин, и провоспалительные лейкоцитассоциированные белки (гемоглобин, миелопероксидаза, С-реактивный белок и альбумин S100-A9).

Матрица *C. albicans* в значительной степени состоит из гликопротеидов (55%), углеводов (25%), липидов (15%) и нуклеиновых кислот (5%) [18]. Полисахариды составляют значительную часть внеклеточного матрикса, включая в себя глюкозу, маннозу, рамнозу и N-ацетилглюкозамин, однако самая большая фракция в основном содержит манноглюкан. В настоящее время установлено два регулятора синтеза компонентов матрицы биопленки *C. albicans*: гены *Rlm1* и *Zap1*. Некоторые исследователи рассматривают матрицу биопленки как внеклеточный, ферментативный элемент биопленки, который активно гидролизует биополимеры, а также в целом обеспечивает выживание *C. albicans* [10].

#### Многовидовые биопленки, образованные между *C. albicans* и другими видами

Человеческая микробиота включает в себя членов всех трех царств жизни: бактерий, архей и грибов, образуя микросистемы, находящиеся в соответствующих нишах макроорганизма. Полимикробность экологических ниш человека, сформированная в течение миллионов лет коэволюции микроорганизмов с людьми, обеспечивает постоянство возникновения инфекций при травмах, поражениях и сопутствующих соматических заболеваниях, которые характеризуются, как правило, полимикробностью в отношении этиологии этих заболеваний [19].

Несмотря на то, что *C. albicans* наиболее часто формирует монокультурные биопленки, отмечаются потенциалы в формировании первичных полибактериальных структур с вовлечением грибов рода *Candida* или вторичных биопленок, при котором отмечается включение в состав биопленки, образованной *C. albicans*, других микроорганизмов. В процессе формирования полимикробных структур имеет определенное значение не только полимикробное взаимодействие, но и иммунный статус макроорганизма [5, 11].

В настоящее время имеется достаточно скудное количество исследований, посвященных двухвидовым биоплен-

кам, образованным *C. albicans* и изолятами, выделенными при воспалительных заболеваниях различных топических локализаций, однако большинство из них демонстрируют, что одновременное инфицирование *C. albicans* и другими видами бактерий может увеличить их вирулентность. *C. albicans* за счет симбиотических взаимодействий усиливает коагрегацию — присоединение к монослою адгезированных микроорганизмов — патогенов рода *Streptococcus*, *Fusobacterium* и некоторых актиномицетов и в особенности *S. aureus*, тем самым усиливая экспансивный колонизационный потенциал данных микроорганизмов [1, 20, 21].

*C. albicans* и *Pseudomonas aeruginosa* часто выделяются одновременно при катетерассоциированных инфекциях, хронических бронхолегочных инфекциях при ожогах. Например, одно исследование показало, что у мышей, инфицированных с помощью инокуляции *Pseudomonas aeruginosa* и/или *C. albicans* в сублетальных дозах, уровень смертности при одновременном введении двух культур был выше по сравнению с мышами, которые были инфицированы только одним видом [22]. Другое исследование с использованием экстракорпоральной модели слизистых оболочек демонстрирует синергетическое взаимодействие между *C. albicans* и бактериальными культурами, выделенными из полости рта: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* или *Streptococcus gordonii*, что проявляется в формировании стойкой двухвидовой биопленки [1, 15]. Кроме того, было установлено, что *C. albicans* взаимодействует с несколько бактериальными видами, обитающими в основном в кишечнике, такими как *Enterococcus* и *Escherichia species*, а также с влагалищными *Lactobacillus species* [4, 21]. *C. albicans* и бактерии могут взаимодействовать друг с другом несколькими способами, влияющими на их выживаемость и вирулентность. Способы межвидового взаимодействия заключаются в секреции сигнальных молекул, которые влияют на поведение одного из видов по отношению к другому, а также прямой физический контакт с влиянием на компоненты стенки микробных клеток (например, гифальные клетки обеспечивают место прикрепления бактериальных клеток в полимикробных биопленках), химические изменения окружающей среды, которые влияют на другой вид микробных агентов (например, изменения в pH и содержание кислорода). Примеры этих типов взаимодействия наиболее изучены в исследовании вагинальной микробиоты, особенно во взаимодействиях между *C. albicans* и *Lactobacillus species*, производящих молочную кислоту, которая снижает местный pH и ингибирует рост *C. albicans* на поверхности слизистой влагалища [13]. В другом примере *Pseudomonas aeruginosa* секретирует гомосериндегидрогеназу, которая, наоборот, модулирует рост гифальных форм *C. albicans* [22].

Изучение двухвидовых биопленок, образованных между *C. albicans* и одним из пяти распространенных членов микробиоты кишечника человека: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, продемонстрировало, что биопленки, образованные *C. albicans*, создавая в процессе формирования гипоксическую среду в условиях как искусственной гипоксии, так и при нормальной концентрации кислорода, поддерживают рост двух строго анаэробных бактерий — *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens* — внутри биопленки. Таким образом, биопленка, образованная *C. albicans*, может выступать в качестве «убежища» для анаэробных микроорганизмов. Более того, даже при культивировании в суспензии в усло-

виях повышенного содержания кислорода эти анаэробные бактерии могут вызвать изменения *C. albicans* с образованием «мини-биопленки», которая, в свою очередь, могла бы защитить анаэробы внутри мини-биопленки, что позволяет им размножаться в условиях токсического влияния кислорода [1, 6, 8].

Главным опционом завершенности формирования микробной биопленки является перераспределение метаболических функций среди всех актантов, а также изменение профиля экспрессии генов и, соответственно, фенотипа связанных друг с другом микроорганизмов. Особенности обмена генетической информацией между различными таксономическими единицами прокариот поддерживают в сообществе микроорганизмов взаимосогласованный профиль экспрессии генов, что обеспечивает у всех участников сообщества единый поведенческий код, определяющий их трофические, энергетические и другие связи внутри системы и с внешней средой, что получило дефиницию *Qvorum sensing* — социальное поведение микроорганизмов [10, 19].

#### **Взаимодействие *C. albicans* с иммунной системой хозяина и внешней средой**

*C. albicans*, являясь обычным синантропом и существующая в качестве обычного компонента человеческой микробиоты, как правило, не вызывает инфекции у людей со здоровой иммунной системой при наличии сбалансированного состава микробиоты, т. е. ускользает от иммунологического надзора со стороны макроорганизма. Способность вызывать инфекции у человека тесно ассоциирована со способностью иммунной системы различать комменсальные и патогенные формы *C. albicans*. В настоящее время можно обозначить, что избыточный рост и способность к инвазии *C. albicans* считается «патогенной формой» [4]. Элементы врожденной иммунной системы способны распознавать патогенассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) из патогенных форм существования *C. albicans*, что посредством каскада сигнальных молекул приводит к лавинообразным событиям, которые, в конечном итоге, приводят к разрушению и клиренсу клеток. Клетки иммунной системы макроорганизма, участвующие в этом процессе, включают эпителиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки, экспрессирующие наружные toll-подобные рецепторы (TLR2 и TLR4), рецепторы лектинов C-типа (Dectin-1, Dectin-2, MR, DCSIGN, Mincle и MBL) и два внутренних рецептора (TLR9 и NLRP3), которые участвуют в распознавании *C. albicans* [9, 11]. Эти рецепторы обычно связываются с сахарами — естественными компонентами клеточной стенки *C. albicans*, такими как производные маннозы и глюкана. Данные взаимодействия инициируют несколько сигнальных каскадов, которые приводят к увеличению секреции цитокинов и производству хемокинов и, в конечном счете, обеспечивают фагоцитоз клеток. Интернализация *C. albicans* нейтрофилами, макрофагами или дендритными клетками, в свою очередь, приводит к активации внутренних рецепторов, что способствует активации TLR9 или NLRP3-содержащих инфламасом [23]. Несмотря на то, что структуры врожденного иммунного ответа являются ключевыми в элиминации кандидозной инфекции, адаптивный иммунитет также играет важную роль, секретируя достаточный уровень антител к внеклеточным структурам биопленки (маннан и *C. albicans* специфичные протеины), что приводит к подавлению избыточного роста грибов [10].

# «Ускользание» биопленок *C. albicans* от системы врожденного иммунитета

В настоящее время молекулярные механизмы взаимодействия *C. albicans* в состоянии биопленки и иммунной системы находятся на этапе накопления научных знаний. Зрелые биопленки *C. albicans* в процессе взаимодействия с макроорганизмом приводят к формированию вокруг себя нейтрофильного вала, однако окружающие нейтрофилы имеют тенденцию к снижению функциональной активности (цитотоксичности) [13]. Эта резистентность биопленок *C. albicans* ассоциирована с наличием значительного количества глюканов во внеклеточном матриксе, который, связываясь с нейтрофилами, приводит к ингибированию их функциональной активности. Гифальные клетки, являющиеся компонентом биопленок, обладают способностью не только проникать в нижележащие клеточные слои эпителия, обеспечивая достаточную инвазию, но также способны физически пенетрировать клеточную мембрану фагоцитов, что способствует изгнанию поглощенных клеток *C. albicans* [12]. Экспрессирующиеся во время образования биопленки белки Pra1, Grp2 и члены их семейства обеспечивают секрецию аспартил протеазы, которая блокирует активацию системы комплемента [24]. Белок Msb2, верх экспрессии которого имеет место при формировании биопленки, блокирует секретирующиеся антимикробные пептиды [10]. В подтверждение значимости экспрессии генов, участвующих в формировании биопленки, нокаут одного из основных транскрипционных регуляторов ее развития — Bcr1 — снижает уровень резистентности к повреждающему воздействию лейкоцитов [10].

## Адаптация *C. albicans* к изменяющимся условиям внешней среды

Поскольку *C. albicans* разделяет свою экосистему с другими комменсалами, грибы путем секвестрации продуктов жизнедеятельности макроорганизма обеспечивают пул питательных веществ для других видов микроорганизмов. Одним из таких механизмов получения питательных веществ является кратковременная инвазия *C. albicans*, которая травмирует нижележащую слизистую [13]. В отличие от многих других синантропных микроорганизмов, которые обладают большей специфичностью по отношению к определенным нишам макроорганизма и требуют строго определенных углеводов (например, глюкозу) для роста и размножения, грибы рода *Candida* способны использовать несколько различных углеводов и, таким образом, обеспечивают себе определенную универсальность в отношении ареала обитания [6]. Существуют данные, указывающие, что культивация *C. albicans* в средах, содержащих различные углеводы, приводит к значительным изменениям в свойствах грибковой клеточной стенки, что делает ее гораздо более устойчивой к внешнему стрессу. Грибы рода *Candida* обладают способностью быстрой адаптации к изменяющимся условиям pH, что имеет место в различных экологических нишах макроорганизма. Белки клеточной стенки PHR1 и PHR2 обеспечивают адаптацию к изменяющимся уровням pH и, соответственно, преимущество для *C. albicans* по сравнению с другими комменсалами [10].

Биопленки, образованные *C. albicans*, более устойчивы к противогрибковым препаратам, чем в монокультуре. Резистентность биопленки *C. albicans* к классическим противогрибковым препаратам обеспечивается тремя основными процессами: повышенная регуляция эффлюксных помп, наличие внеклеточного матрикса и наличие метаболически неактивных «персистирующих» форм.

Имеется два основных класса эффлюксных помп, которые регулируют экспорт лекарств в клетках *C. albicans*: АТФ-связанный транспортер (включая CDR1 и CDR2) и главный координаторный транспортер (в том числе MDR1). В планктонных клетках эти помпы, как правило, активируются в ответ на действие противогрибковых препаратов, однако в биопленках данные транспортеры начинают активироваться в течение первых часов адгезии и остаются в повышенной активности в ходе всего развития биопленки даже в отсутствие противогрибкового препарата [25].

Также матрикс биопленки является физическим барьером для проникновения лекарственных препаратов [26]. Одним из главных составляющих матрикса биопленки, способствующей формированию лекарственной устойчивости, является полисахарид — глюкан [18, 27]. Добавление глюканазы, разрушающей данный полисахарид, увеличивает восприимчивость биопленок к препаратам азолового ряда, а добавление экзогенных бета-1,3-глюканов, наоборот, повышает толерантность даже планктонных дрожжей к азолам [8]. Существует также доказательство, что бета-1,3-глюканы матрикса специфически связываются с некоторыми противогрибковыми агентами, например, с амфотерицином В, предотвращая и/или снижая действие данного лекарства [6, 8].

Персистирующие клетки представляют собой незначительное количество относительно общего микробного числа метаболически неактивных дрожжей, стохастически возникающих как один из фенотипических вариантов в пределах биопленки. Данная форма в силу метаболической инертности чрезвычайно устойчива к противогрибковым препаратам вне зависимости от компонентного состава клеточной стенки, активности эффлюксных транспортеров и помп и в случае быстрой гибели значительного количества других морфологических форм дрожжей переходит в активное состояние, тем самым поддерживая количественный состав колонии [13]. Поэтому при действии антигрибкового препарата на биопленку гибель колонии имеет двухфазный характер за счет значительной устойчивости персистирующих форм, и, если действие лекарственного агента не завершилось достаточным эффектом, инертные формы при наличии достаточного количества питательных веществ приводят к быстрому формированию разных морфологических форм *C. albicans*, восстанавливая колонию и/или биопленку [10].

## Диагностика и лечение

В большинстве случаев причины рецидивирующей инфекции после лечения следующие:

- несоблюдение схемы лечения (недостаточная доза, недостаточная длительность терапии, прерывистость терапии);
- отсутствие комплексного лечения (сохранение очага реинфекции, половая передача);
- резистентность возбудителя к проводимой терапии (наличие генов резистентности, наличие полимикробной биопленки);
- наличие предрасполагающих факторов риска (соматические заболевания пациентки: нарушение углеводного обмена, иммунодефицитное состояние, генетическая предрасположенность: полиморфизм TLR, полиморфизм противовоспалительных интерлейкинов, генетическая восприимчивость к кандидозной инфекции) [1, 3, 28].

Таким образом, учитывая практически абсолютную полимикробность всех вагинитов, в том числе и кандидоз-

ных, для диагностики рецидивирующих заболеваний необходимо кроме рутинных методов исследования использовать высокоинформативные методы диагностики, такие как Фемофлор 16/17, чтобы определить спектр необходимой полимикробной терапии [2, 19].

Имеющиеся стандарты и клинические протоколы медицинской помощи для лечения грибковой инфекции часто не достигают успеха, что приводит к рецидивам заболевания [28, 29]. Учитывая существующие знания о биопленках, образуемых *C. albicans*, особенностях иммунного ответа слизистых в ответ на формирование патогенных форм кандид, особенности применяемых в рутинной практике безопасных противогрибковых препаратов (в основном все лекарственные агенты действуют на синтез компонентов клеточной стенки — эргостерола и глюкана), в настоящее время при лечении рецидивирующей кандидозной инфекции рассматриваются несколько стратегий:

- введение высоких доз препаратов и/или комбинирование нескольких противогрибковых препаратов с различным механизмом действия [3, 28];
- сочетание системной терапии с местным лечением [1, 3];
- элиминация условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [19];
- деконтаминация кишечника и изменение пищевого поведения, применение пре- и пробиотиков [1];
- применение иммуномодулирующих препаратов [1, 9, 30];
- местное использование ферментов — ингибиторов роста биопленок [3, 28].

Каждая из этих терапевтических стратегий применима к каждой конкретной клинической ситуации пациентов с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом и отсутствием эффекта от эмпирической антимикотической терапии. Противомикробная терапия, определенная на основании высокоинформативных диагностических методов, является залогом эффективного лечения, однако по данным некоторых авторов некоторые биопленки оказались способными выдерживать концентрации антибиотиков в 100–1000 раз больше терапевтических дозировок, подавляющих одиночные бактериальные клетки [2, 4].

Методические рекомендации целого ряда медицинских ассоциаций рекомендуют долгосрочный режим терапии противогрибковыми препаратами, как правило, азолового ряда, в течение по крайней мере 6 месяцев [3, 4]. Однако даже пролонгированная терапия предотвращает рецидивы заболевания в течение всего лишь времени продолжающейся терапии, в то время как вероятность рецидива заболевания в течение полугода после прекращения лечения составляет 60–70% [1, 28]. Наиболее пролонгированные схемы лечения составляют 12–18 месяцев, что снижает вероятность рецидива до 36% в течение 6 месяцев после полного прекращения лечения [3]. В то же время длительность терапии увеличивает ее стоимость и, соответственно, доступность медицинской помощи, что при назначении оригинальных препаратов в течение года оценивается в \$862 на пациента [7]. Поэтому альтернативные схемы лечения сопоставимы с антимикотическими препаратами по уровню наступления благоприятного эффекта [29].

Во время беременности кандидозный вульвовагинит рецидивирует в 30% случаев, часто имеет место бессимптомное течение заболевания. Как правило, рецидивы наблюдаются во втором и третьем триместре беременности. Повышенный риск рецидивов во время беременности ассоциирован с особенностями иммунного статуса беременной, а именно посту-

лируемой иммуносупрессией, направленной на выживание аллогенного плода, а также повышенной продукцией плацентарных эстрогенов и повышением продукции гликогена клетками эпителия влагалища. Частые рецидивы заболевания во время беременности ассоциированы с хориоамнионитами, преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами и инфицированием новорожденного [31]. В 2015 г. опубликовано исследование, касающееся изучения влияния асимптомного течения кандидозного вульвовагинита на течение и исходы беременности. Исследование охватило период наблюдения с 2005 по 2014 г. и включало в себя 8447 пациенток. Был сделан вывод, что рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, диагностированный в ранние сроки беременности, а именно с 10-й по 16-ю неделю, увеличивает частоту преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела [32].

С февраля 2015 г. по март 2016 проведено открытое контролируемое исследование эффективности препарата Виферон® в комплексном лечении урогенитального кандидоза у беременных.

В исследование было включено 40 беременных в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст —  $26,3 \pm 2,4$  года) в сроке беременности 14–18 недель в момент включения в исследование, с микроскопически и/или методом полимеразной цепной реакции подтвержденным эпизодом урогенитального кандидоза в первом триместре беременности и наличием клинического и/или лабораторно подтвержденного урогенитального кандидоза в момент включения в исследование. Всем пациенткам перед включением в исследование выполнялись микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, клинический анализ крови, биохимическое исследование венозной крови с определением уровня глюкозы и уровня гликированного гемоглобина.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный эпизод урогенитального кандидоза в первом триместре беременности, клинический или бессимптомный урогенитальный кандидоз при 14–18 неделях гестации.

Критерии исключения: наличие репродуктивно значимых инфекций, наличие положительного ВИЧ-статуса, вирусные гепатиты В и С, злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе, любые нарушения углеводного обмена.

Пациентки были разделены на две равные группы. Все пациентки получали суппозитории с натамицином по 100 мг (Пимафуцин®) в сутки во влагалище в течение 10 суток. Первая группа беременных ( $n = 20$ ) дополнительно получала суппозитории Виферон® 500000 МЕ ректально 10 дней 2 раза в сутки, далее Виферон® 500000 МЕ ректально 1 раз в 4 дня по 2 свечи в день приема 10 циклов, затем Виферон® 150000 МЕ каждые четыре недели циклом по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней.

В периоде наблюдения за пациентками 1 раз в 4 недели проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища. При появлении клинических проявлений урогенитальной инфекции проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При наличии лабораторных данных за кандидозную инфекцию во время регламентированного

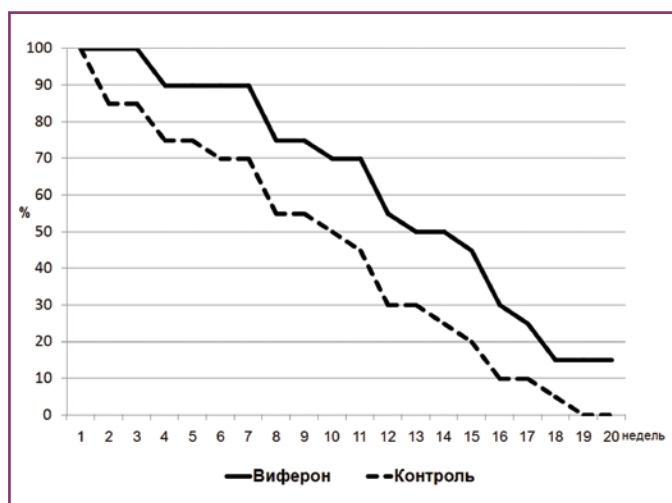


Рис. Удельный вес беременных без рецидива урогенитального кандидоза после окончания этиотропного лечения в течение всего периода наблюдения

протоколом контрольного обследования или клинических проявлениях беременным назначалась этиотропная терапия с последующей оценкой ее эффективности, после чего пациентки исключались из исследования.

Эффективность терапии определялась длительностью безрецидивного периода. При проведении статистического анализа применяли пакет программ SPSS 13.0. Оценка статистической достоверности проводилась по кривым Каплана–Мейера и непараметрическому (U-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критерию.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003, было одобрено локальным этическим комитетом.

## Результаты

Кривые Каплана–Мейера, отражающие удельный вес беременных без рецидива урогенитального кандидоза после окончания этиотропного лечения в течение всего периода наблюдения, представлены на рис. В результате исследования установлено, что средняя продолжительность безрецидивного периода составила в группе беременных, получающих адъювантную терапию препаратом Виферон®,  $12,85 \pm 2,9$  недели, в группе сравнения —  $9,75 \pm 2,6$  недели, медиана времени до развития рецидива 13,9 и 9,4 недели соответственно,  $p < 0,5$ . Следует отметить, что у 3 (15%) пациенток из группы сравнения рецидив урогенитального кандидоза имел место через 1–2 недели после окончания этиотропной терапии, в то время как в группе беременных, получающих иммуномодулирующую терапию, у 2 (10%) пациенток через 4 недели диагностирована кандидозная инфекция только на основании лабораторных данных — клинических признаков урогенитального кандидоза не выявлено. У 3 (15%) беременных из группы, получающей иммуномодулирующую терапию препаратом Виферон®, не зарегистрировано рецидива заболевания в течение всего периода наблюдения. Каких-либо нежелательных лекарственных реакций, ассоциированных с приемом препарата Виферон®, не наблюдалось ни в одном случае.

Таким образом, терапия препаратом Виферон®, начатая во втором триместре беременности, у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом позволяет снизить частоту рецидивов, что помогает избежать побочных эффектов, связанных с повторными назначениями антимикотических препаратов, и безусловно имеет принципиальное значение в профилактике преждевременных родов.

В свете новых представлений о взаимодействии макроорганизма при локальном воспалительном процессе не с отдельной таксономической единицей, имеющей свойства патогенности и вирулентности, а с, возможно, организованными в биопленки несколькими десятками разновидностей инфектов, лечение должно быть дополнено иммуномодулирующей терапией. К тому же проблема возрастающей резистентности микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии вызывает острую потребность в поиске новых эффективных лекарственных средств, позволяющих амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий [3, 19, 30].

Добавление препарата Виферон® по 1 ректальной свече (1000000 МЕ) 2 раза в день в течение 14 дней к стандартной терапии, а с целью профилактики рецидива в схемах этиотропной противорецидивной терапии — Виферон® 1000000 МЕ ректально 1 раз в 6 месяцев по 1 суппозиторию 2 раза в день курсом 20–30 суппозитория улучшает результаты лечения. Основным действующим лекарственным веществом данного препарата является рекомбинантный интерферон альфа (ИФН-α), под действием которого в организме усиливается (восстанавливается) нарушенная при формировании биопленок цитотаксическая активность иммунокомпетентных клеток. Иммуномодулирующие эффекты ИФН-α выражаются также в индукции экспрессии молекул МНС I класса, стимуляции преимущественной дифференцировки Т-хелперов в Th1-лимфоциты, антиапоптотические свойства в отношении Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Добавление в препарат Виферон® витаминов Е и С обеспечивает не только антиоксидантное действие, но и способствует усилению активности рекомбинантного интерферона в 10–14 раз [1, 30]. ■

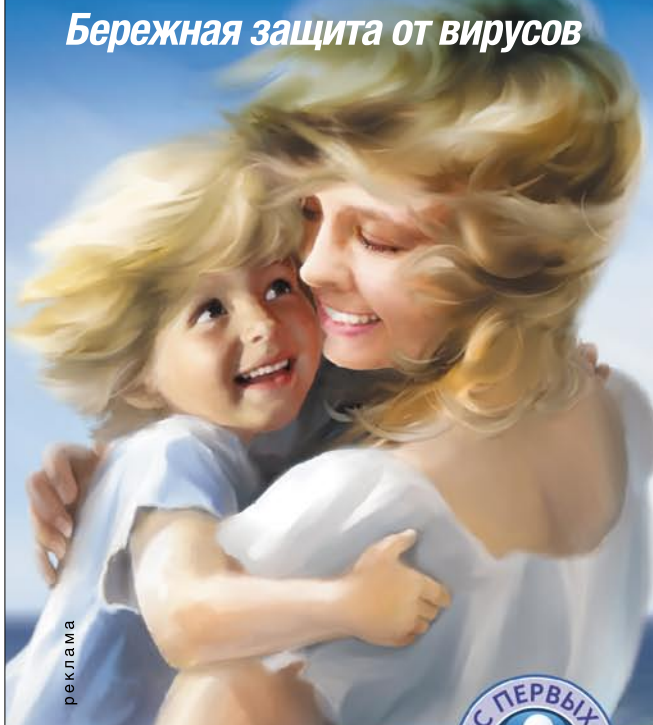
## Литература

1. Радзинский В. Е., Тугиева А. В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2014; 4 (45): 38–42.
2. Hong E., Dixit S., Fidel P. L., Bradford J., Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition // J Low Genit Tract Dis. 2014; 18: 31–38.
3. De Cremer K., Staes I., Delattin N. et al. Combinatorial drug approaches to tackle *Candida albicans* biofilms // Expert Rev Anti Infect Ther. 2015; 13 (8): 973–984.
4. Sobel J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis // Am J Obstet Gynecol. 2016; 214 (1): 15–21.
5. Al Rushood M., McCusker C., Mazer B. et al. Autosomal dominant cases of chronic mucocutaneous candidiasis segregates with mutations of signal transducer and activator of transcription 1, but not of Toll-like receptor 3 // J. Pediatr. 2013; 163 (1): 277–279.
6. Kavanaugh N. L., Zhang A. Q., Nobile C. J. et al. Mucins suppress virulence traits of *Candida albicans* // MBio. 2014; 5: e01911.
7. Aballéa S., Guelfucci F., Wagner J. et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA // Health Qual Life Outcomes. 2013; 11: 169.
8. Fox E. P., Cowley E. S., Nobile C. J. et al. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures // Curr Biol. 2014; 24: 2411–2416.

9. Прошин С. Н., Глушаков Р. И., Шабанов П. Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // Гены и клетки. 2011; 6 (1): 91–97.
10. Nobile C. J., Johnson A. D. Candida albicans biofilms and human disease // Annu Rev Microbiol. 2015; 69: 71–92.
11. Jaeger M., Plantinga T. S., Joosten L. A. et al. Genetic basis for recurrent vulvovaginal candidiasis // Curr Infect Dis Rep. 2013; 15: 136–142.
12. Fox E. P., Nobile C. J. A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in Candida albicans // Transcription. 2012; 3: 315–322.
13. Xie Z., Thompson A., Sobue T. et al. Candida albicans biofilms do not trigger reactive oxygen species and evade neutrophil killing // J Infect Dis. 2012; 206: 1936–1945.
14. Nobile C. J., Schneider H. A., Nett J. E. et al. Complementary adhesin function in C. albicans biofilm formation // Curr Biol. 2008; 18: 1017–1024.
15. Xu H., Jenkinson H. F., Dongari-Bagtzoglou A. Innocent until proven guilty: mechanisms and roles of Streptococcus-Candida interactions in oral health and disease // Mol Oral Microbiol. 2014; 29: 99–116.
16. Nett J. E., Zarnowski R., Cabezas-Olcoz J. et al. Host contributions to construction of three device-associated Candida biofilms // Infect Immun. 2015; 83: 4630–4638.
17. Nobile C. J., Mitchell A. P. Microbial biofilms: e pluribus unum // Curr Biol. 2007; 17: 349–353.
18. Zarnowski R., Westler W. M., Lacmouh G. A. et al. Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia // MBio. 2014; 5: e01333–14.
19. Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза // Гинекология. 2014; 16 (1): 104–109.
20. Jack A. A., Daniels D. E., Jepson M. A. et al. Streptococcus gordonii comCDE (competence) operon modulates biofilm formation with Candida albicans // Microbiology. 2015; 161: 411–421.
21. Peters B. M., Noverr M. C. Candida albicans Staphylococcus aureus polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity // Infect Immun. 2013; 81: 2178–2189.
22. Lindsay A. K., Hogan D. A. Candida albicans: molecular interactions with Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus // Fungal Biol Rev. 2014; 28: 85–96.
23. Van de Veerdonk F. L., Joosten L. A., Netea M. G. The interplay between inflammasome activation and antifungal host defense // Immunol Rev. 2015; 265 (1): 172–180.
24. Chatzimoschou A., Simitsopoulou M., Antachopoulos C. et al. Differential effects of antifungal agents on expression of genes related to formation of Candida albicans biofilms // Mycoses. 2016; 59 (1): 43–47.
25. Nobile C. J., Fox E. P., Nett J. E. et al. A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in Candida albicans // Cell. 2012; 148: 126–138.
26. Mathe L., Van Dijk P., Mathe L., Van Dijk P. Recent insights into Candida albicans biofilm resistance mechanisms // Curr Genet. 2013; 59: 251–264.
27. Bonhomme J., d'Enfert C. Candida albicans biofilms: building a heterogeneous, drug-tolerant environment // Curr Opin Microbiol. 2013; 16: 398–403.
28. Nyirjesy P. Management of Persistent Vaginitis // Obstet Gynecol. 2014; 124: 1. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Sep; 94 (9): 989–996. DOI: 10.1111/aogs.12697. Epub 2015, Jul 14. 135–146.
29. Watson C. J., Pirotta M., Myers S. P. Use of complementary and alternative medicine in recurrent vulvovaginal candidiasis—results of a practitioner survey // Complement Ther Med. 2012; 20 (4): 218–221.
30. Бабанов С. А., Азаркова И. А. Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта // Медицинский совет. 2012; 7: 31–36.
31. Aguin T. J., Sobel J. D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy // Curr Infect Dis Rep. 2015 Jun; 17 (6): 462. DOI: 10.1007/s11908–015–0462–0.
32. Farr A., Kiss H., Holzer I., Husslein P., Hagmann M., Petricevic L. Effect of asymptomatic vaginal colonization with Candida albicans on pregnancy. Outcome // Acta Obstet Gynecol Scand. 2015, Sep; 94 (9): 989–996. Doi: 10.1111/aogs. 12697. Epub 2015, Jul 14.

# ВИФЕРОН®

## Бережная защита от вирусов



реклама



**Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).**



**БЛОКИРУЕТ**  
размножение вируса



**ЗАЩИЩАЕТ**  
здоровые клетки от заражения



**ВОССТАНАВЛИВАЕТ**  
баланс иммунной системы



**РАЗРЕШЕН** детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



**СОЧЕТАЕТСЯ** с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 00017/01      P N 001142/02

Виферон Суппозитории



**ферон** | (499) 193 30 60 | [viferon.ru](http://viferon.ru)

# Эффективность лечения больных хроническими дерматозами в условиях дерматовенерологического стационара

Е. В. Бильдюк\*

Л. А. Юсупова\*\*, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

\* ГАУЗ РККВД МЗ РТ, Казань

\*\* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

**Резюме.** В статье приведены данные изучения эффективности лечения больных хроническими дерматозами по показателям качества жизни, находящихся на стационарном лечении. Показано влияние лечения больных кожными заболеваниями в стационарных условиях на повышение их качества жизни.

**Ключевые слова:** хронические дерматозы, качество жизни, боль, социальное функционирование, психологическое здоровье, эффективность лечения в условиях стационара.

**Abstract.** The article presents data of studying of efficiency of treatment of patients with chronic dermatoses, undergoing the hospital treatment, by quality of life. The influence of treatment of skin diseases in a hospital on enhancement of their quality of life was shown.

**Keywords:** chronic dermatoses, quality of life, pain, social functioning, psychological health, effectiveness of treatment in the hospital.

**Х**ронические дерматозы — наиболее распространенные заболевания дерматологических клиник, часто резистентные к обычным методам терапии и нередко приводящие к длительной потере трудоспособности. В последние годы регистрируется увеличение удельного веса тяжелых клинических форм с рецидивирующим течением хронических дерматозов, удлинение сроков нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидизации, приводящих к негативным социально-экономическим последствиям [1, 2]. Хроническое течение большинства хронических дерматозов формирует у пациентов психосоциальную дезадаптацию разной степени выраженности. У больных хроническими дерматозами на фоне постоянно беспокоящего зуда, отсутствия ремиссии клинической картины развивается дополнительный патологи-

ческий, болезнетворный комплекс, приводящий к истощению нервной системы постоянным ее раздражением. Большинство пациентов оценивают тяжесть своего состояния по интенсивности зуда, что также негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов [2, 3]. В настоящее время изучение качества жизни больного является важным, а в ряде случаев основным критерием, определяющим эффективность лечения. Оценка качества жизни позволяет дать достоверную оценку эффективности диагностики, лечения, реабилитации, результативности деятельности здравоохранения, а также определить эффективность многочисленных реформ и программ, направленных на повышение уровня благополучия и улучшение качества жизни населения. В условиях модернизации системы здравоохранения вопросы оценки качества стационарной помощи являются весьма сложной задачей. С учетом этого продолжается разработка наиболее эффективных форм и методов оценки качества больничной

помощи. Имеющиеся в литературе сведения в основном касаются вопросов изучения эффективности работы врачей дерматовенерологов, выявления дефектов в работе. Что касается изучения влияния стационарной помощи на качество жизни дерматовенерологических больных, то подобные исследования в литературе практически отсутствуют. С учетом этого нами было проведено обследование качества жизни пациентов хроническими дерматозами до и после лечения в ГАУЗ РККВД МЗ РТ, Казань [4–10].

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения больных хроническими дерматозами по показателям качества жизни, находящихся на стационарном лечении.

Для оценки эффективности лечения пациентов по показателям качества жизни в условиях стационара нами был использован международный опросник качества жизни MOS-SF-36. В этих целях нами до и после лечения были опрошены 83 больных хроническими дерматозами. При этом проводили наблюдение за лечением больных

<sup>1</sup> Контактная информация:  
yuluizadoc@hotmail.com

через определенные сроки в зависимости от нозологии болезней, получавших лечение в ГАУЗ РККВД МЗ РТ. Опрос осуществлялся среди пациентов, проходивших курс лечения по поводу различных нозологий болезней, с учетом стационарных отделений, в которых получает лечение больной. Пациенты опрашивались до и после лечения, при выписке из стационара. Данная анкета по оценке качества жизни включала 11 пунктов, оценивающих три основные функции: функциональное состояние, ощущение благополучия и общее состояние здоровья, которое соответствует 8 аспектам здоровья. Оценка качества жизни пациентов осуществлялась по сумме баллов по каждому тесту. В данном случае значение шкал варьировалось от 0 до 100 баллов. Клинические значения различия определялись по следующей градации отличий: 1 — изменения 5–10 баллов, слабые; 2 — изменения 10–20 баллов, умеренные; 3 — изменения более 20 баллов, очень большие. При этом суммарный максимальный балл для оценки качества жизни пациентов с болезнями кожи был равен 100. Чем ниже балл, тем ниже качество жизни пациентов. Качество лечения пациентов в стационаре оценивалось по разнице баллов в начале и при выписке больного из стационара. Опросник MOS-SF-36 включал следующие разделы: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование (RP); боль (BP); общее здоровье (GH); жизнеспособность (VT); социальное функционирование (SF); эмоциональное функционирование (RRE); психологическое здоровье (RE) [4–6]. Статистическая, математическая и графическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Word 2007.

Под нашим наблюдением находились 83 больных хроническими дерматозами в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст которых составил  $42,8 \pm 0,8$  года. Среди обследованных наибольший процент составили больные в возрастных группах от 30 до 39 лет (31,3%) и от 50 до 59 лет (24,1%). Распространенный

характер течения кожных заболеваний у мужчин регистрировался в 2,0 раза чаще, чем у женщин (74,7% и 37,3% соответственно). Пациенты с хроническими дерматозами отмечали высокую нервно-психическую нагрузку на рабочем месте в 19,3% случаев, были не удовлетворены настоящей работой 34,9% пациентов, у 28,9% больных режим дня не был организован, не соблюдали режим питания 27,7% пациентов, имели неблагоприятный микроклимат на работе 51,8% больных, в плохих жилищных условиях проживали 4,8% обследованных, наследственная отягощенность выявлена у 36,1% больных.

Показатели физического функционирования у пациентов до получения курса лечения составляли  $54,7 \pm 2,037$  балла, после получения курса лечения  $81,2 \pm 1,759$  балла ( $p < 0,001$ ). Состояние физического функционирования играет немаловажную роль в оценке качества жизни, одним из сенситивных критериев которого является физическая доступность индивидуальных гигиенических мероприятий [8, 9]. Результаты исследования показали, что после проведенного терапевтического курса при приеме душа, ванны снизился уровень зависимости пациентов от посторонней помощи, которая была необходима лишь 4,8% участников при трудоемких водных процедурах. У 7,2% пациентов помощь была востребована в таких сложных действиях, как принятие ванны, помывка труднодоступных участков тела и т.д. После полученного лечения восстановление физической активности происходило без затруднений, безболезненность и свобода движений сохранялась в прежнем объеме без ограничений по времени восстановления по утрам, после сна или после продолжительного периода неподвижности у 65,1% обследованных больных хроническими дерматозами.

Результатами исследования было установлено повышение ролевого физического функционирования —  $48,7 \pm 2,125$  балла, против  $77,1 \pm 1,805$  балла.

У 37,3% пациентов с хроническими дерматозами после лечения болевые проявления исчезли, у 39,7% боль стала

возникать реже, была менее выражена и с более короткой продолжительностью. При этом у 53,0% пациентов боль не влияла на ежедневную бытовую деятельность, психоэмоциональное благополучие и социальную активность. У 8,4% пациентов отмечались частые, длительные и выраженные болевые симптомы, а у 3,6% наблюдалась постоянная боль, плохо поддающаяся фармакологической коррекции. После окончания терапевтического курса зуд был полностью купирован у 31,3% больных, у 59,0% пациентов явления зуда стали менее выражены, возникали относительно реже, у 7,2% полученный терапевтический курс не повлиял на проявления зуда. После курса лечения у 46,9% суставные симптомы ограничивали физическое, психоэмоциональное и социальное функционирование. В целом боль снизилась за период лечения на 35,2 балла.

По средним значениям социального функционирования имелось достоверное различие:  $53,2 \pm 2,157$  балла против  $78,3 \pm 1,960$  балла соответственно. После пройденного лечения наибольшую значимость в формировании социально-бытовой адаптации и самостоятельности больных хроническими дерматозами был фактор бытовой независимости пациентов. Ролевое эмоциональное функционирование также повысилось с  $49,3 \pm 2,017$  балла до  $73,9 \pm 1,579$  балла ( $p < 0,001$ ). Пациенты отмечали повышение уровня собственной психоэмоциональной, физической, социальной независимости, уменьшение необходимости частой смены белья в связи с компенсацией патологических процессов и состояний основного заболевания. 78,3% больных после полученного лечения обрели полную самостоятельность в самообслуживании (одевание, мытье). Доля пациентов, для которых были доступны только легкие виды работ, сократилась до 16,8%. Больные хроническими дерматозами с локализацией высыпаний на лице, тыле кистей и других открытых участках тела ниже оценивали свое качество жизни, испытывали значительные трудности в социальной сфере. 67,4% не посещали обще-

ственные места, такие как парикмахерские, 63,8% стеснялись подать руку при рукопожатии, осложнялись супружеские взаимоотношения в браке у 43,4% больных.

Значение состояния психологического здоровья (MN) наблюдаемых пациентов до и после лечения в стационаре составило  $46,4 \pm 7,039$  балла, против  $79,1 \pm 1,513$  балла ( $p < 0,001$ ). После полученного лечения у пациентов изменилось субъективное отношение к своему заболеванию в связи с хроническими дерматозами, наблюдалось улучшение качества социальных контактов. Пациенты в меньшей степени испытывали смущение в связи с хроническими дерматозами (36,1%). Продолжали ограничивать круг своего общения, избегали разговоров о болезни 13,2% пациентов.

При суммарном измерении психологического здоровья (MCS) показатели при поступлении в стационар составляли  $46,4 \pm 7,039$  балла, при выписке  $79,1 \pm 1,513$  балла. После проведенной терапии пациенты отмечали, что их внутренний настрой стал более позитивным, появилось больше доверия и открытости по отношению к окружающим, оптимистичная оценка перспектив. В то же время пациенты в меньшей мере испытывали негативные переживания, реже ощущали чувство тревоги, вины, агрессии, в меньшей степени испытывали депрессивные ощущения.

В результате проведенного исследования были выявлены достоверные различия по показателям жизнеспособности у пациентов до лечения и после выписки из стационара —  $47,9 \pm 2,087$  балла и  $79,5 \pm 1,801$  балла соответственно. После полученного лечения у 21,6% пациентов появилась уверенность в возможности полного излечения или компенсации патологических проявлений хронических дерматозов. Оптимизм в оценке будущих перспектив собственного здоровья, вера в возможное избавление от болезненных проявлений и дискомфортного состояния, связанных с заболеванием, наблюдались у 42,2% больных. 33,7% больных были менее позитивны в оценке будущих перспек-

тив собственного здоровья, считая, что заболевание останется, но проявления болезненных симптомов будут слабее и реже.

Средние показатели качества жизни по шкале общего здоровья также имели достоверные отличия до и после лечения ( $45,7 \pm 2,073$  балла и  $74,9 \pm 1,738$  балла соответственно,  $p < 0,001$ ).

В итоге после проведенного лечения больных в условиях дерматовенерологического стационара за 15–21 день психологическое здоровье (RE) повысилось на 33,0 балла, эмоциональное функционирование (RRE) — на 24,6 балла, социальное функционирование (SF) — на 25,1 балла, жизнеспособность (VT) увеличилась на 31,6 балла, показатель общего здоровья (GH) вырос на 29,2 балла, ролевое функционирование (RP) — на 28,4 балла, физическое функционирование (PF) увеличилось на 26 баллов, боль (BP) снизилась за период лечения на 35,2 балла. Наиболее низкое качество жизни отмечалось у больных хроническими дерматозами с частотой обострения два-три раза в год и чаще. При этом частые обострения отражались на всех сторонах жизни больных хроническими дерматозами: на работе, в межличностных отношениях, в повседневной деятельности.

Таким образом, проведенное исследование по изучению эффективности лечения больных хроническими дерматозами по показателям качества жизни с использованием международного опросника MOS-SF-36, находящегося на стационарном лечении, до и после лечения является многокомпонентной парадигмой, позволяющей рассматривать как основу контроля удовлетворенности больного стационарной помощью и эффективности проведенного лечения. ■

#### Литература

1. Амозов А. М. Система непрерывного улучшения качества оказания специализированной медицинской помощи больным хроническими дерматозами в условиях круглосуточных стационаров. Автореф. ... канд. мед. наук. 2012. 23 с.

2. Бабюк И. А., Куценко И. В. Комплексное лечение больных, страдающих хроническими зудящими дерматозами, с применением гомеопатического препарата хомвио-нервин. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ronl.ru/referaty/raznoe/577880/>.
3. Кубанова А. А., Мартынов А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Стационарзамещающие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 1. С. 4–22.
4. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Изучение качества жизни как критерия эффективности лечения дерматовенерологических пациентов в условиях стационара // Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 44–46.
5. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Обоснование интегральной оценки качества стационарной дерматовенерологической помощи // Практическая медицина. 2013. № 3. С. 86–90.
6. Юсупова Л. А., Бильдюк Е. В. Изучение качества жизни дерматовенерологических больных, получавших лечение в условиях стационара // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 9. С. 107–108/
7. Бильдюк Е. В., Юсупова Л. А., Минуллин И. К. Новые подходы к управлению качеством медицинской помощи в дерматовенерологическом стационаре. Сборник научных статей Юбилейной Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов», посвященной 200-летию КГМУ. Казань. 2014. С. 50–57.
8. Юрьев В. К., Хведелидзе М. Г. Влияние стационарного лечения на качество жизни больных псориазом // Врач-аспирант. 2013. № 1, 2 (56). С. 302–308.
9. Новицкая Н. Н. Влияние псориаза на качество жизни больных. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.dslib.net/bolezni-kozhi/vlijanie-psoriaza-na-kachestvo-zhizni-bolnyh.html>.
10. Померанцев О. Н., Коновалов О. Е. Оказание стационарной медицинской помощи больным дерматологического профиля: проблемы и пути решения. [Электронный ресурс]. URL: <http://venera-center.ru/stati/okazanie-stacionarnoj-meditsinskoj>.

# Использование препарата висмута трикалия дицитрата в лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи

А. В. Пушкина\*

Е. Б. Авалуева\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Данилова\*\*, доктор медицинских наук

И. В. Лапинский\*

Е. И. Ткаченко\*, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Сказываева\*, кандидат медицинских наук

О. И. Медведева\*, кандидат медицинских наук

\* ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\* Межрайонный ЦПАО Выборгского района СПб ГБУЗ ГПАБ Комитета по здравоохранению Правительства СПб, Санкт-Петербург

**Резюме.** В патогенезе синдрома раздраженного кишечника все больше придается значение роли воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке толстой кишки. Препараты висмута трикалия дицитрата обладают выраженными противовоспалительными и цитопротективными свойствами, благодаря чему могут назначаться при лечении синдрома раздраженного кишечника для улучшения клинической картины заболевания.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, диарея, висмута трикалия дицитрат.

**Abstract.** Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome (IBS) is characterized by low grade inflammation in intestinal mucus layer. Bismuth tripotassium dicitrate has pronounced anti-inflammatory and cytoprotective effectiveness and so may be prescribed as a medical drug for IBS treatment and improvement of clinical representation of the disease.

**Keywords:** Irritable Bowel Syndrome, diarrhea, Bismuth tripotassium dicitrate.

**В** современной гастроэнтерологии синдром раздраженного кишечника (СРК) является одной из самых обсуждаемых и изучаемых проблем, известно о выраженном снижении качества жизни у больных с СРК [1, 2]. Обращает на себя внимание высокая распространенность данной патологии: не менее 10% лиц среди взрослого населения имеют соответствующие симптомы, при том более высокая обращаемость по поводу СРК наблюдается в развитых странах Европы, Америки, а также в Японии, где распространенность заболевания дости-

гает 30–50%. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст 24–41 год.

Заболевание считается полиэтиологическим. Рассматриваются следующие факторы патогенеза СРК: нарушения двигательной активности пищеварительного тракта, висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг — кишка», дисбиоз, последствия перенесенных кишечных инфекций, генетические факторы и факторы окружающей среды, психосоциальные расстройства, нарушения вегетативного и гормонального баланса.

Для установления СРК принято использовать критерии диагностики Римского консенсуса III (2006 г.), которые включают: наличие рециди-

вирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, с началом симптомов не менее 6 месяцев, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула [3].

Согласно Римским критериям III и с учетом Бристольской шкалы форм кала различают следующие клинические варианты: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный тип СРК и неопределенный СРК. Однако, как известно, у одного больного подтипы могут варьировать на протяжении жизни.

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

В клинической картине также встречаются внекишечные проявления: диспепсия, интерстициальные циститы, фибромиалгия, хроническая усталость, бессонница, мигреноподобные головные боли и другие.

При назначении терапии пациентам с СРК большое значение придается детальному изучению истории болезни и дифференциации групп жалоб (абдоминальных, общих, психологических и т. д.), что в значительной степени определяет тактику терапии. Важными составляющими в лечении данной патологии являются нормализация образа жизни, режима и характера питания, психотерапия. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с СРК медикаментозное лечение включает в себя: препараты для купирования боли (спазмолитики), диареи (лоперамида гидрохлорид, диоктаэдрический смектит, невсасывающийся антибиотик рифаксимин, отмечена эффективность курсового (в течение 3 недель) приема висмута трикалия дицитрата), запоров (слабительные), препараты комбинированного действия, пробиотики, психотропные препараты [4]. Сложности подбора терапии обусловлены переходами одного клинического варианта в другой, при СРК с диареей невозможно длительное назначение сильных антидиарейных препаратов, которые приводят к развитию болей или запора. Продолжается поиск эффективных схем лечения, одним из перспективных направлений является противовоспалительная терапия преимущественно при диарейной форме синдрома раздраженного кишечника.

Препараты висмута с давних времен применялись в лечении сифилиса, заболеваний кожи и особенно желудочно-кишечных заболеваний, протекающих с послаблением стула, отличались своими адсорбирующими, вяжущими, подсушивающими и антисептическими свойствами. В арсенале врачей широкий выбор препаратов висмута на основе солей субнитрата, субсалицилата, субгаллата, субцитрата и др., однако в последние десятилетия чаще используют препараты на основе висмута трикалия дицитрата (ВТД) (другое название — коллоидный субцитрат висмута). Соли висмута по-разному действуют и накапливают-

ся в организме. Например, для коллоидного субцитрата висмута необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной подавляющей концентрации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), в то время как для неколлоидного субцитрата висмута потребуется в 2 раза больше, а при использовании субнитрата висмута для тех же целей необходимо применять 16-кратное количество препарата. Тем не менее, все препараты висмута практически не всасываются из пищеварительного тракта, выводятся с калом и отличаются низкой токсичностью, что обусловлено малой биодоступностью — 0,16–1,5% от принятой дозы, а небольшая часть висмута, которая поступает в плазму, выделяется с мочой. Побочные эффекты при использовании препарата встречаются редко и возникают на фоне длительного приема и в очень высоких дозах.

В последние десятилетия в клинической практике все чаще назначаются висмут-содержащие препараты, во многом это связано с успешным их использованием в схемах терапии для эрадикации *H. pylori*. В основе антибактериального эффекта лежит образование комплекса с белками бактериальной стенки и деградация бактерий за счет окислительного стресса, нарушение синтеза АТФ в бактериальной клетке, препятствие адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам, подавление активности вырабатываемых ими ферментов (уреазы, каталазы и др.) [5, 6]. Показаны цитопротективные свойства при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств [7]. Особенно препараты ВТД отличаются противовоспалительной активностью, которая заключается в способности образовывать на поверхности слизистой оболочки защитные пленки, подавлять синтез цитокинов, стимулировать продукцию простагландинов [8]. Интересен ряд работ, в которых продемонстрирована роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника и индукции гемоксигеназы-1, обуславливавшая клиническую эффективность применения ВТД у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК [9–12].

В связи с вышеизложенным, в проводимой научно-исследовательской работе изучалась эффективность оте-

чественного препарата Новобисмол (активное действующее вещество — ВТД), который назначали пациентам СРК с преобладанием диареи (СРК-Д). Оценивалось влияние исследуемого препарата на динамику клинических симптомов, психоэмоциональные показатели и качество жизни.

## Материалы и методы исследования

Исследование эффективности ВТД (препарат Новобисмол) проводилось в гастроэнтерологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

В исследование были включены 30 пациентов, у которых был установлен диагноз СРК-Д, согласно критериям Римского консенсуса III. Распределение пациентов по полу: 21 женщина, 9 мужчин. Средний возраст пациентов составил  $51,3 \pm 12,4$  года.

Пациенты получали лечение только ВТД (препарат Новобисмол) по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь в течение 3 недель.

Всем включенным в исследование пациентам был проведен следующий объем обследования: опросник для оценки выраженности гастроинтестинальных жалоб, связанных с течением СРК, и общих жалоб, частоты и характера стула; оценка качества жизни пациента с помощью опросника SF-36. Количественная оценка проводилась по следующим показателям: физическое функционирование (Physical Functioning — PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), интенсивность боли (Bodily Pain — BP), общее состояние здоровья (General Health — GH), жизненная активность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), психическое здоровье (Mental Health — MH); оценка уровня ситуационной и личностной тревожности с помощью шкалы Спилбергера—Ханина, оценка депрессии с помощью шкалы Цунга.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Вследствие выраженных отличий распределения анализируемых вариационных рядов от нормального распределения, для анализа данных

Таблица 1

**Частота выявления клинических признаков СРК в обследуемой группе пациентов до и после курса приема препарата Новобисмол**

| Жалобы                      | До терапии | После терапии | p     |
|-----------------------------|------------|---------------|-------|
| Вздутие                     | 18 (60%)   | 6 (20%)       | 0,041 |
| Урчание в животе            | 26 (87%)   | 4 (13%)       | 0,002 |
| Боли в животе               | 30 (100%)  | 12 (40%)      | 0,013 |
| Абдоминальный дискомфорт    | 16 (53%)   | 3 (10%)       | 0,077 |
| Отрыжка                     | 20 (67%)   | 12 (40%)      | 0,133 |
| Изжога                      | 12 (40%)   | 3 (10%)       | 0,073 |
| Тошнота                     | 6 (20%)    | 3 (10%)       | 1,000 |
| Неприятный привкус во рту   | 10 (33%)   | 3 (10%)       | 0,073 |
| Диарейный синдром           | 30 (100%)  | 12 (40%)      | 0,013 |
| Сниженная работоспособность | 16 (53%)   | 12 (40%)      | 0,479 |

Таблица 2

**Динамика показателей качества жизни пациентов с СРК-Д после курса приема ВДТ**

| Шкала качества жизни                                                  | Значение показателя |                   | Значимость различий, p |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|
|                                                                       | Начало лечения      | Окончание лечения |                        |
| GH (общее состояние здоровья)                                         | 60                  | 75                | p < 0,05               |
| PF (физическое функционирование)                                      | 78                  | 87                | p > 0,05               |
| RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)    | 62                  | 75                | p > 0,05               |
| RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) | 74                  | 87                | p > 0,05               |
| SF (социальное функционирование)                                      | 60                  | 655               | p > 0,05               |
| BP (интенсивность боли)                                               | 78                  | 86                | p > 0,05               |
| VT (жизненная активность)                                             | 65                  | 75                | p < 0,05               |
| MN (психическое здоровье)                                             | 60                  | 75                | p < 0,05               |

были использованы непараметрические статистические критерии. Для оценки эффекта курсового приема исследуемого препарата был использован парный критерий Вилкоксона, с помощью которого проводилось сравнение исходных и конечных величин оцениваемых признаков (дизайн исследования не предполагал необходимости использования контрольной группы при данном статистическом анализе, так как присутствовал только один системно действующий фактор — прием исследуемого препарата — при отсутствии других факторов, которые могли бы оказать сколько-нибудь значимое влияние на изучаемые в динамике показатели).

## Результаты исследования и обсуждение

Частота выявления клинических симптомов СРК до и после курса приема ВДТ (препарат Новобисмол) представлена в табл. 1. У пациентов с СРК-Д, включенных в исследование, наиболее распространенными жалобами были: боли в животе (беспокоили всех пациентов), вздутие и урча-

ние в животе (выявлено у 18 (60%) и у 26 (87%) пациентов соответственно), часто наблюдались изжога, отрыжка, абдоминальный дискомфорт.

После курса лечения препаратом ВДТ (препарат Новобисмол) наблюдалась значительная редукция клинических проявлений СРК: достоверно уменьшился болевой и диарейный синдром, вздутие и урчание в животе ( $p < 0,05$ ), снизилась частота других гастроинтестинальных и общих жалоб.

У всех включенных в исследование пациентов с СРК на момент начала терапии отмечалась частота стула, превышающая 7 раз в неделю. До начала лечения у пациентов частота стула в неделю составляла 20 раз ( $Me = 20$ ,  $Q1 = 15$ ;  $Q3 = 22$ ), после окончания приема исследуемого препарата она составила 9 раз/неделю ( $Me = 9$ ,  $Q1 = 7$ ;  $Q3 = 10$ ), различия значений до и после курса терапии были статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). При оценке формы стула по Бристольской шкале формы стула было выявлено, что у всех пациентов до лечения преобладали типы стула с 5-го по 6-й. После курса лечения практически у всех пациентов

наблюдалось не только уменьшение частоты дефекаций, но и улучшение качества стула — 4-й тип формы стула указали 20 (67%) пациентов.

Показатели качества жизни включенных в исследование пациентов до и после курса исследуемого препарата представлены в табл. 2.

До начала терапии у подавляющего большинства пациентов с СРК-Д показатели шкал качества жизни находились на среднем уровне, особенно сниженными были показатели социального функционирования (SF), психического здоровья (MN), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RE), свидетельствующие о значительном ограничении социальных контактов, снижении общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния; показатели, характеризующие ограничения в выполнении повседневной работы и психологическое неблагополучие. После курса лечения препаратом ВДТ (препарат Новобисмол) наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) были обнаружены



в динамике показателей шкал общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT) и психического здоровья (MH).

До начала лечения у большинства включенных в исследование пациентов с использованием шкалы Спилберга–Ханина была выявлена ситуационная и личностная тревожность умеренной и высокой степени выраженности (рис.). После курса лечения препаратом Новобисмол отмечено статистически значимое снижение уровней ситуационной и личностной тревожности (ситуационная тревожность снизилась с  $41,3 \pm 5,2$  до  $34,1 \pm 6,2$  балла, личностная тревожность с  $41,3 \pm 6,4$  до  $37,2 \pm 4,8$  балла ( $p < 0,05$ )), уменьшилась доля пациентов с высокой степенью тревожности и увеличилась доля пациентов с низкой степенью тревожности.

При оценке степени выраженности депрессии у включенных в исследование пациентов с использованием шкалы Цунга до и после проведенного лечения истинного депрессивного состояния не было выявлено ни у одного из наблюдаемых больных.

В процессе наблюдения серьезных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было.

## Заключение

Проведенное исследование показало клиническую эффективность ВДТ (препарат Новобисмол) при лечении больных СРК с преобладанием диареи, назначаемого в течение трех последовательных недель внутрь в качестве монотерапии в режиме дозирования по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь. Применение исследуемого препарата оказало положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с СРК с преобладанием диареи — достоверно уменьшился абдоминальный болевой синдром, вздутие и урчание в животе, нормализовалась частота и характер стула, улучшилось качество жизни в части общего здоровья, социального и психологического функционирования пациентов. Следует отметить на фоне лечения благоприятную динамику психоэмоционального статуса пациентов, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной и личностной тревожности.

Таким образом, назначение препарата ВДТ (препарат Новобисмол) оправдано и целесообразно у данной категории больных в качестве монотерапии или в составе комплексной терапии СРК. Согласно рекомендациям Римских критериев III в лечении

больных СРК желателен комплексный подход. ■

## Литература

1. Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. 2014. № 18. С. 7–13.
2. Lovell R. M., Ford A. C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10, № 7. P. 712–721.
3. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1377–1390.
4. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. № 2. С. 92–101.
5. Demir M., Gokturk S., Ozturk N. et al. Efficacy of ranitidine bismuth citrate containing quadruple Helicobacter pylori eradication therapy in type 2 diabetic patients // Gut. 2006. Vol. 55 (suppl. V). P. 89.
6. Froome P., Wan A. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassiumdicitrate bismuthate // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989. Vol. 37. P. 533–536.
7. Шенгулин А. А., Визе-Хрипунова М. А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.. 2010. № 3. С. 63–67.
8. Bagchi D., McGinn T. R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // Digestive Diseases and Sciences. 1999. Vol. 44. P. 2419–2428.
9. Ryder S. D., Walker R. J., Jones H., Rhodes J. M. Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis // Aliment Pharmacol Ther. 1990. № 4. P. 333–338.
10. Pullan R. D., Ganesh S., Mani V. et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial // Gut. 1993. № 34. P. 676–679.
11. Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Ситкин С. И. и соавт. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013. № 3. С. 11–14.
12. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диареи // РМЖ. 2006. № 2. Приложение «Болезни органов пищеварения». С. 3–6.

# Язва? Гастрит?

# НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат



## Показания:

- хронический гастрит и гастродуоденит
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т.ч. ассоциированные с *Helicobacter pylori*)
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ

Производитель субстанции – «5Н Плюс Любек» Гмбх, Германия

Информация для специалистов здравоохранения  
РУ: ЛП-001879; ЗАО ФП «Оболенское», Соответствует требованиям GMP



# Значимость различных методов диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Ю. Г. Самойлова\*, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Ротканк\*,<sup>1</sup>

Н. Г. Жукова\*, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Матвеева\*\*, кандидат медицинских наук

О. А. Олейник\*, кандидат медицинских наук

\* ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск

\*\* ООО «Клиника МАММЭ», Краснодар

**Резюме.** В обзоре представлена характеристика когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, указаны возможные причины развития, а также современные методы диагностики данного состояния.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, диабетическая энцефалопатия, диабет-ассоциированное снижение когнитивных функций.

**Abstract.** The review presents characteristics of cognitive dysfunction in patients with type 1 diabetes, the possible causes, as well as modern methods of diagnosis of this condition.

**Keywords:** diabetes mellitus, cognitive dysfunction, neuropsychological testing, diabetic encephalopathy, diabetes-associated cognitive decline.

**В** настоящее время сахарный диабет (СД) занимает центральное место среди заболеваний эндокринной системы. По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 4,04 млн человек: СД 1-го типа — 340 тыс. и СД 2-го типа — 3,7 млн. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) МЗ РФ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [1].

Являясь распространенной патологией обмена веществ, СД по мере прогрессирования приводит к хроническим осложнениям, таким как сердечно-сосудистые заболевания, нефропатия, ретинопатия, нейропатия, которые являются причиной ранней инвалидизации и смертности больных. Многие авторы рассматривают роль СД в развитии структурных и функциональных изменений головного мозга [2], проявляющихся когнитивной дисфункцией, проблема диагностики и лечения которой в современной неврологии занимает одно из ведущих мест [3].

В неврологии и нейропсихологии под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, необходимые для осуществления процессов рационального познания мира. К таким функциям относятся восприятие информации (гнозис), ее анализ и обработка (так называемые исполнительные функции), хранение информации (память) и передача информации (праксис и речь) [4].

В настоящем обзоре представлен анализ исследований когнитивной дисфункции у лиц с СД 1-го типа и клиническая оценка наличия данного осложнения в указанной группе пациентов.

СД и его осложнения могут спровоцировать возникновение преходящих или постоянных когнитивных изменений, которые являются результатом острых или хронических нарушений гомеостаза глюкозы крови [5]. Связь между СД и когнитивными функциями интересует научное сообщество еще с 1922 г. [6]. В 1950 г. был впервые предложен термин «диабетическая энцефалопатия», подразумевающий под собой когнитивные нарушения, осложняющие течение заболевания [7]. В работе E. Reske-Nielsen и соавт. были описаны характерные патологические изменения у пациента с СД, умершего от сосудистых осложнений: по утверждению авторов, при гистологическом исследовании головного мозга были обнаружены изменения, не характерные для какого-либо другого заболевания, таким образом, термин «диабетическая энцефалопатия» был оправдан [8]. В 2006 г. Mijnhout и соавт. предложили новый термин «диабет-ассоциированное снижение когнитивных функций» (ДАСКФ — «diabetes-associated cognitive decline»). По мнению авторов, термин не подразумевает конкретную патогенетическую причину, а описывает состояние от легких до умеренных когнитивных нарушений, в частности психомоторного замедления и снижения когнитивной гибкости, не связанное с другими причинами [9]. Однако до настоящего времени не существует четких критериев диагностики когнитивных нарушений, в связи с чем данная патология остается недооцененной и редко диагностируемой. На сегодняшний день существует целый ряд исследований, доказывающий, что СД действительно оказывает непосредственное влияние на изменения центральной нервной системы. Наиболее распространенные когнитивные нарушения, которые были выявлены у пациентов с СД 1-го типа, это замедление скорости обработки информации [10–13] и ухудшение психомоторной оперативности [10, 11, 14]. Помимо этого были отмечены и другие нарушения, такие как дефицит моторной скорости [11, 15–17], словарного запаса [14, 18–20], общего интеллекта [19, 21], внимания [13], памяти и исполнительных

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

функций [14, 21]. Влияние СД 1-го типа на когнитивную сферу взрослых [22] и детей [23, 24] было показано при метаанализах существующей литературы по данному вопросу.

В крупном метаанализе А. М. Brands и соавт. [22], включающем 33 исследования оценки когнитивных функций у взрослых с СД 1-го типа, были приведены доказательства гипотезы о связи когнитивных нарушений с изучаемым заболеванием. При сравнении пациентов с СД 1-го типа с группой контроля выявлены клинически значимые различия в состоянии когнитивных функций, в частности в скорости обработки информации, устойчивости внимания, психомоторной оперативности. Пациенты с СД 1-го типа также оказались менее способными гибко применять полученные знания в новой ситуации. В другом проспективном исследовании, где наблюдали пациентов с СД 1-го типа в возрасте 34 лет (на момент вступления в исследование) было продемонстрировано значимое снижение психомоторной оперативности в сравнении с группой контроля без СД, однако не было различий в отношении обучения, памяти и решения поставленных задач [11]. При этом такие осложнения, как пролиферативная ретинопатия и автономная нейропатия, были ассоциированы со снижением когнитивных функций.

Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о значимости ряда факторов, таких как длительность СД, вариабельность гликемии, развитие микрососудистых осложнений и влияние сопутствующих заболеваний, на состояние когнитивной сферы [22].

В исследовании, проведенном еще в 80-х годах, было показано, что подростки с ранним дебютом заболевания (в возрасте менее 6 лет) в 24% случаев демонстрировали клинически значимые нарушения в широком диапазоне когнитивных сфер, в сравнении с 6% пациентов с более поздним началом и 6% людей без диабета [25]. Возраст дебюта СД 1-го типа может также оказывать влияние на состояние когнитивных функций, в связи с наличием снижения исполнительных навыков, внимания и скорости обработки информации у лиц, диагноз которым был выставлен в возрасте младше 4 лет, в сравнении с пациентами, заболевание у которых диагностировали в возрасте старше 4 лет [21]. В метаанализе Gaudieri и соавт., охватывающем 19 исследований детей с СД 1-го типа, было показано, что дети, имеющие данную патологию, демонстрировали наличие когнитивной дисфункции, при этом снижение когнитивных функций было более выраженным среди детей, диагноз которым был поставлен в возрасте менее 7 лет, в сравнении с тем, кто имел более позднее начало [23].

В исследовании под названием «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT), проведенном Национальным институтом диабета, заболеваний системы пищеварения и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK), было показано, что пациенты с СД 1-го типа, имеющие уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) менее 7,4%, демонстрировали достоверно лучшие результаты скорости психомоторных процессов, чем пациенты с  $HbA_{1c}$  более 8,8% [26]. В одном из подисследований DCCT проанализировали когорту пациентов 13–19 лет (на момент вступления в исследование), в результате чего было показано, что тяжелая гипогликемия не была ассоциирована со снижением когнитивных функций, тогда как высокие значения  $HbA_{1c}$  ассоциировались со снижением психомоторной и умственно-оперативной сфер [27].

Точная причина развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1-го типа до сих пор остается не выясненной. Рассматривается влияние как гипергликемии, так и гипогликемии [28], вариабельности гликемии и выраженности сосудистых заболеваний. Безусловно, можно признать влияние как каждого этого фактора в отдельности, так и совокупности

этих состояний. При этом нельзя исключать и социальное положение больного, его возраст, наличие сопутствующей патологии и метод терапии основного заболевания [29].

СД 1-го типа чаще развивается в детском, подростковом или молодом возрасте и всегда требует заместительной терапии инсулином. Хроническая гипергликемия, связанная с недостаточным подбором дозы инсулина, является риском развития микрососудистых осложнений, таких как ретинопатия, нейропатия и нефропатия [30]. С другой стороны, интенсивная инсулинотерапия, направленная на достижение нормальных цифр гликемии, способствующих снижению развития и тяжести этих осложнений, приводит к увеличению частоты тяжелой гипогликемии [31]. В связи с чем продолжение исследований, уточняющих значимость метаболических нарушений, остается актуальным для изучения.

Золотым стандартом оценки когнитивных функций на сегодняшний день считается нейропсихологическое тестирование. Общеизвестно, что целью клинической нейропсихологии является содействие в диагностике патологии головного мозга, и нейропсихологические тесты успешны в этом [32]. Большинство таких тестов оценивают способность субъекта быстро реагировать на поставленные задачи, замедление такой реакции считается основным когнитивным дефицитом у пациентов с СД 1-го типа [33]. Однако необходимо быть осторожными при использовании данных тестов. Во-первых, нейропсихологическим тестированием должен заниматься врач, который имеет квалификацию по данному вопросу, иначе возникает вероятность ошибки правильной оценки той или иной когнитивной сферы, а также непосредственно ошибочный выбор тестов для проведения исследования. Во-вторых, на результаты тестов могут влиять определенные факторы, которые в других обстоятельствах в другой день были бы исключены, например, усталость пациента, личные переживания, что снижает объективность использования данной методики. В-третьих, тестирование является субъективным методом, который указывает на явные когнитивные нарушения, не выявляя доклинические формы патологического процесса. И наконец, методика не позволяет локализовать участок головного мозга, ответственный за снижение той или иной когнитивной функции.

Использование нейровизуализирующих методов диагностики головного мозга позволяет оценить структуру, а также характер и выраженность нарушения его функций. В настоящее время существует ряд техник, основанных на явлении магнитного резонанса, среди них магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС).

В исследовании американских ученых с помощью магнитно-резонансной морфометрии не было выявлено статистически значимых различий в объемах серого и белого вещества головного мозга между пациентами 7–17 лет с СД 1-го типа и группой контроля (куда были включены родные братья и сестры пациентов), однако при сравнении результатов пациентов с СД 1-го типа было выявлено, что тяжелая гипогликемия в анамнезе была ассоциирована с меньшим объемом серого вещества головного мозга в левой верхней височной области, а длительная гипергликемия — с уменьшением объема серого вещества головного мозга в правой клиновидной извилине и предклинье, с уменьшением объема белого вещества в правой задней теменной области и увеличением объема серого вещества в правой префронтальной области [34]. В рамках крупного исследования CASCADE была показана связь диабета с атрофией коры, а не подкорковых структур [35].

В исследовании Wessels и соавт. (2007) было выявлено снижение объема белого вещества головного мозга у пациентов с СД

1-го типа, которое было ассоциировано с низкой скоростью обработки информации и с более низкими показателями тестов на внимательность [13]. В ряде исследований была показана связь между возрастом дебюта, длительностью патологического процесса и наличием ретинопатии и структурными изменениями головного мозга, выявленными с помощью нейровизуализирующих методик [36, 37].

Прижизненная МРС позволяет неинвазивно количественно определять концентрации метаболитов клеток тканей.

В исследовании Mangia et al. с помощью метода МРС было показано снижение концентраций N-ацетиласпартата (NAA) и глутамата (Glu) в сером веществе затылочных долей у пациентов с СД 1-го типа [38].

Исследование с использованием методики МРС показало, что плохой контроль гликемии ассоциирован с биомаркерами глиоза и изменениями целостности нейронов, а также с высокой концентрацией глюкозы в клетках головного мозга у пациентов с СД 1-го типа и ретинопатией [39].

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что при СД 1-го типа хроническое воздействие высоких концентраций глюкозы и наличие микрососудистых заболеваний, в частности ретинопатии, являются основными причинами развития когнитивных нарушений [5]. При этом предварительные данные показывают, что данные нарушения возникают на ранних этапах заболевания и могут усугубляться с течением времени [40]. Таким образом, в настоящее время существует потребность в наличии диагностических критериев, используемых при проведении объективных методов исследования оценки когнитивных функций. ■

## Литература

- Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. // Сахарный диабет. 2015. № 1 S. С. 1–112.
- Brands A. M. A., Biessels G. J., de Haan E. H. F., Kappelle L. J., Kessels R. P. C. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance // *Diabetes Care*. 2005. V. 28, № 3. P. 726–735.
- Емелин А. Ю., Одинак М. М., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В., Киселев В. Н. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Т. 4, № 2 S. С. 51–55.
- Евтушенко С. К., Морозова Т. М., Шестова Е. П., Трибрат А. А., Морозова А. В. Нарушение когнитивных функций у детей: нейрофизиологическая оценка и коррекция // *Международный неврологический журнал*. 2010. № 1 (31). С. 64–70.
- McCrimmon R. J., Ryan Ch. M., Frie B. M. Diabetes and cognitive dysfunction. // Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60360-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60360-2/fulltext) Published online June 9, 2012.
- Miles W. R., Root H. F. Psychologic tests applied to diabetic patients // *Arch. Intern. Med.* 1922. V. 30. P. 767–777.
- De Jong R. N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1950. V. 111. P. 181–206.
- Reske-Nielsen E., Lundbaek K., Rafeisen Q. J. Pathological changes in the cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. I. Diabetic encephalopathy // *Diabetologia*. 1965. V. 1. P. 233–241.
- Mijnhout G. S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition // *Diabetologia*. 2006. V. 49. P. 1447–1448.
- Brands A. M., Kessels R. P., Hoogma R. P., Henselmans J. M., van der Beek Boter J. W., Kappelle L. J., de Haan E. H., Biessels G. J. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. 2006. V. 55. P. 1800–1806.
- Ryan C. M., Geckle M. O., Orchard T. J. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications // *Diabetologia*. 2003. V. 46. P. 940–948.
- Ryan C. M., Williams T. M., Finegold D. N., Orchard T. J. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications // *Diabetologia*. 1993. V. 36. P. 329–334.
- Wessels A. M., Rombouts S. A., Remijnse P. L., Boom Y., Scheltens P., Barkhof F., Heine R. J., Snoek F. J. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume // *Diabetologia*. 2007. V. 20. P. 1763–1769.
- Weinger K., Jacobson A. M., Musen G., Lyoo I. K., Ryan C. M., Jimerson D. C., Renshaw P. F. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter // *Diabetologia*. 2008. V. 51. P. 417–425.
- Hershey T., Bhargava N., Sadler M., White N. H., Craft S. Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed // *Diabetes Care*. 1999. V. 22. P. 1318–1324.
- Ryan C. M. Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors // *Diabetes Care*. 1988. V. 11. P. 86–93.
- Skenazy J. A., Bigler E. D. Neuropsychological findings in diabetes mellitus // *J. Clin. Psychol.* 1984. V. 40. P. 246–258.
- Hershey T., Craft S., Bhargava N., White N. H. Memory and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): effects of childhood onset and severe hypoglycemia // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1997. V. 3. P. 509–520.
- Northam E. A., Anderson P. J., Werther G. A., Warne G. L., Adler R. G., Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset // *Diabetes Care*. 1998. V. 21. P. 379–384.
- Schoenle E. J., Schoenle D., Molinari L., Largo R. H. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA (1 c), age at diagnosis and sex // *Diabetologia*. 2002. V. 45. P. 108–114.
- Northam E. A., Anderson P. J., Jacobs R., Hughes M., Warne G. L., Werther G. A. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset // *Diabetes Care*. 2001. V. 24. P. 1541–1546.
- Brands A. M. A., Biessels G. J., De Haan E. H. F., Kappelle L. J., Kessels R. P. C. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2005. V. 28. P. 726–735.
- Gaudieri P. A., Chen R., Greer T. F., Holmes C. S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: A meta-analysis // *Diabetes Care*. 2008. V. 31. P. 1892–1897.
- Blasetti A., Chiuri R. M., Tocco A. M. et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: A meta-analysis // *J. Child. Neurol.* 2011. V. 26. P. 1383–1391.
- Ryan C., Vega A., Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life // *Pediatrics*. 1985. V. 75. P. 921–927.
- Jacobson A. M., Musen G., Ryan C. M., Silvers N., Cleary P., Waberski B., Burwood A., Weinger K., Bayless M., Dahms W., Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356. P. 1842–1852.
- Musen G., Jacobson A. M., Ryan C. M. et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care*. 2008. V. 31. P. 1933–1938.
- Самойлова Ю. Г., Новоселова М. В., Костюнина А. К., Пирмагомедова Э. Д., Латыпова А. В. Предикторы развития энцефалопатии у пациентов с сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии*. 2013. № 5. С. 67–71.
- Kodl Cr. T., Seaquist E. R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus // *Endocrine Reviews*. 2008. V. 29, № 4. P. 494–511.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. V. 329. P. 977–986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial // *Diabetes*. 1997. V. 46. P. 271–286.
- Chaytor N., Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: A review of the literature on every day cognitive kills // *Neuropsychol. Rev.* 2003. V. 13. P. 181–197.
- Ryan C. M. Diabetes, aging, and cognitive decline // *Neurobiol. Aging*. 2005. V. 26 (suppl. 1). P. 21–25.
- Perantie D. C., Wu J., Koller J. M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2007. V. 30. P. 2331–2337.
- Schmidt R., Launer L. J., Nilsson L. G., Pajak A., Sans S., Berger K., Breteler M. M., de Ridder M., Dufouil C., Fuhrer R., Giampaoli S., Hofman A. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study // *Diabetes*. 2004. V. 53. P. 687–692.
- Wessels A. M., Simsek S., Remijnse P. L. et al. Voxel based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy // *Diabetologia*. 2006. V. 49. P. 2474–2480.
- Marzelli M. J., Mazaika P. K., Barnea-Goraly N. et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes // *Diabetes*. 2014. V. 63. P. 343–353.
- Mangia S., Kumar A. F., Moheet A. A. et al. Neurochemical profile of patients with type 1 diabetes measured by H-1-RS at 4 T // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2013. V. 33. P. 754–759.
- Mäkimattila S., Malmberg-Ceder K., Häkkinen A.-M. et al. Brain metabolic alterations in patients with type 1 diabetes-hyperglycemia induced injury // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004. V. 24. P. 1393–1399.
- Biessels G. J., Deary I. J., Ryan C. M. Cognition and diabetes: a life span perspective // *Lancet Neurol.* 2008. V. 7. P. 184–190.

# Особенности диагностического обследования и лечения хронического тонзиллита у пациентов на фоне ларингофарингеального рефлюкса

С. Я. Косяков, доктор медицинских наук, профессор  
И. Д. Лоранская, доктор медицинских наук, профессор  
И. Б. Анготоева, кандидат медицинских наук  
А. А. Мулдашева<sup>1</sup>

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

**Резюме.** В статье описываются результаты сравнительного исследования состояния небных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом на фоне ларингофарингеального рефлюкса, пациентов с хроническим тонзиллитом без ларингофарингеального рефлюкса и группы добровольцев с нормальным носовым дыханием, без жалоб со стороны небных миндалин и желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, ларингофарингеальный рефлюкс, небные миндалины, лечение тонзиллита, анкетирование, нормальное носовое дыхание.

**Abstract.** The article describes the results of a comparative study of the state of Palatine tonsils in patients with simple form of chronic tonsillitis on the background of laryngopharyngeal reflux, patients with chronic tonsillitis and no laryngopharyngeal reflux, and the group of volunteers without complaints of the tonsils and nasal breathing.

**Keywords:** chronic tonsillitis, laryngopharyngeal reflux, palatine tonsils, tonsillitis treatment, questionnaire, normal nasal breathing.

**Н**аучная и практическая актуальность вопросов, связанных с диагностикой и лечением хронического тонзиллита (ХТ), обусловлена высокой частотой встречаемости данной патологии среди взрослого населения [1–4]. Много вопросов возникает у практических врачей по консервативному лечению простой формы ХТ. Стоит ли промывать лакуны небных миндалин, когда казеозные пробки появляются вновь после длительного курса через несколько недель? Новым направлением в оториноларингологии является изучение влияния ларингофарингеального рефлюкса (ЛФР) на патологию ЛОР-органов. Установлено, что ЛФР оказывает влияние на гортань, вызывая клинику небактериального рефлюксного ларингита [5]. Опубликованы работы,

где выявлена корреляция между ЛФР и гипертрофией глоточной миндалины у детей [6]. Вероятно, ЛФР может оказывать негативное воздействие и на другие ЛОР-органы, в частности на небные миндалины.

Целью настоящего исследования было совершенствование диагностики и лечения простой формы хронического тонзиллита у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом.

## Материалы исследования

131 человек с жалобами со стороны глотки были включены в исследование и в зависимости от результатов опросника Индекс симптомов рефлюкса (ИСР) были распределены на две группы: 1-я группа — пациенты с хроническим тонзиллитом и ларингофарингеальным рефлюксом (ХТ и ЛФР) — 101 человек, 2-я группа — пациенты с хроническим тонзиллитом без ларингофарингеального рефлюкса (ХТ без ЛФР) — 30 чело-

век. Дополнительно была набрана 3-я группа — добровольцы без жалоб со стороны небных миндалин и без затруднения носового дыхания для сравнения результатов исследования (группа Д) — 30 человек.

Сравниваемые группы достоверно не различались по возрасту и полу, все они имели нормальное носовое дыхание.

## Методы и дизайн исследования

Обследование пациентов всех групп исследования происходило в 1-й день (Т0 период) и включало в себя: сбор жалоб и анамнеза; анкетирование по опроснику ИСР; стандартный ЛОР-осмотр (орофарингоскопия, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, эндоскопическая ларингоскопия); переднюю активную риноманометрию (ПАРМ); бактериальный посев с небных миндалин; исследование крови на антистрептолизин О (АСЛ-О), ревматоидный фак-

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

тор (РФ) и С-реактивный белок (СРБ); оценку качества жизни по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а для пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) — еще и консультацию гастроэнтеролога, проведение эзофагогастродуоденоскопии.

Для пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) обследование было продолжено на фоне медикаментозного лечения ЛФР, назначенного гастроэнтерологом через 1 месяц (период Т1), через 3 (период Т2) и через 6 месяцев (период Т3) от начала лечения. В периоды Т1 и Т2 проводились орофарингоскопия, анкетирование по опроснику ИСР, оценка степени выраженности симптомов по ВАШ. В период Т3, помимо орофарингоскопии, анкетирования по опроснику ИСР, оценки степени выраженности симптомов по ВАШ, производился бактериальный посев с небных миндалин.

## Результаты исследования

В ходе нашего исследования по результатам орофарингоскопии было установлено, что в 1-й группе (ХТ и ЛФР) при орофарингоскопии у 101 пациента были зафиксированы все признаки простой формы ХТ на период Т0 (в первый день): казеозные пробки, признаки Гизе, Зака, Преображенского. Однако цифровую оценку их изменения в динамике лечения было трудно фиксировать, поэтому мы учитывали изменение фарингоскопической картины только по признаку — казеозные пробки в небных миндалинах. На фоне лечения в период Т1 (через 1 месяц) казеозные пробки сохранялись у 52 пациентов, на период Т2 (через 3 месяца) — у 34, на период Т3 (через 6 месяцев) — у 5. Таким образом, на фоне медикаментозного лечения ларингофарингеального рефлюкса, назначенного гастроэнтерологом, в контрольных точках наблюдения у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) было отмечено уменьшение симптомов заболевания, а именно исчезновение пробок в небных миндалинах.

У всех пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) были обнаружены казеозные пробки в лакунах небных миндалин, при этом все больные отмечали слабость, субфебрильную температуру тела больше 1 месяца, «летучие боли» в коленных и локтевых суставах. У 4 пациентов недостаточность

митрального клапана. В анамнезе у 6 человек — паратонзиллярный абсцесс.

У 3-й группы (Д) при фарингоскопии изменений со стороны небных миндалин установлено не было.

При изучении результатов анкетирования по опроснику ИСР в период Т0 у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) определялись положительные (49 случаев — более 13 баллов) и сомнительные (52 случая — от 9 до 13 баллов) результаты, указывающие на наличие ЛФР, что в дальнейшем было подтверждено гастроэнтерологом. То есть все пациенты 1-й группы, кроме жалоб на казеозные пробки, предъявляли жалобы, характерные для ЛФР. В ходе лечения медиана показателя ИСР в период Т3 (через 6 месяцев), равная 2 {0; 12}, была статистически значительно меньше медианы показателя ИСР в период Т2 (через 3 месяца с начала лечения) 7 {0; 16} и медианы ИСР в период Т1 (через 1 месяц с начала лечения) 9 {0; 18} (различия статистически значимы,  $p < 0,05$  критерий Вилкоксона). У пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР), у которых в ходе лечения в контрольных точках при фарингоскопии выявляли пробки в небных миндалинах, наблюдались более высокие значения по анкете ИСР (критерий Манна–Уитни U Test; различия были статистически значимы,  $p < 0,05$ ).

У пациентов 2-й (ХТ без ЛФР) и 3-й (Д) групп результаты по опроснику ИСР не превышали 9 баллов, что подтверждало отсутствие ЛФР.

В результате анализа данных бактериального посева с небных миндалин в 3 группах исследования (146 пациентов) были обнаружены 23 различных микроорганизма, КОЕ/мл от  $10^1$  до  $10^8$ . Во всех группах исследования в целом в 40 случаях роста микрофлоры не выявлено. У пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) на этапе Т0 выявлялся разнообразный (15 штаммов) состав нормальной (непатогенная и условно-патогенная или их сочетание) микрофлоры небных миндалин в нормальной и превышающей норму концентрациях (норма до  $10^4$  КОЕ/мл) с преобладанием условно-патогенной микрофлоры. Патогенных микроорганизмов в 1-й группе выявлено не было ни в одном случае. В период Т3 (через 6 месяцев после гастроэнтерологиче-

ского лечения ЛФР) у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) в бактериальном посеве с небных миндалин определялась нормальная микрофлора небных миндалин, причем непатогенные и условно-патогенные микроорганизмы находились практически в равных соотношениях; в 2 раза уменьшился видовой состав условно-патогенных микроорганизмов — с 10 (период Т0) до 5 (период Т3); видовой состав непатогенной микрофлоры не менялся; в 3 раза уменьшилось число вариантов сочетания разных штаммов микроорганизмов — с 15 (период Т0) до 5; выявлено снижение КОЕ/мл — с  $10^3$ – $10^8$  (период Т0) до  $10^1$ – $10^6$ . У пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) в контрольных точках наблюдения не выявлялась патогенная микрофлора (*Streptococcus pyogenes*). У пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) в бактериальном посеве с небных миндалин видовой состав не отличался разнообразием микроорганизмов (5 различных штаммов). В большинстве случаев определялась патогенная микрофлора — *Streptococcus pyogenes*, причем изолированный рост, в допустимой и повышенной концентрациях (КОЕ/мл от  $10^2$  до  $10^7$ ); изолированный рост непатогенной микрофлоры не был установлен. В 3-й группе (Д) в бактериальном посеве с небных миндалин определялись 9 представителей нормальной микрофлоры небных миндалин (непатогенная и условно-патогенная флора или их сочетание). Рост патогенной микрофлоры (*Streptococcus pyogenes*) отсутствовал. Результаты бактериального посева с небных миндалин у пациентов 3-й группы (Д) (большая часть состава микроорганизмов и их концентрация) были сопоставимы с результатами бактериального посева с небных миндалин 1-й группы (ХТ и ЛФР) в период Т3.

При исследовании в крови АСЛ-О было установлено, что значения данного показателя в 1-й группе (ХТ и ЛФР) и 3-й группе (Д) были в пределах нормы, в то время как у пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) данный параметр в большинстве случаев (19 человек) превышал нормальное значение (норма до 200 ед/мл). Так, медиана показателя АСЛ-О во 2-й группе (ХТ без ЛФР) 207 {105; 1084} была статистически значимо больше медианы АСЛ-О 3-й группы (Д) 67,5 {34; 134} и медианы АСЛ-О

пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) 67,5 {5; 198} (различия были статистически значимы,  $p < 0,05$ , критерий Краскела–Уоллиса).

При исследовании иммунологического параметра крови РФ было установлено, что значения данного показателя в 1-й (ХТ и ЛФР) и 3-й группах (Д) были в пределах нормы, в то время как у пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) данный параметр в 7 случаях превышал нормальное значение (норма до 20 ед/мл). Так, медиана показателя РФ во 2-й группе (ХТ без ЛФР) 17 {9; 46} была статистически значимо больше медианы РФ 3-й группы (Д) 7 {3; 12} и медианы РФ пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) 4 {0,1; 13,1} (различия были статистически значимы,  $p < 0,05$ , критерий Краскела–Уоллиса).

При исследовании биохимического параметра острофазного воспаления крови СРБ было установлено, что значения данного показателя в 1-й (ХТ и ЛФР) и 3-й (Д) группах были в пределах нормы, в то время как у пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) данный параметр в 3 случаях превышал норму (норма до 5 мг/л). Медиана показателя СРБ во 2-й группе (ХТ без ЛФР) 1 {0,2; 6} была статистически значимо больше медиан СРБ 3-й группы (Д) 0,4 {0,1; 0,9} и медиан СРБ 1-й группы (ХТ и ЛФР) 0,715 {0,01; 4,9} (различия были статистически значимы,  $p < 0,05$ , критерий Краскела–Уоллиса).

Однако необходимо отметить, что у пациентов 2-й группы (ХТ и ЛФР) был превышен результат хотя бы одного из показателей: или АСЛ-О, или РФ, или СРБ. У пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) и 3-й группы (Д) эти параметры крови были в пределах референтных значений.

Степень выраженности симптомов заболевания по ВАШ у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) на период Т0 имела высокие значения: медиана 6 {3; 8}. В процессе гастроэнтерологического лечения ЛФР у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР) отмечалось статистически значимое уменьшение значения степени выраженности симптомов по ВАШ во всех контрольных точках наблюдения (в периоды Т1, Т2, Т3). Так, медиана ВАШ в 1-й группе (ХТ и ЛФР), в период Т1 равная 3 {1; 5}, была статистически значимо меньше медианы ВАШ в период Т0 6 {3; 8}.

Медиана ВАШ в период Т3 2 {0; 4} была статистически значимо меньше ВАШ в период Т1 3 {1; 5} (различия были статистически значимы,  $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона). Степень выраженности симптомов во 2-й группе (ХТ без ЛФР) имела самые высокие результаты: медиана 8 {7; 10}. Степень выраженности симптомов в 3-й группе (Д) по результатам исследования по ВАШ = 0.

При проверке предположения о влиянии *Streptococcus pyogenes* на высокие значения иммунологических параметров (АСЛ-О, РФ) и биохимического показателя острофазного воспаления (СРБ) крови у пациентов 2-й группы (ХТ без ЛФР) было статистически доказано, что наличие *Streptococcus pyogenes* влияет на параметр АСЛ-О (тест равенства медиан Краскела–Уоллиса, различия были достоверно значимыми,  $p < 0,05$ ). Статистической связи между высокими значениями РФ, СРБ в крови и *Streptococcus pyogenes* установлено не было (тест равенства медиан Краскела–Уоллиса, различия были достоверно не значимыми,  $p > 0,05$ ).

## Выводы

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов 1-й группы (ХТ и ЛФР), также как у пациентов 3-й группы (Д), изменений со стороны иммунологических (РФ, АСЛ-О) и биохимического (СРБ) параметров крови не выявлено, не выявлялась патологическая микрофлора в бактериальном посеве с небных миндалин. Было показано, что гастроэнтерологическое медикаментозное лечение ЛФР оказывало положительное влияние на клиническое течение простой формы ХТ на фоне ЛФР.

В ходе данного исследования выявлены особенности диагностического обследования пациентов при подозрении на ЛФР и простую форму ХТ, заключающиеся в необходимости проведения не только стандартного ЛОР-осмотра, ПАРМ, исследования крови на АСЛ-О, СРБ, РФ, бактериологического исследования микробиоты небных миндалин, но и анкетирования по опроснику ИСР, консультации гастроэнтеролога, проведения эзогастроуденоскопии. Доказано, что лечение, назначенное гастроэнтерологом пациентам с ХТ и подтвержденным

ЛФР, улучшает состояние небных миндалин, что подтверждено результатами орофарингоскопии, бактериального посева с небных миндалин, анкетирования по опроснику ИСР, результатами оценки степени выраженности симптомов заболевания по ВАШ.

Проведя это исследование, мы полагаем, что простая форма хронического тонзиллита может быть результатом воздействия ларингофарингеального рефлюкса на небные миндалины, а не результатом инфекционно-воспалительного процесса. В связи с полученными новыми данными возникает необходимость в дальнейших исследованиях. ■

## Литература

1. Гаращенко Т. И., Богомилский М. Р. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей: Методические рекомендации. М.: РГМУ, 1999. 28 с.
2. Гофман В. Р., Соловьев А. В., Минько Ю. В. Изменение общей иммунологической реактивности у больных хроническим тонзиллитом / Тез. докл. науч. конф. «Роль очаговой инфекции в патологии внутренних органов». Л., 1984. С. 29–30.
3. Здравоохранение Российской Федерации. М.: Медицина, 2002.
4. Хмельницкая Н. М., Власова В. В., Косенко В. А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом // Вестник оториноларингологии. 2000. № 4. С. 33–39.
5. Pham V., Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux. Emphasis on Diagnostic and Therapeutic Considerations. The University of Texas Medical Branch Department of Otolaryngology, 2009. Available at: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Laryng-reflux-090825/laryng-reflux-slides-090825.pdf> Accessed June 1, 2015.
6. Gokhan Tumgor, Rasit Midilli, Hasan Ali Yuksekaya, Murat Cakir, Funda Ozgenc, Rasit Vural Yagci Ege. Larengopharengeal reflux in patients with severe adeno-tonsil hyperplasia//University Medical Faculty, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 190 Street No. 4, Apt 7, Turkey: October 28, 2005.
7. Belafsky P. C., Postma G. N., Koufman J. A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)//Laryngoscope. 2001. Vol. 111. P. 1313–1317.

# Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции

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

**А. А. Вялкова**, доктор медицинских наук, профессор

**ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург**

**Резюме.** Оценена эффективность медикаментозной реабилитации подростков, перенесших рецидив ренальной инфекции у детей с тубулоинтерстициальным поражением почек (ТИПП). Проведенная оценка эффективности медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших обострение ренальной инфекции, обосновывает возможность ее использования на ранних стадиях ТИПП у детей подросткового возраста.

**Ключевые слова:** тубулоинтерстициальное поражение почек, ренальная инфекция, реабилитация, рефлюкс-нефропатия, фитопрепараты.

**Abstract.** The effectiveness of medical rehabilitation of teenagers who have had a relapse of urinary tract infection (UTI) in children with tubulointerstitial affection (TIA) was evaluated. The evaluation of effectiveness of medical rehabilitation of patients who have had relapse of UTI justifies possibility of its use at early stages of TIA in teenagers.

**Keywords:** tubulointerstitial damage, renal infections, rehabilitation, reflux nephropathy, phytoodrugs.

**Т**убулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием хронической болезни почек [1].

Сведения, полученные в ходе проведенных многочисленных научных исследований как в нашей стране, так и за рубежом, доказывают, что ТИПП определяет тяжесть течения хронического повреждения почки с неуклонным снижением способности к выполнению возложенных на нее функций, то есть прогрессированию болезни с формированием хронической болезни почек (ХБП), исходом в терминальную почечную недостаточность [2–4].

К факторам инициации и прогрессирования ТИПП относят в том числе ренальную инфекцию [5].

Факторами риска развития ТИПП при хроническом пиелонефрите являются: III–V степени почечно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), двусторонний ПМР, интратеренальный рефлюкс, сочетание с обструкцией, частые рецидивы ренальной инфекции, поздняя диагностика, невыполнение назначений врача, генетические факторы (DD-фенотип гена АКФ) [6, 7].

Установлена зависимость формирования ТИПП от ПМР: чем меньше степень ПМР, тем большее значение имеет ренальная инфекция в формировании ТИПП [8]. Р.А. Жетищев, проводя прижизненные морфологические исследования ткани почек больных с рефлюкс-нефропатией (РН), установил, что у 15% обследованных детей с хроническим пиелонефритом на фоне ПМР развивается ТИПП, у 10% больных формирование хронического пиелонефрита произошло на фоне дисплазии почечной паренхимы [9].

Повреждение почечной паренхимы наиболее часто отмечается при инфицировании интратеренального рефлюкса [10, 11]. Ренальная инфекция является одним из основных факторов, приводящих к инфильтрации почечного интерстиция воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [12].

Большое значение в прогрессировании ТИПП отводят таким патогенным потенциалам микроорганизмов, как биоцины, адгезины, инвазины, импедины, экзотоксины, метаболические особенности микробной клетки. Эти свойства бактерий способствуют формированию антибиотикорезистентности и других факторов агрессии и защиты микроорганизмов, приводящих к постоянно рецидивирующему течению микробно-воспалительного поражения тубулоинтерстициальной ткани почек с исходом в интерстициальный фиброз [12]. С.С. Пауновой установлено, что у детей с часто рецидивирующим течением пиелонефрита увеличивается продукция медиаторов воспаления с развитием нефросклероза [13–15]. Этот факт способствует развитию более выраженных как морфологических, так и функциональных тубулоинтерстициальных изменений почек [16, 17]. Каждое последующее обострение ренальной инфекции расширяет зону ТИПП, способствуя процессам фиброгенеза [18].

Изучение вопросов медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших ренальную инфекцию, является перспективным направлением нефрологии детского возраста [19].

## Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было оценить эффективность медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших рецидив ренальной инфекции.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 40 детей в возрасте от 15 до 18 лет с РН (n = 40) на разных стадиях ТИПП (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- возраст пациентов от 15 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированного диагноза РН по международным критериям.

Критерии исключения больных из исследования:

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

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения согласно классификации J. M. Smellie [20]:

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

Таблица 1

## Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

| Исследуемый признак          | Больные РН, n = 40 |      |
|------------------------------|--------------------|------|
|                              | N                  | %    |
| <b>Возраст</b>               |                    |      |
| 15–18 лет                    | 40                 | 100  |
| <b>Пол</b>                   |                    |      |
| Мальчики                     | 19                 | 47,5 |
| Девочки                      | 21                 | 52,5 |
| <b>Давность болезни</b>      |                    |      |
| 4–6 лет                      | 8                  | 20   |
| Более 6 лет                  | 32                 | 80   |
| <b>Соотношение</b>           |                    |      |
| Мальчики/девочки             | 1:1,1              |      |
| Средний возраст, лет (M ± m) | 16,4 ± 0,67        |      |

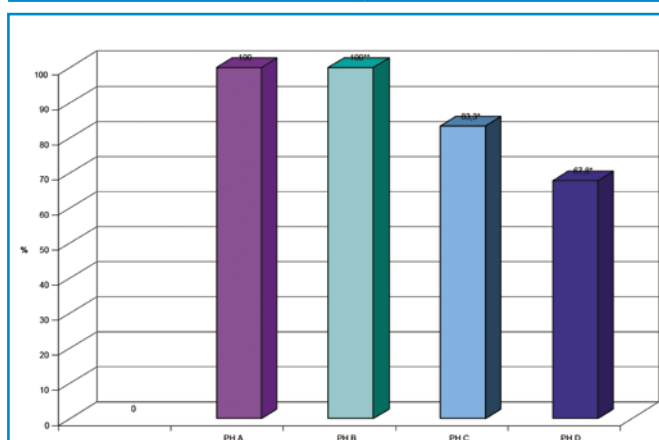
Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p > 0,05$ .

Рис. 1. Частота ренальной инфекции у детей с ТИП II

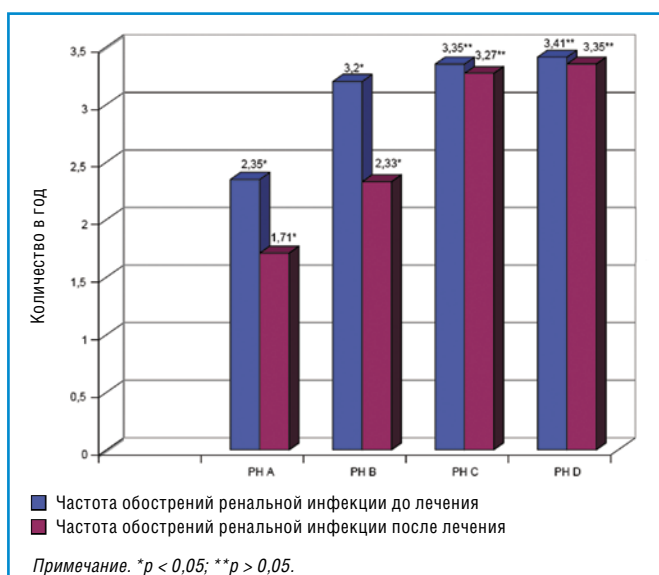
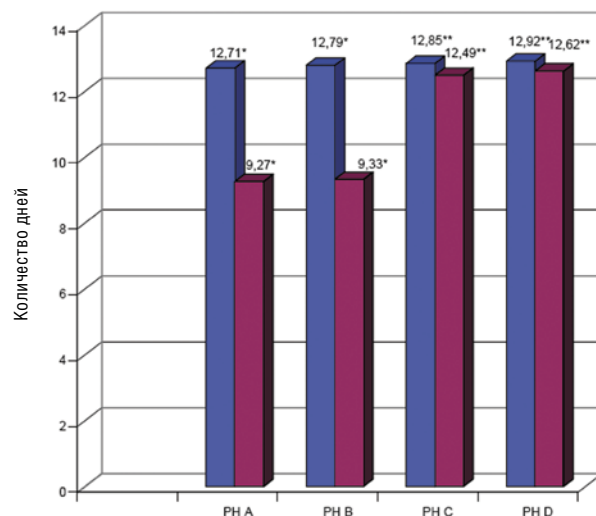
Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p > 0,05$ .

Рис. 2. Частота обострений ренальной инфекции до и после медикаментозной реабилитации пациентов с РН



■ Длительность обострений ренальной инфекции до лечения  
 ■ Длительность обострений ренальной инфекции после лечения

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p > 0,05$ .

Рис. 3. Длительность обострений ренальной инфекции до и после медикаментозной реабилитации пациентов с РН

Клинико-параclinical обследование детей проводилось в ГАУЗ ГКБ № 6 г. Оренбурга.

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

Всем детям проведены специальные микробиологические исследования мочи, включающие определение степени бактериурии секторным посевом на кровяной агар и среду Эндо. Видовую идентификацию выделенной урофлоры осуществляли общепринятыми методами. У изолированных штаммов микроорганизмов определяли чувствительность к антимикробным препаратам.

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

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при  $p < 0,05$ . Оценка эффективности медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших рецидив ренальной инфекции, проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (CAP).

## Результаты исследования

Нами установлены различия частоты обострений ренальной инфекции в зависимости от степени ТИП II у детей с РН. По мере прогрессирования ТИП II у детей с РН установлено снижение частоты обострений ренальной инфекции (рис. 1). Так, у больных с начальными проявлениями ТИП II (PHA и PHB) ренальная инфекция диагностировалась в 100% случаев, у детей с PHC в 83,3%, а с PHD в 67,8% случаев.

При изучении особенностей этиологического фактора ренальной инфекции у больных с РН выявлено, что высеив микрофлоры в анамнезе отмечен в 100% случаев ( $n = 40$ ), из них *E. coli* изолирована у 80% больных ( $n = 32$ ), *Klebsiella oxytoca* — у 15% ( $n = 6$ ), *Staphylococcus aureus* — у 2,5% ( $n = 1$ ), *Streptococcus haemolyticus* — у 2,5% ( $n = 1$ ). Достоверных отличий этиологической структуры ренальной инфекции в зависимости от стадии ТИП II нами не выявлено ( $p > 0,001$ ).

Таблица 2

## Частота и длительность обострений ренальной инфекции у пациентов с РН до и после проведения медикаментозной реабилитации

| Показатели                                                             | Степень тяжести РН            |                               |                               |                               |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                                        | Степень А,<br>n = 10<br>M ± m | Степень В,<br>n = 10<br>M ± m | Степень С,<br>n = 10<br>M ± m | Степень D,<br>n = 10<br>M ± m |
| Частота обострений ренальной инфекции до лечения (количество в год)    | 2,35 ± 0,2*                   | 3,2 ± 0,26*                   | 3,35 ± 0,22**                 | 3,41 ± 0,38**                 |
| Частота обострений ренальной инфекции после лечения (количество в год) | 1,71 ± 0,55*                  | 2,33 ± 0,24*                  | 3,27 ± 0,29**                 | 3,35 ± 0,44**                 |
| Длительность обострений ренальной инфекции до лечения (дней)           | 12,71 ± 2,69*                 | 12,79 ± 2,26*                 | 12,85 ± 3,01**                | 12,92 ± 2,74**                |
| Длительность обострений ренальной инфекции после лечения (дней)        | 9,27 ± 1,96*                  | 9,33 ± 1,27*                  | 12,49 ± 2,92**                | 12,62 ± 2,67**                |

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

Проведена оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков, перенесших рецидив ренальной инфекции, на разных стадиях ТИПП.

Медикаментозная реабилитация проводилась после купирования обострения ренальной инфекции, включала в себя последовательное использование антибактериальных препаратов, уросептиков, фитопрепарата Фитолизин в стандартных возрастных дозировках в дозе 1 чайная ложка пасты, растворенная в 1/2 стакана теплой сладкой воды, 3 раза в день 4 недели. Клиническими критериями эффективности противорецидивной терапии у больных с РН на разных стадиях прогрессирования ТИПП были приняты: частота обострений ренальной инфекции и их длительность.

Определение показателей, заявленных как критерии эффективности, проводилось нами в динамике 1 года.

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

Проведя анализ длительности обострений ренальной инфекции после получения противорецидивной терапии антибиотиками, уросептиками и Фитолизином в течение одного года, установлено снижение длительности обострений ренальной инфекции у пациентов начальных стадий РН: РН А до  $9,27 \pm 1,96$ , РН В до  $9,33 \pm 1,27$  дня ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Нами не установлено достоверных различий показателей длительности обострений ренальной инфекции у пациентов с РН С  $12,49 \pm 2,92$  и РН D  $12,62 \pm 2,67$  дня ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Эффективность медикаментозной реабилитации пациентов подросткового возраста, перенесших рецидив ренальной инфекции, подтверждена одним из методов клинической эпидемиологии — снижением абсолютного риска на 27%.

## Обсуждение

По мере прогрессирования ТИПП происходит постадийное снижение частоты бактериального воспаления тубулоинтерстициальной ткани почек, что доказывает превалирование процесса фиброгенеза над процессом бактериального воспаления по мере прогрессирования ТИПП у детей с РН.

Основными показателями эффективности медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших атаку ренальной инфекции, явилось снижение на 27% ( $p < 0,05$ ) частоты и длительности ее обострений у подростков на начальных стадиях ТИПП (РН А, РН В).

Таким образом, медикаментозная реабилитация пациентов подросткового возраста, перенесших рецидив ренальной инфекции, эффективна лишь у пациентов на ранних (РН А и РН В) стадиях ТИПП, что подтверждается снижением количества и длительности ее атак.

Проведенная оценка эффективности медикаментозной реабилитации пациентов, перенесших обострение ренальной инфекции, обос-

новывает возможность ее использования на ранних стадиях ТИПП у детей подросткового возраста. ■

## Литература

1. Вялкова А.А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
2. Вялкова А.А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии // Педиатрия. 2008. № 3. С. 129–131.
3. Шишкин А.Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 25–28.
4. Lorz C., Justo P., Subira D. et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress // J Am Soc Nephrol. 2004. V. 15 (2). P. 380–389.
5. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
6. Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии. М.: МИА, 2006. С. 516–519.
7. Silva J.M., Diniz J.S., Lima E.M. et al. Independent risk factors for renal damage in series of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis // Nephrology (Carlton). 2009. Vol. 14 (2). P. 198–204.
8. Chertin B., Natsheh A., Fridmans A. et al. Renal scarring and urinary tract infection after endoscopic correction of vesicoureteral reflux // J. Urol. 2009. Vol. 182 (4). P. 1706–1707.
9. Жетищев Р.А., Мамбетова А.М. Диспластические фенотипы у больных с врожденными аномалиями органов мочевой системы / Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине, посвя. 85-летию академика РАМН В.А. Таболина. Москва, 16–18 июня. 2011. С. 81.
10. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей // Российский педиатрический журнал. 2003. № 2. С. 42–47.
11. Hagerty J., Maizels M., Kirsch A. et al. Treatment of occult reflux lowers the incidence rate of pediatric febrile urinary tract infection // J. Urol. 2008. Vol. 72 (1). P. 72–78.
12. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и ранней диагностике микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 21–31.
13. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б. Интерлейкины и фактор некроза опухоли у детей с рефлюкс-нефропатией // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2, № 1. С. 267–268.
14. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б., Ревенкова Л.А., Гольцова Н.Л. Цитокины в формировании рефлюкс-нефропатии у детей // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 3. С. 207–211.
15. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Ольхова Е.Б., Цукерман Л.И., Хворостов И.Н. Факторы роста при рефлюкс-нефропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 2. С. 85.
16. Baciulis Vytas, Pauzaite Egle, Juskevicius Kasimieras. Renal scintigraphic changes in children with recurrent or chronic pyelonephritis / The 34 th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology. Helsinki, Finland. 2000. P. 154.
17. Moghazi S., Jones E., Schroepfle J. et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 1515–1520.
18. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатии / В кн.: Детская нефрология. Руководство для врачей. М.С. Игнатова (ред.). 3-е издание. М.: МИА. 2011. С. 502–511.
19. Захарова И.Н. Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001. 39 с.
20. Smellie J., Normand C. Bacteriuria, reflux and renal scarring // Arch Dis Child. 1975. V. 50. P. 581–583.



# УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



Реклама

**9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ  
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

\*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

**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) |
|-------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|------------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ</b> |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 1                                         | Детская кардиология            | Детские кардиологи, кардиологи  | ОУ-серт      | 05.09–01.10                  | 15               | 1                       |
| 2                                         | Детская кардиология            | Педиатры, кардиологи            | ПП           | 05.09–24.12                  | 2                | 4                       |
| 3                                         | Ревматология                   | Педиатры, ревматологи           | ПП           | 05.09–24.12                  | 2                | 4                       |
| 4                                         | Ревматология детского возраста | Детские кардиологи. Ревматологи | ОУ-серт      | 12.09–08.10                  | 10               | 1                       |
| 5                                         | Аритмология детского возраста  | Детские кардиологи, кардиологи  | ТУ           | 07.10–19.11                  | 6                | 0,5                     |
| 6                                         | Детская кардиология            | Детские кардиологи, кардиологи  | ОУ-серт      | 21.11–17.12                  | 12               | 1                       |
| <b>ПЕДИАТРИЯ</b>                          |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 7                                         | Актуальные вопросы педиатрии   | Педиатры                        | ОУ-серт      | 15.09–15.12<br>(прерывистый) | 35               | 1                       |
| <b>НЕФРОЛОГИЯ</b>                         |                                |                                 |              |                              |                  |                         |
| 8                                         | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 05.09–01.10                  | 12               | 1                       |
| 9                                         | Нефрология                     | Педиатры                        | ПП           | 05.09–24.12                  | 3                | 4                       |
| 10                                        | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 10.10–05.11                  | 12               | 1                       |
| 11                                        | Нефрология детского возраста   | Нефрологи                       | ОУ-серт      | 14.11–10.12                  | 12               | 1                       |

Примечание. \* ПП — профессиональной переподготовки (свыше 500 часов); ОУ — общего усовершенствования (свыше 100 часов); ТУ — тематического усовершенствования (72–100 часов).

The image shows a tablet displaying the cover of the 'Medical Journal' (Лечащий Врач), issue No. 9, 2015. The cover is divided into two main sections. The left section, titled 'Синдром' (Syndrome), features a blue background with a kidney illustration and the text 'УРОНЕФРОЛОГИЯ' (Urology). The right section, titled 'Коллективизм' (Collectivism), features a photo of two children holding a large rainbow umbrella and the text 'ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ' (Pediatrics. Neonatology). The tablet is placed on a desk with a stethoscope, a keyboard, and a pair of glasses visible in the background.



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

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



**Medical Journal**  
**Лечащий Врач**  
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых РАК

## ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение           | <p style="text-align: center;">ООО «Издательство «Открытые системы»<br/>ИНН 9715004017<br/>(получатель платежа)<br/>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br/>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br/>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br/>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 06<br/>(наименование платежа)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Кассир              | <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <p style="text-align: right;">(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.<br/>Итого _____ руб. _____ коп.                      «_____» _____ 20____ г.</p> <p style="text-align: center;">С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,<br/>ознакомлен и согласен<br/><b>Подпись плательщика</b> _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Квитанция<br>Кассир | <p style="text-align: right;"><i>Форма № ПД-4</i></p> <p style="text-align: center;">ООО «Издательство «Открытые системы»<br/>ИНН 9715004017<br/>(получатель платежа)<br/>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br/>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br/>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br/>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 06<br/>(наименование платежа)</p> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <p style="text-align: right;">(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.<br/>Итого _____ руб. _____ коп.                      «_____» _____ 20____ г.</p> <p style="text-align: center;">С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,<br/>ознакомлен и согласен<br/><b>Подпись плательщика</b> _____</p> |

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.

моноклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, трансмануэ и целлюлозы фосфаты в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение податры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: П N015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией, о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

# Все дети болеют!



## ИЗОПРИНОЗИН



**БЕРЕЖНОЕ\* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ**  
**без лишней медикаментозной нагрузки\*\***

500 мг. Ограниченная группа: иммуностимулирующее средство. Код АТХ: J05AK05. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ, инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов; генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, трансмануэ и целлюлозы фосфаты в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение податры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: П N015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией, о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

TEVA

Мы делаем  
здоровье  
доступным  
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева Россия», 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru | инозин пробиотик, таблетки 500 мг. Возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией. Разрешен с 3 лет (масса тела от 15-20 кг). (1)  
 \*Инозин пробиотик — малотоксическое вещество, не влияющее на функции здоровых клеток, с хорошей переносимостью (4). \*Изопринозин обладает специфическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью (1), способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, тем самым снижая потребность в дальнейшем использовании симптоматических ЛС (2), уменьшает применение антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов — на 78,3% (3); Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин; \*Осидак Л.В., Образцова Е.В. — Лечащий врач. — 10, 2012;  
 \*Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., и др. — Справочник поликлинического врача. — №9. — 2010; \*Булгакова В.А., Лечащий врач, 08/2012

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-0020024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00209-DOK-PHARM-29032018

Реклама